

PITAVASTATINA

▶ **ALIPZA[?] (Esteve)/LIVAZO[?] (Recordati)¹**

HIPERCOLESTEROLEMIA

Los lípidos son principios inmediatos que el organismo emplea como almacén de energía y como componentes estructurales de sus células. Aunque en su mayoría pueden ser sintetizados en el organismo, es importante el aporte de la dieta.

Los ácidos grasos constituyen la base de los lípidos del organismo. Son ácidos orgánicos con cadenas hidrocarbonadas de diferente longitud y grado de saturación. Estos ácidos grasos se esterifican con otras sustancias formando triglicéridos (ácidos grasos + glicerol), y fosfolípidos (ácidos grasos y ácido fosfórico), o bien son metabolizados a esteroides, dando lugar al colesterol.

Los lípidos no circulan de forma libre en el plasma, sino que requieren para su transporte la unión a proteínas, constituyendo complejos macromoleculares que denominamos lipoproteínas.

Los quilomicrones, son las partículas de mayor tamaño. Contienen apolipoproteína B asociada a triglicéridos, fosfolípidos y colesterol, procedentes de la dieta y de la síntesis en el epitelio intestinal. Estas partículas facilitan el transporte de los lípidos en la linfa hacia el sistema venoso. En los capilares del tejido adiposo y hepático, ricos en lipoprotein lipasa, los lípidos contenidos en los quilomicrones son hidrolizados a ácidos grasos, que son asimilados por las células de estos tejidos, dando lugar a un depósito de energía, o constituyendo la materia prima para la síntesis de otros lípidos.

Otras son las lipoproteínas encargadas de transportar los lípidos sintetizados en el hígado hacia el tejido adiposo o los tejidos periféricos, o desde los tejidos periféricos al hígado para su metabolización. Según su separación por ultracentrifugación en función de su densidad, relacionada obviamente con su composición, se clasifican como:

- VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*): lipoproteínas de muy baja densidad; contienen fundamentalmente triglicéridos y, en menor proporción, fosfolípidos y colesterol.
- IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*): Lipoproteínas de densidad intermedia, que han perdido triglicéridos aumentando su proporción de fosfolípidos y colesterol.
- LDL (*Low Density Lipoprotein*): Lipoproteínas de baja densidad que, prácticamente, han perdido todos sus triglicéridos y presentan una gran cantidad de colesterol y en menor proporción fosfolípidos.
- HDL (*High Density Lipoprotein*): Lipoproteínas de alta densidad, que presentan hasta un 50% de proteína y menores concentraciones de colesterol y fosfolípidos.

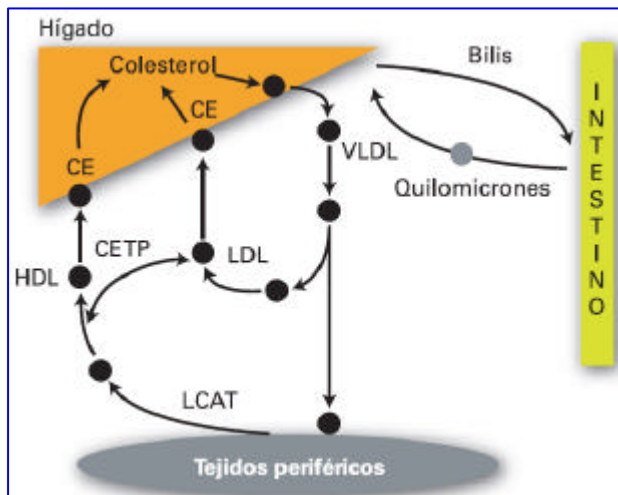
Lipoproteínas	Componentes (%)					
	Proteínas	Apo principal	Lípidos	Triglicéridos	Fosfolípidos	Colesterol
Quilomicrones	2	B48	98	87	8	5
VLDL	10	B100	90	63	20	17
LDL	25	B100	75	10	30	60
HDL	50	A1	50	10	50	40

También se diferencian en el tipo de apoproteínas que las constituyen. Las VLDL, IDL y LDL contienen apoproteínas B100, C y E mientras que las HDL contienen apoproteína A. El contenido proteico de las lipoproteínas es muy importante, pues alguna de estas proteínas actúa como

¹ El fármaco ha sido desarrollado por *Kowa* (Japón).

zona de identificación para los receptores celulares (los receptores LDL reconocen las VLDL y las LDL).

La concentración plasmática de LDL, rica en colesterol, aumenta directamente con el contenido



de grasas saturadas de la dieta. Las lipoproteínas contribuyen al control del depósito de colesterol en la pared vascular. Las VLDL, sintetizadas en el hígado, se convierten en los capilares tisulares, fundamentalmente del tejido adiposo, en lipoproteínas de densidad intermedia, al perder una porción importante de sus triglicéridos. La mayoría de las lipoproteínas de densidad intermedia vuelven al hígado, donde son eliminadas, pero aquéllas que no lo son, continúan perdiendo su contenido en triglicéridos, formando una partícula rica en fosfolípidos y colesterol (LDL).

