

# Pitavastatina aumenta las **partículas de HDL** conservadas funcionalmente con capacidad de eflujo de colesterol y acciones antioxidantes en pacientes dislipémicos

*Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, Nakajima H, Mori K, Toh R, Ishida T, Hirata KI.*

J Atheroscler Thromb. 2013;20(9):708-16.



## COMENTARIO DEL EXPERTO

**Dr. Miguel Corbí Pascual**

Médico Adjunto de Cardiología. Hospital General Universitario de Albacete

**Dr. Alfonso Valle Muñoz**

Jefe de Servicio de Cardiología. Área del Corazón Marina Salud. Denia



# Pitavastatina aumenta las **partículas de HDL** conservadas funcionalmente con capacidad de eflujo de colesterol y acciones antioxidantes en pacientes dislipémicos

Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, Nakajima H, Mori K, Toh R, Ishida T, Hirata KI.

J Atheroscler Thromb. 2013;20(9):708-16.

Editado por :  
DRAFT EDITORES, S.L.  
María Tubau, 5 - 1º  
28050 Madrid

© 2013 Draft Editores, S.L.  
© Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, guardada en un sistema de recuperación o transmitida en forma alguna ni por medio alguno, electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de otro tipo, sin el permiso previo del Copyright.

Coordinación editorial a cargo del Departamento Médico de Draft Editores.

Editor y Director Responsable: Juan I. Castejón

La editorial no asume responsabilidad alguna por los posibles perjuicios y/o daños a personas o propiedades como consecuencia de responsabilidades de productos, negligencias u otros motivos, ni por cualquier uso o aplicación de ninguno de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en la publicación. La editorial no asume ninguna responsabilidad del contenido resumido de este trabajo. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, el editor recomienda que se realice una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis y formas de administración de los fármacos.

Esta información ha sido desarrollada y proporcionada por terceros independientes. Las opiniones expresadas son las de los autores y no representan necesariamente las de Recordati España S.L.

Depósito Legal: M-28652-2013  
ISSN: 1888-6221

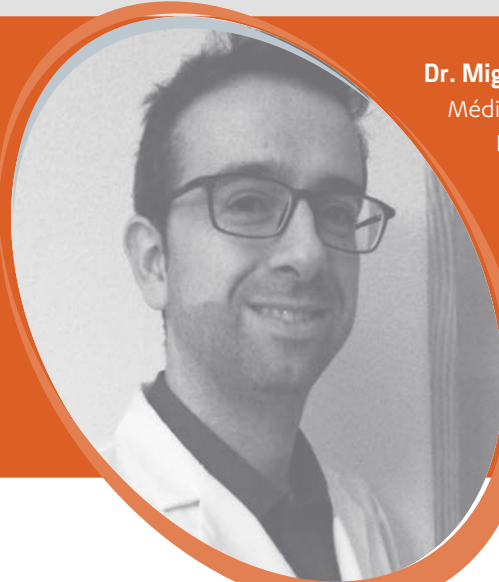
Comentario del experto .....	4
Introducción .....	6
Objetivo .....	6
Resultados .....	7
Pitavastatina aumentó los niveles plasmáticos del c-HDL .....	7
Pitavastatina aumentó la capacidad de eflujo del colesterol .....	7
Pitavastatina potenció las propiedades plasmáticas antioxidantes .....	8
Conclusiones .....	10

