

PITAVASTATINA

Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de la GAP de Guadalajara.
Núñez Martín JM. Área de Farmacia. Servicios Centrales del SESCAM

La pitavastatina es una nueva estatina comercializada en España, indicada para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), que aún no ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes tratados. Está comercializado en Japón desde 2003 llegando a Europa en 2010 y a España en 2011.

INDICACIONES

La pitavastatina (PIT) 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 la hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados¹.

POSOLÓGIA

La dosis inicial recomendada de PIT es de 1 mg una vez al día. El ajuste de dosis debe efectuarse a intervalos de 4 semanas o más y deben personalizarse en función de los niveles de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta de los pacientes. La mayoría necesitan una dosis de 2 mg, siendo la dosis máxima diaria de 4 mg, que no está recomendada para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada¹, ni en pacientes con insuficiencia renal severa.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El mecanismo de acción de la PIT consiste en la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa. Esta inhibición es de tipo competitivo, parcial y reversible, produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (sterol regulatory elements-binding proteins). Como consecuencia, aumenta el número de receptores LDL hepáticos lo que fomenta la captación del LDL circulante en la sangre y reduce las concentraciones de CT y de colesterol C-LDL. La inhibición sostenida de la síntesis hepática del colesterol reduce el ensamblaje y la producción de VLDL, por lo que disminuye la concentración de TG. También se produce un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de HDL por un mecanismo aún no conocido¹.

Su absorción no se ve afectada por alimentos. Llega a los hepatocitos por transporte activo. El polimorfismo genético puede estar detrás de la variación de hasta 4 veces el AUC observada en máximos y mínimos de determinados pacientes. El metabolismo de PIT a través del CYP450 es mínimo, no considerándose que se den interacciones por esta vía al igual que pravastatina y fluvastatina. Se excreta vía biliar.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica ha sido adecuadamente contrastada mediante once ensayos clínicos (de 5 fase II y 6 de III) controlados, multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos, frente a placebo (los de fase II) y con comparadores activos, de no inferioridad: atorvastatina, simvastatina y pravastatina (en ancianos)^{2,3}. Se realizaron en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta y, eventualmente, con otras comorbilidades. Tuvieron una duración de 12 semanas, de las cuales se utilizaba PIT 1-2 mg para aumentar a PIT 2-4 mg si no se alcanzaban los objetivos descritos por la Sociedad Europea de Arteriosclerosis⁴.

La variable primaria de eficacia evaluada fue la tasa de variación de los niveles de C-LDL entre el inicio y el final del tratamiento; las variables secundarias medidas fueron

variación de CT (colesterol total), TG (triglicéridos), C-HDL, Apolipoproteína B, mayoritariamente. En dichos estudios comparativos se estableció una diferencia máxima del 6% para el límite de no inferioridad. En la siguiente tabla se resumen los resultados de la variable principal:

Medicamento	Personas estudiadas	% Reducción (SD) LDL-C a las 12 sem.
Pitavastatina 1 mg	309	30,8 (12,3)
Pitavastatina 2 mg	945	38,0 (14,1)
Pitavastatina 4 mg	1.533	43,2 (15,3)
Atorvastatina 10 mg	118	37,7 (14,8)
Atorvastatina 20 mg	238	43,4 (16,2)
Simvastatina 20 mg	107	35,0 (15,5)
Simvastatina 40 mg	228	43,3 (15,1)
Pravastatina 10 mg	103	22,4 (14,1)
Pravastatina 20 mg	96	28,8 (11,1)
Pravastatina 40 mg	102	34,0 (14,3)
Placebo	154	2,4 (13,0)

Cabe destacar que en los estudios pivotaes, los criterios sistemáticos de exclusión de pacientes fueron hipertensión, enfermedades circulatorias, cáncer, diabetes, mayores de 75 años, perdiéndose la información de seguridad en estos subgrupos. Dos estudios en poblaciones especiales² mostraron que el resultado de la variable principal en ancianos no es inferior a pravastatina, ni frente a atorvastatina en pacientes diabéticos. La PIT en prevención secundaria no es diferente a simvastatina³. En estos estudios, ni en los posteriores, se demuestra reducción de la morbimortalidad cardiovascular de la PIT^{1,2}. Tampoco se demuestran en la PIT los efectos pleiotrópicos hipotéticamente atribuidos a las estatinas.

Los estudios posteriores o las extensiones a largo plazo comparan PIT frente a atorvastatina^{5,6,7}, simvastatina⁸ y pravastatina^{9,10,11}. Presentan ciertas deficiencias que impiden otorgar ventajas a la PIT sobre sus comparadores, al no aportar información sobre la reducción de eventos clínicos. En muchos casos se trata de estudios sin enmascaramiento, utilizan dosis no equipotentes con sus comparadores, no recogen información sobre la tasa de abandonos (importante, sobre todo con la dosis de 2 y 4 mg de PIT), y no aportan información sobre pacientes en situaciones de alto riesgo.

