

Las verdades de la pitavastatina

¿Cuál es la indicación autorizada de pitavastatina?

En las fichas técnicas de las presentaciones comercializadas de pitavastatina (Alipza® y Livazo®), la indicación terapéutica autorizada es la hipercolesterolemia primaria.

Indicaciones terapéuticas

Alipza/Livazo está indicado para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con **hipercolesterolemia primaria**, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.

¿Cuál es la indicación autorizada de otras estatinas?

Además de la hipercolesterolemia primaria, el resto de estatinas están indicadas en prevención cardiovascular: reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Por ejemplo, en la ficha técnica de simvastatina se recoge:

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. Ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

Prevención cardiovascular

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores (véase la sección 5.1.)

**La pitavastatina no tiene la indicación terapéutica en
prevención cardiovascular**

¿Por qué pitavastatina no tiene la indicación terapéutica en prevención cardiovascular?

El metanálisis publicado en 2015 por A J Vallejo Vázquez et al en *Atherosclerosis* 241 (2015) 409-418, recopila 15 ensayos clínicos. Ocho de ellos miden la eficacia de pitavastatina en hipercolesterolemia primaria.

Study	Year	Population
NK-104-202	2000	Primary hypercholesterolaemia (LDL-C >160 mg/dL and <250 mg/dL; TG < 300 mg/dL)
NK-104-203	2000	Primary mixed or combined hyperlipidaemia (LDL-C >135 mg/dL and <300 mg/dL; TG > 175 mg/dL and <500 mg/dL)
Saito Y et al, 2002	2002	Primary hyperlipidaemia (TC ≥ 220 mg/dL, TG < 400 mg/dL)
Budinski D et al, 2009	2009	Primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia (LDL-C ≥160 and ≤220 mg/dL, TG ≤ 400 mg/dL), without significant CVD
Ose L et al, 2009	2009	Primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia (LDL-C ≥160 and ≤220 mg/dL, TG ≤ 400 mg/dL), without significant CVD
Eriksson M et al, 2011	2011	Primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia (LDL-C ≥130 and ≤220 mg/dL, TG ≤ 400 mg/dL), ≥2 cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, HDL ≤40 mg/dL, family history of premature CAD), without significant CVD
Stender S et al, 2013	2013	Primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia (LDL 130–220 mg/dL, TG levels ≤400 mg/dL), without significant CVD
PAPAGO-T	2013	LDL >100 mg/dL and high-risk (≥1 of the following criteria: CAD, Type 2 DM, 10-year CAD risk Framingham score >20%)
INTREPID	2011–13	Dyslipidaemia (LDL-C 130–220 mg/dL TG ≤ 400 mg/dL), HIV infection (stable ART, HIV-1 RNA viral load <200 copies/mL, CD4 count >200 cells/mm ³)
TRUTH	2012	Stable and unstable angina after successful PCI (excluding acute MI, current unstable angina or emergent angiography/PCI, among others)
NK-104-4.01CH	2013	Hypercholesterolemia with (1) LDL-C ≥160 and ≤250 mg/dL, or (2) LDL-C ≥140 and <160 mg/dL with hypertension and ≥1 risk factor. TG ≤ 400 mg/dL
COMPACT-CAD	2013	Stable CAD, HDL-C <50 mg/dL and LDL-C >100 mg/dL under statin treatment or LDL-C >140 mg/dL without lipid-lowering medications
VISION	2013	Men and postmenopausal women with hyperlipidemia, without DM or CVD
PEACE	2013	Hyperlipidaemia (LDL-C ≥100 mg/dL), common carotid IMT ≥1.1 mm
PREVAIL-US	2014	Primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidaemia (LDL ≥130 and ≤220 mg/dL, TG ≤ 400 mg/dL)

En el resto de ensayos, realizados en países asiáticos, los pacientes no tienen hipercolesterolemia primaria. Son estudios abiertos y no doble ciego, es decir, tanto el paciente como el investigador conocen a qué grupo de tratamiento pertenece cada paciente. Son de corta duración (12, 32, 56 y 120 semanas). El número de pacientes también es pequeño (42 a 476), Por tanto, no son comparables ni en variables finales, ni en duración, ni en tamaño con los grandes ensayos de estatinas en prevención CV.

