

Comparación de **pitavastatina con atorvastatina**
en el aumento de colesterol-HDL y de adiponectina en pacientes
con dislipemia y enfermedad arterial coronaria

ESTUDIO **COMPACT-CAD**

Journal of Cardiology (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.03.008>



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Jacinto Fernández Pardo

Jefe de Sección de Medicina Interna
Responsable de la Unidad de Lípidos y HTA
Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

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-20886-2013
ISSN: 1888-6221

Comparación de **pitavastatina con atorvastatina**
en el aumento de colesterol-HDL y de adiponectina en pacientes
con dislipemia y enfermedad arterial coronaria

ESTUDIO **COMPACT-CAD**

Kazumasa Kurogi (MD)^{a,b}, Seigo Sugiyama (MD, PhD, FJCC)^{a,*}, Kenji Sakamoto (MD, PhD)^a, Shinji Tayama (MD, PhD)^a, Shinichi Nakamura (MD, PhD)^c, Takeshi Biwa (MD, PhD)^d, Kunihiro Matsui (MD, PhD)^e, Hisao Ogawa (MD, PhD, FJCC)^a, COMPACT-CAD Investigators

a) Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

b) Department of Cardiovascular Medicine, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital, Miyazaki, Japan

c) Department of Cardiovascular Medicine, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan

d) Department of Cardiovascular Medicine, Tamana Central Hospital, Kumamoto, Japan

e) Yamaguchi University Hospital, Department of General Medical and Clinical Epidemiology, Yamaguchi, Japan

Journal of Cardiology (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.03.008>

* Datos de contacto: 1-1-1 Honjo, Chuo-Ku, Kumamoto City 860-8556, Kumamoto, Japan.
Tel.: +81 96 373 5175; fax: +81 96 362 3256. E-mail: ssugiyam@kumamoto-u.ac.jp (S. Sugiyama).

Comentario del experto	4
Justificación	6
Objetivo	6
Resultados	7
Cambios porcentuales en los niveles c-HDL	7
Cambios porcentuales en los niveles de APOA1	8
Cambios porcentuales en los niveles de adiponectina	8
Discusión	10
Conclusiones	10



COMENTARIO DEL EXPERTO



Dr. Jacinto Fernández Pardo

Jefe de Sección de Medicina Interna
Responsable de la Unidad de Lípidos y HTA
*Hospital General Universitario Reina Sofía
Murcia*



Para mejor comprender la importancia de los resultados del estudio COMPACT-CAD¹ y su potencial trascendencia clínica, tal vez convenga primero repasar algunos conocimientos y evidencias previas.

Si bien numerosos estudios han probado, mas allá de toda duda, que la disminución de los niveles de colesterol-LDL (cLDL) utilizando estatinas reduce el riesgo cardiovascular, también sabemos que en muchos pacientes persiste un riesgo elevado aún cuando su nivel de cLDL ha sido intensamente reducido. Una de las razones que explican este denominado riesgo residual puede ser la persistencia de niveles bajos de colesterol vehiculado por lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Las partículas HDL tienen diversas funciones potencialmente protectoras contra la enfermedad cardiovascular (ECV), la más conocida se relaciona con su capacidad de promover el eflujo del colesterol en los macrófagos de la pared arterial y activar el transporte reverso de colesterol (TRC), que es uno de los principales sistemas protectores contra la arteriosclerosis. Además, las HDL tienen otras propiedades protectoras adicionales (reducen la oxidación, la inflamación y la trombosis, mejoran la función y la reparación del endotelio, etc.) que son independientes de su implicación en el metabolismo del colesterol.

