

Simposio Eurofarma

25 Años de Estatinas: Innovando en Diversas Áreas con Pitavastatina

En el marco del *XXXVII Congreso Nacional de Cardiología*,
llevado a cabo en la ciudad de Rosario, Argentina
31 de mayo 2019



Eurofarma
Ampliando horizontes

Pitavastatina: La Farmacocinética para Beneficio del Paciente

Doctor Sergio E. Kaiser

Médico cardiólogo, asistencialista e Investigador en prevención cardiovascular, Profesor Adjunto de Medicina Interna, Universidad de Río de Janeiro, Río de Janeiro, Brasil.

Introducción

Entre las principales causas de muerte en el mundo, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las número 1, y van a mantenerse así durante muchos años, ya que, entre otros factores, la población está envejeciendo. Puede haber algunas diferencias en cuanto a nivel o ingresos, pero el impacto en los grandes países es mucho más importante; y probablemente en la Argentina se compartan algunas características con los países de mayores ingresos.

Entre los factores de riesgo en la Argentina (Tabla 1), ha aumentado la prevalencia de poca actividad física desde 2005, así como el sobrepeso y la obesidad que, en este momento, afectan al 61% de la población; también, los niveles de glucosa elevados relacionados con la diabetes se asocian con la obesidad; además, los niveles de colesterol tienen la misma prevalencia a lo largo de todos estos años.

Tabla 1. Encuesta nacional de factores de riesgo 2005 – 2018.

	2005	2009	2013	2018
Baja actividad física	---	54,9% (53,7 - 56,1)	54,7% (53,2 - 56,2)	64,9% (63,9 - 65,9)
Sobrepeso / Obesidad	49,0% (47,2 - 50,9)	53,4% (52,0 - 55,0)	57,9% (56,1 - 59,6)	61,6% (60,6 - 62,6)
Glucosa alta / diabetes	8,4% (7,8 - 9,1)	9,6% (9,1 - 10,1)	9,8% (9,1 - 10,4)	12,7% (12,1 - 13,4)
Colesterol alto	27,8% (26,5 - 29,1)	29,1% (28,1 - 30,2)	29,8% (28,5 - 31,1)	28,9% (27,8 - 30,1)

Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Secretaría de Gobierno de Salud, 2019.

De acuerdo con datos de un metanálisis (Figura 1), en la Argentina, la prevalencia de síndrome metabólico (SM) es de aproximadamente 27.5%. Según las guías más recientes del *American College of Cardiology*, el SM es una enfermedad que incrementa los factores de riesgo, que constituye un conjunto de diferentes factores de riesgo vinculados con la resistencia a la insulina, el estado protrombótico, entre otros.

Caso clínico 1

Paciente varón, caucásico, de 58 años, comerciante. Su principal motivo de consulta eran dolores de cabeza y mareos. Estaba preocupado por su salud, trabajaba mucho, y su presión

