



# Actualidad en CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Mayo 2017

## SUMARIO

Página 2

### Lo más destacado de las guías ESC/EAS 2016 sobre dislipemias

Dr. Leopoldo Pérez de Isla  
Hospital Clínico San Carlos,  
Madrid

Página 4

### ¿Los beneficios de las estatinas son sólo debidos a la reducción de c-LDL?

Dr. José Tuñón Fernández  
Fundación Jiménez Díaz,  
Madrid

Página 6

### Estatinas y diabetogénesis

Dr. Jesús Millán Núñez-  
Cortés  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid

Página 8

### Aportaciones de pitavastatina en la práctica clínica

Dr. Carlos Escobar Cervantes  
Hospital La Paz, Madrid

## EDITORIAL



## Puesta al día en el tratamiento de la dislipemia

Dr. Vivencio Barrios Alonso  
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Esta publicación está dedicada a las novedades más destacadas en dislipemias. A lo largo de cuatro excelentes artículos se revisan los aspectos prácticos relevantes del tratamiento hipolipemiante.

El doctor Leopoldo Pérez de Isla resume los puntos más destacados de las guías ESC/EAS sobre dislipemias publicadas en 2016. Destaca los aspectos que, en su opinión, son más interesantes para el cardiólogo clínico. Así, revisa los principales mensajes sobre prevención, resaltando el valor de las intervenciones poblacionales y comenta los nuevos objetivos de control de c-LDL propuestos. Se reconoce el valor de la dieta recordando el impacto del estudio español PREDIMED. Respecto a los fármacos, las estatinas siguen siendo la piedra angular de la farmacoterapia hipolipemiante. Sin embargo, conviene recordar que la aparición de efectos adversos como el posible desarrollo de diabetes puede afectar su utilidad clínica. En este punto, se ha demostrado que definitivamente no todas las estatinas son iguales. En casos de intolerancia a estatinas o de la incapacidad para alcanzar los objetivos de c-LDL con estatinas, ezetimibe e inhibidores de PCSK9 tienen un papel destacado. Por último, recuerda la importancia de considerar a los ancianos a efectos de objetivos de c-LDL de igual manera que a la población de menor edad.

El siguiente artículo está dedicado a analizar si los efectos beneficiosos de las estatinas son exclusivamente debidos a la reducción de c-LDL o hay "algo más...". El doctor José Tuñón Fernández revisa las evidencias que justifican los posibles efectos pleiotrópicos, es decir, aquellos sin relación

directa con el efecto hipolipemiante. Se describen los efectos sobre la placa aterosclerótica que favorecen la estabilidad de las lesiones, como la mejora de la función endotelial, la disminución de la proliferación celular, la actividad antiinflamatoria o la acción antitrombótica. En ese sentido, a pesar de que estudios básicos parecen demostrar los efectos independientes del descenso de colesterol, en la clínica no se ha podido demostrar de forma inequívoca estos efectos pleiotrópicos. De hecho, un reciente metaanálisis refuerza la llamada "teoría lipídica" que establece que el beneficio clínico se sustenta en la reducción de c-LDL. Por tanto, actualmente se considera que el objetivo que debe presidir el tratamiento hipolipemiante para mejorar el pronóstico cardiovascular debe ser reducir el c-LDL.

Las estatinas y su potencial efecto diabetogénico es el tema que desarrolla el doctor Jesús Millán Núñez-Cortés. En los últimos años, este aspecto ha generado numerosos trabajos y la confirmación de este efecto nocivo ha producido gran alarma. De hecho, las agencias reguladoras tanto la FDA como la EMA, han destacado la asociación del uso de estatinas con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes. Una revisión detallada permite asegurar que no todas las estatinas ni las dosis utilizadas son iguales en cuanto a su poder diabetogénico. Así, se ha demostrado que pitavastatina no sólo no aumenta del riesgo de desarrollar diabetes, sino que incluso podría prevenir el riesgo de evolución a diabetes en una población con intolerancia a la glucosa. Estos hallazgos han llevado a que la Agencia Española de Medicamentos reconozca que no hay datos que sugieran que pitavastatina aumente el riesgo de aparición de

nuevos casos de diabetes, lo que ha sido reflejado en su ficha técnica. El doctor Millán revisa cuáles serían las poblaciones más susceptibles de presentar esta complicación y los posibles mecanismos implicados en este efecto adverso.

Esta *newsletter* cierra con un artículo del doctor Carlos Escobar Cervantes que destaca los aspectos fundamentales de las aportaciones de pitavastatina. La eficacia del fármaco en su capacidad de reducir c-LDL en el rango de las estatinas de moderada-alta potencia se acompaña de un aumento significativo de c-HDL, mayor que el observado en otras estatinas. De esta forma, pitavastatina puede mejorar de forma global el perfil lipídico. Por otra parte, la ausencia de efecto diabetogénico hace que pitavastatina pueda ser la estatina de preferencia en población diabética o en riesgo de desarrollo de diabetes. En cuanto a la función renal, las guías reconocen que en casos de insuficiencia renal son aconsejables las estatinas que tienen eliminación hepática, como pitavastatina. Existen datos que demuestran que pitavastatina puede incluso mejorar la función renal en pacientes con insuficiencia renal, por tanto, el paciente renal puede ser un buen candidato al uso de este fármaco. Por último, el autor destaca las escasas interacciones de esta estatina con otros medicamentos, al no metabolizarse por la vía CYP3A4, lo que la hace útil en pacientes polimedados.

Mi agradecimiento a los autores por su capacidad de síntesis y por la calidad científica de sus artículos, con mensajes concisos y claros aportan su conocimiento experto sobre situaciones clínicas de gran interés en el manejo de las dislipemias.



# Lo más destacado de las guías ESC/EAS 2016 sobre dislipemias

Dr. Leopoldo Pérez de Isla  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Hace unos meses han sido publicadas las nuevas guías de dislipemia de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Aterosclerosis. Posteriormente, en Revista Española de Cardiología también fue publicado un artículo titulado 'Comentarios a las guías ESC 2016 sobre dislipemias'<sup>1,2</sup>, con el que se trata de resaltar los aspectos más relevantes y novedosos de estas nuevas guías, así como de intentar adaptar estas recomendaciones a la realidad de la clínica de nuestro país. En estos dos trabajos y desde mi punto de vista, creo que hay una serie de aspectos de especial relevancia que son los que destaco a continuación.

## Prevención

En el apartado de prevención, las guías insisten en la importancia de las intervenciones poblacionales, considerándolas no sólo más eficaces sino también mucho más baratas que las medidas de prevención secundaria. Respecto al riesgo cardiovascular, es de destacar que estas guías definen al paciente asintomático desde el punto de vista cardiovascular pero con placas de aterosclerosis en cualquier territorio arterial, como paciente de muy alto riesgo, con sus consiguientes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Tabla 1.

