

**PITAVASTATINA**

**Pacientes dislipémicos con riesgo cardiovascular**

---

**CLINICAL TRIALS INSIGHT®**



# Índice

---

■ <b>Introducción .....</b>	<b>4</b>
Prof. José L Zamorano	
■ <b>Pitavastatina: uso terapéutico. Efectos sobre la función cardiorrenal en pacientes con hipercolesterolemia .....</b>	<b>5</b>
Yagi S, Akaike M, Aihara K-I, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Taketani Y, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Matsumoto T, Sata M	
■ <b>Pitavastatina: propiedades farmacodinámicas. Efectos sobre la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia .....</b>	<b>8</b>
Yan H-M, Zhao J, Ma D-Z, Wang H, Wang J, Wang Z-H, Li L, Zhang Y, Zhang W, Zhong M	
■ <b>Atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa: uso terapéutico. Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea: el estudio CIRCLE.....</b>	<b>11</b>
Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T	
■ <b>Tabla resumen.....</b>	<b>14</b>
■ <b>Conclusiones.....</b>	<b>17</b>
Prof. José L Zamorano	

# Introducción

---

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y uno de los mejor conocidos. Reduciendo los niveles de colesterol es posible disminuir hasta en un 35% el riesgo cardiovascular global. Múltiples investigaciones epidemiológicas, entre las que destaca el célebre estudio de Framingham, han demostrado la relación entre diversas alteraciones lipídicas y el desarrollo de arteriosclerosis, especialmente cardiopatía isquémica. Por el contrario, no se ha demostrado una clara relación epidemiológica entre los niveles de colesterol total y la incidencia de ictus. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la relación lineal entre el nivel de colesterol LDL (c-LDL) y el riesgo de presentar enfermedad coronaria. Las partículas LDL son las principalmente implicadas en el proceso aterogénico. Proceden de las partículas VLDL, originariamente secretadas por el hígado, y su acción fisiológica es transportar colesterol a los tejidos con una elevada demanda, como el tejido adrenérgico. También existe evidencia de que la reducción de su nivel se acompaña de una disminución de eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria. En los pacientes de mayor riesgo cardiovascular se calcula que un descenso de 30 mg/l de c-LDL provoca una disminución del 30% del riesgo relativo de presentar otra manifestación clínica de origen coronario. Las altas concentraciones plasmáticas de c-LDL, críticas en el origen y etapas iniciales del desarrollo de la placa de ateroma, siguen siendo un factor de riesgo tanto en el desarrollo de las placas complejas como en la inestabilidad de las mismas, lo que se traduce en los eventos agudos de la enfermedad cardiovascular. En teoría, una intervención agresiva para reducir el c-LDL, incluso en fases avanzadas de la enfermedad, podría inducir una estabilización de la lesión, pero debe ser combinada con la reducción de los restantes factores de riesgo.

Recientemente se han publicado las nuevas guías de tratamiento de la dislipemia, donde se pone de manifiesto la necesidad de alcanzar unos niveles bajos de c-LDL (70 mg/dl) en pacientes de muy alto riesgo. El interés por el tratamiento intensivo con estatinas frente al tratamiento estándar en la prevención de eventos cardiovasculares, así como su seguridad, ha aumentado considerablemente en los últimos años. El tratamiento estándar con estatinas (p. ej., 20-40 mg de simvastatina diariamente) típicamente reduce las concentraciones de c-LDL en aproximadamente 1/3, mientras que los regímenes terapéuticos que utilizan dosis más elevadas o estatinas más potentes (4 mg de pitavastatina, 40-80 mg de atorvastatina o 10-20 mg de rosuvastatina diariamente) pueden reducir el colesterol en un 50%.

Sin embargo, en España, al igual que en el resto de Occidente, y según diversos estudios, menos del 30% de los pacientes de alto riesgo –coronarios, diabéticos e hipercolesterolemicos– consiguen alcanzar los niveles que establecen las Guías Europeas de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, elaboradas por la Sociedad Europea de Cardiología. Tenemos guías excelentes, pero su aplicación en la práctica clínica es escasa. Así se puede observar, por ejemplo, en los resultados del estudio REALITY II, según el cual el 60% de los pacientes franceses de más alto riesgo no consigue el objetivo de reducción del c-LDL. Similares datos se han observado en estudios realizados en España como el Hispalipid o el Dysis (con gran participación española).

Presentamos en esta publicación una actualización de estudios recientes resumidos en el campo del tratamiento de la dislipemia con pitavastatina.