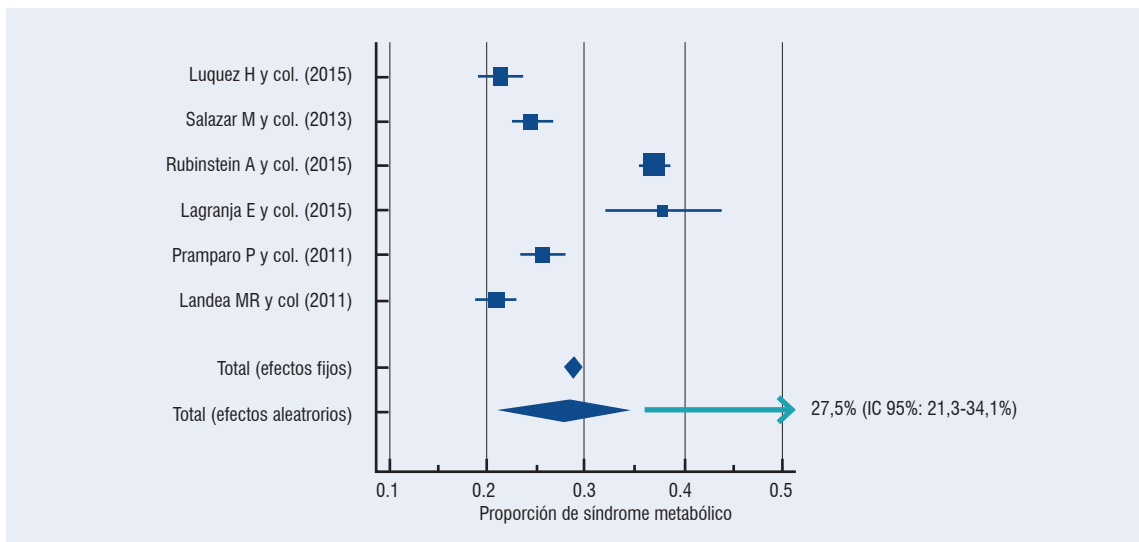


Figura 1. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina (2011 – 2015).

IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Diaz A et al. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc.* 35(2):64-69, Apr – Jun 2018.

arterial (PA) y niveles de colesterol eran elevados. Padre fallecido a los 69 años por ataque cardíaco; madre diabética. Estilo de vida sedentario; no fumaba, pero consumía alcohol socialmente. Al examen físico se encontró sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) de 26.9 kg/m², circunferencia abdominal por encima de lo deseable (96.5 cm); de acuerdo con las definiciones latinoamericanas, la PA en reposo tenía valores bastante normales, pero se encontraba en los límites superiores. La frecuencia cardíaca era normal y el ritmo cardíaco, regular. Los análisis de laboratorio mostraron glucosa en sangre un poco elevada (108 mg/dl) con hemoglobina glucosilada de 6,1%, lo que sugiere un estado prediabético; niveles de colesterol de 226 mg/dl; triglicéridos un poco elevados (210 mg/dl), y niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) también por encima de lo normal (157 mg/dl). La función renal era normal, con niveles de creatinina plasmática (CRP) baja (0,8 mg/l). Solo estaba medicado con 5 mg/día de ramipril, indicado por su médico clínico. De acuerdo con la ecuación de riesgo del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), en Argentina, tenía un riesgo intermedio de manifestar una ECV a 10 años (16.6%). Por lo tanto, las recomendaciones de las nuevas guías indicaban la prescripción de una estatina de intensidad moderada; debía ser medicado para no considerarlo como de alto riesgo. Se le brindaron consejos nutricionales y debía hacer ejercicio regularmente; se le aconsejó disminuir sus valores de PA a <130/80 mm Hg y se inició tratamiento por tres meses con 2.5 mg de amlodipina y se decidió esperar a ver qué sucedía con la reducción de peso. Se inició con pitavastatina 2 mg/día (está disponible en Argentina a la misma dosis). Luego de 3 meses las variables de laboratorio fueron las siguientes: glucosa en ayunas, 106 mg/dl; hemoglobina glucosilada, 6.0%; colesterol total 166 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), 35 mg/dl; LDLc, 105 mg/dl; triglicéridos, 143 mg/dl; circunferencia abdominal, 89 cm; PA, 130/80 mm Hg; peso, 90 kg; IMC, 25.4 kg/m². Prácticamente no hubo cambios en la glucosa, pero el colesterol había bajado a 166 mg/dl, así como los valores de LDLc, debido a la estatina. También tuvo un pequeño aumento en el HDLc. Comenzó a hacer esfuerzos para perder peso, por lo que habían bajado los valores de PA, la circunferencia abdominal y el IMC; los triglicéridos responden muy bien a cualquier cambio en el estilo de vida. Sin embargo, el paciente continúa con valores de LDLc por encima de la meta (< 100 mg/dl) pero, de acuerdo con los datos disponibles, se puede considerar agregar 10 mg de ezetimibe y esperar una caída

en el LDLc de 25% más. Según datos de un estudio japonés, la combinación de pitavastatina con ezetimibe lleva a una disminución mayor de los niveles de colesterol, en comparación con una monoterapia con pitavastatina. Es decir que se puede tener una reducción mayor de la esperada en los valores de colesterol. Pero, en este caso, se administró rosuvastatina 20 mg, y se esperó una disminución del 50%, similar a la que se produce con la combinación. Si bien hay riesgo de diabetes mellitus con estatinas, hay también beneficios como la disminución del colesterol, con lo que se supera el riesgo de presentar diabetes. En los pacientes con mayor tendencia a desarrollar diabetes, las dosis de estatinas se pueden disminuir o evitar.