Las LDL contienen en su interior ésteres de colesterol y en su superficie fosfolípidos y co-

lesterol no esterificado cargados negativamente (lo que facilita su solubilidad en plasma) y, en un extremo de la molécula, apoproteína B, que constituye el punto de reconocimiento para los receptores de LDL que se encuentran prácticamente en todo el organismo. La unión de la lipoproteína a su receptor facilita la entrada de la misma a la célula por pinocitosis y la liberación de sus componentes, que son empleados con fines estructurales. Cuando la concentración citoplasmática de colesterol se eleva, se reduce la síntesis de receptores de LDL.

Tipo	Descripción
Hipercolesterolemia familiar	Causada por una anomalía genética de la codificación de receptores LDL, que no se producen en absoluto (homocigotos) o son escasos (heterocigotos). El colesterol está muy alto (más de 300 mg/dl) y se asocia con enfermedad vascular precoz
Hipercolesterolemia familiar combinada	Los afectados y sus familiares tienen una dislipemia con carácter fenotípico cambiante (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y mixta). Es causa de aterosclerosis prematura. Probablemente debida a un aumento de la secreción hepática de VLDL
Disbetalipoproteinemia familiar	Alteración estructural de la apoproteína E que impide la metabolización de las VLDL y quilomicrones por los receptores Apo B-E hepáticos. Están elevados el colesterol y los triglicéridos
Hipercolesterolemia poligénica	Grupo heterogéneo que comprende la mayoría de los casos de colesterol elevado (moderadamente) y debido a interacciones genéticas-ambiente
Hipertrigliceridemia familiar	Hay dos formas (tipo V y por déficit de LPL y apo C-II). Su relación con la enfermedad vascular es menos clara, pero sí con pancreatitis
Mutación Apo A1 (Milano)	Se asocia con la longevidad

Las HDL parecen ejercer un papel protector frente a la arteriosclerosis. Estas lipoproteínas contienen apoproteínas (AI y AII) que se unen a receptores celulares específicos. Cuanto mayor es el cociente HDL/LDL, menor es la probabilidad de desarrollar aterosclerosis.

La **aterosclerosis** es una enfermedad sistémica que afecta a la íntima de las arterias elásticas y musculares de mediano y gran calibre y que se caracteriza por la formación de placas de ateroma. Dichas placas están formadas por tres componentes:

- Celulas: musculares lisas vasculares (CMLV), macrófagos y linfocitos T.
- Matriz conectiva: compuesta de colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.
- Lípidos, sobre todo colesterol libre y esterificado.

Representa la primera causa de muerte e incapacidad en los países desarrollados. Es un proceso inmunoinflamatorio crónico de origen multigénico y multifactorial, que comienza tempranamente por una disfunción del endotelio vascular y por modificaciones oxidativas de los lípidos sanguíneos atrapados en el subendotelio vascular. Se desarrolla intermitentemente: el crecimiento de las placas es discontinuo con periodos de inactividad y otros de rápida evolución. El resultado final es la aparición y desarrollo de lesiones con mayor o menor contenido lipídico, presencia de colágeno, fibras elásticas, calcio y, en casos avanzados, complicaciones (rotura o fisura de la placa, trombosis).

Existe abundante documentación clínica que demuestra que los niveles plasmáticos altos de colesterol se relacionan con un aumento de la incidencia de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. La aparentemente obvia conclusión de que el tratamiento hipolipemiante estaría justificado en todos los casos de pacientes con riesgo cardiovascular, sin embargo, es todavía objeto de polémica y está lejos de haberse demostrado esta

Lípido	mg/dl
Colesterol total	< 200
Colesterol-LDL	< 100
Colesterol-HDL	> 60
Triglicéridos	< 150

máxima terapéutica para todos los agentes hipolipemiantes. En general, con cifras de disminución del LDL-colesterol del orden del 25-30% hay un retardo significativo en la progresión de la arteriosclerosis en arteria coronaria y carotídea (la regresión de las lesiones se produce pocas veces). Los objetivos terapéuticos están recogidos en la tabla.

Los denominados **inhibidores de la HMG-CoA reductasa**, más comúnmente referidos como **estatinas** (atendiendo al sufijo común de esos fármacos), actúan inhibiendo competitivamente uno de los enzimas claves en el proceso de síntesis del colesterol en el organismo. Producen una reducción rápida e intensa de colesterol (15-30%) y LDL (25-60%), un descenso moderado de triglicéridos (10-25%) y ligero ascenso (4-10%) de HDL. La experiencia es de buena tolerancia aunque ocasionalmente producen aumento de las transaminasas séricas (que revierten al suspender el tratamiento) o miositis.

La inhibición de la *HMG-CoA reductasa* produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción de proteínas e incrementan la expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito, dando lugar a una mayor eliminación de las LDL circulantes, lo que disminuye las concentraciones de LDL-colesterol. El orden de potencia hipolipemiante de las estatinas a nivel equimolecular es: pitavastatina > rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina. Sin embargo, cuando se utilizan dosis equivalentes, el efecto terapéutico es similar. Al doblar la dosis de cualquier estatina, el aumento relativo en la reducción de cLDL es, en general, del 6-7%. El efecto sobre los triglicéridos es mayor en los sujetos con triglicéridos > 250 mg/dl, en los que se alcanza el 35% de reducción.

Las estatinas actúan rápidamente, inhibiendo la enzima limitante en pocas horas. Más del 90% del efecto reductor del cLDL se consigue las primeras cuatro semanas de tratamiento, sin que sea haya evidenciado tolerancia farmacológica con el tratamiento crónico.

Aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, las estatinas tienen otros efectos cardiovasculares beneficiosos, especialmente sobre la pared arterial y que explicarían el beneficio adicional no atribuible a la reducción del cLDL observado en muchos estudios de intervención (efectos pleiotrópicos). Al inhibir la *HMG-CoA reductasa*, las estatinas interfieren en la formación de isoprenoides a

partir del mevalonato. Como consecuencia de esto, la prenilación de las proteínas G (*Rho*, *Rac*, *Rab* y *Ras*) se reduce. La prenilación de estas moléculas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y, así, poder ejercer su mecanismo de acción relacionado con la migración, la diferenciación y la proliferación celular. A través de estos potenciales efectos sobre las proteínas celulares, las estatinas pueden tener una serie de propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas, como la inhibición del crecimiento de la célula muscular lisa, la adhesión celular, la activación plaquetaria y la secreción de proteína C reactiva, entre otras.

Los **derivados del ácido clofibrato** reducen fundamentalmente los niveles de triglicéridos (30-50%), y consecuentemente VLDL, y aumentan los de HDL (10-20%). La acción reductora sobre colesterol (10-20%) y LDL (5-10%) es comparativamente mucho menor, y muy variable según el fármaco. Los medicamentos más modernos, únicos que permanecen en el mercado, como el fenofibrato y bezafibrato, etc., son más activos que el clofibrato sobre el colesterol y fracciones lipídicas relacionadas. Por su parte, **gemfibrozilo** tiene tan poco efecto como el clofibrato sobre el colesterol, pero en cambio tiene una acción más pronunciada sobre triglicéridos y en ciertos casos produce una elevación significativa de la fracción HDL (considerada protectora).

Entre los **adsorbentes de colesterol**, colestipol, colestiramina y filicol son resinas de intercambio aniónico, mientras que el dextano es un derivado del dextrano mucho menos difundido y documentado. Reducen las tasas de colesterol y LDL significativamente (15-30%), pero prácticamente no afectan a los triglicéridos. Incrementan levemente los niveles de HDL.

Actúan a nivel local en el tracto intestinal, ligando ácidos biliares y formando un complejo inabsorbible que es eliminado en las heces. La mala tolerancia digestiva es un inconveniente que precisa buena motivación del paciente para seguir el tratamiento.

El interés por los **aceites poliinsaturados** de pescado surgió de estudios epidemiológicos indicativos de que poblaciones con dietas ricas en pescado (esquimales, japoneses) tienen una incidencia de enfermedades cardiovasculares significativamente inferior a otros grupos de población con consumo equivalente de grasas animales o vegetales. Los preparados de aceite de pescado son mezclas de los ácidos **eicosapentaenoico** y **docosaexaenoico**, en la que la acción farmacológica principal la ejerce el primero. El segundo actúa fundamentalmente de reserva transformándose lentamente en ácido eicosapentaenoico, aunque puede tener funciones biológicas aún no bien conocidas.

Aunque a dosis terapéuticas los ácidos eicosapentaenoico y docosaexaenoico se comportan como hipolipemiantes, desarrollan significativos efectos preventivos cardiovasculares, cuya naturaleza es compleja porque modifican la composición en prostaglandinas del organismo, lo que se traduce en acción vasodilatadora y en inhibición de la agregación plaquetaria.

La **ezetimiba** es un agente hipolipemiante que reduce la absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta y de la secreción biliar. En dosis terapéuticas, es capaz de reducirla en más de un 50%. En términos generales, la ezetimiba reduce los niveles de LDL-C en un 17-20% en monoterapia, y en más del 40% en combinación con estatinas. Tiene una acción reductora moderada sobre triglicéridos (10%) e incrementa modestamente los niveles de HDL (5-10%). Actúa situándose en las microvellosidades del intestino delgado, inhibiendo la captación del colesterol por los enterocitos, a través de un mecanismo aún no bien dilucidado.

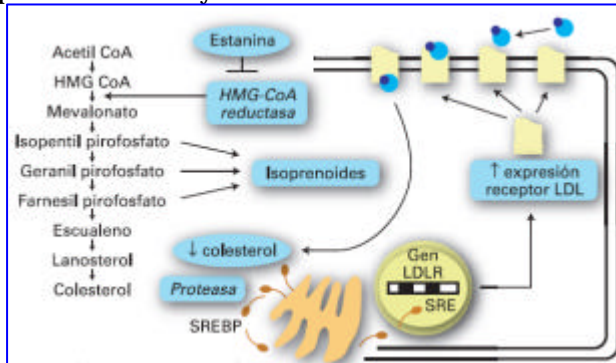
El criterio principal para juzgar la eficacia del tratamiento es el descenso de la fracción LDL y el aumento de la fracción HDL. Hay ahora una tendencia a evitar los tratamientos hipocolesterolemiantes en pacientes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular, e intensificarlos en cambio en pacientes que hayan sufrido un episodio coronario o presenten, en general, un nivel de riesgo coronario y/o cerebrovascular de moderado a elevado. Algunas normas fijan objetivos del tratamiento en términos de niveles de LDL y en función de la presencia o no de enfermedad coronaria y de la existencia de factores adicionales de riesgo. En cualquier caso, la terapia hipolipemiante parece evolucionar a tratamientos cada vez más selectivos, pero también más intensivos.