**Prof. José L. Zamorano**  
Director del Instituto Cardiovascular  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

# Pitavastatina: uso terapéutico. Efectos sobre la función cardiorrenal en pacientes con hipercolesterolemia

Yagi S, Akaike M, Aihara K-I, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Taketani Y, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Matsumoto T, Sata M.

*Effect of Low-Dose (1 mg/day) Pitavastatin on Left Ventricular Diastolic Function and Albuminuria in Patients With Hyperlipidemia*

Am J Cardiol 2011; 107: 1644-1649

Facultad de Biociencias de la Salud de la Universidad de Tokushima, Tokushima, Japón

## ■ Objetivo

Este estudio evaluó los efectos de pitavastatina a dosis baja (1 mg/día) sobre la función cardiorrenal en pacientes con hipercolesterolemia sin disfunción cardiorrenal grave. Además, como controles se utilizaron 40 sujetos emparejados por edad y sexo con hipercolesterolemia.

## ■ Información sobre el estudio

**Fase:** IV

**Diseño del estudio:** Prospectivo, con grupos paralelos

**Control del estudio:** Comparación con los controles, comparación con respecto al periodo basal

**Métodos:** Durante el estudio, los tratamientos farmacológicos ya instaurados en los pacientes se mantuvieron inalterados. Tanto el grupo de pitavastatina como el grupo control continuaron con ejercicio físico y/o dieta. Se utilizó la ecocardiografía cardíaca para medir el diámetro auricular izquierdo, el volumen telesistólico ventricular izquierdo (VI), el volumen telediastólico VI, la fracción de eyección VI, la onda E, la onda A, el cociente E/A, la velocidad e' y el cociente E/e' (el cociente de la velocidad máxima de la onda E con respecto a la velocidad del anillo mitral protodiastólica; un parámetro de la función diastólica VI). También se midieron los parámetros lipídicos, la filtración glomerular estimada, la albúmina urinaria y los niveles de excreción en orina de nitratos y nitritos y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (un marcador del estrés oxidativo).

**Localización del estudio:** Japón

## ■ Sujetos

Edad	Sujetos	Sexo	N.º de mujeres	N.º de varones	Total:
Media de 64,7 años en el grupo control y de 66,2 años en el grupo de pitavastatina	Pacientes de edad avanzada	Varones y mujeres	52	53	105

## ■ Características de los sujetos

**Criterios de inclusión de los pacientes:** Hipercolesterolemia con niveles séricos de colesterol LDL, niveles de colesterol HDL y triglicéridos que no alcanzaban los objetivos de las directrices de la Sociedad Japonesa de Aterosclerosis; pacientes ambulatorios u hospitalizados del Departamento de Medicina Cardiovascular del Hospital Universitario de Tokushima; consentimiento informado.

**Criterios de exclusión de los pacientes:** Disfunción VI grave (fracción de eyección VI < 40%), fibrilación auricular, nefropatía manifiesta (creatinina sérica > 2,0 mg/dl, excreción urinaria de albúmina > 300 mg/g, creatinina), procesos clínicos que podrían ocasionar un aumento de los niveles de citocinas inflamatorias (es decir, artritis reumatoide), hepatopatía (enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad), pacientes en tratamiento con hipolipemiantes, pacientes que acaban de empezar a recibir medicación y pacientes a los que han cambiado la medicación para la hipertensión y la dislipidemia hace menos de 1 año.

**Características:** No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pitavastatina y control en cuanto a las características de los pacientes. En los grupos control y de pitavastatina, respectivamente, el colesterol total medio era de 228,7 y 218,0 mg/dl; el colesterol LDL medio, de 145,5 y 143,5 mg/dl; los niveles medios de triglicéridos, de 161,5 y 157,7 mg/dl; y el colesterol HDL medio, de 55,6 y 50,8 mg/dl.

**Tratamientos concomitantes:** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (62,5% de los controles y 64,6% de los pacientes que recibieron pitavastatina), antagonistas del calcio (40,0% de los controles y 36,9% de los pacientes que recibieron pitavastatina), betabloqueantes (7,5% de los controles y 15,4 % de los pacientes que recibieron pitavastatina) y antagonistas de la aldosterona (2,5% de los controles y 3,1% de los pacientes que recibieron pitavastatina).

**Enfermedades asociadas:** En el periodo basal, el 70% aproximadamente de los pacientes sufría hipertensión; el 40% aproximadamente, diabetes tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa; y el 50% aproximadamente, arteriopatía coronaria.