Muy alto riesgo	Alto riesgo
Enfermedad CV	FR marcado
Clínica	CT >310 mg/dl
Imagen (placas; no GIM)	TA >180/100 mmHg
DM con:	DM (excepto DM-1 sin FR)
LOD	Filtrado glomerular 30-59
Otro FRV (HTA, Tab, HL)	SCORE ≥5% y <10%
Filtrado glomerular <30	<b>Riesgo moderado</b>
SCORE ≥10%	SCORE ≥1% y 5%

## Valoración del riesgo cardiovascular

En estas guías, los niveles de riesgo presentan alguna modificación respecto a las previas, siguiendo los pasos dados por las guías de prevención cardiovascular de 2012 y 2016. Los más importantes son: a) Pacientes con insuficiencia renal. En la categoría de muy alto riesgo, sólo se incluyen los pacientes con insuficiencia renal (IR) grave: Filtrado glomerular <30 ml/min y aquellos con IR moderada pasan a categoría de alto riesgo. b) Salen de la categoría de riesgo muy alto los pacientes diabéticos sin afectación de órgano diana y sin otro factor de riesgo asociado, pasando a la de alto riesgo. En esta categoría de alto riesgo entran los que tienen algún factor de riesgo vascular muy marcado (presión arterial >180/100 mmHg o colesterol >310 mg/dL). Es también importante destacar que en estas nuevas guías se definen mejor los pacientes con evento cardiovascular previo o enfermedad cardiovascular documentada. También se aborda el problema de la edad en la infraestimación del riesgo en pacientes jóvenes y en la necesidad de recalcular el riesgo en pacientes que caen en el "riesgo intermedio" cuando tienen otros factores, mencionados en las guías, que pueden incrementarlo.

## Objetivos

Se sigue considerando el colesterol LDL como principal objetivo que define los objetivos a alcanzar, sin menospreciar el papel que otros marcadores (como el colesterol no HDL) pueden desempeñar en algunos pacientes. Por otra parte, es muy importante destacar que el objetivo que marcan las guías de colesterol LDL es conseguir el nivel más bajo posible, existiendo unas cifras mínimas dependiendo del riesgo cardiovascular del paciente (tabla 1); en el caso de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, este objetivo es por debajo de 70 mg/dl o una reducción del colesterol LDL de al menos el 50% si el nivel basal se sitúa entre 70 y 135 mg/dl (tabla 2). Por ejemplo, un paciente de muy alto riesgo cardiovascular debe tener colesterol LDL lo más bajo posible, como mínimo por debajo de 70 mg/dl o con una reducción desde su colesterol LDL basal de más del 50%, si este último se sitúa entre 70 y 135 mg/dl.

## Tratamiento

Los hábitos de vida cada vez cobran más importancia, tanto para mejorar el perfil lipídico como para mejorar otros factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial y los niveles de glucosa. Se ha demostrado que determinados patrones de dieta pueden contribuir a la prevención de la enfermedad cardiovascular. La contribución española a estas guías es importante y muy especialmente debida al estudio PREDIMED<sup>3</sup>. La dieta mediterránea sube aún más escalones en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular. El empleo de la dieta mediterránea suplementada con productos como el aceite de oliva extra virgen o los frutos secos debe ser fomentado. Aunque se descri-

Tabla 2. Guías 2016

Muy alto riesgo
· C-LDL <70 mg/dL
· Si C-LDL entre 70 y 135 mg/dL ↓ >50%.
Alto riesgo
· C-LDL <100 mg/dL
· Si C-LDL entre 100 y 200 mg/dL ↓ >50%
Riesgo moderado o bajo
· C-LDL <115 mg/dL

be que hay que sustituir parte de la grasa saturada por ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, se debería aconsejar que la sustitución de grasa saturada es mejor con monoinsaturada, especialmente la derivada del aceite de oliva virgen. También se debería insistir en que lo importante no es la cantidad de grasa a consumir siempre que no sea superior al 35% de las calorías totales como recomiendan las guías, sino la calidad de la misma. Por otra parte, es importante destacar la importancia de disminuir la ingesta de ácidos grasos trans, cuya principal fuente son los ácidos grasos poliinsaturados parcialmente hidrogenados de origen industrial. Estos tienen un efecto negativo sobre el perfil lipídico, pueden contribuir al desarrollo de diabetes y aumentan el riesgo cardiovascular. Con respecto a la toma de alcohol se recuerda que aumenta los niveles de triglicéridos por lo que en sujetos con hipertrigliceridemia, aunque sea leve, se debe evitar su recomendación y consumo. También las guías destacan que una reducción moderada del peso cuando hay sobrepeso, junto con actividad física regular son medidas muy eficaces para prevenir la diabetes tipo 2 y

mejorar las anomalías metabólicas, incluido el perfil lipídico y la resistencia a la insulina.

En cuanto a los suplementos dietéticos y alimentos funcionales aclaran que hay evidencia de que ciertos productos disminuyen los niveles de colesterol, especialmente los fitosteroles (2 g diarios reducen el LDL un 7-10%). Sin embargo, las evidencias más allá del descenso de lípidos son limitadas en cuanto a la eficacia para reducir eventos cardiovasculares, y tampoco tienen estudios de seguridad a cierto plazo.

En el apartado del manejo farmacológico de la hipercolesterolemia, las estatinas siguen ocupando el primer lugar en importancia. Un dato que no aparece en las guías pero que sí que aparece en la ficha técnica del producto y que considero importante conocer para adaptar estas recomendaciones a nuestro medio, es que pitavastatina es la primera estatina que recoge en su ficha técnica que carece de potencial diabético.

Por otra parte, ezetimibe está indicado con un nivel II, y se mencionan los inhibidores de la PCSK9, aunque se señala que hay que esperar a los estudios de resultados clínicos. Para interpretar este último dato hay que tener en cuenta que las guías fueron publicadas antes de que salieran a la luz los resultados de importantes estudios con inhibidores de PCSK9.

## Fármacos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia

Se insiste en que los triglicéridos son un factor de riesgo cardiovascular e incluye una tabla de posibles causas de hipertrigliceridemia muy completa, así como una definición y clasificación, considerando que existe una hipertrigliceridemia leve o moderada cuando los niveles de TG están entre 150 y 880 mg/dl y severa si son mayores de 880 mg/dl. La hipertrigliceridemia severa se asocia a una mutación monogénica y a un incremento del riesgo de pancreatitis.

Se sigue manteniendo como objetivo de nivel de triglicéridos en ayunas 150 mg/dl, recomendando que antes de iniciar cualquier intervención se analicen las posibles causas y evaluar el riesgo cardiovascular global. El objetivo principal es reducir el nivel de C-LDL basado en el riesgo cardiovascular, puesto que la evidencia de los beneficios de bajar niveles de TG es escasa en com-

paración con el descenso de C-LDL. No obstante, en la actualidad se recomienda una intervención sobre los estilos de vida en sujetos con TG >150 mg/dl, recomendando el uso de fármacos sólo en sujetos de alto riesgo cardiovascular y TG >200 mg/dl.