Estudios con pitavastatina

Los datos de todos los estudios sobre pitavastatina son necesarios para saber si se requiere aumentar la eficacia de los receptores. Se sabe que por cada 39 mg/dl de reducción de los niveles de LDLc, habrá una disminución de al menos un 22% en los eventos cardiovasculares. Con las estatinas, el riesgo relativo se reduce, sin tener en cuenta cuáles son los valores de LDLc de base. Se sabe que cuanto más alto es el riesgo más deben ser tratados estos individuos para impedir un evento. Es decir, los pacientes de alto riesgo se benefician más, si bien los sujetos en todos los niveles de riesgo se benefician con las estatinas. Esto ha cambiado la historia de las ECV en todo el mundo. Sin embargo, se sabe que 1 de cada 9 o 10 pacientes puede presentar diabetes *de novo*; esto no es un efecto deseable.

Hay subgrupos de individuos con mayor tendencia a presentar diabetes. La Figura 2 muestra los datos de una revisión de 3 estudios aleatorizados, en la que se exponen los factores de riesgo típicos del síndrome metabólico; cuantos más factores de riesgo, mayores las posibilidades de presentar diabetes de aparición súbita (por ejemplo, con 4 factores de riesgo, la probabilidad de manifestar diabetes es del 25%). Esto también se relaciona con la dosis de estatina que se utilice. Los datos del estudio TNT (*Treating to New Targets*) muestran nuevamente que, cuanto mayor es la cantidad de factores de riesgo que tiene el paciente, mayor es la posibilidad de presentar diabetes de forma repentina. En pacientes con 4 factores de riesgo, con una dosis alta de atorvastatina, la posibilidad de desarrollar diabetes aumenta un 30%.

Factores de riesgo para NODM

- Glucemia en ayunas > 100 mg/dl
- Triglicéridos en ayunas > 150 mg/dl
- IMC > 30 kg/m²
- Antecedentes de hipertensión arterial.

Número de factores de riesgo	Ensayo TNT (n = 7595)		
	Incidencia n/N (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
0	22/1505 (1.46%)	1.00	-
1	117/2576 (4.54%)	3.19 (2.02, 5.02)	< 0.0001
2	206/2082 (9.98%)	7.15 (4.6, 11.09)	< 0.0001
3	218/1112 (19.6%)	14.91 (9.62, 23.10)	< 0.0001
4	96/320 (30.0%)	25.40 (16.0, 40.4)	< 0.0001
Total	659/7595 (8.58%)		

Figura 2. Predictores de aumento de NODM (diabetes mellitus de nueva aparición) en pacientes tratados con atorvastatina. Resultados de tres estudios aleatorizados.

Ensayo TNT, Ensayo *Treating to New Targets*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Waters DD et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 57(14):1535-1545, Abr 2011.

En una encuesta observacional a largo plazo, se observó una pequeña disminución en los valores de hemoglobina glucosilada con el tratamiento con pitavastatina en pacientes japoneses con hipercolesterolemia. En un estudio prospectivo (Yamazaki T y col.) que evaluó a los pacientes con intolerancia a la glucosa, se analizaron los efectos de la pitavastatina. Se aleatorizaron los individuos a un grupo control con solo cambios en el estilo de vida y a otro grupo que combinaba estos cambios con pitavastatina (1-2 mg/día). Se observó que la pitavastatina llevó a menor aparición repentina de diabetes (Figura 3).