	WOSCOP	AFCAPS	PROSPER	ALLHAT	ASCOT
años	4,9	5,2	3,2	4,8	3,3
M. Total	0.89%	-0.09%	nd	0.16%	0.55%
M. Coro	0.55%	0.12%	nd	0.03%	nd
M. CV	0.70%	0.24%	nd	0.08%	0.16%
E. Coro	2.26%	1.58%	0.82%	0.77%	1.36%
E. CV	nd	1.88%	0.67%	nd	2%
ACV	0.16%	nd	-0.10%	0.05%	0.63%

Tabla. Resumen de los resultados principales de los ensayos en prevención primaria con estatinas.

Se recogen las **diferencias absolutas** entre el grupo de intervención y el placebo, es decir, las RAR (Reducción Absoluta del Riesgo). Se enmarcan **en rojo** aquellas RAR que resultaron ser **estadísticamente significativas**. A su lado, en **fondo rojo**, se transcribe el número de personas que fue necesario tratar durante el tiempo que duró el ensayo para evitar un nuevo episodio en el grupo tratado (NNT).

M.: mortalidad; Coro: coronaria; E.: enfermedad; CV: cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular

¿Hay algún estudio con pitavastatina que valore morbi-mortalidad CV como variable de resultado?

El ensayo JAPAN aparece resumido en la ficha técnica.

Aterosclerosis

En el estudio JAPAN-ACS se compararon los efectos del tratamiento durante **8 a 12 meses** con **4 mg** de pitavastatina o 20 mg de atorvastatina sobre el volumen de placa coronaria en **251 pacientes** que se sometieron a una intervención coronaria percutánea para el síndrome coronario agudo, guiada por ecografía intravascular. En este estudio se demostró una reducción del 17 % aproximadamente en el volumen de placa con ambos tratamientos (−16,9 ± 13,9 % con pitavastatina y −18,1 ± 14,2 % con atorvastatina). Se demostró la no inferioridad entre pitavastatina y atorvastatina y viceversa. En ambos casos, la regresión de la placa se asoció a una remodelación de los vasos negativa (113,0 a 105,4 mm³).

A diferencia de los hallazgos observados en los estudios controlados con placebo, en este estudio **no hubo una correlación significativa entre la reducción del C-LDL y la regresión de la placa.**

No se han evaluado todavía los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y la morbilidad.

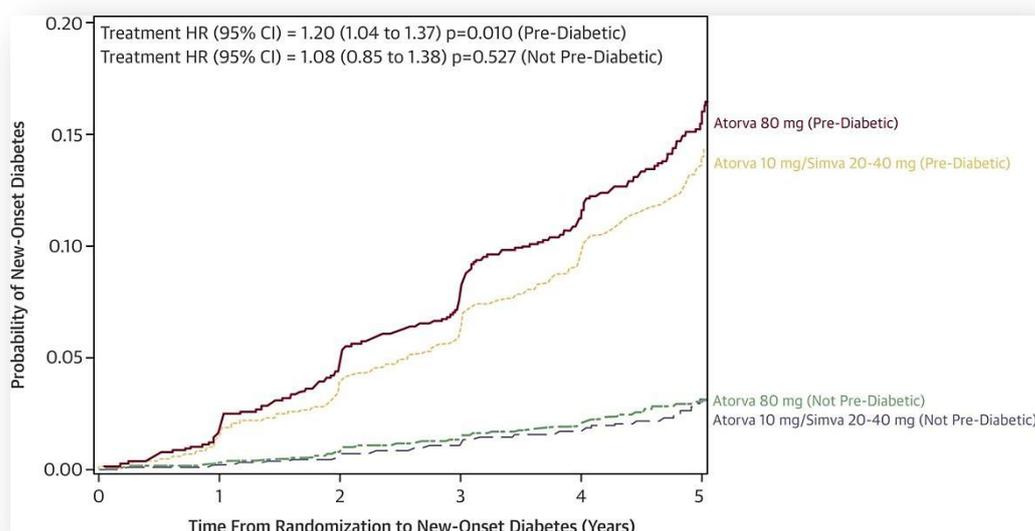
El ensayo LIVES (eficacia y seguridad) es un estudio postcomercialización de grandes dimensiones, con más de 20.000 pacientes con hipercolesterolemia que fueron tratados con pitavastatina un máximo de 2 años. Se consiguió el objetivo de C-LDL recomendado por la Sociedad Japonesa de Aterosclerosis en un 88,2% de los pacientes de bajo riesgo (<160 mg/dl), en el 82,7% en pacientes de riesgo intermedio (<140 mg/dl), en el 66,5% de los pacientes de alto riesgo (<120 mg /dl) y en el 50,3% de los pacientes de prevención secundaria (<100 mg/dl). En los pacientes con bajos niveles de HDL-C, se observó una reducción significativa del colesterol total (CT; -21.0%), LDL-C (-31.3%) y los triglicéridos (TG) (-6,1%) a las 104 semanas.