## ■ Tratamientos

Pitavastatina (1 mg/día)

Mín.	Máx.	Unidades	Vía de administración	Duración
1	1	mg/día	Oral	12-16 semanas

## ■ Resultados

Porcentaje de cambio respecto al valor basal	Pitavastatina 1 mg/día	Controles
E/e'	–16,7%*	NS
E/A	NS	NS
Fracción de eyección VI	NS	NS
Excreción urinaria de albúmina	–40,1%**†	NS
Filtración glomerular estimada	NS	NS
Excreción urinaria de nitratos y nitritos	+30,7%*†	NS
Excreción urinaria de hidroxi-2'-desoxiguanosina	–24,2%**†	NS
Colesterol LDL	–31,6%**†	NS
Triglicéridos	–10,9%**†	NS
Colesterol total	–21,5%**†	NS
Colesterol no HDL	–28,7%**†	NS
Colesterol HDL	NS	NS

E/e', cociente de la velocidad máxima de la onda E con respecto a la velocidad del anillo mitral protodiastólica; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; NS, diferencia no significativa frente al periodo basal; VI, ventricular izquierdo.

\* $p < 0,05$  frente al periodo basal; \*\* $p < 0,01$  frente al periodo basal; † $p < 0,05$  para cambios temporales en el grupo de pitavastatina frente al grupo control

## Resultados más destacados

Pitavastatina a dosis baja mejoró significativamente la función cardiorrenal en pacientes con hipercolesterolemia. Después de 12-16 semanas de tratamiento, pitavastatina 1 mg/día causó reducciones significativas con respecto al periodo basal en el cociente E/e' (un parámetro de la función diastólica VI; –16,7%,  $p < 0,05$ ) y la excreción urinaria de albúmina (–40,1%,  $p < 0,01$ ) sin verse afectada la filtración glomerular estimada. Pitavastatina redujo significativamente la excreción urinaria de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (un indicador del estrés oxidativo; –24,2%,  $p < 0,01$ ).

## Criterios de valoración

Tasa de excreción de albúmina; filtración glomerular; nivel de colesterol HDL; nivel de colesterol LDL; dimensión de la aurícula izquierda; fracción de eyección ventricular izquierda; volumen telediastólico ventricular izquierdo; volumen telesistólico ventricular izquierdo; colesterol no HDL; nivel de colesterol total; niveles de triglicéridos.

## ■ Conclusiones

Pitavastatina evita la insuficiencia cardiorrenal latente en pacientes con hiperlipidemia mediante la reducción del estrés oxidativo.

# Pitavastatina: propiedades farmacodinámicas. Efectos sobre la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia

Yan H-M, Zhao J, Ma D-Z, Wang H, Wang J, Wang Z-H, Li L, Zhang Y, Zhang W, Zhong M  
*The effect of pitavastatin calcium on endothelial dysfunction induced by hypercholesterolemia*  
Expert Opin Pharmacother 2011; 12 (10): 1463-1471  
Hospital Qilu de la Universidad de Shandong, Departamento de Cardiología, Ji'nan, China

## ■ Objetivo

Este estudio evaluó los efectos de pitavastatina (1 ó 2 mg/día) sobre la función endotelial en pacientes con disfunción endotelial e hipercolesterolemia. Además, se utilizaron 30 sujetos sanos como controles.

## ■ Información sobre el estudio

Fase: II

Diseño del estudio: Aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos

Control del estudio: Comparación con respecto al periodo basal, comparación de dosis del fármaco

Métodos: Antes de la aleatorización, todos los pacientes realizaron un periodo de lavado de 2 semanas en el que suspendieron todos los fármacos hipolipemiantes que tomaban. La función endotelial se midió utilizando la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria humeral. Se evaluó mediante un ecógrafo de alta resolución (Sequoia 512; Siemens).

Localización del estudio: China

## ■ Sujetos

Edad (mín.)	Edad (máx.)	Sujetos	Sexo	N.º de mujeres	N.º de varones	Total
18	70	Adultos, ancianos 17-70 (media 56) años	Varones y mujeres	26	14	40

## ■ Características de los sujetos

Criterios de inclusión de los pacientes: Edad comprendida entre 18 y 70 años; hipercolesterolemia, definida como un nivel de colesterol total de entre 5,72 y 12,7 mmol/l, triglicéridos < 4,52 mmol/l y/o colesterol LDL de entre 3,64 y 6,5 mmol/l; consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión de los pacientes: Antecedentes de cardiopatía coronaria; antecedentes de insuficiencia renal; antecedentes de otra enfermedad significativa.