Las estatinas han demostrado ser mejores que cualquier otra medida terapéutica hipolipemiante, farmacológica o no, en la prevención de la mortalidad en general y específicamente la de origen

coronario. Por otro lado, los datos indican que las estatinas reducen también el riesgo de accidentes cerebrovasculares de forma significativa.

ACCIÓN Y MECANISMO

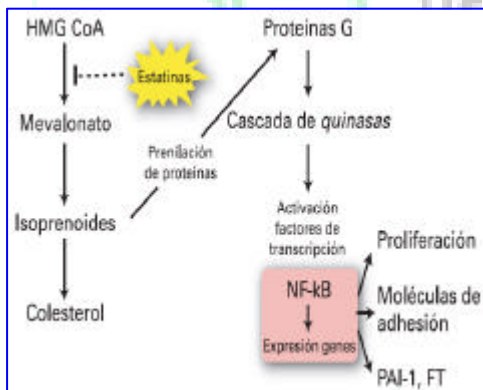
Pitavastatina es un agente hipolipemiente indicado para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.



Forma parte del grupo de las *estatinas*, actuando mediante la inhibición del enzima *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa*, clave en la síntesis endógena del colesterol, especialmente en los hepatocitos. La inhibición es de tipo competitivo, parcial y reversible, lo que produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción de proteínas y una mayor expresión del gen del receptor de LDL, incrementando la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito. Todo ello se traduce es una mayor eliminación de las LDL circulantes, lo que disminuye las concentraciones de LDL-colesterol. Además, se reduce el ensamblaje y la producción de VLDL, por lo que disminuyen la concentración de triglicéridos. También producen un ligero aumento en las concentraciones plasmáticas de HDL por un mecanismo no conocido.

Todas las estatinas actúan rápidamente, inhibiendo la enzima limitante en pocas horas. Más del 90% del efecto reductor del cLDL se consigue con 4 semanas de tratamiento, de forma estable, y no se ha evidenciado tolerancia con el tratamiento crónico.

Por otro lado, junto con el bloqueo de la síntesis de colesterol, también se inhibe la formación de isoprenoides, que intervienen en la "prenilación" y translocación de diversas proteínas de señalización intracelular necesarias para la proliferación y diferenciación celular, el transporte de lípidos y la fibrinólisis, factores todos ellos implicados en la formación de la placa ateromatosa.



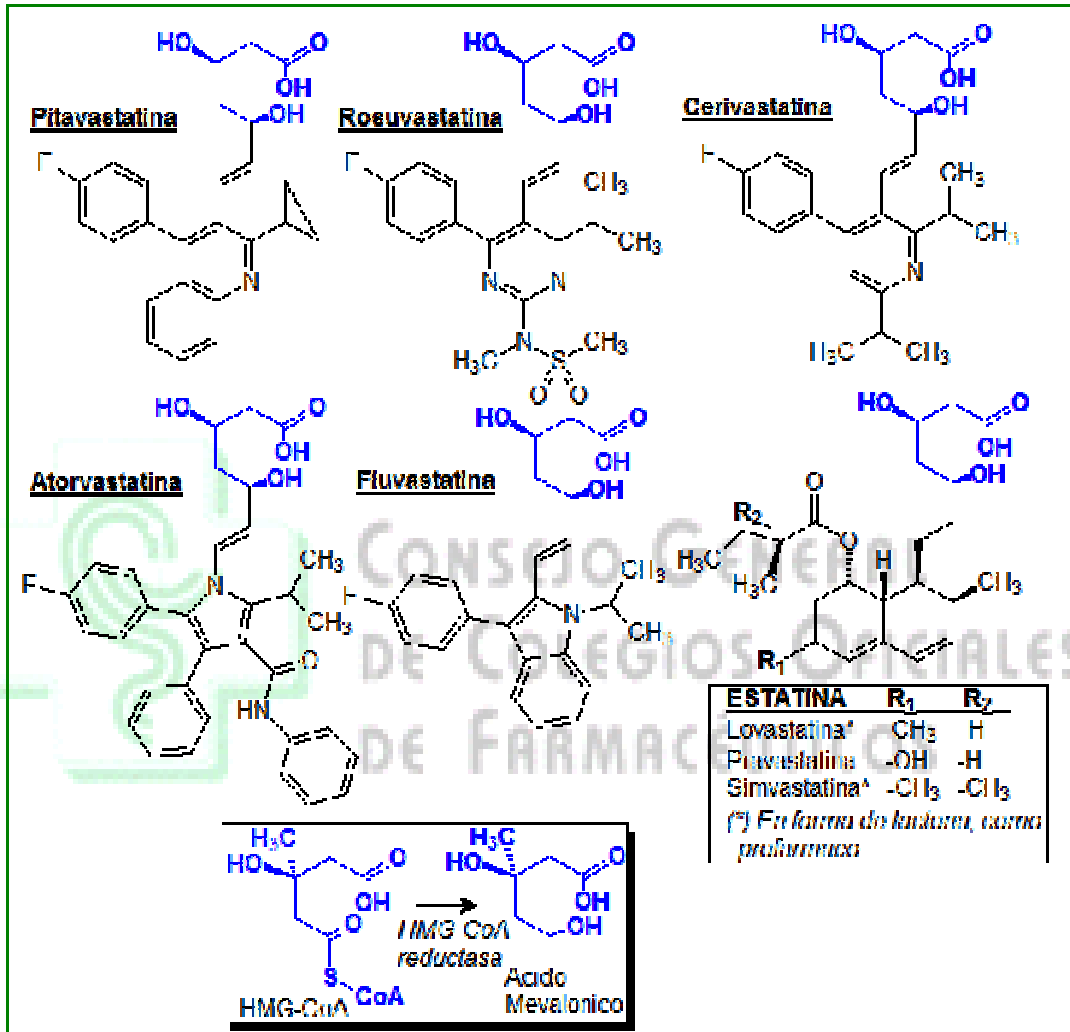
Esto es lo que se denominan *efectos pleiotrópicos*, que explican el beneficio cardiovascular adicional no atribuible a la reducción del LDL observado con varias estatinas. Al inhibir la *HMG-CoA reductasa*, las estatinas inter-

