

# Pitavastatina podría prevenir eventos cardiovasculares en personas que conviven con el VIH

Pitavastatin could prevent cardiovascular events in people living with HIV

## Comentado de:

Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al; REPRIEVE Investigators. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-699. doi: 10.1056/NEJMoa2304146. PMID: 37486775<sup>1</sup>

## Resumen estructurado

### Objetivo

Evaluar la efectividad de la pitavastatina, en comparación con el tratamiento habitual, como estrategia de prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores en personas adultas de entre 40 y 75 años, VIH positivas, con riesgo cardiovascular bajo a moderado.

### Diseño y lugar

Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, doble rama (pitavastatina vs. placebo) con seguimiento a cinco años. Realizado en 145 sitios de 12 países de ingresos altos, como los EE.UU., bajos y medianos, como Brasil y Perú.

### Pacientes

Adultos de entre 40 y 75 años, VIH positivos, con recuento de CD4 mayor a 100 mm<sup>3</sup>, con terapia antirretroviral (TARV) durante al menos los 180 días previos, que tuvieran un riesgo cardiovascular de hasta 15% a 10 años según los criterios establecidos por las guías de la *American Heart Association* en el año 2013 y sin enfermedad cardiovascular establecida. Los investigadores realizaron una aleatorización computarizada 1:1 a recibir pitavastatina 4 mg por día o placebo.

### Medición de resultados principales

El resultado principal fue el primer evento cardiovascular mayor, desenlace que incluye muerte por causas cardiovasculares o causas indeterminadas, primer evento de isquemia cardíaca (incluyendo infarto de miocardio e internación por angina inestable), primer evento cerebrovascular, primer cateterismo

o revascularización cardíaca, primer evento de isquemia arterial periférica o primer revascularización arterial periférica, cardíaca o cerebrovascular. Los desenlaces secundarios fueron el primer evento cardiovascular mayor o muerte por cualquier causa, los componentes individuales del desenlace primario, la mortalidad por cualquier causa, el dosaje de lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteínas de no alta densidad (No-HDL) y colesterol, y la incidencia de efectos adversos.

Los autores utilizaron un modelo de regresión de Cox, expresando los resultados mediante cociente de riesgos (*hazard ratio* o HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. La ocurrencia de efectos adversos se expresó como razón de tasas de incidencia (RTI) con sus correspondientes IC 95%. El ECA tuvo dos análisis interinos para detectar beneficios o daños de la intervención que justifiquen la detención precoz del proyecto a juicio de un panel independiente.

### Resultados principales

De 10.865 participantes de entre 40 y 75 años identificados, fueron enrolados 7.769; 3.888 asignados al grupo pitavastatina y 3.881, al placebo. La mediana de seguimiento fue 5,1 años.

La incidencia de primer evento cardiovascular mayor fue de 7,32 cada 1.000 personas-año en el grupo control y de 4,81 cada 1.000 personas año en el grupo pitavastatina (HR 0,65; IC 95% 0,48 a 0,90). Esta diferencia es atribuible principalmente al componente de primer episodio de isquemia cardíaca (HR 0,65; IC 95% 0,34 a 0,90); para el resto de los componentes no hubo diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (HR 0,75; IC 95% 0,36 a 1,59) y la mortalidad por todas las causas (HR 0,90; IC 95% 0,70 a 1,16).

En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos en general, pero se observó una mayor ocurrencia de diabetes mellitus y miopatías (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Eficacia y seguridad de pitavastatina vs. placebo. Notas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RTI: razón de tasas de incidencia

Desenlaces	Placebo (N=3.881)	Pitavastatina (N= 3.888)	Estimación central (IC 95%)
Primer evento cardiovascular mayor (c/1.000 personas-año)	7,32	4,81	HR 0,65 (0,48 a 0,90)
Eventos adversos totales (n)	1.256	1.304	RTI 1,06 (0,98 a 1,15)
Diabetes mellitus (n)	155	206	RTI 1,35 (1,09 a 1,66)
Miopatías (n)	53	91	RTI 1,74 (1,24 a 2,45)

## Conclusiones

La pitavastatina redujo en 35% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en personas con VIH bajo TARV y riesgo cardiovascular bajo a moderado. Este efecto se vincularía principalmente con la reducción de infartos de miocardio e isquemia cardíaca, mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al resto de los desenlaces evaluados en

forma separada. Si bien no hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos en general, se observó mayor incidencia de diabetes mellitus y miopatías en el grupo asignado a pitavastatina.

## Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

Este estudio recibió financiamiento del Instituto Nacional de la Salud (National Institutes of Health, NIH) y de los laboratorios Kowa Pharmaceuticals, Gilead Sciences y Viiv Healthcare.



