

# Tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina

## *Treatment of dyslipidemia with pitavastatin*

Dr. Facundo Tornelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico especialista en medicina interna, especialista en nutrición y diabetes. Lipidólogo. Hospital Parmenio T. Piñero; Sociedad Argentina de Diabetes; Sociedad Argentina de Nutrición; Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La pitavastatina es en la actualidad la estatina más reciente que se adiciona al arsenal terapéutico hipolipemiante, desarrollada en Japón en 2003 y tras su aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los EE.UU. en agosto del año 2009, por las compañías farmacéuticas Eli Lilly y Kowa.

### ¿CUÁL ES LA EFICACIA LIPÍDICA DE LA PITAVASTATINA?

El empleo de las estatinas con el foco en reducción de los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y el posterior impacto en el descenso de los eventos cardiovasculares, constituye una de las evidencias más robustas en la actualidad de la medicina preventiva cardiovascular.

El impacto lipídico de este grupo farmacológico dependerá de su estructura y, en gran parte, de la dosis de estatina a utilizar, dentro de estos factores.

La pitavastatina es moderadamente lipofílica, cuenta en su estructura con un grupo de tipo fluoropentil lateral, el cual la hace menos afín a la fagocitosis por parte del hepatocito, y le brinda a la molécula una vida media más prolongada de alrededor de 12 h aproximadamente. Esto resulta una ventaja para su posología en cuanto a su biodisponibilidad, con una mayor absorción sin ingesta grasa y una vía de eliminación por materia fecal, a través de los ácidos biliares.

Cuando hablamos de potencia, encontramos a aquellas que consiguen descensos significativos de LDLc con la dosis inicial refiriendo esto a su definición, dentro de las cuales encontramos

atorvastatina 40/80 mg/día y rosuvastatina 20/40 mg/día.

La pitavastatina 2/4 mg se encuentra dentro de las estatinas de potencia intermedia, que alcanza entre un 41.2 a 50% de reducción de LDLc, y equipara a la atorvastatina 40 mg y a la rosuvastatina 10 mg, respectivamente.

Aunque inicialmente tanto la eficacia en cuanto a reducción de LDLc y seguridad de la molécula fue estudiada en población asiática, se han realizado hasta la actualidad más de 40 ensayos clínicos, que involucraron más de 5000 pacientes, promediando en ello, una modificación por demás favorable del perfil lipídico en relación con la dosis como, por ejemplo:

- 1 mg logró el 34% de reducción de LDLc, 2 mg 42 %, 4 mg 47.6% en la reducción de LDLc, lo cual establece, en más de un 75% de los casos, objetivos terapéuticos deseados.

### ¿QUÉ DIFERENCIAS HAY ENTRE LA PITAVASTATINA Y EL RESTO DE LAS ESTATINAS EN RELACIÓN CON LA INCIDENCIA DE DIABETES Y EL PERFIL GLUCÉMICO?

Si bien nos propusimos como objetivo el descenso de LDLc tanto en prevención primaria como secundaria con el empleo de las estatinas, existen determinadas circunstancias clínico metabólicas a la hora de la elección de este grupo farmacológico.

Estudios *in vitro* han demostrado que, si bien las estatinas producen un efecto directo sobre las

células beta pancreáticas y la recaptación de glucosa por las células del músculo esquelético, este es diferente según el tipo de estatina.

En el año 2008 se publicó en el estudio JUPITER con uso de rosuvastatina vs. placebo, una alta tasa de nuevos casos de diabetes mellitus (DMT), luego de 1.9 años de media de seguimiento, específicamente dicho aumento fue de un 26%.

Un subanálisis posterior mostró que dicho porcentual tenía mayor vínculo con las mujeres, comparado con los hombres, y que en un 46% del estudio, los pacientes padecían síndrome metabólico. Es por ello que, a la hora de elección del fármaco, debemos tener en cuenta estos factores que predispondrían, en principio, a nuevos casos de DMT, en los pacientes de sexo femenino, o bien con 1 o 2 componentes del síndrome metabólico.

En contrapartida, surgieron *a posteriori* estudios que mostraban beneficio o impacto neutro con respecto al perfil glucídico como en el estudio WOSCOPS, que utilizaba pravastatina en pacientes con dislipidemia en prevención primaria, en el cual se detectó una reducción del riesgo de DMT del casi 30%.