Los niveles de cHDL y de apolipoproteína A-I (ApoA-I), principal componente proteico de las HDL, son un predictor inverso e independiente para la ECV. Esta relación es incluso patente cuando se ha logrado reducir el cLDL por debajo de 70 mg/dL, y existe evidencia creciente que demuestra que tanto la reducción del nivel de cLDL como el incremento de la concentración de cHDL alcanzados durante el tratamiento con estatinas son predictores independientes de la regresión de la placa de ateroma. Por todo ello, en los últimos años, se viene proponiendo que la elevación del cHDL debería ser considerada como una estrategia terapéutica para reducir el riesgo cardiovascular residual que persiste en muchos pacientes, a pesar de una reducción intensiva del cLDL con estatinas².

Las estatinas, además de reducir el cLDL, pueden aumentar los niveles de cHDL principalmente a través de dos mecanismos: Uno de ellos consiste en el aumento de la síntesis de apolipoproteína A-I y de la expresión del transportador de colesterol ABCA1, que favorecen la neogénesis de HDL nacientes en el hígado, su lipidación y maduración, y la activación del TRC. El otro mecanismo consiste en la inhibición de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), que conduce a la formación de partículas HDL de mayor tamaño pero con dudas acerca de su funcionalidad y su potencial capacidad proinflamatoria y proaterogénica. En estudios experimentales se ha comprobado que pitavastatina, aún a bajas concentraciones (equivalentes a las dosis empleadas en la clínica), promueve la producción de ApoA-I más eficazmente que atorvastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina, mientras que tiene una relativamente baja acción inhibitoria de la CETP. Por lo tanto, sería esperable que ejerza un efecto antiarteriosclerótico fundamentalmente vía activación del TRC.

El estudio COMPACT-CAD1 confirma, en un escenario clínico de muy alto riesgo cardiovascular, la singular capacidad de pitavastatina para, además de reducir eficazmente los niveles de colesterol-LDL, aumentar de forma progresiva y sostenida a lo largo del tiempo los niveles colesterol-HDL, apolipoproteína A-I y adiponectina, activando así el transporte reverso de colesterol

En el estudio COMPACT-CAD, realizado en pacientes con enfermedad coronaria estable (40% diabéticos), con cLDL inadecuadamente alto (media de 123 mg/dL) y niveles de cHDL <50 mg/dL (media de 40 mg/dL), el tratamiento a largo plazo (30 meses) con pitavastatina se asoció con un incremento significativo de los niveles de cHDL (20,1%) y ApoA1 (15,9%), sin efectos adversos sobre el metabolismo glucídico, en comparación con atorvastatina. Estos resultados suponen la confirmación, en un escenario clínico y con pacientes de riesgo muy alto, de la singular capacidad de pitavastatina para, además de reducir eficazmente los niveles de cLDL, aumentar de forma progresiva y sostenida a lo largo del tiempo los niveles cHDL. No se trata de unos resultados aislados, esta característica diferencial de pitavastatina ha sido puesta de manifiesto ya en otros estudios previos. Un subanálisis del estudio LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES), centrado en los efectos de pitavastatina sobre los niveles de cHDL³, mostró que el cHDL se elevó un 5,9% de media y hasta un 24,6% en aquellos pacientes con niveles bajos (<40 mg/dL) al inicio del estudio. El análisis temporal de este subgrupo demostró que el cHDL se incrementó un 14,0% y un 24,9% a las 12 semanas y 104 semanas, respectivamente. En este sentido, también los resultados del estudio de extensión del LIVES⁴ siguen confirmando el progresivo y sostenido incremento de los niveles cHDL tras 5 años de tratamiento con pitavastatina, constatándose un aumento de casi 10 mg/dL (28,9%) en los pacientes con niveles iniciales inferiores a 40 mg/dL. En contraste, estudios previos con otras estatinas han mostrado efectos más inconsistentes sobre los niveles de cHDL. De acuerdo con otro subanálisis del LIVES, pitavastatina produjo también un aumento significativo en los niveles de cHDL en pacientes que cambiaban desde otras estatinas, lo que sugiere que los pacientes con un nivel inadecuadamente bajo de cHDL podrían beneficiarse de un cambio a pitavastatina. A favor de esta sugerencia están los resultados del estudio CIRCLE⁵ en el que, a diferencia de pravastatina y atorvastatina, solamente pitavastatina aumentó significativamente el cHDL (21,3%) en los pacientes con un cHDL basal <45 mg/dL y esto se asoció con una mayor prevención de eventos cardíacos mayores.