## Comentario

En el marco de la atención primaria de la salud, las principales medidas disponibles para la prevención de riesgo cardiovascular son la consejería sobre dieta saludable y actividad física adecuada y, en algunos casos, la terapia con estatinas dependiendo del valor de LDL de la persona. Las guías más recientes de prevención de riesgo cardiovascular recomiendan iniciar estatinas si el valor de LDL es igual o mayor a 190 mg/dl, mientras que para personas entre 40 y 75 años de edad con valores menores, recomiendan tomar la decisión en forma compartida según su riesgo cardiovascular estimado a 10 años. La recomendación de estatinas es fuerte cuando el riesgo cardiovascular estimado a 10 años es alto (mayor de 20 % según la *American Heart Association* y mayor de 10 % según la guía nacional de Argentina). Para las personas con riesgo intermedio o limítrofe, en cambio, se recomienda considerar esta terapia según la preferencia del paciente y teniendo en cuenta la presencia o ausencia de condiciones que incrementen el riesgo cardiovascular, como la infección por VIH<sup>2,3</sup>.

Diversos estudios mostraron un aumento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con VIH —variable entre 20 y 100 % en términos relativos— en comparación con quienes no conviven con el virus, que se mantiene tras ajustar por carga viral<sup>4</sup>. Dado que el aumento de eventos cardiovasculares se debería a la inflamación crónica generada por la respuesta inmune al VIH se ha sugerido tratar en forma preventiva con estatinas a las personas que conviven con el virus<sup>4</sup>. La pitavastatina presentaría una opción segura por no presentar interacciones significativas con las terapias antirretrovirales, mientras que la simvastatina y al lovastatina están contraindicadas en pacientes bajo TARV, y la rosuvastatina y la atorvastatina requieren monitoreo cercano y eventual ajuste de la dosis con ciertos antirretrovirales<sup>5</sup>.

El ECA resumido<sup>1</sup> encontró que la pitavastatina estuvo asociada con una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, principalmente debido a la reducción de casos de isquemia cardíaca, mientras que no ha mostrado un impacto en la mortalidad global o cardiovascular por separado. Por otro lado, el uso de este fármaco aumenta el riesgo de miopatías y diabetes mellitus. Se demostró que era necesario un número necesario a tratar (NNT) con pitavastatina de 184 personas durante cinco años para prevenir un solo infarto agudo de miocardio o isquemia cardíaca, de 82 personas para prevenir un evento cardiovascular mayor y de 72, para desarrollar diabetes mellitus.

Entre las fortalezas del ensayo se destacan su bajo riesgo de sesgo —por haber empleado procedimientos adecuados en la aleatorización, el enmascaramiento y el cegamiento— y la evaluación de desenlaces clínicos relevantes. En cuanto a las limitaciones de su aplicabilidad, el análisis de subgrupos no incluyó poblaciones de bajos recursos. Finalmente, es importante señalar que el estudio fue interrumpido de manera precoz debido a la demostración de la eficacia de la intervención; esto conlleva que no tengamos información a cinco años de seguimiento y, aunque la detención del ECA fue realizada según el protocolo preestablecido, existe la chance de sobredimensionar el efecto en comparación con un seguimiento completo.

### Conclusiones de los comentaristas

La pitavastatina parece reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores a expensas, principalmente, de la disminución la incidencia de isquemia cardíaca. Sin embargo, no mostró una disminución de la mortalidad global ni por causas cardiovasculares. Por otro lado, este beneficio debe sopesarse con el riesgo de desarrollar efectos adversos, como miopatías y diabetes mellitus. En consecuencia, la toma de decisiones compartidas está fuertemente recomendada en estas circunstancias.

Publicado el 19/02/2025.

**Ezequiel Priano, Sabrina Natalia Negri** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. ezequiel.priano@hospitalitaliano.org.ar, sabrina.negri@hospitalitaliano.org.ar ]

Priano E, Negri SN. Pitavastatina podría prevenir eventos cardiovasculares en personas que conviven con el VIH. *Evid Actual Pract Ambul.* 2025;28(1):e007146. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v28i2.7146>. Comentado de: Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023 Aug 24;389(8):687-699. doi: 10.1056/NEJMoa2304146. PMID: 37486775

### Referencias

1. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, REPRIEVE Investigators, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-99.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;139(25):e1082-e1143. Available from: 0.1161/CIR.0000000000000625.
3. Argentina, Ministerio De Salud De La Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención Cardiovascular; 2021. Available from: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-03/GPCCardio\\_1703\\_20-3-2023.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-03/GPCCardio_1703_20-3-2023.pdf).
4. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV.* 2020;7(4):e279-e293.
5. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV; 2024. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.