SEGURIDAD

El perfil toxicológico muestra un comportamiento perfectamente superponible con las dosis equipotentes del resto de estatinas. Los efectos adversos son, en general, leves y transitorios; se observan con la PIT los efectos de clase de las estatinas (alteraciones del sueño, depresión, pérdida de memoria, disfunción sexual); son frecuentes el estreñimiento, cefalea, diarrea, dispepsia, náuseas, mialgia y artralgia, etc. El titular de la PIT (todas las dosis) estima que el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis es inferior al de simvastatina

y atorvastatina (20 y 40 mg) pero, los datos postautorización demuestran que no hay diferencias¹². Se recomiendan restricciones en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. En insuficiencia renal leve, la PIT no necesita ajuste de dosis. La dosis de 4 mg debe ser evitada en insuficiencia renal o hepática. También se ha observado, con frecuencia (2%), aumentos de los niveles de CK por encima de tres veces el valor fisiológico normal¹³.

Se han observado interacciones clínicamente significativas con ciclosporina, eritromicina, rifampicina, warfarina y fibratos. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la PIT u otras estatinas, en los que tienen insuficiencia hepática severa, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de la transaminasas séricas, en pacientes con miopatía, en los que estén en tratamiento con ciclosporina y durante el embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados^{1,2}.

Se debe controlar el tiempo de protrombina o el INR a los pacientes que reciben warfarina o acenocumarol cuando se traten con PIT¹⁴.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La PIT ha demostrado reducir los niveles de C-LDL y de triglicéridos desde la dosis de 1 mg. Aunque teóricamente es el

inhibidor más potente de la HMG-CoA reductasa, cuando se usan dosis farmacológicamente equivalentes, el efecto terapéutico es similar al de otras estatinas¹³, no representando ventaja alguna con respecto a las estatinas comercializadas. Respecto a sus características farmacocinéticas, no presentan diferencias con pravastatina en pacientes ancianos, o ser no inferior a atorvastatina en pacientes diabéticos. No ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, algo que sí han hecho la, pravastatina, atorvastatina y simvastatina, siendo esta última la más eficiente.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento de elección en la hipercolesterolemia debe fundamentarse en los fármacos más eficientes de entre los que han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular.
2. Cuando se utilizan dosis equipotentes a otras estatinas, no muestra beneficios adicionales en pacientes diabéticos, ancianos, o con otros factores de riesgo cardiovascular.
3. No ha demostrado tener un perfil de seguridad mejor que las demás estatinas.
4. La PIT es un hipolipemiante que no aporta ninguna innovación de interés y su CTD es el más elevado del grupo.

Presentaciones:

Alipza®/ Livazo® 1 mg – 28 comprimidos recubiertos con película (20,79 €); Alipza®/ Livazo® 2 mg – 28 comprimidos recubiertos con película (28,54 €); Alipza®/ Livazo® 4 mg – 28 comprimidos recubiertos con película (42,80 €).

Grupo terapéutico:

C10AA Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Condiciones de dispensación:

Receta médica.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

PITAVASTATINA Dosis habitual 2 mg/día	1,02 €
SIMVASTATINA Dosis equiv 20 mg/día	0,06 €
LOVASTATINA Dosis equiv 40 mg/día	0,15 €
ATORVASTATINA Dosis equiv 10 mg/día	0,16 €
FLUVASTATINA Dosis equiv 80 mg/día	0,71 €
PRAVASTATINA Dosis equiv 40 mg/día	0,73 €
*ROSUVASTATINA Dosis equiv 5 mg/día	0,68 €

* Dosis equivalente con 40 mg simvastatina/ 4 mg pitavastatina.

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Precios máximos aplicables a prescripción por principio activo. Julio 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Alipza®. Laboratorio Esteve. Revisada en enero de 2012.
2. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. UK/H/1555-8/001-3/DC. Livazo, Alipza. Vezepra. Pitavastatina. MHRA, London, 2010. Disponible en <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con096843.pdf>.
3. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2009 nov; 25(11): 2755-64.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-818
5. Budinski D, Arneson V, Hounslow N., Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol* 2009; 4 (3): 291-302.
6. 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 jul 21; 54(4): 293-302.
7. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomised parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolaemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis.* 2008;201:345-352.
8. Park S, Kang HJ, Rim SJ, et al. A randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolaemia. *Clin Ther.* 2005; 27: 1074-1082.
9. Saito Y, Yamada N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002 Jun;162(2):373-9.
10. Hounslow NJ. Efficacy and safety of pitavastatin compared to pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2007;1(5):439.
11. Stender S, Hounslow N. Robust efficacy of pitavastatin and comparable safety to pravastatin. *Atherosclerosis Suppl.* 2009; 10:e945.
12. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, et al. A large-scale, long-term, prospective postmarketing surveillance of pitavastatin (LIVALO tablet). LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Clin Pharmacol Ther* 2008; 36: 709-731.
13. Panorama Actual del Medicamento 343, mayo 2011.
14. Ficha de Evaluación Terapéutica 01/2012. Servicio Navarro de Salud.

Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000