**Características:** En el periodo basal, los pacientes presentaban una DMF media del 6,58%, un nivel medio de colesterol total de 6,58 mmol/l, un nivel medio de triglicéridos de 2,05 mmol/l, un nivel medio de colesterol LDL de 4,09 mmol/l, un índice de masa corporal (IMC) medio de 26,54 kg/m<sup>2</sup>, una tensión arterial (TA) sistólica media de 132,55 mmHg y una TA diastólica media de 88,03 mmHg. En comparación con los controles, los pacientes presentaban un IMC significativamente mayor y una DMF significativamente menor.

## ■ Tratamientos

Pitavastatina (1 mg/día)

Mín.	Máx.	Unidades	Vía de administración	Duración
1	1	mg/día	Oral	8 semanas

Pitavastatina (2 mg/día)

Mín.	Máx.	Unidades	Vía de administración	Duración
2	2	mg/día	Oral	8 semanas

## ■ Resultados

	Controles	Pitavastatina 1 mg/día	Pitavastatina 2 mg/día
Dilatación mediada por flujo (%):			
en el periodo basal	11,33	6,05	7,10
a las 8 semanas		9,62*	9,50*
8-iso-PGF <sub>2α</sub> (pg/ml):			
en el periodo basal	1,47	1,85	1,90
a las 8 semanas		1,52*	1,26*
Colesterol total (mmol/l):			
en el periodo basal	4,78	6,4	6,75
a las 8 semanas		5,09***	4,89***
Colesterol LDL (mmol/l):			
en el periodo basal	2,51	4,05	4,13
a las 8 semanas		2,85***	2,68***
Colesterol HDL (mmol/l):			
en el periodo basal	1,40	1,34	1,49
a las 8 semanas		1,44	1,56
Triglicéridos (mmol/l):			
en el periodo basal	1,09	2,07	2,02
a las 8 semanas		1,43**	1,30**

8-iso-PGF<sub>2α</sub> = 8-isoprostaglandina-F<sub>2α</sub>; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad.

\*p < 0,05 frente al periodo basal; \*\*p < 0,01 frente al periodo basal; \*\*\*p < 0,001 frente al periodo basal.

## Resultados más destacados

Pitavastatina mejoró significativamente la función endotelial en pacientes con disfunción endotelial e hipercolesterolemia. Después de 8 semanas de tratamiento, pitavastatina (1 y 2 mg/día) se asoció a mejorías significativas de la dilatación mediada por flujo (del 6,05% al 9,62% y del 7,10% al 9,50%, respectivamente; en ambos casos  $p < 0,05$  frente al periodo basal) y los niveles de 8-isoprostaglandina- $F_{2\alpha}$  (de 1,85 a 1,52 y de 1,90 a 1,26, respectivamente; en ambos casos,  $p < 0,05$  frente al periodo basal).

## Criterios de valoración

Niveles de alanina aminotransferasa; niveles de albúmina; niveles de aspartato aminotransferasa; niveles de bilirrubina; niveles de nitrógeno ureico en sangre; índice de masa corporal; nivel de creatincinasa; aclaramiento de creatinina; tensión arterial diastólica; nivel de glucemia en ayunas; dilatación mediada por flujo; frecuencia cardíaca; nivel de colesterol HDL; nivel de colesterol LDL; tensión arterial media; niveles de prostaglandinas; niveles de proteínas; tensión arterial sistólica; nivel de colesterol total; niveles de triglicéridos; perímetro de cintura; índice cintura/cadera.

### ■ Conclusiones

La disfunción endotelial inducida por hipercolesterolemia puede mejorar con el tratamiento con pitavastatina cálcica gracias, en parte, a sus propiedades antioxidantes.

# Atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa: uso terapéutico.

## Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea: el estudio CIRCLE

---

Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T  
*Comparison of Preventive Effect on Cardiovascular Events With Different Statins –The CIRCLE Study–*  
Circ J. 2011; 75 (8): 1951-1959 [publicación electrónica 15 de junio de 2011]  
Departamento de Cardiología, Hospital de Kawasaki, Kobe, Japón

### ■ Objetivo

El estudio retrospectivo CIRCLE comparó los efectos preventivos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) sobre los episodios cardiovasculares en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).