# COMENTARIO DEL EXPERTO



**Dr. Miguel Corbí Pascual**

Médico Adjunto de Cardiología.  
Hospital General Universitario de Albacete



**Dr. Alfonso Valle Muñoz**

Jefe de Servicio de Cardiología.  
Área del Corazón Marina Salud. Denia



El tratamiento con estatinas se ha establecido como un pilar fundamental para la reducción del riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), sin embargo **persiste un riesgo residual de sufrir eventos a pesar del tratamiento que supera el 60%. Existen diversos factores que influyen en este riesgo residual, como la presencia de otros factores de riesgo y los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).** Incluso tras el tratamiento con dosis altas de estatinas y el logro de alcanzar niveles de LDL menores de 70mg/dL recomendados por las guías de práctica clínica, sigue existiendo una relación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Hay que reseñar que las partículas HDL presentan un efecto antiaterogénico, mediante un mecanismo clave como es el transporte reverso de colesterol (TRC). Estudios en animales han sugerido que el flujo reverso es predictor de aterosclerosis, dependiendo no solo de la cantidad de HDL sino de funcionalidad de estas partículas. La pitavastatina es la estatina que más aumenta el colesterol HDL y además posee una amplia gama de efectos pleiotrópicos (anti-inflamatorio, antioxidante, sobre la función de los adipocitos, la función renal,...) que pueden conferirle beneficios en una gran variedad de situaciones clínicas. **En este estudio, se analiza el efecto del tratamiento con pitavastatina sobre la calidad de las partículas HDL, evaluando el efecto sobre el transporte reverso, el efecto antioxidante y sobre la activación plaquetaria.**

Los resultados de este estudio podrían tener grandes implicaciones ya que además de la ya conocida reducción con pitavastatina de los niveles de Colesterol Total, LDL y triglicéridos e incremento de los niveles de HDL, este estudio muestra como la pitavastatina incrementa las partículas HDL ricas en fosfolípidos sin modificar los niveles de apolipoproteínas. Además, un hallazgo de especial interés es que se demuestra que la pitavastatina incrementan de forma significativa la capacidad de eflujo del colesterol y potencia las propiedades antioxidantes al incrementar el número de partículas HDL que poseen actividad paraoxonasa-1 (PON-1).

Aunque existe una clara asociación inversa entre los niveles de HDL y la incidencia de eventos cardiovasculares, el beneficio ligado al aumento cuantitativo de HDL mediante fármacos es controvertido.

Estudios previos con inhibidores de la CETP (torcetrapib y dalcetrapib) no redujeron la incidencia de eventos cardiovasculares pese al aumento de HDL, entre otras razones, por la ausencia de mejora en la funcionalidad de las partículas HDL.

Recientemente, Khera et al, demostraron que la capacidad de TRC desde los macrófagos, un indicador de la función del HDL, tenía una fuerte asociación inversa con el espesor íntima-media carotídeo y con la probabilidad de enfermedad coronaria, independientemente del nivel cuantitativo de colesterol HDL. Previamente Petel et al demostraron que en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, la capacidad antioxidante de las partículas HDL estaba reducida. Por tanto los cambios en la funcionalidad de las partículas HDL están estrechamente relacionados con el riesgo ateroesclerótico y de eventos cardiovasculares.

Es conocido como pitavastatina aumenta los niveles de HDL más que el resto de las actuales estatinas, pero además consigue que este efecto beneficioso se mantenga en el tiempo. En este estudio se demuestra como pitavastatina, no solo aumenta la cantidad de HDL, sino que mejora su funcionalidad, aumentando de manera (significativa) independiente, el TRC y su acción antioxidante medida por la actividad paraoxonasa 1, estando ambos parámetros estrechamente relacionados con el desarrollo de aterosclerosis.

Podemos concluir que pitavastatina aporta un valor añadido en el tratamiento de la dislipemia pues no sólo reduce el LDL, sino que también aumenta la cantidad de HDL, y además le añade más funcionalidad y calidad, aumentando su efecto antiaterogénico, al potenciar el desarrollo de partículas HDL con mayor capacidad de transporte reverso y antioxidante.

---

**Está claramente establecida la relación directa entre LDL y enfermedad cardiovascular, siendo la piedra angular del tratamiento la utilización de estatinas que consiguen excelentes reducciones de los niveles de LDL. No obstante, persiste un riesgo residual de eventos cardiovasculares atribuible a diversos factores entre ellos el HDL bajo. Es por ello que han existido diversas tentativas farmacológicas que buscaban reducir el riesgo de eventos mediante el aumento del HDL, pero hasta la fecha todas han fracasado. Esto nos hace plantearnos que no sólo es la cantidad de HDL sino también la funcionalidad del mismo lo que le confiere ese papel protector que ha llevado a considerarlo como el colesterol bueno. Este estudio aporta un valor añadido al tratamiento con pitavastatina de nuestros pacientes dislipémicos ya que a la bien conocida potencia hipolipemiente con pocos efectos secundarios, se suma su efecto aumentando el HDL y aportándole funcionalidad y calidad para una mayor protección cardiovascular.**