El fármaco de primera elección para su manejo son las estatinas y si no se consigue bajar de 200 mg/dl, se añadiría fenofibrato. También se podrían considerar los n-3 PUFAs o ácidos omega-3 y los inhibidores de la PCSK9, aunque estos últimos sin una indicación clara. No se consideran ya en esta guía ni la niacina ni los secuestradores de ácidos biliares dentro de la estrategia terapéutica.

## Fármacos que modifican el colesterol HDL

Las opciones terapéuticas para los sujetos con C-HDL bajo son escasas. Con modificación de estilos de vida se puede llegar a una modificación del 10%, pero se precisarían intervenciones farmacológicas para lograr los objetivos en la mayoría de los sujetos. No obstante, las guías enfatizan que no existe una evidencia clara de que elevar las HDL repercuta en una prevención del riesgo cardiovascular, tras el resultado poco alentador con torcetrapib, evacetrapib y dalcetrapib. En la actualidad sólo queda en marcha el estudio REVEAL, con anacetrapid con la esperanza de demostrar eficacia y seguridad en la elevación del C-HDL.

## Ancianos

Y por último, dejándome muchísimos aspectos importantes sin mencionar, me gustaría recordar que se recomienda que en los ancianos se intenten cumplir los mismos objetivos de colesterol LDL que en no ancianos, y que la única pauta de manejo diferente es que se sea más progresivo en la dosis de fármacos a emplear.

## Estrategias para favorecer un estilo de vida saludable y la adherencia al tratamiento hipolipemiante

En estas guías se hace especial énfasis en la necesidad de que el paciente no sólo logre cambios en el estilo de vida si no que mantenga

estos cambios y que sea adherente a su tratamiento. Insisten en la importancia de la comunicación del médico con el paciente. El médico debe informar al paciente de la importancia de lograr objetivos terapéuticos de C-LDL por los beneficios que de este logro se obtiene. Se deben desarrollar habilidades de comunicación para que

el paciente esté convencido de la bondad de estos cambios. Así mismo, se habla de dotar al paciente de herramientas que le permitan mantener un estilo de vida sano y un cumplimiento correcto de su tratamiento. También se aconseja la creación de estructuras de comunicación que faciliten la adherencia del paciente.

Tabla 3. Estrategias de monitorización del paciente. Resumen de las recomendaciones de las guías.

¿Con qué frecuencia se debe monitorizar el perfil lipídico?
Antes de iniciar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes se debe hacer por lo menos dos mediciones, con un intervalo de 1-12 semanas. Excepto en situaciones en las que se debe iniciar el tratamiento inmediatamente como en el Síndrome Coronario Agudo (SCA) o en los pacientes de muy alto riesgo.
¿Con qué frecuencia se deben monitorizar los lípidos de un paciente después de comenzar el tratamiento hipolipemiante?
<ul style="list-style-type: none"><li>· 8 (± 4) semanas después de comenzar el tratamiento.</li><li>· 8 (± 4) semanas después del ajuste del tratamiento hasta conseguir objetivos terapéuticos.</li></ul>
¿Con qué frecuencia se deben monitorizar los lípidos una vez que un paciente ha alcanzado el objetivo terapéutico?
Anualmente, a menos que haya problemas de adherencia u otras razones específicas para revisiones más frecuentes.

## Referencias

1. Pérez de Isla L; SEC Working Group for the 2016 ESC Guidelines for the Management of Dyslipidemias.; Pérez de Isla L, Fernández PL, Álvarez-Sala Walther L, Barrios Alonso V, Castro Conde A, Galve Basilio E, García Ortiz L, Mata López P; Expert Reviewers for the 2016 ESC Guidelines for the Management of Dyslipidemias.; Alegría Ezquerro E, Cordero Fort A, Cosin Sales J, Escobar Cervantes C, García-Moll Marimón X, José Gómez Doblas J, Marzal Martín D, Murga Eizagaechearria N, de Pablo Zarzosa C, Miguel Rincón L, Sanchis Forés J; SEC Guidelines Committee.; Alberto San Román Calvar J, Alfonso Manterola F, Arribas Ynsaurriaga F, Evangelista Masip A, Ferreira González I, Jiménez Navarro M, Marín Ortuño F, Pérez de Isla L, Rodríguez Padial L, Luis Sánchez Fernández P, Sionis Green A, Vázquez García R. Comments on the 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Feb;70(2):72-77.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.



# ¿Los beneficios de las estatinas son sólo debidos a la reducción de c-LDL?

Dr. José Tuñón Fernández  
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

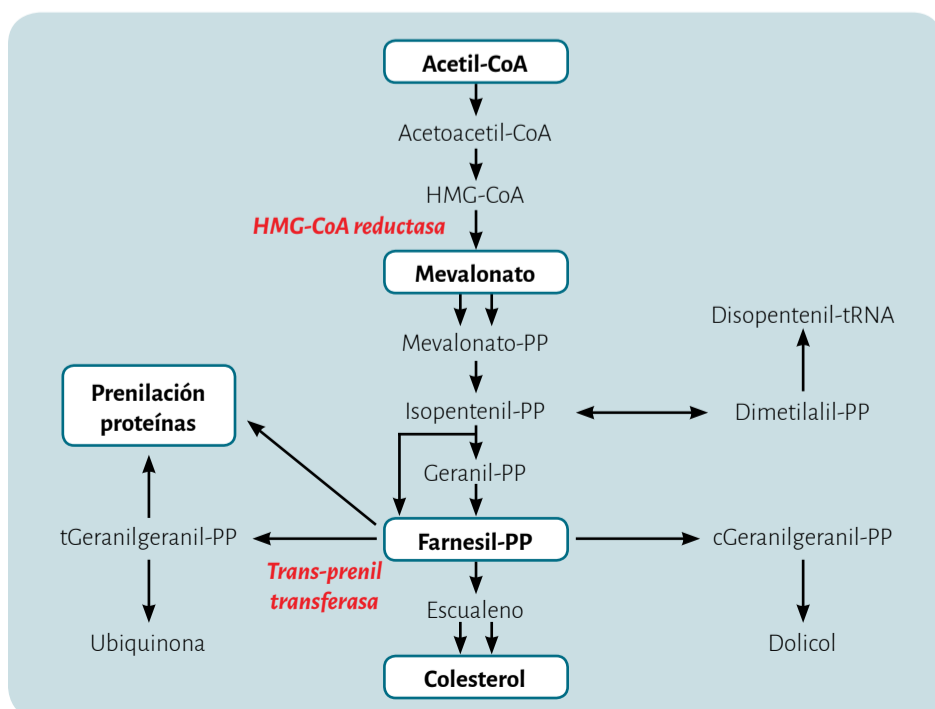
## Las estatinas y el concepto de placa vulnerable

Desde que se demostrara que las estatinas eran capaces de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en el estudio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)<sup>1</sup> este grupo de fármacos ha constituido una terapia clave contra la enfermedad cardiovascular.