¿La utilización de estatinas aumenta el riesgo de desarrollar diabetes?

Existe suficiente evidencia de que las estatinas aumentan, aproximadamente en un 12%, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. El tratamiento intensivo con estatinas (bien con dosis más altas o con las estatinas más potentes) se asocia a mayor incidencia de diabetes (15-30% comparados con terapia de baja potencia).

¿Cuánto tarda en aparecer la diabetes asociada a estatinas?

En un estudio, realizado a partir de los datos de los ensayos IDEAL Y TNT, se analizó el riesgo de diabetes asociado al uso de estatinas de alta y baja potencia en pacientes pre-diabéticos o no pre-diabéticos. Como se ve en la figura de la curva de supervivencia, las diferencias en la aparición de nuevos casos de diabetes no se encontraron hasta transcurrido un año en el grupo de prediabéticos y dos años en el grupo de pacientes no prediabéticos. Los ensayos de pitavastatina incluidos en los metanálisis tienen una duración menor de un año en su mayoría.

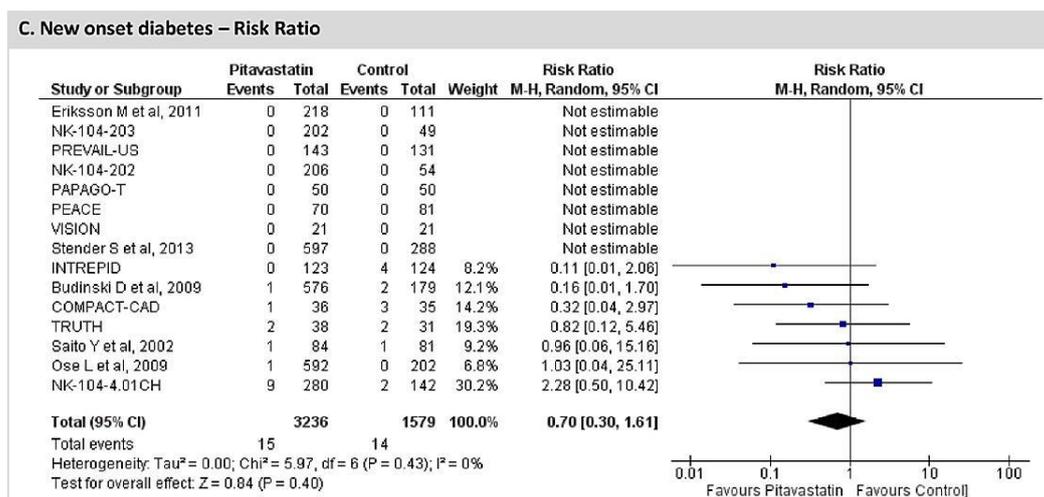


¿Por qué se dice que la pitavastatina no aumenta la incidencia de diabetes?

En la ficha técnica se mencionan un metanálisis y un ensayo:

- a) El metanálisis de AJ.Vallejo Vázquez et al, publicado en 2015 en la revista *Atherosclerosis* 241 (409-418), titulado **“Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes”**, se resume así en la ficha técnica:

En un **metanálisis de 4815 pacientes no diabéticos** incluidos en estudios doble ciego, controlados y aleatorizados de al menos 12 semanas de duración (seguimiento medio ponderado de 17,3 semanas [DE 17,7 semanas]) se demostró un efecto neutro de Livazo en el riesgo de diabetes de nueva aparición (0,98% de los pacientes del grupo control y 0,50% de los pacientes del grupo de Livazo desarrollaron diabetes, riesgo relativo de 0,70 [IC del 95%: 0,30-1,61]; el 6,5% (103/1579) de los pacientes del grupo control recibió placebo y el resto fue tratado con estatinas, entre ellas atorvastatina, pravastatina y simvastatina.



Con el resultado obtenido, al no ser significativo el RR 0,70 con un Intervalo de confianza 95% (0.30 a 1.61) no se sabe si pitavastatina aumenta o disminuye el riesgo de diabetes y se podría afirmar que “el grupo de tratamiento con pitavastatina tiene asociado un riesgo de diabetes entre un 70% menor y un 61% mayor” que el grupo control.

¿Cómo son los ensayos de este metanálisis? ¿De qué datos procede este resultado?