Junto al cHDL, el otro componente del objetivo principal del estudio COMPACT-CAD fue el porcentaje de cambio en los niveles de adiponectina (APN). La APN es una importante adipoquina segregada por los adipocitos que modula el metabolismo de la glucosa (niveles bajos de APN se asocian con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2) y los lípidos, e inhibe la progresión de la arteriosclerosis. Sus niveles se correlacionan positivamente con el cHDL, ya que la APN promueve la formación de HDL a través del aumento de producción de ApoA1 y de la expresión de ABCA1 en el hígado, y también en los macrófagos para activar el TRC. Se ha demostrado que pitavastatina y pravastatina aumentan la expresión de APN en los adipocitos, pero clínicamente los efectos sobre la APN difieren entre las diversas estatinas. En el estudio que presentamos, los niveles de APN (de forma similar a lo observado con el cHDL y la apoA1) se incrementaron significativamente (13,4%) a lo largo del tiempo en el grupo tratado con pitavastatina, pero no en el grupo de atorvastatina.

A pesar de algunas limitaciones (ausencia de enmascaramiento, pérdidas en el seguimiento), los resultados del estudio COMPACT-CAD muestran que pitavastatina influencia favorablemente un conjunto de moléculas involucradas en el metabolismo de las HDL y en el TRC, por un mecanismo conocido y de forma mantenida en el tiempo, sin efectos adversos sobre el metabolismo glucídico. Este parece ser un rasgo diferencial de pitavastatina sobre el resto de estatinas que se ha constatado en una amplia variedad de pacientes (ancianos, polimedicados, diabéticos) y ahora en pacientes con enfermedad coronaria, lo que sugiere un particular beneficio para su indicación en pacientes hipercolesterolémicos con niveles basales bajos de cHDL, o que permanecen inaceptablemente bajos a pesar del tratamiento con otras estatinas.

1. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: The COMPACT-CAD study. J Cardiol 2013. [Internet]. [citado 7 de junio de 2013]; Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508713001184>. 2. Barter P. HDL-C: Role as a risk modifier. Atherosclerosis Supplements. noviembre de 2011;12(3):267-70. 3. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia - Sub-analysis of LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2009;16(5):654-61. 4. Teramoto T, Urashima M, Shimano H. A large-scale survey on cardio-cerebrovascular events during pitavastatin (LIVALO tablet) therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. Jpn Pharmacol Ther. 2011;39(9):789-803. 5. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. -The CIRCLE study-. Circ. J. 2011;75(8):1951-9.

Comparación de **pitavastatina con atorvastatina**
en el aumento de colesterol-HDL y de adiponectina en pacientes
con dislipemia y enfermedad arterial coronaria

ESTUDIO COMPACT-CAD



Justificación

Numerosos ensayos clínicos a gran escala han confirmado que las estatinas son eficaces para reducir el nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (c-LDL), resultando en la reducción de eventos cardiovasculares. La investigación reciente se está enfocando en la mejora de los niveles de c-HDL como riesgo residual para la prevención de eventos cardiovasculares; En este estudio se comparan los efectos de dos estatinas sobre el perfil lipídico y otros parámetros metabólicos.

Objetivo

Comparar los resultados de 30 meses de tratamiento con pitavastatina y atorvastatina sobre los cambios en el c-HDL, en la adiponectina y en otros parámetros metabólicos, en pacientes con enfermedad coronaria arterial estable, hipercolesterolemia e hipo-HDL-colesterolemia.