### ■ Información sobre el estudio

Fase: IV

Diseño del estudio: Retrospectivo

Control del estudio: Comparación con grupo control; comparación de fármacos

Métodos: Se observó retrospectivamente a todos los pacientes sometidos a ICP en el Hospital de Kawasaki entre 2001 y 2008. Se clasificó a los pacientes en cuatro grupos en función del inhibidor de la HMG-CoA reductasa administrado (pravastatina, atorvastatina, pitavastatina o ninguna estatina)

Localización del estudio: Japón

### ■ Sujetos

Edad (máx.)	Sujetos	Sexo	N.º de mujeres	N.º de varones	Total
Media 69 años	Pacientes adultos, de edad avanzada	Varones y mujeres	204	539	743

### ■ Características de los sujetos

Criterios de inclusión de los pacientes: Pacientes sometidos a ICP en el Hospital de Kawasaki entre 2001 y 2008.

**Características:** En el periodo basal, se observó una diferencia significativa entre los grupos (pravastatina, atorvastatina, pitavastatina y ninguna estatina) en lo que respecta a la edad (68,7; 68,4; 66,6; y 71,4 años, respectivamente;  $p < 0,001$ ), el índice de masa corporal (IMC: 24,1, 23,9; 24,7; y 22,9 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente;  $p < 0,001$ ) y el tipo de dispositivo insertado durante la ICP (angioplastia con balón solo: 7,3%, 5,6%, 7,8% y 8,4% de los pacientes, respectivamente; stent metálico sin recubrimiento [SMSR]: 70,9%, 57,8%, 37,8% y 57% de los pacientes, respectivamente; stents liberadores de fármacos [SLF]: 21,9%, 36,7%, 54,4% y 34,7% de los pacientes, respectivamente). En el grupo sin estatinas, los niveles medios de colesterol LDL fueron menores que en los otros 3 grupos en el periodo basal; los niveles medios de triglicéridos fueron mayores tanto en el grupo de atorvastatina como en el grupo de pitavastatina.

**Tratamiento concomitante:** Durante el estudio, todos los pacientes estuvieron recibiendo ácido acetilsalicílico. En el periodo basal, muchos pacientes estuvieron recibiendo derivados de las tienopiridinas, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), betabloqueantes, tiazidas, diuréticos del asa, espironolactona, ácido icosapentanoico, insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa y tiazolidinas. Se observaron diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta al tratamiento con derivados de las tienopiridinas, IECA, ARA, betabloqueantes, diuréticos del asa y otros fármacos hipolipemiantes (entre ellos, principalmente fibratos [79%, 27/34], resinas, ácido nicotínico y probucol).

**Enfermedades asociadas:** En el periodo basal, el 47% de los pacientes presentaba diabetes tipo 2 y el 81%, hipertensión.

## ■ Resultados

	Pravastatina (n = 151)	Atorvastatina (n = 161)	Pitavastatina (n = 180)	Controles (n = 251)
Episodios cardiovasculares (% de pacientes):				
cualquiera	27	19	8	35
muerte cardíaca súbita	0	0	< 1	2
IM mortal	0	0	0	< 1
IM no mortal	< 1	0	0	1
muerte por empeoramiento de ICC	0	< 1	0	1
IBAC	1	1	0	1
revascularización de la lesión diana	13	8	3	14
repetición de ICP para lesión <i>de novo</i>	13	10	4	15
Parámetros lipídicos en la observación final (mg/dl):				
colesterol LDL	99,0	88,3	87,4	102,1**
colesterol HDL	50,0	49,6	51,4	48,0
colesterol no HDL	124,7	114,7	115,1	126,8**
triglicéridos	127,4	130,1	137,2	119,0*

IBAC = injerto de *bypass* aortocoronario; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; ICP = intervención coronaria percutánea; HDL = lipoproteína de alta densidad; IM = infarto de miocardio; LDL = lipoproteína de baja densidad.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ .

## Resultados más destacados

Los inhibidores de la HMG-CoA se asociaron a reducciones significativas de la incidencia de acontecimientos adversos cardíacos graves en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Además, se observó que el porcentaje de cambio tanto en el colesterol LDL (cociente de riesgos instantáneos, *hazard ratio* [HR]: 1,015; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,010-1,020) como en el colesterol HDL (HR: 0,988; IC 95%: 0,981-0,996) pronosticaban, de forma independiente, la incidencia de acontecimientos adversos cardíacos graves, al utilizar un análisis multivariante ajustado

## Criterios de valoración

Tasa de muerte cardiovascular; insuficiencia cardíaca congestiva; tasa de episodios en injerto de bypass coronario; presión arterial diastólica; nivel de colesterol HDL; nivel de colesterol LDL; cociente colesterol LDL/colesterol HDL; tasa de acontecimientos cardíacos adversos graves; tasa de infartos de miocardio; colesterol no HDL; tasa de episodios en intervención coronaria percutánea; porcentajes de glucohemoglobina; presión arterial sistólica; tasa de episodios en revascularización de la lesión diana; niveles de triglicéridos.