Fue entonces que la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en el año 2012, promulgan la asociación de estatinas y su impacto glucémico, lo cual genera aumento de la HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glucosilada), alteración de la GPA (glucemia plasmática en ayunas) y un potencial diabetogénico que origina (NODM -New-Onset-Diabetes Mellitus).

En general, se habla de un riesgo aumentado de NODM con uso de estatinas de entre un 10-12%, y dicho riesgo es ligeramente mayor con la terapia con estatinas de alta intensidad vs. de intensidad intermedia o baja.

Sin embargo, debido a los datos limitados que comparan directamente diferentes estatinas entre sí, este “potencial diabetogénico” sigue siendo controvertido

En 2022 se realizó un estudio de cohorte con el fin de evaluar dicho potencial y en función de la comparativa de distintas estatinas, utilizando análisis de regresión de Cox para examinar el

cociente de riesgos instantáneos (HR) de NODM después del macheo por puntaje de propensión (PSM) y un posterior metanálisis con recopilación de datos de las historias clínicas electrónicas de diez hospitales japoneses con un n = 14 605 368 pacientes y cuyo criterio de selección abarcó a pacientes que iniciaron terapia ya sea con pitavastatina, atorvastatina o rosuvastatina durante  $\geq 180$  días sin antecedentes de diabetes o niveles basales de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5.7\%$ .

Los resultados evidenciaron que la pitavastatina mostró un riesgo significativamente menor de NODM en con atorvastatina y rosuvastatina (HR 0.72; IC del 95% 0.59-0.87).

En el subanálisis, la pitavastatina se asoció con un menor riesgo de NODM que atorvastatina o rosuvastatina (HR 0.69; IC 0.54-0.88 y HR 0.74; IC 0.55-0.99, respectivamente), con un riesgo consistentemente bajo de NODM en los pacientes que iniciaron tratamiento con pitavastatina vs. los pacientes de la rama atorvastatina + rosuvastatina de intensidad baja a moderada.

Por último, en el subanálisis sobre un subgrupo de población diabética del estudio LIVES se observó un descenso moderado pero significativo del porcentaje de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes diabéticos tratados con pitavastatina.

El tratamiento con pitavastatina no se asoció con alteraciones en la glucemia en ayunas, ni tampoco en la HbA<sub>1c</sub> o en los nuevos casos de diabetes. Además, este efecto neutro/beneficioso de pitavastatina sobre el metabolismo glucídico podría además mantenerse a largo plazo.

Cabe destacar que la evidencia de la pitavastatina frente a NODM hizo que en la ficha técnica de pitavastatina se muestre la siguiente frase: “no hay ningún indicio confirmado de riesgo de diabetes con pitavastatina en los estudios de farmacovigilancia poscomercialización o en los estudios prospectivo”.

En consecuencia, podemos sugerir que la pitavastatina tiene una influencia positiva en el metabolismo de la glucosa, en comparación con otras estatinas.

## ¿CUÁL ES EL IMPACTO EN MIOPATÍAS DE LA PITAVASTATINA EN RELACIÓN CON OTRAS?

Es conocida la relación entre el empleo de las estatinas y una “probable afectación del músculo esquelético”, suele aproximarse al 7% de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con estatinas.

En el desglose de ello, los síntomas musculares son una de las manifestaciones claves por parte de los pacientes para que los clasifiquemos como “intolerantes a las estatinas”.

Las mialgias y la debilidad muscular son de las expresiones más frecuentes por parte de los pacientes. Al mencionarlo como dolor o ardor en uno o más grupos musculares, estas tienen algunas características en su presentación que ayuda a distinguirlos de otras etiologías.

Existe evidencia que las estatinas disminuyen los niveles plasmáticos de la coenzima Q-10 (CoQ-10), dado por la inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa de (HMG CoA reductasa).

Esta enzima es clave en la síntesis del mevalonato, compuesto intermediario en la producción del colesterol y que, además, interviene en la síntesis de la CoQ-10, un componente de la cadena mitocondrial.

Lampert *et al.* evaluaron concentración de CoQ-10 en la musculatura esquelética de 18 pacientes que recibían una estatina y que, además, manifestaban sintomatología muscular o aumento de la CPK.

El resultado de ello fue el hallazgo de estructura muscular normal en 14 pacientes, disfunción mitocondrial en 2 y cambios miopáticos en otros 2; *vs.* grupo control. Había, asimismo, una diferencia en la concentración de CoQ-10 en los músculos de estos pacientes en más de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de lo normal en 3 pacientes y en más de una DE en 7, aunque esa diferencia no fue significativa.