fieren en la formación de isoprenoides a partir del mevalonato, el proceso químico de *prenilación* de las proteínas G (Rho, Rac, Rab y Ras) se reduce. La importancia de esto deriva de que la prenilación de estas moléculas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y, en definitiva, su acción sobre la migración, la diferenciación y la proliferación celular en la pared vascular. Como consecuencia, las estatinas parecen capaces de desarrollar ciertas propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas, como la inhibición del crecimiento de la célula muscular lisa, la adhesión celular, la activación plaquetaria y la secreción de proteína C reactiva, entre otras.

Los efectos de pitavastatina son dependientes de la dosis, siendo más marcados sobre los niveles de LDL-colesterol: descensos del 45-50% para dosis de 4 mg/día y del 35-40% para la de 2 mg, descensos de colesterol total del 30-35% (4 mg) y 25-30% (2 mg) y de apolipoproteína B del 35-40% (4 mg) y 30-35% (2 mg). Sus efectos sobre HDL-colesterol son discretos (incremento del 8-9%), mientras que reduce los niveles de triglicéridos en un 20-23% (4 mg) y 15-20% (2 mg).

En términos equimoleculares, la pitavastatina es el inhibidor más potente de la *HMG-CoA reductasa* de los actualmente utilizados en clínica; sin embargo, cuando se utilizan dosis equivalentes farmacológicamente, el efecto terapéutico es similar al de otras estatinas y, en este sentido, los descensos de LDL-colesterol observados con 2 mg/día son similares a los conseguidos con 5 mg de rosuvastatina, 80mg de lovastatina, 20-40 mg de simvastatina o 10-20 mg de atorvastatina, mientras que los correspondientes a 4 mg/día de pitavastatina son equiparables a 10 mg de rosuvastatina, 40-80 mg de simvastatina o 20-40 mg de atorvastatina.

ASPECTOS MOLECULARES



Pitavastatina está estrechamente relacionada con otros miembros del grupo de inhibidores de la *HMG-CoA reductasa* y en particular con rosuvastatina y cerivastatina. Actúa como un inhibidor competitivo del enzima, suplantando al sustrato natural de éste, la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) e impidiendo la síntesis de ácido mevalónico, determinante en la cadena de síntesis de varios isoprenoides (isopentilpifosfato, geranilpifosfato y farnesilpifosfato) y, en definitiva, de colesterol. Todas las estatinas tienen una estructura en anillo similar a la HMG-CoA reductasa y una afinidad por la enzima de 1.000 a 10.000 veces la del sustrato natural.

Con la excepción de la pitavastatina, todas las estatinas tienen una muy baja biodisponibilidad sistémica debido a un gran primer paso hepático y/o intestinal. La especificidad hepática de estos fármacos está determinada por su grado de lipofilia (la pitavastatina es lipofílica) y por la presencia de determinadas proteínas transportadoras de aniones orgánicos que permiten que las estatinas más hidrofílicas, como pravastatina y rosuvastatina, entren en el hepatocito. Con relación a

los enzimas del citocromo P450, la pitavastatina tiene una baja afinidad por el CYP 2C9, por lo que no representa una importante vía de metabolización.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas han sido adecuadamente contrastadas mediante varios ensayos clínicos de fase 3 controlados con comparadores activos, realizados en pacientes con hiperlipidemias primaria o dislipemia mixta y, eventualmente, otras comorbilidades (diabetes de tipo 2, isquemia coronaria, etc.). La mayor parte de estos estudios fueron multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos y enmascarados, y controlados con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o rosuvastatina, utilizando como variable primaria de eficacia la tasa de variación de los niveles de LDL-colesterol entre el inicio y el final del tratamiento; asimismo, como variables secundarias, se determinó la variación experimentada en otros parámetros lipídicos (colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, Apolipoproteína B, etc.). En dichos estudios comparativos se estableció por debajo de -6% el límite de inferioridad.

Estos estudios controlados han sido complementados por estudios abiertos de larga duración (un año), para confirmar la eficacia y la seguridad del medicamento.