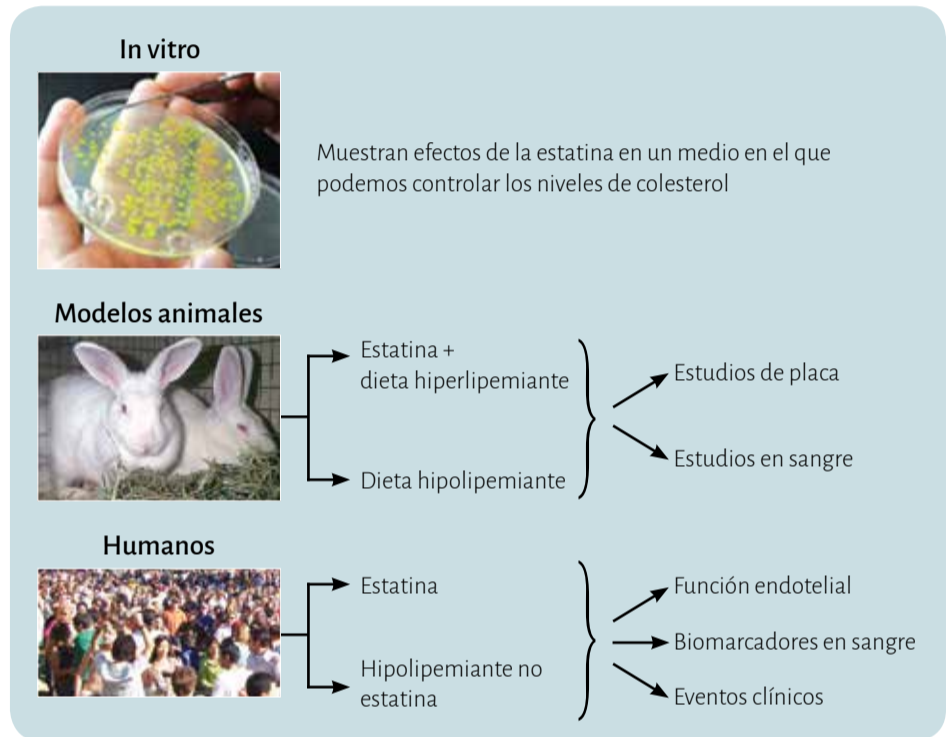
Además, el estudio de las estatinas mejoró nuestros conocimientos sobre la patogenia de la aterosclerosis. En este sentido, los estudios angiográficos mostraban que la reducción en la progresión de la placa aterosclerótica que conseguían era muy leve para explicar la disminución de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>. Por otra parte, los beneficios clínicos aparecían demasiado pronto como para que hubiera efectos significativos sobre la progresión de la placa<sup>3</sup>. Por tanto, debía de haber algo más que la simple inhibición del progreso de las lesiones ateroscleróticas como causa de los beneficios de las estatinas. Estas

observaciones llevaron al concepto de vulnerabilidad de la lesión aterosclerótica. Este concepto implicaba que las lesiones no sólo progresan de forma lenta, sino que pueden complicarse bruscamente con la formación de un trombo, lo que puede dar lugar a un evento vascular agudo, como un infarto de miocardio o un ictus. Además, la posibilidad de que las placas se compliquen no es una función del grado de estenosis que produzcan, sino de otras características, entre las que se encuentran, por ejemplo, el grado de inflamación que tengan<sup>4</sup>. La inflamación implica alto contenido de macrófagos que liberan enzimas que debilitan la cápsula de las lesiones, favoreciendo su ruptura y trombosis. Múltiples investigaciones han mostrado que las estatinas actúan a diversos niveles, que favorecen la estabilidad de las lesiones, y se conocen comúnmente como efectos pleiotrópicos. Entre ellos están la mejoría de la función endotelial, la disminución de la proliferación celular, el efecto antiinflamatorio, y la acción antitrombótica<sup>5</sup>.

**Figura 1.** Vía del mevalonato. Comienza con acetil coenzima A (Acetil-CoA) y da lugar a colesterol. Sin embargo, hay compuestos intermedios como el farnesil-PP (pirofosfato) que son relevantes en la prenilación de proteínas necesarias para efectúen su función.



**Figura 2.** Aproximaciones experimentales a los efectos directos de las estatinas.



## La teoría de los efectos de las estatinas independientes del colesterol

Surgió entonces la idea de que una parte de los efectos vasculoprotectores que producían podían ser mediados por mecanismos independientes de su efecto hipolipemiante. Esta idea se apoyaba en observaciones como la realizada con los pacientes del estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) en prevención primaria, en el que se comparaba el uso de pravastatina con placebo<sup>6</sup>. En este estudio se observó que los pacientes asignados a pravastatina presentaban menos eventos coronarios que los tratados con placebo que tenían niveles similares de LDL (*low-density lipoprotein*)<sup>7</sup>. Este concepto era de potencial interés a muchos niveles. Por ejemplo, los beneficios clínicos de las estatinas no podrían ser extrapolados a otros fármacos hipolipemiantes. Toda esta información dio lugar a abundante literatura, en la que incluso se llegaron a apuntar efectos de las estatinas no limitados al ámbito cardiovascular.

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol mediante el bloqueo del enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), en el inicio de la denominada vía del mevalonato (figura 1). El resultado final es una disminución de la síntesis de colesterol intracelular, lo que llevará a un incremento en la expresión de receptores de LDL, que captarán esta lipoproteína hacia el interior de la célula, aclarándola de la sangre. Sin embargo, algunos compuestos intermedios de esta vía están implicados en modificaciones postraduccionales de proteínas clave<sup>8</sup> implicadas en importantes funciones celulares. Así, el farnesil-PP (pirofosfato), a través del efecto de la trans-prenil transferasa da lugar al tgeranilgeranilPP, implicado en la prenilación de proteínas. Entre estas proteínas están las denominadas pequeñas proteínas G, como Ras, Rho y Ras-like<sup>8</sup>, que juegan un papel en los mecanismos de transducción de señales celulares. A la vista de este dato, se postuló que el bloqueo de estas vías de señalización en las células ateroscleróticas podría interferir con la aterogénesis independientemente de la inhibición de la síntesis de colesterol<sup>8</sup>.