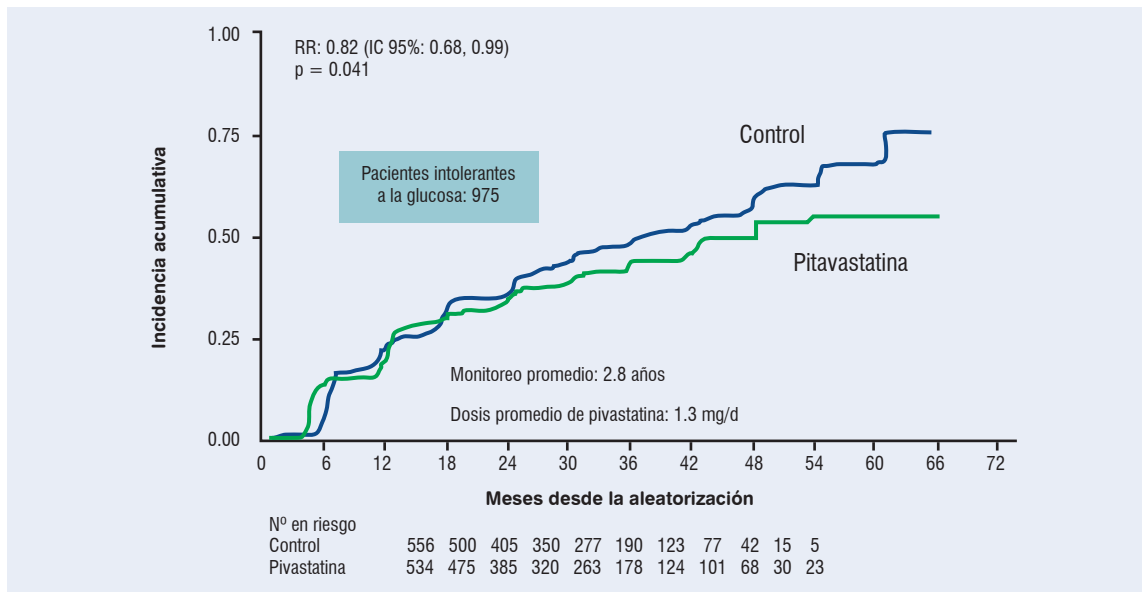


Figura 3. Resultado primario del estudio J-Predict: incidencia acumulada de NODM.

Fuente: Odawara M y col. Diabetologia; 56(suppl 1) 1-128, 2013.

NODM, *New-Onset Diabetes Mellitus* (diabetes mellitus de nueva aparición); RR, *Risk ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

En un registro observacional importante en Corea, KAMIR, con casi 12 500 pacientes, se demostró que, de tres estatinas, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, aquellos del grupo de pitavastatina tuvieron menor riesgo de presentar diabetes de inicio repentino. Por otra parte, los métodos no farmacológicos han demostrado reducir los eventos cardiovasculares, mediante la elevación de los niveles de HDLc. En un trabajo a largo plazo, de 102 semanas se demuestra un aumento continuado de los niveles de HDLc en pacientes tratados con pitavastatina (Figura 4). En otros estudios en los que se comparó pitavastatina con atorvastatina, se vio que, a largo plazo, el HDLc aumenta más con el uso de pitavastatina. Hay datos experimentales que sugieren que la expresión del transportador del colesterol (ApoA) aumenta su actividad, aun con dosis muy bajas de pitavastatina, por lo tanto se incrementa el eflujo del colesterol. No se cuenta aún con la prueba, dado que son datos experimentales que muestran que esta parte del HDLc tiene un metabolismo que puede tener resultados positivos. También se cuenta con un estudio japonés, de diseño abierto, con dosis más altas de pitavastatina, en los que se compararon 4 mg con 1 mg, con respecto a los resultados cardiovasculares. Se aleatorizaron los pacientes a dos grupos; los que recibieron pitavastatina 4 mg tuvieron disminuciones más importantes de los valores de colesterol. En este estudio los subgrupos fueron sometidos a diferentes análisis, como mortalidad por cualquier causa, la cual también se vio reducida por el uso de pitavastatina 4 mg, lo cual es una característica interesante en cualquier estudio prospectivo aleatorizado. Los resultados en cuanto a infarto de miocardio y revascularización también fueron mejores. Esto se observa mientras los pacientes toman la estatina; se demuestra que cuando la adhesión al uso de la estatina está por debajo de lo que se considera correcto, los eventos cardiovasculares aumentan en forma proporcional.