Son varios los estudios clínicos controlados con **atorvastatina**. El primero de ellos es el *NK-104-301* (Kowa, 2010), que comparó la administración de dosis de 2 y 4 mg/día de pitavastatina (P2 y P4) frente a dosis de 10 y 20 mg/día de atorvastatina (A10 y A20), en 817 pacientes a lo largo de tres meses (12 semanas). Los resultados obtenidos mostraron una variación de los niveles de LDL-colesterol del -38% (P2), -45% (P4), -38% (A10) y -44% (A20), sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Asimismo, la variación experimentada en los niveles totales de colesterol fue del -28% (P2), -32% (P4), -28% (A10) y -33% (A20), en los niveles de triglicéridos fueron del -14% (P2), -19% (P4), -18% (A10) y -22% (A20), en los de HDL-colesterol fueron del +4% (P2), +5% (P4), +3% (A10) y +2% (A20), mientras que en los de Apolipoproteína B (Apo B) fueron del -30% (P2), -35% (P4), -29% (A10) y -36% (A20).

El estudio *NK-104-305* (Kowa, 2010) comparó dosis de 4 mg/día de pitavastatina (P4) frente a dosis de 20 mg/día de atorvastatina (A20), en 410 pacientes a lo largo 12 semanas. La variación de los niveles de LDL-colesterol fue del -41% (P4) y -43% (A20), sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas, mientras que la variación experimentada en los niveles totales de colesterol fueron del -28% (P4) y -32% (A20), en los niveles de triglicéridos fueron del -20% (P4) y -27% (A20), en los de HDL-colesterol fueron de +7% (P4) y +8% (A20), y los de Apo B fueron del -32% (P4) y -34% (A20).

En otro estudio controlado (Hiro, 2009) se comparó la administración de 4 mg/día de pitavastatina (P4) con 20 mg de atorvastatina (A20) en 252 pacientes con síndromes coronarios agudos que habían sido sometidos anteriormente a una intervención coronaria percutánea y que presentaban al principio del estudio dos de los siguientes tres criterios: isquemia coronaria contrastada mediante electrocardiograma, aumento superior al doble del fisiológico de los valores de *creatinina* o un positivo en el test de la *troponina*, y presencia de síntomas clínicos de síndrome coronario agudo, realizándose un seguimiento medio de 9,3-9,6 meses de estos pacientes. Los resultados mostraron una variación media de los niveles de LDL-colesterol de -38% (P4) y de -37% (A20), observándose una variación de -16,9% (P4) y de -18,1% (A20) en el volumen de la placa ateromatosa coronaria, medida mediante ultrasonografía intravascular, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

En una extensión en abierto de varios estudios clínicos controlados de 12 semanas de duración (con atorvastatina y simvastatina), se estudiaron los efectos de la administración de 2 mg/día de pitavastatina a lo largo de un año (52 semanas) en un conjunto de 1.353 pacientes, con una media de 59 años, un 79% con hipercolesterolemia primaria, con niveles de LDL de 160 a 220 mg/dl y de triglicéridos inferiores a 400 mg/dl, y sometidos a dieta hipocolesterolemia. Todos los pacientes abandonaron el anterior tratamiento farmacológico una semana antes de este estudio.

Finalizaron el estudio el 89% de los pacientes, registrándose unas variaciones de los niveles de LDL-colesterol del -38% (P2), de los niveles totales de colesterol del -30% (P2), de los niveles de triglicéridos del -17% (P2) y de los de HDL-colesterol del +14% (P2).

Asimismo, otro estudio abierto (*Sasaki, 2008*) comparó los efectos a largo plazo (un año) de 2 mg/día de pívastatina (P2) vs 10 mg de atorvastatina (A10) en 173 pacientes con hiperlipidemia, un 38% varones, con una media de 63 años, un 89% con diabetes. La variación de los niveles de LDL-colesterol fueron del -41% (P4) y -43% (A20), sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas, mientras que la variación experimentada en los niveles totales de colesterol fueron del -40% (P2) y -33% (A10), la de HDL-colesterol fueron de +8% (P2) y +3% (A10), y la de Apo B fue del -35% (P2) y -28% (A10). No se apreciaron diferencias en los parámetros correspondientes al metabolismo glucídico entre los dos grupos de tratamiento.

Igualmente, se dispone de varios los estudios clínicos controlados con **simvastatina**. El *NK-104-302* (*Ose, 2009*), comparó la administración de dosis de 2 y 4 mg/día de pítavastatina (P2 y P4) frente a dosis de 20 y 40 mg/día de simvastatina (S20 y S40), en 843 pacientes a lo largo de 12 semanas. Los resultados mostraron una variación de los niveles de LDL-colesterol del -39% (P2), -44% (P4), -35% (S20) y -43% (S40), sin diferencias estadísticamente significativas. La variación de los niveles totales de colesterol fue del -28% (P2), -32% (P4), -25% (S20) y -31% (S40), de los de triglicéridos fueron del -16% (P2), -17% (P4), -16% (S20) y -16% (S40), de los de HDL-colesterol fueron del +6% (P2), +6% (P4), +6% (S20) y +7% (S40), y la de los de Apo B fueron del -30% (P2), -35% (P4), -27% (S20) y -34% (S40).