Diseño

PACIENTES: La población de estudio incluyó a 129 pacientes con enfermedad coronaria estable, hipercolesterolemia (c-LDL > 100 mg/dl) con tratamiento previo o > 140 mg/dl sin tratamiento previo e hipo-HDL-colesterolemia (c-HDL < 50 mg/dl). Estudio multicéntrico, aleatorizado, no ciego.

MÉTODO: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con pitavastatina 2-4 mg/día o atorvastatina 10-20 mg/día y seguidos durante 30 meses.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN:

- PRIMARIO: cambios porcentuales del c-HDL y de la adiponectina.
- SECUNDARIO: cambios porcentuales y absolutos en los marcadores del metabolismo de la glucosa, de los lípidos séricos y de las apolipoproteínas.

NIVELES c-HDL

FIGURA 1

Niveles plasmáticos de c-HDL en la basal y a los 6, 12 y 30 meses del tratamiento con pitavastatina y atorvastatina. Los datos se presentan como media \pm DE del n° de pacientes

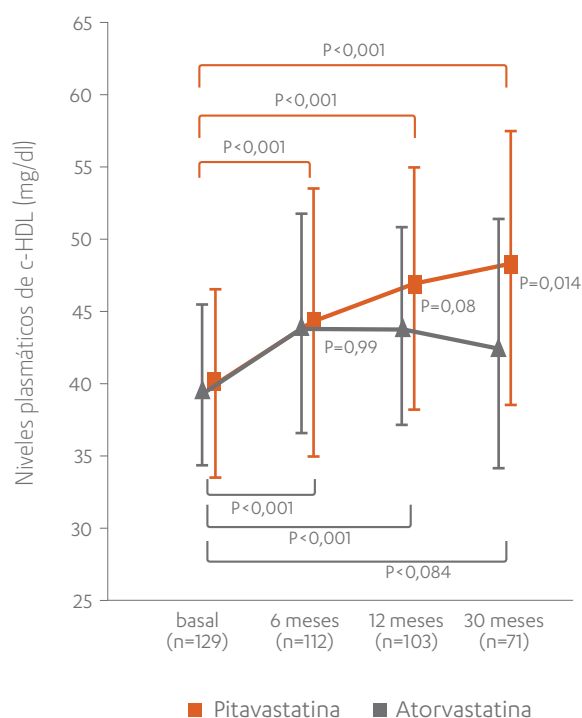
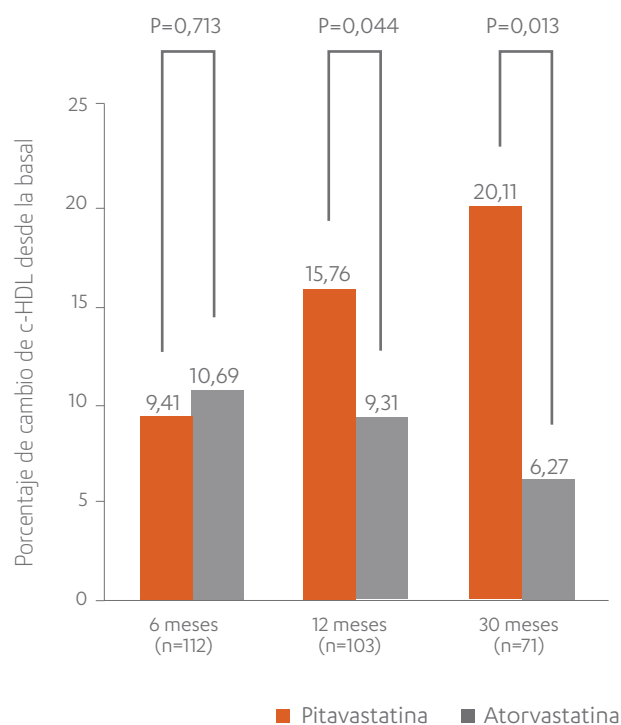


FIGURA 2

Cambio porcentual de c-HDL durante los 30 meses del estudio. Los datos se presentan como media \pm DE del n° de pacientes



Durante el estudio, los niveles plasmáticos de c-HDL aumentaron progresivamente en el tiempo en el grupo pitavastatina, con un aumento de 9,4% ($p=0,71$) a los 6 meses, 15,8% ($p=0,037$) a los 12 meses y 20,1% ($p=0,013$) a los 30 meses. Por el contrario los niveles de c-HDL cesaban de aumentar a partir de los 6 meses y disminuían a los 12 meses (9,3%) y a los 30 meses (6,3%) en el tratamiento con atorvastatina.



