

## ¿Es la Pitavastatina una estatina más o un nuevo fármaco ventajoso?

Thomas F. Whayne, Jr.

Catedrático de Medicina (Cardiología). Instituto Gill del Corazón, Universidad de Kentucky. 326 Wethington Building, 900 South Limestone Street Lexington, Kentucky 40536-0200, EE.UU. Tel. +(859) 323-3705 twhayn0@uky.edu

### RESUMEN

Hoy en día, disponemos de 7 estatinas. La pitavastatina, la estatina más nueva, parece tener ventajas significativas para el paciente que no ha tolerado otras estatinas. Además, causa una menor disminución de la coenzima Q-10 que puede resultar en un riesgo menor de miopatía. La pitavastatina no depende del citocromo P450 para su metabolismo y esto disminuye el riesgo de alteraciones metabólicas; y existe la posibilidad de un mayor aumento en la lipoproteína de alta densidad, en comparación con otras estatinas. Su uso parece justificado en algunas circunstancias y es posible que el fármaco tenga un nicho único en la disminución del riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** pitavastatina – miopatía - lipoproteína.

### ABSTRACT

#### Comment. Is Pitavastatin just another statin or does it offer new advantages?

There are currently 7 statins available in clinical practice. Pitavastatin is the newest statin and it appears to have significant advantages for the patient who has not tolerated other statins. With pitavastatin, there is a smaller decrease in coenzyme Q-10 which may diminish the risk of myopathy. Also, pitavastatin does not depend on cytochrome P450 for its metabolism and this decreases the risk for metabolic alterations. In addition, pitavastatin offers the possibility of a larger increase in high density lipoproteins. Therefore, its usage appears justified in certain circumstances and it appears that pitavastatin may have a unique niche in decreasing cardiovascular risk.

**Key-words:** pitavastatin – myopathy - lipoprotein.

Hoy en día existen 8 estatinas. Después de la introducción de lovastatina en los EEUU en septiembre de 1987<sup>1</sup>, en junio de 1989, un millón de pacientes había recibido prescripción de este fármaco; la era de las estatinas había comenzado. Por supuesto, las compañías farmacéuticas resaltaron las ventajas que cada nueva estatina tenía, en tanto que era necesario promocionar las ventas; sin embargo, era difícil probarlo: la guerra de las estatinas había empezado. Algunas batallas se perdieron, como el exceso de casos de rabdomiolisis con cerivastatina (16-80 veces más que las otras estatinas) y su posterior retirada del mercado<sup>2</sup>. Otra batalla que se forja en los EEUU es la prescripción de estatinas sin receta, afortunadamente sin éxito, hasta ahora. La supervisión médica puede proteger a los pacientes más vulnerables, como los de la tercera edad, de posibles problemas graves con estos fármacos<sup>3</sup>.

A pesar de todo, las estatinas representan una contribución increíble para la medicina cardiovascular y un tratamiento imprescindible para el paciente con riesgo de problemas cardiovasculares. En este momento, en los EEUU existen 7 estatinas disponibles; en orden alfabético: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina. La estatina más nueva es la pitavastatina y una cuestión clave es si contribuye en algo nuevo o si es más de lo mismo. Las compañías farmacéuticas Eli Lilly y Kowa recibieron la aprobación de la Administración Estadounidense de Alimentos y Fármacos (FDA) para pitavastatina (Livalo<sup>®</sup>) en EEUU en agosto de 2009<sup>4</sup>.

Hay mucho que decir acerca de la pitavastatina, sus ventajas y cuándo recetarla (cuadro 1). Existe evidencia que las estatinas

disminuyen los niveles plasmáticos de la coenzima Q-10 (CoQ-10), resultado de la inhibición de la reductasa de hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA reductasa)<sup>5</sup>. Esta enzima es clave en la síntesis del mevalonato, el compuesto intermediario en la producción del colesterol y también para la síntesis de la CoQ-10, un componente de la cadena mitocondrial<sup>6</sup>. Lamperti *et al* evaluaron la concentración de CoQ-10 en los músculos de 18 pacientes que recibían una estatina y que tenían síntomas musculares o que tenían un aumento de la creatinquinasa sérica<sup>6</sup>. Estos investigadores hallaron estructura muscular normal en 14 pacientes, disfunción mitocondrial en 2 y cambios miopáticos en otros 2; comparada con controles, había 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; no encontraron evidencia de apoptosis, utilizando una prueba especial de transferasa de deoxinucleotidasa. Los autores concluyeron que existe la posibilidad que la miopatía asociada con las estatinas sea el resultado de una disminución de la concentración de CoQ-10

#### Cuadro 1

Ventajas potenciales de la pitavastatina respecto a otras estatinas

- Menor disminución de la coenzima Q-10<sup>7</sup> → menor incidencia de miopatía.
- Falta de dependencia de su metabolismo del citocromo P450<sup>10,11</sup> → menores alteraciones metabólicas
- Mayor aumento de la lipoproteína de alta densidad<sup>13</sup> → mayor protección cardiovascular.

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<sup>6</sup>.