Por su parte, el estudio *NK-104-304* (*Kowa, 2010*), comparó la administración de dosis de 4 mg/día de pítavastatina (P4) frente a dosis de 40 mg/día de simvastatina (S40), en 351 pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular, a lo largo de 12 semanas. Los resultados mostraron una variación de los niveles de LDL-colesterol del -44% (P4) y -44% (S40), la de los niveles totales de colesterol fue del -31% (P2) y -31% (S40), la de los de triglicéridos fue del -20% (P4) y -15% (S40), la de los de HDL-colesterol fueron del +7% (P4) y +5% (S40), y la de los de Apo B fueron del -34% (P4) y -34% (S40).

Por lo que se refiere a los estudios clínicos controlados con **pravastatina**, el *NK-104-306* (*Kowa, 2010*), comparó la administración de dosis de 1, 2 y 4 mg/día de pítavastatina (P1, P2 y P4) frente a dosis de 10, 20 y 40 mg/día de pravastatina (PR10, PR20 y PR40), en 942 pacientes mayores de 65 años a lo largo de 12 semanas. Los resultados mostraron una variación de los niveles de LDL-colesterol del -31% (P1), -39% (P2), -44% (P4), -22% (PR10), -29% (PR20) y -34% (PR40), la de los niveles totales de colesterol fue del -22% (P1), -27% (P2), -31% (P4), -15% (PR10), -21% (PR20) y -24% (PR40), la de los de triglicéridos fueron del -13% (P1), -15% (P2), -22% (P4), -5% (PR10), -11% (PR20) y -15% (PR40), la de los de HDL-colesterol fueron del +1% (P1), +2% (P2), +4% (P4), 0% (PR10), -1% (PR20) y +1% (PR40), y la de los de Apo B fueron del -25% (P1), -31% (P2), -37% (P4), -17% (PR10), -22% (PR20) y -28% (PR40).

En otro estudio (*Saito, 2002*) se comparó la administración de dosis 2 mg/día de pítavastatina (P2) frente a dosis de 20 mg/día de pravastatina (PR20), en 240 pacientes con hipercolesterolemia primaria, niveles de colesterol total =220 mg/dl, de triglicéridos =150 mg/dl y = 400 mg/dl, a lo largo de 12 semanas. Los resultados mostraron una variación de los niveles de LDL-colesterol del -38% (P2) y -18% (PR20), la de los niveles totales de colesterol fue del -28% (P2) y -14% (PR20), la de los de triglicéridos fueron del -22% (P2) y -22% (PR20), y la de los de HDL-colesterol fueron del +9% (P2) y +9% (PR40).

Por último, se llevó a cabo una comparación directa con **rosuvastatina** en un estudio abierto y cruzado (*Yanagi, 2011*), en un conjunto de 86 pacientes con hiperlipidemia (LDL colesterol =140 mg/dl, triglicéridos =150 mg/dl y =300 mg/dl) y diabetes de tipo 2 (HbA1c =8,5%), no obesos (IMC<30 kg/m²). Uno de los grupos recibió durante 24 semanas 2 mg de pítavastatina (P2), o 2,5 mg de rosuvastatina (R2,5), otro P2 durante las primeras 12 semanas, cambiando a R2,5 las siguientes 12 semanas, y el último R2,5 durante las primeras 12 semanas, cambiando posteriormente a P2 las restantes.

Los resultados mostraron una variación de los niveles de LDL-colesterol del -37% (P2) y -44% (R2,5), mientras que los correspondientes a la concentración de proteína C reactiva (PCR) fueron de -12% (P2) y de -20% (R2,5).

En cuanto al perfil toxicológico, la pitavastatina muestra un comportamiento perfectamente superponible con las dosis equipotentes del resto de estatinas. Los efectos adversos observados en los estudios controlados y en las extensiones en abierto, son en general leves y transitorios, siendo frecuentes (1-10%) estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, mialgia y artralgia (manifestados ocasionalmente como dolor de espalda y/o de las extremidades); también se han observado con frecuencia (2%) aumentos de los niveles de *creatina cinasa* por encima de tres veces el valor fisiológico normal.

ASPECTOS INNOVADORES

Pitavastatina es un agente hipolipemiente indicado para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.

Forma parte del grupo de las *estatinas*, actuando mediante la inhibición del enzima *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa*, clave en la síntesis endógena del colesterol, especialmente en los hepatocitos. Junto con el bloqueo de la síntesis de colesterol, también se inhibe la formación de isoprenoides, que intervienen en la "prenilación" y translocación de diversas proteínas de señalización intracelular necesarias para la proliferación y diferenciación celular, el transporte de lípidos y la fibrinólisis, factores todos ellos implicados en la formación de la placa ateromatosa.

Todas las estatinas actúan rápidamente, inhibiendo la enzima limitante en pocas horas. Más del 90% del efecto reductor del cLDL se consigue con 4 semanas de tratamiento, de forma estable, y no se ha evidenciado tolerancia con el tratamiento crónico. Los efectos de pitavastatina son dependientes de la dosis, siendo más marcados sobre los niveles de LDL-colesterol: descensos del 40-50% para dosis de 4 mg/día y del 30-40% para la de 2 mg, descensos de colesterol total del 30-35% (4 mg) y 25-30% (2 mg) y de apolipoproteína B del 35-40% (4 mg) y 30-35% (2 mg). Sus efectos sobre HDL-colesterol son discretos, mientras que reduce los niveles de triglicéridos en un 20-23% (4 mg) y 15-20% (2 mg).