## Evidencias de los efectos de las estatinas independientes del colesterol

El primer nivel de evidencia procede de estudios *in vitro* (figura 2). En estos experimentos se pueden cultivar los diferentes tipos celulares que encontramos en las lesiones ateroscleróticas -como células endoteliales, monocitos y células musculares lisas vasculares- a las que se puede administrar una estatina sin que haya cambios de los niveles de colesterol del medio de cultivo. En estos trabajos se ha visto que las estatinas tienen efectos antiinflamatorios<sup>9</sup>, antitrombóticos y antiproliferativos *in vitro* en ausencia de cambios en las concentraciones lipídicas. Más aún, estos efectos se revierten al añadir mevalonato, pero no otros compuestos por debajo de farnesil-PP, pese a que restablecen la síntesis de colesterol.

El siguiente nivel procede del estudio de modelos animales. Una de las estrategias más comúnmente utilizadas en los modelos animales de aterosclerosis para estudiar los efectos directos de las estatinas consiste en observar sus acciones a nivel de la placa comparándolas con modificaciones dietéticas que inducían reducciones similares de colesterol. Con esta aproximación, Williams et al observaron que la pravastatina reducía el infiltrado de macrófagos en monos más que el grupo tratado con dieta<sup>10</sup>. De modo similar, nuestro grupo demostró que la simvastatina reducía más el infiltrado de macrófagos y la expresión de IL-8 en la pared vascular que una manipulación dietética que produjera incluso menores niveles de colesterol en un modelo de conejo<sup>11</sup>. Por otra parte, las estatinas también disminuyen la adhesión y trans migración de leucocitos y el contenido de colesterol en la aorta en diversos modelos animales en ausencia de cambios en los niveles lipídicos<sup>12-14</sup>. Otra estrategia es estudiar el beneficio de estos fármacos en patologías en las que el aumento del colesterol no parece jugar un papel, tales como esclerosis múltiple<sup>15</sup> y la inflamación articular, entre otros<sup>16,17</sup>.

A la vista de estos datos, parece claro que los estudios *in vitro* y en animales muestran la existencia de acciones independientes del descenso de los niveles de colesterol. Sin embargo, los estudios *in vitro* no se realizan en condiciones fisiológicas, porque las células están aisladas del organismo. En cuanto a los estudios en animales, tampoco reproducen exactamente lo que ocurre en nuestro organismo, pues las lesiones ateroscleróticas se

desarrollan artificialmente, de modo más rápido a como tienen lugar en el ser humano, ya que en investigación interesa tener resultados a corto plazo.

Dadas las limitaciones expuestas de los trabajos realizados a nivel básico, es esencial analizar si en seres humanos se confirma la hipótesis de los efectos de las estatinas independientes del colesterol. Sin embargo, en humanos los datos son menos claros. Por ejemplo, las estatinas disminuyen modestamente la inflamación en pacientes con artritis reumatoide<sup>18</sup>, un efecto que podría ser independiente de los lípidos. Sin embargo, se han logrado efectos similares con ezetimibe<sup>19</sup>, que reduce el LDL a través de un mecanismo diferente. Por otra parte, se demostró que las estatinas comparadas con ezetimibe tienen mayor efecto antiinflamatorio y mayor beneficio sobre la función endotelial<sup>20</sup>, pero estos resultados no se confirmaron en otros estudios<sup>21</sup>. Finalmente,

un reciente metaanálisis demuestra que la reducción del riesgo cardiovascular obtenida con el descenso de LDL por otras terapias hipolipemiantes es similar al que se consigue en las estatinas<sup>22</sup>. Así, aunque la investigación básica demuestra que una parte de los efectos antiinflamatorios de las estatinas es independiente de los lípidos, esta hipótesis no se ha confirmado convincentemente en los seres humanos. Esta aparente discrepancia puede reflejar la biodistribución de las estatinas después de la toma oral, como lo demuestran los estudios que administran la formulación de nanopartículas de estatinas en modelos experimentales de aterosclerosis<sup>23</sup>. Así, las estatinas administradas ligadas a partículas de HDL (*high-density lipoprotein*) ejercen potentes efectos antiinflamatorios en las placas de ateroma<sup>23,24</sup>. En contraste, las dosis habituales apenas afectaron la inflamación de la placa, lo que ilustra que

la depuración del primer paso de las estatinas por el hígado impide un claro efecto antiinflamatorio *in vivo*.

## Conclusión

En conclusión, la hipótesis de que las estatinas pueden tener efectos independientes de la bajada de colesterol es una idea atractiva que ha encontrado soporte a nivel experimental, pero no en estudios clínicos. Por tanto, a la hora de pautar tratamiento hipolipemiante debemos tener claro que lo importante para reducir el riesgo cardiovascular es bajar el colesterol LDL. La ventaja de las estatinas sobre otros métodos no son los posibles efectos independientes del colesterol sino la extensa evidencia científica que las apoya y la larga trayectoria de estos fármacos en el mercado en los que han demostrado un excelente nivel de seguridad.

## Referencias

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Brown BG, Fuster V. Impact of management in stabilization of coronary disease in Atherosclerosis and coronary artery disease, edited by Fuster V, Ross R, Topol EJ, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 191-205.
3. MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;285:1711-8.
4. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;94:928-31.
5. Corsini A, et al. News insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology and Therapeutics* 1999;84:413-28.
6. Shepherd J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
7. West of Scotland Coronary Prevention study group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
8. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes & Development* 1997;11:2295-322.
9. Hernández-Presa MA, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002;160:49-58.
10. Williams JK, et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:684-91.
11. Hernández-Presa MA, et al. Simvastatin reduces NF- $\kappa$ B activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res* 2003;57:168-77.
12. Sparrow CP, et al. Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115-21.
13. Prueffer D, et al. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2894-90014.
14. Scalia R, et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:2598-603.
15. Youssef S, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002;420:78-84.
16. Leung BP, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2003;170:1524-30.
17. Sparrow CP, et al. Simvastatin Has Anti-Inflammatory and Antiatherosclerotic Activities Independent of Plasma Cholesterol Lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115-21.
18. McCarey DW, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004;363:2015-21.
19. Mäki-Petäjä KM, et al. Ezetimibe and Simvastatin Reduce Inflammation, Disease Activity, and Aortic Stiffness and Improve Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:852-8.
20. Landmesser U, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. 2005;111:2356-63.
21. Grigore L, et al. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 Mar;69:341-6.
22. Silverman MG, et al. Association between lowering ldl-c and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
23. Duivenvoorden R, et al. A Statin-Loaded Reconstituted High-Density Lipoprotein Nanoparticle Inhibits Atherosclerotic Plaque Inflammation. *Nature Commun* 2014;5:3065-3065.
24. Tang J, et al. Inhibiting macrophage proliferation suppresses atherosclerotic plaque inflammation. *Science Advances* 2015;1:e1400223. PMID: 26295063.



# Estatinas y diabetogénesis

Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

El empleo de las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril-coenzima A-reductasa) para disminuir el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducir, de esta forma, la morbimortalidad cardiovascular, ha sido uno de los hechos distintivos del último cuarto de siglo en medicina cardiovascular. Además de su particular eficacia, las estatinas se han mostrado como fármacos seguros a la hora de tratar la mayoría de las dislipemias. No obstante no están exentas de posibles efectos indeseables, que pueden limitar su uso cuando estén presentes.