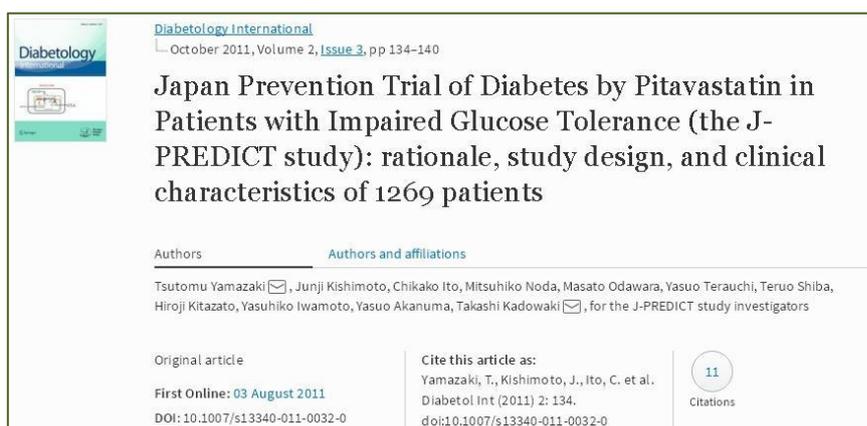
De todos los ensayos incluidos en el metanálisis anterior, solo 7 medían la variable “diabetes de nueva aparición”, por lo que el resultado mostrado en la figura proviene de estos siete ensayos. En ellos se identificaron 14 casos de diabetes de nueva aparición en el grupo de pitavastatina vs 15 en el grupo control. No hay potencia para detectar diferencias, el número de casos es escaso y la duración de los ensayos del análisis es menor a un año.

	Pitavastatin		Control		Weight	Características ensayos*
	Events	Total	Events	Total		
INTREPID	0	123	4	124	8.2%	VIH
Budinski D et al, 2009	1	576	2	179	12.1%	Internacional, hipercolesterolemia
COMPACT-CAD	1	36	3	35	14.2%	Japón
TRUTH	2	38	2	31	19.3%	Japón
Saito Y et al, 2002	1	84	1	81	9.2%	Japón, hipercolesterolemia
Ose L et al, 2009	1	592	0	202	6.8%	Internacional, hipercolesterolemia
NK-104-4.01 CH	9	280	2	142	30.2%	China hipercolesterolemia

* la indicación de la pitavastatina, nº total de pacientes, nº de casos y país de realización

b) En abril de 2006 se inició el Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT) para determinar si la pitavastatina (1-2 mg/día) en combinación con cambios del estilo de vida puede reducir la incidencia de DM2.

A pesar de que en el diseño inicial del estudio se preveía la finalización en marzo de 2015, solo se han hecho públicos los resultados preliminares de 2013.



Objective

The Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT study) is an open-label randomized controlled study in a population with impaired glucose tolerance (IGT) to evaluate the effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor (statin) pitavastatin on new onset of diabetes.

Research design and methods

Patients with IGT by World Health Organization (WHO) criteria [2-h plasma glucose ≥ 140 and < 200 mg/dl and fasting plasma glucose (FPG) < 126 mg/dl] were randomly assigned in a 1:1 ratio to either the control group receiving lifestyle modification or the pitavastatin group receiving pitavastatin 1–2 mg/day in addition to lifestyle modification. The primary endpoint is cumulative incidence of diabetes based on the 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). This study will be completed in March 2015.

Results

A total of 1269 patients enrolled at 149 study sites in Japan were randomly assigned to two groups. The characteristics of these participants were: men 62.4%, age ≥ 60 years 40.8%, body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² 48.3%, concomitant hypertension 44.5%, and 2-h plasma glucose ≥ 170 mg/dl 36.6%. This population had a mean FPG level of 104.2 ± 10.7 mg/dl, mean 2-h plasma glucose level of 163.6 ± 17.0 mg/dl, mean hemoglobin (Hb) A_{1c} level of $5.85 \pm 0.37\%$, and mean low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level of 129.8 ± 23.8 mg/dl at screening.

Los resultados preliminares del 2013 indican una disminución de la incidencia acumulada de DM2 del 18% en el grupo de pitavastatina con respecto al grupo control (OR 0,82; IC 95%: 0,68-0,99; p=0,041. Estos son los datos reflejados en la ficha técnica. Se han solicitado, al laboratorio que comercializa pitavastatina en España, los resultados finales del PREDICT y ha enviado los datos de corte del 2013, no los del 2015, que no han sido publicados.