En términos equimoleculares, la pitavastatina es el inhibidor más potente de la *HMG-CoA reductasa* de los actualmente utilizados en clínica; sin embargo, cuando se utilizan dosis equivalentes farmacológicamente, el efecto terapéutico es similar al de otras estatinas y, en este sentido, los descensos de LDL-colesterol observados con 2 mg/día son similares a los conseguidos con 5 mg de rosuvastatina, 80mg de lovastatina, 20-40 mg de simvastatina o 10-20 mg de atorvastatina, mientras que los correspondientes a 4 mg/día de pitavastatina son equiparables a 10 mg de rosuvastatina, 40-80 mg de simvastatina o 20-40 mg de atorvastatina, frente a las cuales ha demostrado claramente no ser inferior. Tampoco hay diferencias cuantitativas o cualitativas en lo referente al perfil toxicológico de la pitavastatina frente a otras estatinas.

La pitavastatina no parece ser objeto de un intenso metabolismo hepático, lo que tiene como consecuencia una buena biodisponibilidad oral (no hay metabolismo de primer paso, como ocurre con algunas otras estatinas) y un relativamente bajo potencial de interaccionar con medicamentos susceptibles de actuar (o ser metabolizados) por enzimas del citocromo P450 (CYP450). La pitavastatina solo es afectada levemente por la isoforma CYP2C9. Sin embargo, se han descrito interacciones potencialmente relevantes en clínica con ciclosporina, eritromicina y antirretrovirales del tipo de los inhibidores de la proteasa. Con todo, esta escasa afectación por el CYP450 ya estaba presente en pravastatina y rosuvastatina.

Es definitiva, un excelente hipolipemiente que se añade al cada vez más nutrido grupo de las estatinas, aunque sin aportar ningún aspecto innovador de interés. Tras más de 20 años desde la aparición en clínica de este grupo de medicamentos, se ha convertido en líder farmacológico. A ello ha contribuido decisivamente su elevada eficacia y su perfil de seguridad relativamente benigno

(sin olvidar las miopatías y la rabiomiolisis que condujeron a la retirada de la cerivastatina), pero también una extensa población de pacientes, muchos de ellos víctimas de un determinado estilo de vida, cada vez más generalizado (alimentación excesiva y con importantes desequilibrios nutricionales, sedentarismo, estrés, alcohol, tabaco, drogas, etc.), que condiciona el desarrollo – más allá de los factores genéticos – de hiperlipemia, obesidad, diabetes e hipertensión, que de forma mutuamente interdependientes se traducen en coronariopatías y accidentes cerebrovasculares y, en última instancia, en mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica ALIPZA®). <http://www.aemps.es/> (visitada el 3 de mayo de 2011).
- **Ahmad H, Cheng-Lai A.** Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Cardiol Rev.* 2010; 18(5): 264-7.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** BOT+ (actualizado al 28 abril de 2011). www.portalfarma.com.
- **Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators.** Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(4): 293-302.
- **Kowa Pharmaceuticals America.** Livalo® (pitavastatin). Professional Product Information. April 20, 2010. http://www.kowapharma.com/documents/LIVALOpitavastatinprescribinginformationV1_220100131.pdf. (visitado el 3 de mayo de 2011).
- **Ohbayashi H.** Pitavastatin - a novel therapeutic milestone. *Drugs Today (Barc).* 2010; 46(10): 765-75.
- **Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V.** Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2010; 210(1): 202-8.
- **Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V.** Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(11): 2755-64.
- **Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, Mabuchi H, Tushima M, Sasaki J, Ogawa N, Goto Y.** A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002; 162(2): 373-9.
- **Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K, Ageta M, Kobori S, Saikawa T, Otonari T, Kono S.** A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther.* 2008; 30(6): 1089-101.
- **Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B.** Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(3): 507-14.
- **Yanagi K, Monden T, Ikeda S, et al.** A crossover study of rosuvastatin and pitavastatin in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2011; 28(2): 160-71.

VALORACIÓN

PITAVASTATINA

▶ **ALIPZA (Esteve)/LIVAZO (Recordati)**

Grupo Terapéutico (ATC): C10AA. APARATO CARDIOVASCULAR. Agentes modificadores de lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Indicaciones autorizadas: indicado para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.

VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

?

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ²	Año
Lovastatina	Mevacor	MerckSharpDohme	1990
Simvastatina	Zocor	MerckSharpDohme	1990
Pravastatina	Lipemol	Crisol Myers Squibb	1991
Fluvastatina	Lescol	Novartis	1996
Atorvastatina	Zarator	Parke Davis	1997

² Comercializador actual

Cerivastatina	Lipobay ³	Bayer	1998
Rosuvastatina	Crestor	AstraZeneca	2009

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis y coste	Pitavastatina	Rosuvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Pravastatina	Simvastatina	Lovastatina
DDD⁴	2 mg	10 mg	20 mg	60 mg	30 mg	30 mg	45 mg
Coste DDD⁵	1,02 €	0,93 €	0,33 €	0,54 €	0,56 €	0,17 €	0,23 € ⁶
Coste anual	371,52 €	338,28 €	121,75 €	196,71 €	203,36 €	61,01 €	85,51 €



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS

³ Comercialización suspendida en 2001, por motivos de seguridad.

⁴ Dosis Diaria Definida, según la OMS.

⁵ Envase de 28 unidades.

⁶ Calculado con el formato de 40 mg.