Uno de ellos, señalado por la FDA y la por EMA, en el año 2012, es la asociación del tratamiento con estatinas y un aumento de la hemoglobina glucosilada, de la glucemia plasmática en ayunas, y —lo que es más trascendente— un incremento de nuevos casos de diabetes durante el tratamiento con estatinas, sobre todo en pacientes con riesgo de padecerla o prediabéticos.

En el año 2008 se publicó el notable hallazgo de que en el estudio JUPITER se producía una elevada tasa de diabetes de nuevo comienzo en los pacientes tratados con rosuvastatina, después de 1,9 años de media de seguimiento. Específicamente se incrementaba el riesgo, con respecto a controles (placebo), en un 26%. Un subanálisis posterior puso en evidencia el incremento de diabetes en las mujeres, comparado con los hombres. Todo ello sin menoscabo del notable y significativo beneficio por la reducción del riesgo de infarto, ictus y muerte por cualquier causa. También en un análisis post-hoc se demostró que el riesgo era mayor en aquellos pacientes que tenían uno o más factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

En contraste con este gran estudio, en el estudio WOSCOPS, empleando pravastatina en pacientes con hiperlipemia en prevención primaria, se detectó una reducción del riesgo de diabetes del 30%, aunque los criterios diagnósticos no estaban

estandarizados como para darle un valor categórico. Además, en otros estudios con pravastatina, no se encontró efecto alguno (estudio LIPID, en prevención secundaria) o incluso un aumento del 32% en la incidencia de diabetes (estudio PROSPER, en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular o con alto riesgo por la existencia de factores de riesgo).

Por tanto, parece que el efecto diabetogénico puede ser dependiente de la estatina; y también de la dosis empleada. En un estudio retrospectivo incluyendo una cohorte de más de un millón de pacientes tratados con estatinas (rosuvastatina, atorvastatina y simvastatina), el riesgo de padecer diabetes alcanzó un 18%, y tanto la dosis como la duración del tratamiento eran determinantes. Y en otro, también retrospectivo, publicado en 2015, se señaló por vez primera el incremento no sólo de incidencia de diabetes al emplear estatinas, sino de las complicaciones de la misma (2,5 veces más que en aquellos que no se emplean estatinas) En algún estudio prospectivo, el riesgo de aparición ha llegado a ser entre 45-50%, y muy especialmente en las mujeres postmenopáusicas.

## Diferencias entre estatinas

Algunos autores han señalado diferencias entre estatinas lipofílicas o hidrofílicas, pero este no es un hecho unánimemente considerado. Son pocos los estudios en los que se ha tratado de individualizar el efecto de las distintas estatinas, y la mayoría de las veces se trata de estudios retrospectivos.

En un análisis publicado en 2015, que incluye a cerca de 500.000 pacientes se ofrecen los siguientes datos sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado a diferentes estatinas: rosuvastatina 42%; atorvastatina 25%; simvastatina 14%, fluvastatina 4%; y pravastatina 2%. Cuando se comparan las distintas estatinas con la pravastatina, como fármaco

más neutro, el incremento de riesgo es: atorvastatina 22%, rosuvastatina 18% y simvastatina 10%.

En lo concerniente a la pitavastatina existen pocos estudios comparativos con otras estatinas. Al estudiar el control glucémico con pitavastatina (2 mg/día) o con otras estatinas (atorvastatina o pravastatina, cualquiera de ellas incluso a dosis bajas) se demuestra que no aumenta la glucemia plasmática o la hemoglobina glucosilada. En estudios no comparativos con otras estatinas, la pitavastatina tiene potentes evidencias de que sus resultados son excelentes en cuanto a un riesgo inexistente de desarrollo de diabetes mellitus cuando se emplea el fármaco, y es muy considerable el beneficio de su prescripción en pacientes prediabéticos. De hecho, en el estudio J-PREDICT se ha comprobado recientemente que el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con intolerancia a la glucosa es un 18% inferior cuando se emplea pitavastatina (1-2 mg/día) comparado con placebo y estilo de vida.

## Metaanálisis de datos

En algunos metaanálisis se ha intentado ofrecer una respuesta suficientemente robusta a este problema. En 2008, antes de la aparición del estudio JUPITER, un metaanálisis de cinco estudios prospectivos randomizados incluyendo más de 39.000 pacientes (incluido el estudio WOSCOPS ya citado) orientaba a que el empleo de estatinas no aumenta de forma significativa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (incremento del 3%).

Un año más tarde, en 2009, un metaanálisis de seis estudios (JUPITER, WOSCOPS, LIPID, HPS, ASCOT, CORONA), incluyendo más de 57.000 pacientes tampoco mostró un incremento del riesgo de desarrollar diabetes. Pero sí se eliminaba el estudio WOSCOPS, el riesgo alcanzaba el 13%.

En el año 2010, en un estudio metaanalítico clave, sobre trece ensayos clínicos randomizados y más de 91.000 pacientes, y con un seguimiento medio de 4 años, el riesgo de aparición de diabetes se situó en 9%, y este dato ha sido una referencia en estos últimos años. Hay que destacar que el riesgo era mayor en las personas de más edad, y en aquellos que se encontraban en prevención secundaria. Los autores concluyen que es preciso tratar 255 pacientes con estatinas durante 4 años para que aparezca un caso adicional de diabetes mellitus, a pesar de lo cual el beneficio clínico para prevenir un accidente vascular es cinco veces superior.

Un año más tarde, en un metaanálisis incluyendo cinco estudios empleando altas dosis de estatinas, en cerca de 33.000 pacientes durante cerca de 5 años, se ratifica el efecto diabetogénico de las estatinas, y que dicho efecto se encuentra relacionado con el empleo de dosis más altas o de estatinas: 12% más de riesgo que si se emplean dosis moderadas.

En el año 2013, un análisis de conjunto de 17 estudios, con más de 113.000 pacientes, confirma que el riesgo se asocia a mayores dosis de estatinas, así como a estatinas más potentes: incremento de riesgo del 25% con 20 mg/día de rosuvastatina, y 15%

### Estatinas y diabetogénesis: mecanismos más plausibles

- Bloqueo de los canales de calcio en las células beta
- Bloqueo en la síntesis de productos intermedios del metabolismo del colesterol intracelular
- Disminución del transportador de glucosa GLUT4
- Disminución de los niveles de coenzima Q10
- Sobrecarga de colesterol en las células beta

con 80 mg/día de atorvastatina, y sólo un 7% con 40 mg/día de pravastatina.