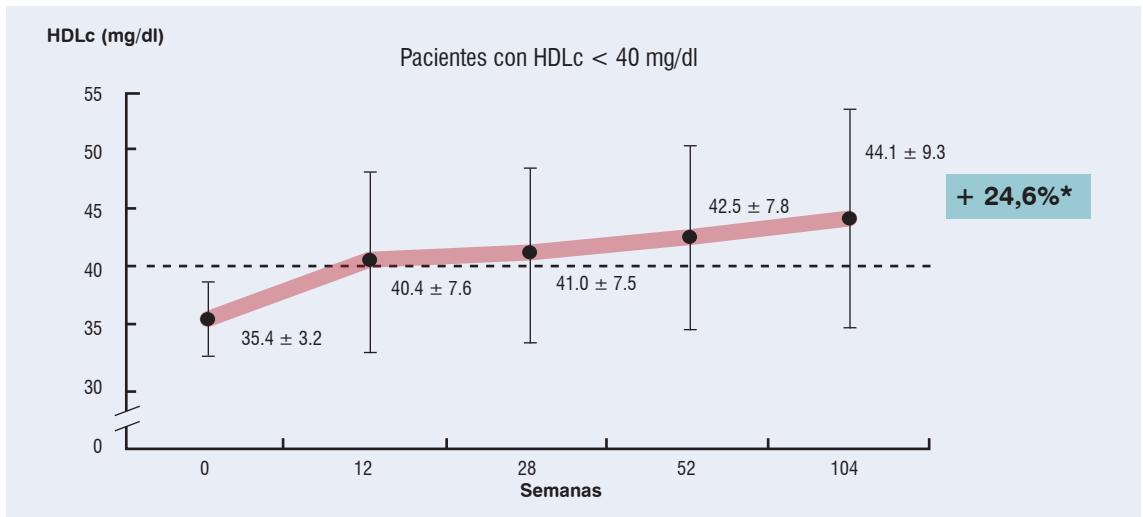


Figura 4. Incremento progresivo en los niveles de HDLc a lo largo de 102 semanas. Evaluación de la eficacia y seguridad de la pitavastatina en 19 925 sujetos hipercolesterolémicos japoneses: resultados para HDLc en un subestudio extendido de 102 semanas de duración.

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

Fuente: Teramoto T y col. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb, 16(5):654-661, Oct 2009.

Se ha observado en diferentes estudios que menos del 50% de los pacientes toma estatina de la forma indicada, lo cual incrementa los eventos cardiovasculares. Las principales causas de la falta de adherencia, además de los efectos adversos, los costos y la ineficacia, es la “negación a la estatina”: muchos pacientes manifiestan que escucharon o leyeron que las estatinas generan problemas y dejan de tomarla.

Existen síntomas musculares asociados con el uso de estatinas; en estudios observacionales la prevalencia es mucho mayor que la observada en trabajos prospectivos aleatorizados, y llega hasta el 80% de los pacientes. La *European Association of Cardiology* (EAC) emitió una declaración con respecto a los síntomas musculares relacionados con el uso de estos fármacos; cuando el paciente es sintomático y la CPK está elevada –incluso muchas veces ante la presencia de síntomas y CPK normal–, se debe hacer un período de reposo farmacológico de 2 a 4 semanas (*wash-out*) de las estatinas. Si persisten los síntomas se debe retirar el fármaco (*rechallenge*); pero si los síntomas mejoran se puede volver a administrar la estatina, o comenzar con una segunda estatina. La pitavastatina es una muy buena opción, porque su metabolización y su falta de interacción con otros fármacos son muy positivas.

Caso clínico 2

Un paciente que, en 2009, era de muy bajo riesgo al principio (riesgo Framingham de 6.8%, que actualmente sería “límitrofe”); con LDLc de 96 mg/dl y HDLc bajo. El paciente en cuestión es médico cardiólogo y no quería ser sometido a una angiografía porque el equipo aún no había sido probado correctamente. Una vez que se le realiza el estudio, se observó un puntaje de calcio en la arteria coronaria (CAC) muy alto, con una lesión importante en el tercio medio de la descendente. Se realizó una gammagrafía; el paciente no presentaba dolor, síntomas ni isquemia. Como los valores de LDLc eran normales y pensaba que los efectos secundarios de las estatinas eran malos, el paciente decidió continuar con ejercicio y dieta. Hasta 2016 no tomó ningún medicamento; continuaba haciendo mucho ejercicio. Se le efectuó un eco Doppler que mostró la presencia de una placa y el paciente decidió iniciar con 2 mg /día de pitavastatina. En 7 años, los valores de LDLc pasaron de 96 mg/dl a 155 mg/dl, por lo que para el 2016 ya se trataba de un paciente de alto riesgo. Los niveles tuvieron una disminución del 56% después

de la administración de pitavastatina. Se agregaron 10 mg de ezetimibe, con lo que el LDLc se redujo mucho más. Con la segunda dosis la caída total del LDLc fue del 73%.