Diabetes Mellitus

En un **estudio abierto, prospectivo y controlado realizado en 1269 pacientes** japoneses con trastornos de tolerancia a la glucosa aleatorizados a modificar su estilo de vida con o sin Livazo 1 mg o 2 mg al día, el 45,7% de los pacientes del grupo control desarrollaron diabetes en comparación con el 39,9% de los pacientes del grupo de Livazo a lo largo de un periodo de 2,8 años, razón de riesgo de 0,82 [IC del 95%: 0,68-0,99].

¿Presenta ventajas la Pitavastatina en pacientes con enfermedad renal crónica ERC?

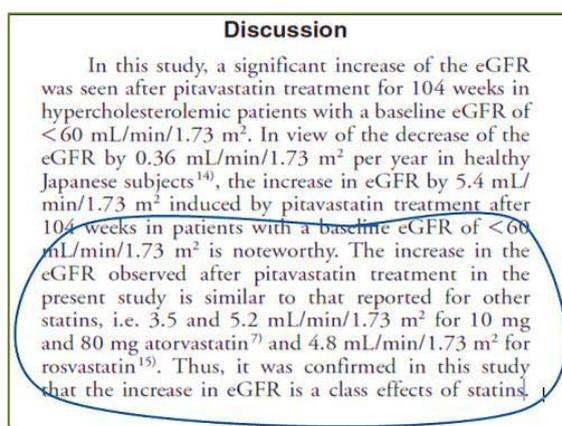
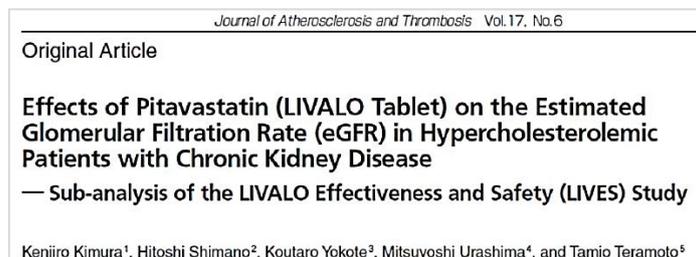
El consenso de referencia en ERC establece un ajuste de dosis de todas las estatinas dependiendo del estadio de la enfermedad renal. Mencionado a pie de tabla, llama la atención que en población asiática pueden ser apropiadas dosis menores de las utilizadas en los grandes EC (recomendadas).

Table 4 | Recommended doses (mg/d) of statins in adults with CKD

Statin	eGFR G3a-G5, including patients on dialysis or with a kidney transplant	
	eGFR G1-G2	
Lovastatin	GP	nd
Fluvastatin	GP	80 ¹
Atorvastatin	GP	20 ²
Rosuvastatin	GP	10 ³
Simvastatin/Ezetmibe	GP	20/10 ⁴
Pravastatin	GP	40
Simvastatin	GP	40
Pitavastatin	GP	2

All statins may not be available in all countries. **Lower doses than those used in major trials of statins in CKD populations may be appropriate in Asian countries.** Note that rosuvastatin 40 mg daily is not recommended for use in CKD 1-2 non-transplant patients, as it may increase the risk of adverse renal events. Cyclosporin inhibits the metabolism of certain statins resulting in higher blood levels. Data based on ¹ALERT, ²4D, ³AURORA, ⁴SHARP. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; GP, general population; nd, not done or not studied.

Cuando se reclama la utilización preferente de pitavastatina en pacientes con función renal alterada, se menciona un subestudio del ensayo (LIVES) en base al incremento en filtrado glomerular. Sin embargo, en la discusión del propio estudio, se establece que el aumento en el filtrado glomerular observado con pitavastatina es similar al comunicado para otras estatinas, por lo que se trataría de un efecto “de clase”. Por otro lado, no está establecido el papel como variable subrogada de los cambios en el filtrado glomerular más allá de cuando hay una disminución del filtrado mayor del 30% o 40%.



¿Cuánto cuesta la pitavastatina?

El coste tratamiento de un año con pitavastatina, dependiendo de la dosis (1 mg, 2 mg o 4 mg), sería de 272€, 372€, 558€, respectivamente, entre 17 y 25 veces superior al coste de un año de tratamiento con simvastatina a dosis equipotentes.

Conclusión

Pitavastatina

- No ha demostrado eficacia en morbimortalidad CV
- No hay evidencia de que no cause diabetes, ni de diferencias con otras estatinas en cuanto a la asociación con diabetes.
- No es mejor en ERC
- Es 25 veces más cara que otras alternativas

Autora: Alejandra García Ortiz