En un reciente metaanálisis, primero que analiza los efectos individualizados de la pitavastatina, comparándola con placebo y con el resto de estatinas, en individuos sin antecedentes de diabetes ni de alteración del metabolismo hidrocarbonado (glucosa plasmática en ayunas y/o hemoglobina glucosilada), se constata el nulo efecto de la pitavastatina en dicho metabolismo. Y este efecto es independiente de la dosis de pitavastatina empleada, así como de otros factores adicionales. En consecuencia, la pitavastatina se presenta en este momento como la estatina más segura a la hora de tratar a pacientes con diabetes o con intolerancia a la glucosa. Y fruto de este convencimiento es la inclusión de esta evidencia en la ficha técnica del producto, que es exclusiva del fármaco.

### Poblaciones más susceptibles

Al margen del tipo de tratamiento con estatina: su potencia, su dosis, y la duración del mismo, algunas personas podrían ser más susceptibles de desarrollar diabetes durante el tratamiento con estatinas. Se han considerado en este grupo de forma particular aquellos individuos con distintos factores distintivos de síndrome metabólico, muy especialmente aquellos que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus: IMC por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>, hipertensión, triglicéridos por encima de 150 mg/dl, y glucemia plasmática en ayunas superior a 100 mg/dl. La existencia de dos o más de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico tiene un efecto significativamente superior al esperado en la aparición de diabetes de nuevo comienzo.

Otros factores que podrían predisponer a la aparición una vez instaurado el tratamiento son: la edad (superior a 65 años), el género femenino, la historia familiar de diabetes mellitus, o los antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca).

Con respecto al género, el subanálisis del estudio JUPITER demostró un riesgo del 14% para los hombres y del 49% para las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, es posible que este exceso de riesgo en la mujer postmenopáusica pudiera estar influenciado por la mayor prevalencia de hipertensión o de síndrome metabólico.

Un factor diferencial que se ha puesto en evidencia es la raza. Se

ha señalado una susceptibilidad a la resistencia a la insulina de origen genético en la población de origen asiático, así como cambios en la farmacocinética y farmacodinámica en esta población; lo que podría explicar una mayor incidencia en este grupo.

### Posibles mecanismos implicados en la diabetogénesis

Entre los diferentes mecanismos que se han invocado para explicar la relación entre toma de estatinas y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, cabe señalar aquellos que han sido más firmemente considerados: a) bloqueo de los canales de calcio en las células beta pancreáticas, b) descenso de transportadores de glucosa (específicamente GLUT4), c) disminución de los niveles de coenzima Q<sub>10</sub>, y d) aumento de la captación de colesterol en las células beta pancreáticas.

La secreción de insulina en páncreas se inicia cuando aumenta el calcio intracelular en las células beta pancreáticas; por consiguiente el bloqueo de los canales de calcio en las células beta puede disminuir la secreción de insulina por las mismas. Se ha constatado que algunas estatinas, como la simvastatina, es capaz de bloquear los canales de calcio; y la pravastatina también aunque se precisan dosis mucho más elevadas de las que se emplean clínicamente.

Por otra parte, como es bien conocido, las estatinas bloquean la producción de los productos intermedios en la vía del colesterol: isoprenoides, geranilpifosfato, farnesilpifosfato, y coenzima Q<sub>10</sub>. Todos estos productos, de manera natural regulan al alza la producción de transportadores de glucosa como GLUT4; por lo que al estar bloqueada su síntesis bajo el influjo de la estatina se reduce la expresión de GLUT4 y con ello la captación celular de glucosa en tejido adiposo, músculo o hígado, ofreciendo un perfil metabólico de resistencia a la insulina. En este aspecto, cobra especial importancia la reducción de coenzima Q<sub>10</sub>, habiendo sido posible comprobar que esta situación es reversible mediante la adición de coenzima Q<sub>10</sub>. Las estatinas más seguras han demostrado que son las que menos reducen la expresión de GLUT4.

Finalmente, el aumento intracelular de colesterol en las células beta pancreáticas, como consecuencia de la regulación al alza de los receptores de LDL, pueden ser responsables de un efecto citotóxico directo sobre tales células o, al menos, reducir su función celular.

### Recomendaciones clínicas para minimizar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes tratados con estatinas

- Evaluación de pacientes para marcadores glucémicos básicos
- Especial atención a los pacientes con FR para DM
- Especial atención a los pacientes de alto/muy alto riesgo con necesidades de control lipídico
- Seleccionar estatinas con menor impacto en los marcadores glucémicos
- Optimizar tratamiento hipocolesterolemiantes con fármacos no estatinas para evitar dosis altas

### Conclusiones

El riesgo global de desarrollar una diabetes de nuevo comienzo en los individuos tratados con estatinas se puede considerar como pequeño a moderado, y aunque significativo, es inferior al beneficio clínico que se obtiene con su empleo para la prevención cardiovascular.

Los factores fundamentales que influyen en dicho riesgo es el tipo de estatina, su potencia y su dosis; de tal forma que el riesgo es mayor en aquellas estatinas más potentes o las empleadas a dosis más altas. Una excepción a esta regla es la pitavastatina que, aun siendo una estatina de potencia media-alta (reducción de LDL entre 30 y 50%) ha demostrado un nulo efecto en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado (glucemia basal y hemoglobina glucosilada), además de una menor evolución a la diabetes en prediabéticos, que son una población especialmente susceptible para desarrollar diabetes en el trascurso del tratamiento con estatinas. Este hecho ha sido reconocido recientemente en la ficha técnica del fármaco.

Estas evidencias obligan a establecer criterios para minimizar el riesgo de diabetes en todos los pacientes tratados con estatinas, muy especialmente en los que ya tienen factores de riesgo metabólicos o son prediabéticos. Entre las consideraciones que es preciso asumir deberíamos señalar: a) descartar factores predisponentes para la aparición de diabetes, b) seleccionar la estatina que pueda ser empleada con más seguridad porque tenga un mínimo o nulo impacto en los indicadores glucémicos, c) adicionalmente, seleccionar una estatina que aporte una potencia hipocolesterolemiantes adecuada al riesgo cardiovascular del paciente, y c) focalizando el interés máximo en pacientes en prevención secundaria.

Todo lo anterior sin menoscabo de optimizar las medidas encaminadas a mantener un estilo de vida adecuado, o la intervención para

mantener controlados otros eventuales factores de riesgo, como la hipertensión, considerando el efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado de ciertos fármacos antihipertensivos (betabloqueantes y diuréticos tiazídicos). Adicionalmente, también se podrán tener en consideración los conocidos como efectos pleiotrópicos de las estatinas, que aunque pueden ser efectos de clase, son también diferentes según las distintas estatinas, y eso también puede influir en las razones de una mayor o menor diabetogénesis.