Existe una gran variabilidad interindividual como respuesta a las estatinas. El estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) muestra que la caída de los valores de LDLc en los pacientes medicados con 20 mg de estatinas es del 70%, mientras que hay individuos con una disminución muy importante del LDLc y su riesgo era muy inferior. Por otro lado, aquellos que tenían una disminución menor que la ideal, e incluso tenían elevación del HDLc presentaban más eventos. Esto es importante, ya que no todos los pacientes responden igual a las estatinas, y existen variaciones entre un individuo y otro.

Conclusiones

Las estatinas, más allá de un perfil de alta seguridad, pueden asociarse con síntomas musculares y mayor riesgo de presentar diabetes. Los pacientes con el fenotipo de síndrome metabólico parecen tener mayor riesgo de manifestar diabetes asociada con la estatina.

Sin embargo, la pitavastatina lleva a una reducción moderada de los valores de colesterol (34% a 44%) y mejora el perfil lipídico relacionado con el HDLc y los triglicéridos. Además, no se metaboliza por el citocromo CYP450, y es mínimamente metabolizada por el CYP2C9, lo cual se traduce en un perfil de seguridad favorable en pacientes tratados con más de un fármaco. En los pacientes con problemas renales, en los atletas, entre otros individuos, se recomienda pitavastatina. Este fármaco parece no aumentar el riesgo de diabetes y, además, se adapta bien a pacientes con fenotipo de síndrome metabólico.

¿En qué Pacientes Usamos Pitavastatina?

Doctor Alfredo Lozada

Farmacólogo clínico; Cardiólogo investigador; Hospital Austral y Clínica Fleni; Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires.

Los especialistas en lípidos reciben un grupo de pacientes bastante complicados, al igual que los que hacen cardiología en situaciones intensivas; por lo tanto, deben usar dosis muy altas o combinaciones de muchos fármacos, con las consecuentes interacciones entre estos. Es importante contar con un fármaco que presente características farmacocinéticas que ayuden a evitar los problemas que tienen muchos de estos pacientes. Se debe tener muy en cuenta la relación entre el beneficio que se le quiere dar al paciente y los efectos adversos e interacciones. Uno de los inconvenientes más comunes son los problemas musculares, y, cuando se deben utilizar dosis muy altas, la aparición de diabetes.

Las complicaciones musculares tienen una curva dosis-respuesta: cuanto mayor es la dosis, más aumenta la frecuencia de elevación de creatina fosfoquinasa (CPK). Al considerar la farmacocinética se debe tener en cuenta la forma de eliminación y el metabolismo del fármaco. Por ejemplo, las estatinas y una gran cantidad de fármacos, se metabolizan por la vía del citocromo 3A4 (CYP3A4). El problema es que algunos fármacos no se eliminan con la misma velocidad, y la estatina se puede acumular y generar toxicidad muscular por exceso de concentración. Por lo tanto, es muy importante contar con fármacos que usen otro citocromo, como el CYP2C9. La pitavastatina tiene esa ventaja; que es importante cuando se deben usar muchos fármacos en forma simultánea (Figura 1).