## ■ Conclusiones

Los cambios producidos en los niveles de colesterol LDL y colesterol HDL mediante el tratamiento con estatinas modificaron de forma independiente el riesgo de episodios cardíacos en pacientes japoneses durante la prevención secundaria. Las estatinas con diferente capacidad para modificar el perfil lipídico podrían dar lugar a diferentes pronósticos tras una ICP (intervención coronaria percutánea).

	Título	Autores	Cita bibliográfica	Objetivo
1	Efecto de dosis bajas (1 mg/día) de pitavastatina en la función diastólica del ventrículo izquierdo y la albuminuria en pacientes con hiperlipidemia	Yagi S, Akaike M, Aihara K-I, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Taketani Y, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Matsumoto T y Sata M.	Am J Cardiol 2011; 107: 1644-49.	Este estudio evaluó los factores que modulan la acción protectora de las estatinas en la función cardio-renal, independientemente de su efecto hipolipemiante.
2	Efecto de pitavastatina calcio en la disfunción endotelial inducida por hipercolesterolemia	Yan H, Zhao J, Ma D, Wang H, Wang J, Wang Z, Li L, Zhang Y, Zhang W y Zhong M.	Expert Opin Pharmacother 2011; 12(10): 1463-71.	Este estudio evaluó hasta qué punto la función endotelial puede mejorar por el tratamiento con pitavastatina calcio a través de sus propiedades antioxidantes en pacientes con hipercolesterolemia.
3	Comparación del efecto preventivo de acontecimientos cardiovasculares con distintas estatinas: Estudio CIRCLE	Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T y Hasuike T.	Circ J 2011; 75: 1951-59.	El estudio CIRCLE comparó la eficacia de las estatinas sobre los niveles de lípidos en sangre y explora la posible asociación entre los cambios producidos y los eventos cardíacos en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP).

Diseño	Sujetos	Características de los sujetos	Datos farmacológicos
En este estudio no aleatorizado, con grupos paralelos, los pacientes con hiperlipidemia (n = 65) recibieron pitavastatina a dosis bajas, además de someterse a una dieta y un programa de actividad física. Por su parte, los controles emparejados por edad y sexo (n = 40) se sometieron solo a una dieta y un programa de actividad física.	Se incluyó un total de 105 pacientes (varones = 53; mujeres = 52). La edad media fue 64,7 años para los controles y 66,2 años para los pacientes.	En los grupos de pitavastatina y control, las enfermedades concurrentes fueron hipertensión (72,3% y 72,5%), diabetes mellitus y alteración de la tolerancia a la glucosa (44,6% y 37,5%) y arteriopatía coronaria (52,3% y 47,5%). El tratamiento actual consistió en inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II (64,6% y 62,5%), antagonistas de los canales de calcio (36,9% y 40%), betabloqueantes (15,4% y 7,5%) y antagonistas de la aldosterona (2,5% y 3,1%).	El grupo de intervención (n = 65) recibió pitavastatina oral en dosis de 1 mg/día además de someterse a una dieta y un programa de actividad física. El grupo control (n = 40) se sometió solo a una dieta y un programa de actividad física.
Estudio aleatorizado, doble ciego, de 8 semanas, de 2 dosis de pitavastatina en pacientes con hipercolesterolemia (n = 40). Se incluyó a 30 personas sanas como control.	Se incluyó a 40 pacientes con hipercolesterolemia (varones = 14; mujeres = 26) y a 30 controles sanos (varones = 14; mujeres = 16); la edad media en los respectivos grupos fue 56 y 55 años.	Los pacientes de los dos grupos de pitavastatina fueron semejantes en cuanto a las características basales. La función endotelial, expresada como dilatación mediada por flujo, fue similar en los dos grupos de pitavastatina y significativamente más baja que en el grupo control.	Pitavastatina fue administrada en dosis de 1 mg/día (n = 20) o 2 mg/día (n = 20) durante 8 semanas.
Ánálisis retrospectivo de pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) entre 2001 y 2008, que recibieron pravastatina, atorvastatina o pitavastatina. El grupo control no recibió tratamiento con estatinas.	Se incluyó a 743 pacientes (varones = 539; mujeres = 204). La edad media fue 69 años.	Las enfermedades concurrentes en los grupos de pravastatina, atorvastatina, pitavastatina y control fueron diabetes mellitus (44,4%, 37,9%, 55,6% y 47,8%), hipertensión (79,2%, 80,8%, 85% y 81,3%) y arteriopatía coronaria. Más del 50% de los pacientes de cada grupo recibieron tratamiento concomitante con derivados tienopiridínicos (81,7%, 90,1%, 94,4% y 81,7%), antagonistas del receptor de la angiotensina (57%, 63,4%, 73,3% y 53,4%) y betabloqueantes (47%, 60,3%, 63,9% y 40,6%).	Los pacientes recibieron pravastatina (n= 151), atorvastatina (n= 161), pitavastatina (n= 180) o ningún tratamiento con estatinas (n= 251).