Los autores concluyeron que existe la posibilidad de que la miopatía asociada con las estatinas sea el resultado de una disminución de la concentración de CoQ-10 muscular, sin evidencia histoquímica

o bioquímica y que posiblemente, pero sin prueba definitiva, tales pacientes deben recibir un suplemento de CoQ-10 para aumentar sus niveles.

Al retomar el estudio LIVES, anteriormente mencionado, con 104 semanas de seguimiento con pitavastatina, se confirmó que el porcentaje de afectación muscular no superó el 2% y el incremento de CPK fue del 2.4%.

Es por ello que la pitavastatina podría ser segura a la hora de una menor respuesta de efectos musculares, más allá del efecto nocebo definidos como síntomas negativos percibidos/experimentados por el paciente al anticipar que un tratamiento podría ser perjudicial.

## ¿EN QUÉ ESCENARIO CLÍNICO SE BENEFICIARÍA EL PACIENTE CON EL USO DE PITAVASTATINA?

Dentro de un escenario beneficioso para el empleo con pitavastatina encontramos a:

- Pacientes con alteración en la función renal o bien enfermedad renal crónica: las recomendaciones y las guías recalcan, a la hora del empleo de estatinas en prevención primaria como secundaria, el uso de aquellas estatinas de eliminación hepática como es el caso de pitavastatina.

Esta no requiere ajuste renal de dosis, si bien no se recomienda el empleo de la dosis de 4 mg en pacientes con TFG menor a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Además, existen datos que sugieren que la pitavastatina podría ser especialmente beneficiosa en esta población. Así, en un subestudio del LIVES en el que se analizaron a cerca de 1000 pacientes con un filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el que se observó un aumento significativo de 5.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en la tasa de filtrado glomerular tras 104 semanas de tratamiento.

En un estudio de combinación funcional con respecto al impacto en el riesgo cardiovascular, la asociación de ezetimibe con pitavastatina produjo una reducción significativa de la proteinuria incremental *vs.* la terapia únicamente con pitavastatina. Estos datos están en consonancia con los resultados del estudio SHARP, en el

que se empleó simvastatina + ezetimibe con un impacto positivo en la reducción de proteinuria en insuficiencia renal.

Por otra parte, la pitavastatina reduce significativamente la forma hepática de la proteína ligadora de ácidos grasos en orina, lo que podría asociarse con un menor daño túbulo-intersticial en pacientes con enfermedad renal.

- Paciente adulto mayor o paciente con polifarmacia: es conocida la relación directa entre la polifarmacia y los probables efectos indeseables farmacológicos conjuntos, fundamentalmente por el compartir pasos enzimáticos, como ser la vía CYP3A4, puesto que numerosas drogas se metabolizan o comparten esta vía, como es el caso de otras estatinas como atorvastatina y simvastatina, sumado a anticoagulantes orales, antibióticos e inmunomoduladores.

En cambio, la pitavastatina no se metaboliza por esta vía, por lo que el riesgo de interacciones es menor, lo que es especialmente interesante en el paciente anciano, que generalmente se encuentra polimedcado. Tampoco se han informado interacciones clínicamente relevantes entre la pitavastatina y los antagonistas de la vitamina K o los antirretrovirales para el tratamiento del VIH.

- Pacientes con VIH: en el ensayo REPRIEVE aleatorizado entre 2015 y 2019, 7769 pacientes en 12 países, con diagnóstico de VIH de entre 40 y 75 años bajo tratamiento antirretroviral (TARV) estable en fase III vs. placebo, con un objetivo primario de disminución de MACE (evento cardiovascular mayor, definido como un combinado de muerte de origen cardiovascular, es decir, infarto agudo de miocardio no fatal, hospitalización por angina inestable, accidente isquémico no fatal, isquemia arterial periférica) o necesidad de revascularización coronaria, carotídea o de una arteria periférica.

Como objetivo secundario se analizaron cada uno de los eventos integrados en el objetivo primario, además de niveles de LDLc, no HDLc y aparición de nuevos casos de diabetes mellitus o bien efectos adversos ya sea hepáticos o musculares.

Comparó la pitavastatina 4 mg frente a placebo en pacientes con diagnóstico de infección por VIH de bajo y moderado riesgo cardiovascular.