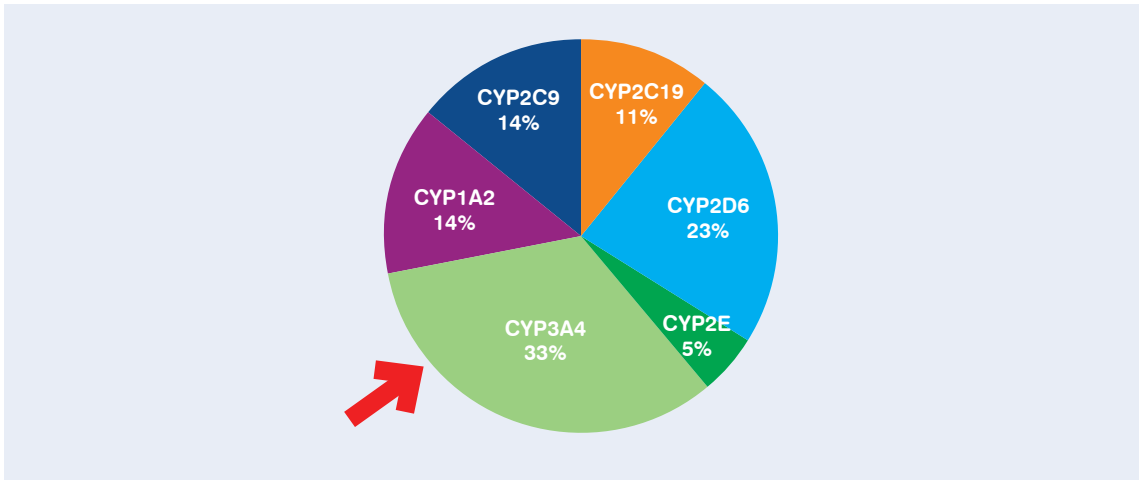


Figura 1. Porcentaje de fármacos metabolizados por cada isoenzima. Se observa un gran predominio del citocromo 3A4 (CYP3A4).

Entonces, como existe un gran predominio de fármacos que usan esta vía metabólica, si se puede evitar se consigue un beneficio. Las estatinas más antiguas, simvastatina y atorvastatina, utilizan la vía del citocromo CYP3A4, por lo que se debe tener cuidado.

Por ejemplo, se observó a un paciente de 72 años, tratado con simvastatina y amiodarona, quien presentó debilidad muscular y orina oscura por 7 días. Había sido sometido a revascularización unos meses antes. Inició amiodarona 200 mg/día, y luego se agregó atorvastatina por su situación coronaria. Los valores de CPK eran de 19 620 U/l. Estas situaciones son muy comunes y a veces, incluso, se tratan de manera ambulatoria.

Hay pacientes con enfermedades musculares o que presentan interacciones y llegan a estos niveles de CPK. La FDA emitió advertencias con respecto a las interacciones de la simvastatina, específicamente con azitromicina, ketoconazol, ciclosporina, eritromicina y claritromicina. Por ejemplo, en una estadística de pacientes coronarios que estaban cursando un evento agudo de vías respiratorias, se observó una diferencia notoria entre aquellos que recibían azitromicina y los que recibían amoxicilina, debido a la interacción que tiene cada uno de estos fármacos (es menor el exceso de muertes cardiovasculares con amoxicilina que con azitromicina).

La pitavastatina además de presentar menor número de interacciones farmacológicas, tiene una serie de características muy interesantes, entre ellas la metabolización hepática, la presencia de un sustrato con una proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP, *organic-anion-transporting polypeptide*) y eliminación importante de metabolitos en las heces, con lo que no produce alteración renal. Su seguridad es similar a la de otras estatinas pero produce menos mialgias, y no tiene reportados casos de rabdomiólisis.

Con respecto a la diabetes incidente, es un tema importante para los médicos que deben utilizar dosis máximas de estatinas en pacientes coronarios. Según datos publicados en el *British Medical Journal*, de Canadá, hay una aparición creciente de diabetes incidente, sobre todo en los pacientes que utilizan dosis altas de estatinas (Figura 2).

Otra comparación importante es un metanálisis de todos los estudios clínicos que usaban dosis bajas de estatinas, comparada con grupos donde se administraban dosis altas de estos fármacos. En estas comparaciones, es mucho más frecuente la aparición de diabetes incidente con el uso de dosis altas de estatinas. Esta es una característica diferencial de pitavastatina muy importante.