### Referencias

1. Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol* 2016; doi: 10.2217/fca-2016-0018.
2. Millan Nuñez-Cortes J, Cases Aménos A, Ascaso Gimilio J, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Botet Montoya JC, et al. Consensus of the statin of choice in patients with impaired glucose metabolism: results of the DIANA study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; doi: 10.1007/s40256-016-0197-9.
3. Rius Tarruella J, Millan Nuñez-Cortes J, Pedro-Botet J, Pinto Sala X. La diabetogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales?. Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl* 2015; 27: 148-58.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
5. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally SR, Kurogi KM, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA<sub>1c</sub> and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241: 409-18.
6. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Pharmacol* 2013; 75: 1118-24.



# Aportaciones de pitavastatina en la práctica clínica

Dr. Carlos Escobar Cervantes  
Hospital La Paz, Madrid

## Introducción

Si bien en el paciente con dislipemia lo más importante es reducir el colesterol LDL hasta las cifras objetivo y las estatinas son el tratamiento de elección, existen determinadas circunstancias en las que una estatina podría aportar beneficios adicionales más allá de la reducción en las cifras de colesterol LDL<sup>1</sup>.

## Pitavastatina y reducción del colesterol LDL

Aunque inicialmente la eficacia y seguridad de pitavastatina se estudió en la población asiática, se han realizado numerosos ensayos clínicos que han demostrado en más de 5.000 pacientes que pitavastatina reduce los niveles de colesterol LDL con una potencia bastante similar a la de atorvastatina y rosuvastatina en la población europea, tanto a corto como a largo plazo. Además, pitavastatina proporciona elevaciones sostenidas del colesterol HDL, superior a la promovida por otras estatinas<sup>2-4</sup>. En consecuencia, pitavastatina es capaz de normalizar el perfil lipídico en una proporción significativa de pacientes de nuestro entorno<sup>5,6</sup>.

## Pacientes con diabetes o riesgo de desarrollar diabetes

A pesar del beneficio que las estatinas "clásicas" han mostrado en el tratamiento del paciente diabético a la hora de reducir los eventos cardiovasculares, también se ha observado que estas podrían tener un efecto deletéreo sobre el perfil glucémico, sobre todo las de mayor intensidad a las dosis más elevadas. De esta forma, el beneficio potencial de las estatinas podría verse reducido<sup>7</sup>. Sin embargo, pitavastatina tiene un efecto neutro/positivo sobre la glucemia. De hecho, estudios *in vitro* han demostrado que

si bien las estatinas producen un efecto directo sobre las células beta pancreáticas y la recaptación de glucosa por las células del músculo esquelético, este es diferente según el tipo de estatina, siendo más favorable para pitavastatina que para atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina<sup>8</sup>. Los estudios de práctica clínica han confirmado estos hallazgos. El estudio J-PREDICT, que fue un ensayo clínico en el que se incluyeron a aproximadamente a 1.300 sujetos con tolerancia a la glucosa alterada, demostró que en comparación con los cambios en el estilo de vida, el tratamiento con pitavastatina 1-2 mg/día se asoció con una reducción significativa del 18% en el riesgo de desarrollar diabetes<sup>9</sup>. En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos, el tratamiento con pitavastatina no se asoció con alteraciones en la glucemia en ayunas, ni tampoco en la HbA1c o en los nuevos casos de diabetes<sup>10</sup>. Parece además que este efecto neutro/beneficioso de pitavastatina sobre el metabolismo glucémico podría mantenerse a largo plazo<sup>11</sup>. Todos estos resultados han hecho que en la ficha técnica de pitavastatina se haya incluido textualmente «no hay ningún indicio confirmado de riesgo de diabetes con pitavastatina en los estudios de farmacovigilancia post-comercialización o en los estudios prospectivos»<sup>12</sup>. En consecuencia, pitavastatina es de elección en el paciente con dislipemia que tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes, como los pacientes obesos, con síndrome metabólico o con intolerancia hidrocarbonada<sup>5,6</sup>.

## Pacientes con enfermedad renal crónica

Las guías europeas de dislipemia señalan específicamente que en pacientes con enfermedad renal crónica serán preferibles aquellas estatinas de eliminación hepática como es el caso de pitavastatina<sup>1</sup>. Además, pitavastatina no necesita ajuste de

dosis de acuerdo a la función renal, si bien no se recomienda el empleo de la dosis de 4 mg en pacientes con insuficiencia renal severa<sup>12</sup>. Además, existen datos que sugieren que pitavastatina podría ser especialmente beneficiosa en esta población. Así, en un subestudio del LIVES en el que se analizaron a cerca de 1.000 pacientes con un filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se objetivó un incremento significativo de 5,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el filtrado glomerular tras 104 semanas de tratamiento<sup>13</sup>. Por otra parte, pitavastatina reduce significativamente la forma hepática de la proteína ligadora de ácidos grasos en orina, lo que podría asociarse con un menor daño túbulo-intersticial en pacientes con enfermedad renal<sup>14</sup>.

## Paciente anciano y/o polimedcado

Existe una relación directa entre polimedcación y riesgo de efectos secundarios, sobre todo cuando un fármaco es metabolizado por la vía CYP3A4, puesto que numerosos fármacos se metabolizan por esta vía, como es el caso de atorvastatina, lovastatina, y simvastatina. En cambio, pitavastatina no se metaboliza por esta vía, por lo que el riesgo de interacciones es menor, lo que es especialmente interesante en el paciente anciano, que generalmente se encuentra polimedcado. Tampoco se han reportado interacciones clínicamente relevantes entre pitavastatina y los antagonistas de la vitamina K o los antirretrovirales para el tratamiento del VIH<sup>6,12</sup>.

## Conclusiones

Pitavastatina es una estatina que no sólo reduce eficazmente los niveles de colesterol LDL, sino que además aporta una serie de beneficios adicionales en comparación con otras estatinas, que la hacen especialmente indicada en el tratamiento de la dislipemia en el paciente con diabetes o riesgo de desarrollar diabetes, en el sujeto con insuficiencia renal crónica o riesgo de deterioro de la función renal, así como en los pacientes polimedcados y ancianos, entre otros.

## Referencias

1. Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058.
2. Ose L, et al. Atherosclerosis. 2010;210:202-8.
3. Eriksson M, et al. Adv Ther. 2011;28:799-810.
4. Stender S, et al. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:29-39.
5. Barrios V, Escobar C. Future Cardiol. 2016;12:449-66.
6. Barrios V, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11:1597-612.
7. Thakker D, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25:1131-49.
8. Zhao W, et al. Drug Des Devel Ther. 2015;9: 6211-23.
9. Odawara M, et al. 49th EASD. 24-27 September 2013, A128 (2013).
10. Vallejo-Vaz AJ, et al. Atherosclerosis. 2015; 241: 409-18.
11. Yokote K, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9: 555-62.
12. Ficha técnica de Alipza®. Disponible en: <https://goo.gl/cR35e4>
13. Kimura K, et al. J Atheroscler Thromb. 2010;17:601-9.
14. Nakamura T, et al. Diabetes Care. 2005;28:2728-32.

Con la colaboración de:

**ESTEVE**  
más cerca