Kawashiri *et al* compararon los efectos de 4 mg de pitavastatina con 20 mg de atorvastatina en 19 pacientes japoneses con hipercolesterolemia familiar heterocigótica sobre los niveles de CoQ-10<sup>7</sup>. La atorvastatina y la pitavastatina disminuyeron de manera similar el nivel de la lipoproteína de baja densidad (LDL): 40.7% y 42.8% respectivamente; sin embargo, la atorvastatina disminuyó el nivel plasmático de CoQ-10 en 26.1% ( $p=0.0007$ ) y la pitavastatina solamente un 7.7% ( $p=0.39$ ). En este estudio, no existieron eventos adversos ni anomalías enzimáticas en el hígado o músculos. Por supuesto, es necesario acumular más información para determinar el significado de los cambios en los niveles de CoQ-10 para relacionarlos a la seguridad a largo plazo de la pitavastatina; sin embargo, los resultados pueden ser prometedores. Simvastatina, lovastatina y atorvastatina pasan en su metabolismo por el citocromo P450 (CYP) 3A4 y sus inhibidores pueden aumentar las concentraciones de esas estatinas. Por el contrario, la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina que son hidrofílicas, no dependen del CYP y por tanto no son susceptibles a ninguna inhibición del CYP<sup>9</sup> porque su dependencia con él es mínima<sup>10,11</sup>. La fluvastatina utiliza el CYP 2C9 para su metabolismo.

Hay otros efectos de la pitavastatina a los cuales debemos prestar atención. La enfermedad renal crónica tiene alta posibilidad de progresar a la falla renal y también tiene una fuerte asociación con la enfermedad cardiovascular. El estudio *Livalo Effectiveness and Safety* (LIVES) evaluó el efecto de la pitavastatina en la tasa de filtración glomerular (eGFR, en siglas en inglés) en 3,119 pacientes que tomaban pitavastatina<sup>12</sup>. Después de 104 semanas, se produjo un aumento en la eGFR de 5.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $P < 0.001$ ), sugiriendo un efecto beneficioso de la estatina a este nivel. El estudio LIVES también evaluó el efecto de pitavastatina en la lipoproteína de alta densidad (HDL), especialmente en los pacientes con HDL baja (menor de 40 mg/dl); la HDL aumentó un 14.0% a las 12 semanas y un 24.9% a las 104 semanas; los autores también reportaron dicho aumento después haberse utilizado otra estatina<sup>13</sup>. Comparada con la información existente con otras estatinas, estos resultados parecen significativos, pero necesitamos más estudios que confirmen que la pitavastatina aumenta la HDL en 24.9%. Por comparación directa, el efecto de la atorvastatina sobre la HDL es menor, comparado con la pitavastatina<sup>14</sup>; de hecho, después de 6 meses de tratamiento con atorvastatina, la HDL puede disminuir, pero no con la pitavastatina<sup>15</sup>. En general, el efecto de las estatinas sobre la HDL es moderado y con la atorvastatina, el nivel de HDL puede tener una relación inversa en relación a la dosis, contrario a otras estatinas como rosuvastatina y simvastatina<sup>16</sup>. Con relación a la proteína C-reactiva de alta sensibilidad, parece que la pitavastatina es similar a otras estatinas y tiene un efecto significativo en disminuirla<sup>17</sup>.

En conclusión, la pitavastatina es la séptima estatina disponible. Para el paciente de alto riesgo cardiovascular, que sea problemático y que no tolere otra estatina, la pitavastatina ofrece características únicas. Estas pueden resultar en una tolerancia no observada con las otras estatinas y por lo tanto, un beneficio para la terapia farmacológica cardiovascular. Este es el tipo de beneficio que un producto nuevo de una misma clase debe ofrecer, en lugar de la inundación del mercado con productos que para competir resultan en guerras de mercadeo que no traen beneficio alguno.

## REFERENCIAS

1. Tobert JA, Shear CL, Chremos AN, Mantell GE. Clinical experience with lovastatin. *Am J Cardiol*. Mar 20 1990;65(12):23F-26F.
2. Davidson MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf*. Sep 2002;1(3):207-212.
3. Whayne TF, Jr. Nonprescription statins: not ready for prime time. *Am J Cardiol*. Mar 1 2008;101(5):745-746; author reply 746.
4. Eli Lilly and Kowa Pharma debut new statin Livalo in USA. *The Pharma Letter*. 2010. <http://www.thepharmaletter.com/file/96084/eli-lilly-and-kowa-pharma-debut-new-statin-livalo-in-usa.html>.
5. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 12 2007;49(23):2231-2237.
6. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggio M, Sciacco M, Kaufmann P, DiMauro S. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol*. Nov 2005;62(11):1709-1712.
7. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, Mori M, Tsuchida M, Katsuda S, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol Ther*. May 2008;83(5):731-739.
8. Kostapanos MS, Liasis GL, Milionis HJ, Elisaf MS. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol*. Sep 2010;8(5):612-631.
9. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. Mar 2010;11(3):323-332.
10. Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin: efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother*. Oct 2007;8(14):2315-2327.
11. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for the treatment of hyperlipidemia. *Adv Ther*. Jan 2011;28(1):13-27.
12. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb*. Jun 30 2010;17(6):601-609.
13. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. Oct 2009;16(5):654-661.
14. Poolsup N, Suksomboon N, Wongyaowarat K, Rungkanchananon B, Niyomrat P, Kongsuwan S. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. *J Pharm Ther*. May 18 2011.
15. Shimabukuro M, Higa M, Tanaka H, Shimabukuro T, Yamakawa K, Masuzaki H. Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. Jul 2011;28(7):856-864.
16. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. Jun 2010;51(6):1546-1553.
17. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, Nakamura Y, Iwakura A, Hara K, Yamamoto T, Kuroe A, Ohya M, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Kume N. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb*. Dec 2008;15(6):345-350.

¿Es la Pitavastatina una estatina más o un nuevo fármaco ventajoso?

Thomas F. Whayne, Jr.