	Criterios de valoración	Resultados	Conclusiones
1	Colesterol LDL y triglicéridos; cociente entre la velocidad máxima E y la velocidad diastólica precoz del anillo mitral (E/e'), excreción urinaria de albúmina, factor de crecimiento transformante $\beta 1$ en suero; 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina en orina y nitratos y nitritos en orina.	Tras 12 a 16 semanas de tratamiento, el uso de pitavastatina en pacientes con hiperlipidemia se asoció a una reducción significativa de colesterol LDL (de 143,5 a 98,2 mg/dl; $p < 0,01$ ), los triglicéridos (de 157,7 a 140,5 mg/dl; $p < 0,01$ ), el cociente E/e' (de 10,8 a 9,0; $p < 0,05$ ) y la albuminuria (de 47,6 a 28,5 mg/g de creatinina; $p < 0,01$ ). Pitavastatina redujo el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ en suero (de 709 a 550 pg/ml, $p < 0,01$ ), 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (de 6,6 a 5,0 g/g creatinina, $p < 0,01$ ), y aumentó los nitratos y nitratos en orina (de 22,5 a 29,4 mol/g creatinina, $p < 0,05$ ). No se observaron cambios significativos en el grupo control.	En conclusión, pitavastatina disminuye el cociente E/e' y la albuminuria, lo que se asocia a la inhibición del estrés oxidativo.
2	Colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, subunidad gp91phox de la NADPH oxidasa, 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$ y vasodilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial.	El uso de pitavastatina (1 y 2 mg/día) se asoció a reducciones significativas de los valores de colesterol total, colesterol LDL, concentración sérica de gp91phox ( $p < 0,001$ , en todos los casos), triglicéridos ( $p < 0,01$ ) y concentración plasmática de 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$ ( $p < 0,05$ ) en pacientes con hipercolesterolemia, comparado con los valores previos al tratamiento. Además, el uso de pitavastatina se asoció a un aumento significativo de la DMF ( $p < 0,05$ ). Despues del tratamiento no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos tratados.	La disfunción endotelial inducida por hipercolesterolemia se puede mejorar con la administración de pitavastatina calcio, efecto que se produce en parte por sus propiedades antioxidantes.
3	Colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol no unido a HDL, cociente del colesterol LDL/HDL, triglicéridos, hemoglobina A <sub>1c</sub> , presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y acontecimientos adversos cardiovasculares mayores.	El uso de atorvastatina, pravastatina y pitavastatina se asoció a reducciones significativas del colesterol LDL frente al grupo control. El grado de reducción fue mayor en los pacientes tratados con atorvastatina y pitavastatina. No obstante, solo se observó un aumento significativo del colesterol HDL en el grupo de pitavastatina. La incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores fue significativamente más baja en los grupos de atorvastatina, pitavastatina y pravastatina que en el grupo control (31, 15 y 41 frente a 88 acontecimientos, respectivamente).	El grado de cambio del colesterol LDL y colesterol HDL en los pacientes tratados con estatinas para la prevención secundaria puede modificar el riesgo de acontecimientos cardíacos de forma independiente en pacientes japoneses. Las estatinas que difieren en su capacidad de modificación lipídica pueden ofrecer distintos pronósticos a los pacientes sometidos a una ICP.