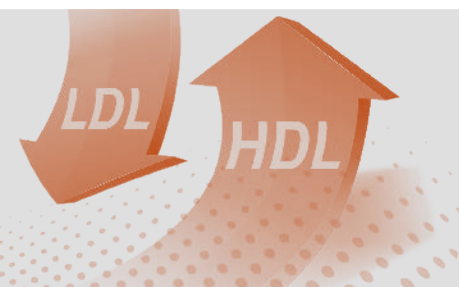
Miguel Corbí Pascual. Médico Adjunto de Cardiología. Hospital General Universitario de Albacete.

**Pitavastatina, junto al efecto en la reducción del nivel de c-LDL, aumenta la funcionalidad y calidad de las partículas de c-HDL. Estudios previos evidencian la relación inversa entre la mejora de la funcionalidad del c-HDL y el grosor íntima-media carotídeo o la probabilidad de enfermedad coronaria. Por tanto, pitavastatina, añade valor al tratamiento de la dislipemia en nuestros pacientes, no solo reduciendo los niveles de c-LDL, sino aumentando la calidad, funcionalidad y número de las partículas HDL.**

Alfonso Valle Muñoz. Jefe de Servicio de Cardiología. Área del Corazón Marina Salud. Denia.

# Pitavastatina aumenta las **partículas de HDL** conservadas funcionalmente con capacidad de eflujo de colesterol y acciones antioxidantes en pacientes dislipémicos

Miyamoto-Sasaki M, et al. J Atheroscler Thromb 2013.



## RESULTADOS

### Introducción

- Aunque las estatinas reducen el riesgo de enfermedad arterial coronaria un 30-40%, **los eventos cardiovasculares conocidos como “riesgos residuales” pueden continuar ocurriendo durante el tratamiento reductor del c-LDL.**
- Los riesgos residuales tras el tratamiento con estatinas incluyen un **alto nivel de triglicéridos, un bajo nivel de C-HDL, diabetes no controlada, hipertensión, obesidad y factores relacionados con el estilo de vida como el fumar o el sedentarismo.**
- Existe una correlación inversa** entre el **nivel de c-HDL circulante** y el **riesgo de enfermedad arterial coronaria.**
- Elevar el nivel de c-HDL y mejorar la calidad de éste, es objetivo de investigación en el tratamiento dirigido al c-HDL.**
- Pitavastatina** es una estatina **que aumenta el nivel de c-HDL más significativamente que otras estatinas.**

### Objetivo

En el presente estudio se pretendió examinar los cambios cualitativos del c-HDL durante el tratamiento con Pitavastatina.

### Métodos

Un total de 30 pacientes con dislipemia fueron tratados con 2 mg de Pitavastatina durante cuatro semanas.

Se evaluó la capacidad de eflujo del colesterol\* y las actividades de las enzimas antioxidantes paraoxonasa 1 (PON-1) y del factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAF-AH)

\*El “eflujo de colesterol” (flujo de salida de colesterol) de los macrófagos es la tasa que limita el primer paso del transporte inverso del colesterol desde la pared de los vasos hasta el hígado.

### PITAVASTATINA AUMENTÓ LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL c-HDL

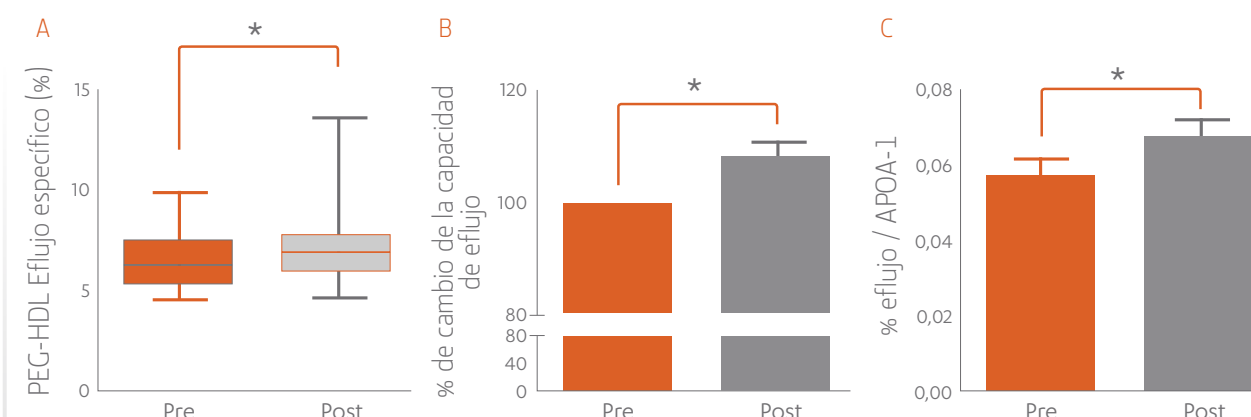
Pitavastatina descendió significativamente los niveles plasmáticos de colesterol total, c-LDL, y de triglicéridos e incrementó los niveles de c-HDL en pacientes dislipémicos