Además, si bien la eficacia de la pitavastatina es un poco más baja que la de las dos más potentes, rosuvastatina y atorvastatina, la primera tiene una eficacia bastante importante, y, comparativamente, en los pacientes en los que se pueden generar problemas, la diferencia es

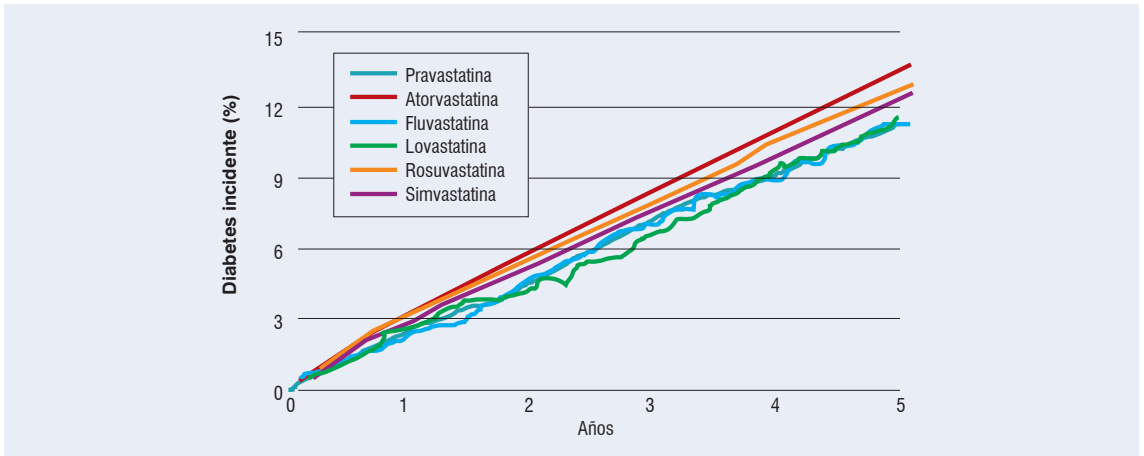


Figura 2. Diabetes incidente: riesgo en pacientes tratados con estatinas; un estudio poblacional.

Fuente: BMJ, 6/2013

interesante. Al tabular algunas características, como discontinuación, mialgia, transaminasas, entre otras, y comparar con otras estatinas, la pitavastatina tiene un perfil mucho mejor que las otras, con respecto a los efectos adversos.

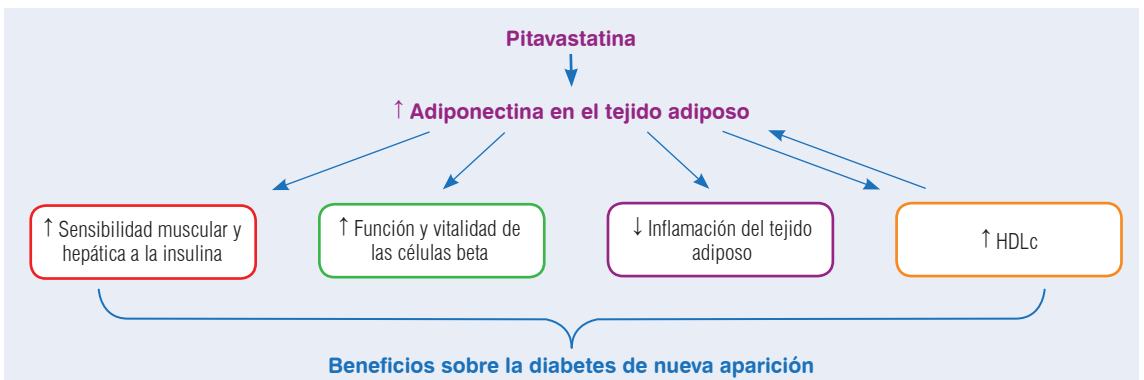


Figura 3. Posibles mecanismos del efecto benéfico de la pitavastatina en la diabetes de nueva aparición.

Fuente: Arnaboldi L, Corsini A, Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl.* 16:1-27, Ene 2015.

En conclusión, se cuenta con una nueva estatina que representa una opción importante para abordar al paciente con más seguridad, en las situaciones antes mencionadas, basándose en la farmacocinética. Es muy eficaz, y es más eficaz que la pravastatina o la fluvastatina. Además la pitavastatina tiene un rango amplio de dosis y cuenta con estudios clínicos en numerosas situaciones diferentes. Es decir, presenta ventajas farmacocinéticas, y por la reducción de costos secundaria a la disminución de los efectos adversos, también ha demostrado ser rentable.