## CONCLUSIONES

Estos estudios ponen de manifiesto la utilidad clínica de la pitavastatina, más allá del propio descenso de los niveles de colesterol LDL (c-LDL). La pitavastatina emerge en nuestro país como una de las llamadas "superestatinas" con gran potencia en el descenso del c-LDL y con la característica diferencial de elevación persistente en el tiempo de los niveles de colesterol HDL (c-HDL). Este hecho puede ser especialmente relevante a la hora de seleccionar el tipo de estatina en determinados subgrupos de pacientes. En estos artículos se ponen de manifiesto tres aspectos clínicamente relevantes.

En primer lugar mejora los parámetros de función renal, reduce la albuminuria y mejora los parámetros de función diastólica estudiados mediante Eco Doppler tisular. Ambos hallazgos, tanto a nivel renal como a nivel de función diastólica, no se pueden explicar solo por el descenso del c-LDL sino, sin duda, por una mejoría en el estrés oxidativo. La disminución del estrés oxidativo afecta indudablemente al eje cardio-renal y tiene efectos beneficiosos para el paciente. Quisiera llamar la atención sobre el hecho de que en este trabajo se emplearon dosis bajas de pitavastatina (1 mg diario), quedando por tanto abierta la posibilidad de encontrar un mayor efecto en el caso de usarse dosis mayores.

También en relación con este tema, apareció un segundo artículo que viene a demostrar una mejoría de la función endotelial en pacientes tratados con pitavastatina. En este trabajo se analizó la función endotelial en pacientes tratados con 1 y 2 mg de pitavastatina diarios. Es conocido que el aumento del c-LDL provoca disfunción endotelial mediante distintos mecanismos. La pitavastatina viene a demostrar lo que ya conocíamos con otras estatinas, el descenso eficaz del c-LDL y la mejoría de la función endotelial en relación con la disminución a nivel del estrés oxidativo. Las propiedades antioxidantes de la pitavastatina quedan así demostradas.

En tercer lugar, tenemos un estudio que confirma los datos que sabíamos en cuanto al poder de todas las estatinas en relación con una disminución de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con cardiopatía isquémica conocida. Pone de manifiesto un hecho que ya hemos descrito, la elevación mantenida en el tiempo de c-HDL en pacientes tratados con pitavastatina frente a atorvastatina. Esto es relevante, y es importante en pacientes con c-HDL bajo y c-LDL alto. En estos casos, el empleo de fármacos que conlleven esta mejoría de perfil lipídico puede ser especialmente relevante.

Prof. José L. Zamorano  
Director del Instituto Cardiovascular  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



## Livazo® 1 mg

pitavastatina

### PRESENTACIONES Y PVP (IVA):

Livazo 1 mg, 28 comprimidos 5,35 €. (\*) La indicación en pediatría se halla pendiente de la resolución definitiva de precio y condiciones de financiación. (\*\*) El precio podría ser revisado tras la inclusión de la nueva indicación en la financiación pública.



[Ficha Técnica, Livazo 1 mg](#)

## Livazo® 2 mg

pitavastatina

### PRESENTACIONES Y PVP (IVA):

Livazo 2 mg, 28 comprimidos 10,69 €. (\*) La indicación en pediatría se halla pendiente de la resolución definitiva de precio y condiciones de financiación. (\*\*) El precio podría ser revisado tras la inclusión de la nueva indicación en la financiación pública.



[Ficha Técnica, Livazo 2 mg](#)

## Livazo® 4 mg

pitavastatina

### PRESENTACIONES Y PVP (IVA):

Livazo 4 mg, 28 comprimidos 21,39 €. (\*) La indicación en pediatría se halla pendiente de la resolución definitiva de precio y condiciones de financiación. (\*\*) El precio podría ser revisado tras la inclusión de la nueva indicación en la financiación pública.



[Ficha Técnica, Livazo 4 mg](#)

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud.  
Aportación normal.





**Wolters Kluwer Health Pharma Solutions España, S.A.**  
Orense, 16 - 2º (Oficinas). 28020 Madrid. España  
Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89  
E-mail: Juan.DeLaFuente@wolterskluwer.com  
[www.wkhealth.com](http://www.wkhealth.com)  
[www.wolterskluwerpharma.com/spain](http://www.wolterskluwerpharma.com/spain)

Patrocinado por:



**CASEN RECORDATI, S.L.**  
Vía de las Dos Castillas, 33 – Edificio Ática 7  
28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid)  
Edificio 7  
Telf.: + 34 91 351 88 00  
Fax: + 34 91 351 87 99  
[www.casenrecordati.com](http://www.casenrecordati.com)