### PITAVASTATINA AUMENTÓ LA CAPACIDAD DE EFLUJO DEL COLESTEROL

El aumento del nivel de c-HDL inducido por Pitavastatina coincidió con un aumento del 8,6% ( $p < 0,05$ ) en la capacidad de eflujo del colesterol de la fracción c-HDL aislada.

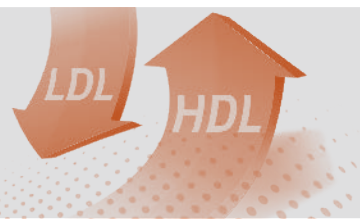
FIGURA 1

Efectos del tratamiento con pitavastatina sobre el eflujo del colesterol específico de PEG-HDL en pacientes dislipémicos



A. Capacidad de eflujo de colesterol inducido por el mismo volumen del 2,8% de PEG-HDL antes y después del tratamiento con pitavastatina.  
B. Porcentaje de cambio en la capacidad de eflujo de colesterol en el PEG-HDL específico antes y después del tratamiento con pitavastatina.  
C. Eflujo de colesterol inducido por el mismo volumen del 2,8% de PEG-HDL estandarizado según el nivel plasmático de APOA-1 antes y después del tratamiento. Las barras representan la media + DEM. \* $p < 0,05$

Estos resultados sugieren que pitavastatina aumenta la cantidad de partículas c-HDL que son conservadas funcionalmente con capacidad de flujo de salida de colesterol