Se eligió a la pitavastatina como estatina de elección dado el menor número de interacciones con el tratamiento antirretroviral (TARV) cuyos resultados fueron:

Se calculó una disminución del riesgo del 35%, con un número de personas a tratar para disminuir un evento (NNT) a los 5 años de 106.

Menor incidencia de todos los componentes del *endpoint* combinado, aunque el mayor impacto fue en la incidencia de infarto de miocardio (HR 0.56; [0.34-0.90]) y de revascularización arterial periférica (HR 0 [0-0.66]).

Asimismo, se objetivó descenso de los niveles medios de LDL de 107 a 74 mg/dl en la rama estatínica vs. placebo.

La incidencia de efectos adversos serios no fatales (miopatía, rabdomiólisis o fallo hepático) fue escasa y similar en los dos grupos, con escaso impacto glucémico por lo cual se concluye:

Bajo el tratamiento con pitavastatina en los pacientes con VIH de bajo y moderado RCV, se obtiene una mayor reducción de dicho riesgo en estos pacientes dado por el metabolismo y la funcionalidad de la molécula.

### **¿CUÁLES PODRÍAN SER LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA PITAVASTATINA?**

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con estatinas a dosis superiores a las consideradas convencionales y el descenso intensivo del colesterol proporcionan un beneficio significativo sobre el tratamiento estándar en la prevención cardiovascular.

Si tomamos al empleo de las estatinas con el fin de la reducción de los niveles de LDLc hasta el objetivo terapéutico deseado y la estabilización de la placa de ateroma impactando así en la determinación de su volumen, estaríamos abordando en forma global y positiva el proceso aterosclerótico.

Según las evidencias, la estabilización de la placa de ateroma precede a la reducción de los episodios cardiovasculares, es decir que el descenso del LDLc se asocia también con una mayor reducción del volumen de la placa.

En el estudio ACS-JAPAN, tras comparar el efecto de la pitavastatina vs. atorvastatina en la reducción del volumen de la placa de ateroma medido por IVUS (ecografía intravascular coronaria), se mostró que la pitavastatina 4 mg induce regresión de la placa de ateroma en pacientes con síndrome coronario agudo, de forma similar a la atorvastatina 20 mg (-16.9 vs. -18, pitavastatina vs. atorvastatina, ambas con una  $p < 0.001$  respecto al valor basal).

Sumado a ello, los efectos pleiotrópicos de las estatinas son adicionales al descenso de colesterol propiamente dicho.

Al igual que otras estatinas de moderada y alta intensidad ya descritas, la pitavastatina muestra efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores y antitrombóticos, los cuales mejoran la función endotelial y otorgan un mayor beneficio a la funcionalidad de la placa. A su vez, la pitavastatina presenta efectos pleiotrópicos propios, como el impacto en las llamadas “inmuncitoquinas inflamatorias”, entre las que destacamos la disminución de los niveles de resistina, adiponectina que intervienen en la resistencia a la insulina y el desarrollo del aterosclerosis.

Dado ello encontramos en la pitavastatina una alternativa segura y eficaz en relación con las actuales alternativas terapéuticas, ya que presenta menores interacciones farmacológicas y es de especial interés en poblaciones especiales, como pacientes con alteraciones o caída de la función renales, en el adulto mayor, pacientes con polifarmacia dado su menor interacción, pacientes con disglucemias o bien cuyo objetivo es menor impacto glucémico por antecedente de DBT.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias Eur Heart J 37:2999-3058, Oct. 2016.

2. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis.

3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Eficacia y seguridad del tratamiento para reducir el colesterol: metaanálisis prospectivo de datos de 90.056 participantes en 14 ensayos aleatorios de estatinas. Lancet 366:1267-1278, 2005.

4. Srichatrapimuk S, Wongs A, Sungkanuparph S et al. Effects of pitavastatin on atherosclerotic-associated inflammatory biomarkers in people living with VIH with dyslipidemia and receiving ritonavir-boosted atazanavir: a randomized, double-blind, crossover study. AIDS Res Ther. 27;20(1):13. Feb 2023.

5. Eli Lilly and Kowa Pharma debut new statin Livalo in USA. The Pharma Letter 2010.

6. Díaz Rodríguez Á, Serrano Cumplido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo LA et al. Pitavastatina. Una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipidemia. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis Volume 24, Issue, Pages 30-39 Ene.-Feb. 2012. DOI: 10.1016/j.arteri.2011.10.005

7. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor for the treatment of hyperlipidemia. Adv Ther 28(1):13-27, Ene. 2011.