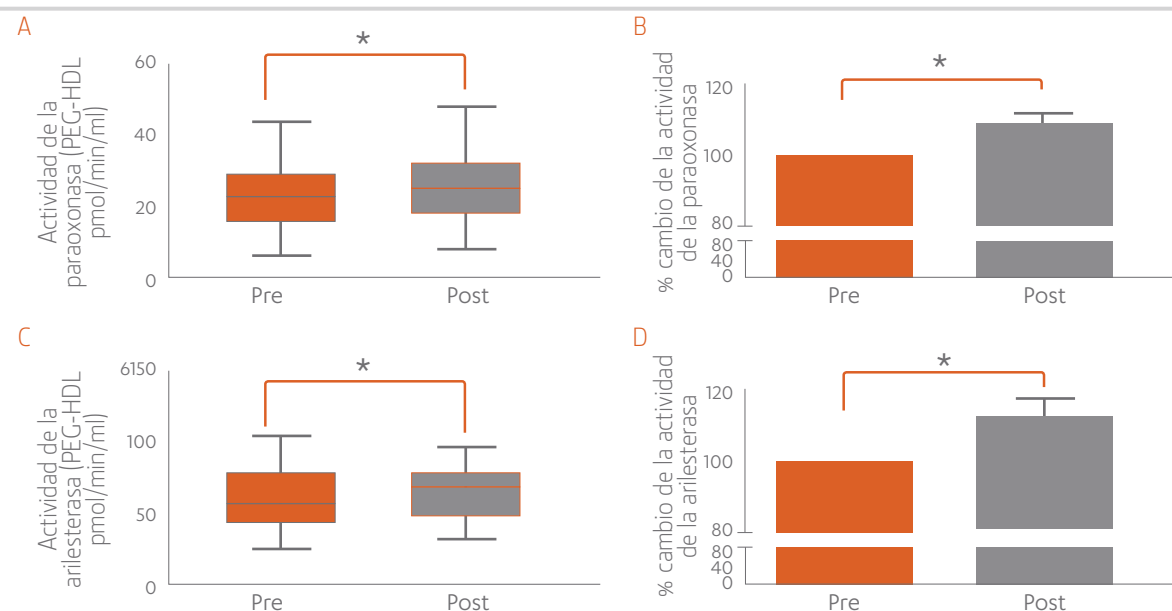
## PITAVASTATINA POTENCIÓ LAS PROPIEDADES PLASMÁTICAS ANTIOXIDANTES

La actividad de la enzima PON-1 es ampliamente utilizada para evaluar las propiedades antioxidantes del c-HDL.

La actividad de la PON-1 (paraoxonasa y arilesterasa) asociada al c-HDL después del tratamiento con Pitavastatina aumentó un 9% ( $p < 0,05$ ) para la paraoxonasa y un 11% ( $p < 0,05$ ) para la arilesterasa. La actividad PAF-AH asociada a c-HDL ( $p < 0,05$ ) no fue modificada por Pitavastatina.

**FIGURA 2**

Efectos del tratamiento con pitavastatina sobre la actividad de la paraoxonasa en pacientes dislipémicos



A. Actividad de la paraoxonasa del mismo volumen de PEG-HDL (= actividad de la paraoxonasa asociada a C-HDL antes y después del tratamiento con pitavastatina). B. Porcentaje de cambio en la actividad de la paraoxonasa asociada al c-HDL antes y después del tratamiento con pitavastatina. C. Actividad de la arilesterasa del mismo volumen de PEG-HDL (= actividad de la arilesterasa asociada al c-HDL antes y después del tratamiento con pitavastatina). D. Porcentaje de cambio en la actividad de la arilesterasa antes y después del tratamiento con pitavastatina. Las barras representan la media ± DEM. \* $p < 0,05$

**Estos resultados sugieren que pitavastatina potencia las propiedades antioxidantes al incrementar el número de partículas c-HDL que poseen actividades PON-1 (paraoxonasa y arilesterasa)**

## DISCUSIÓN

- Aunque **un gran número de estudios epidemiológicos ha documentado una fuerte asociación inversa entre el nivel de c-HDL en plasma y la incidencia de eventos cardiovasculares, los beneficios de la intervención farmacológica para aumentar el c-HDL siguen siendo controvertidos.**
- Los **cambios en la calidad del c-HDL funcional** están estrechamente **relacionados con el riesgo de enfermedad cardiovascular.**
- El **incremento de la cantidad y calidad del c-HDL** puede contribuir, al menos en parte, a los **efectos antiateroscleróticos de las estatinas.**
- La **relación entre el nivel plasmático de c-HDL y el riesgo de eventos cardiovasculares se explica a menudo por la calidad funcional de este, incluyendo el eflujo de colesterol y las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiproliferativas.**
- El tratamiento con **pitavastatina incrementa los niveles de c-HDL en relación con incrementos de la capacidad de eflujo de colesterol y de la actividad de PON-1** en pacientes dislipémicos. En general, pitavastatina **aumenta la cantidad de partículas de c-HDL mientras funcionalmente preserva las propiedades antiateroscleróticas.**



Pitavastatina aumenta las **partículas de HDL** conservadas funcionalmente con capacidad de eflujo de colesterol y acciones antioxidantes en pacientes dislipémicos

*Miyamoto-Sasaki M, et al. J Atheroscler Thromb 2013.*



## CONCLUSIONES

**ADEMÁS DE LOS EFECTOS EN LA REDUCCIÓN DEL c-LDL, PITAVASTATINA INCREMENTA LOS NIVELES DE c-HDL Y MEJORA LA CAPACIDAD DE EFLUJO DE COLESTEROL Y LAS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES DEL C-HDL.**

**EL INCREMENTO DE LA CANTIDAD Y CALIDAD DEL C-HDL PUEDE, EN PARTE, CONTRIBUIR A LOS EFECTOS ANTIATEROSCLERÓTICOS DE ESTA ESTATINA.**

# Livazo<sup>®</sup>

pitavastatina

## Livazo<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.