RESULTADOS

NIVELES DE APOA1

FIGURA 3

Niveles plasmáticos de ApoA1 en la basal y a los 6, 12 y 30 meses del tratamiento con pitavastatina y atorvastatina. Los datos se presentan como media \pm DE del n° de pacientes

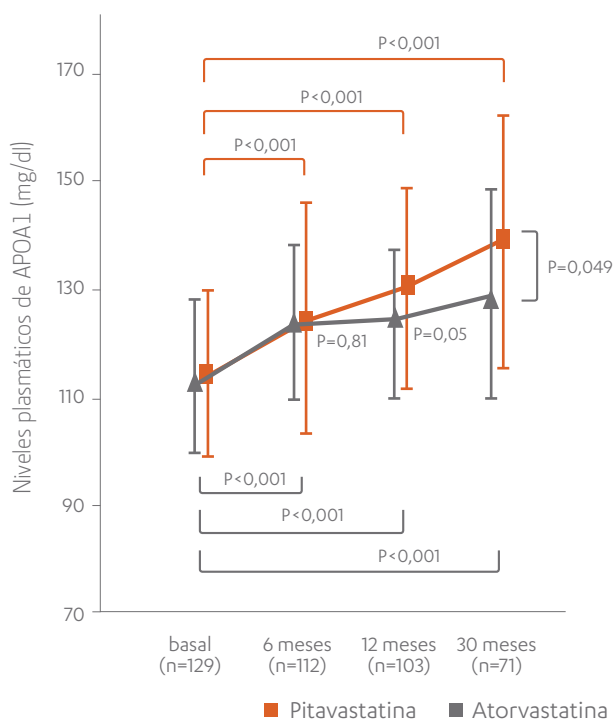
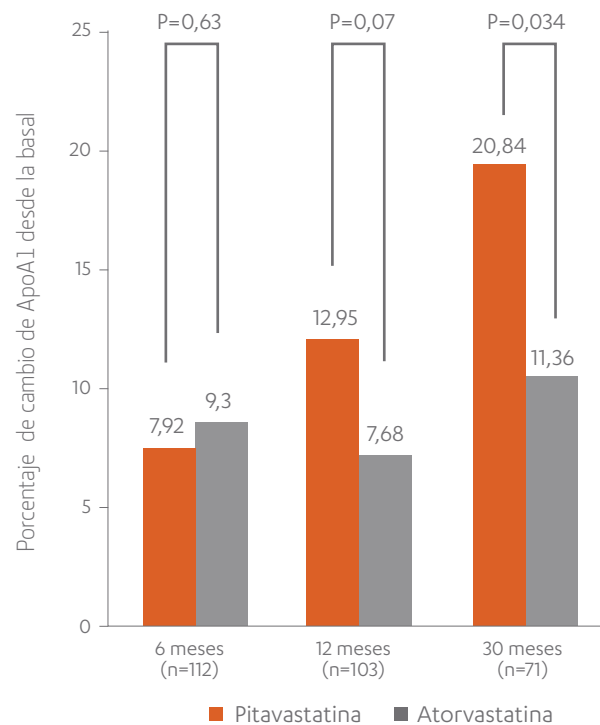


FIGURA 4

Cambio porcentual en los niveles de ApoA1 durante los 30 meses del estudio. Los datos se presentan como media \pm DE del n° de pacientes

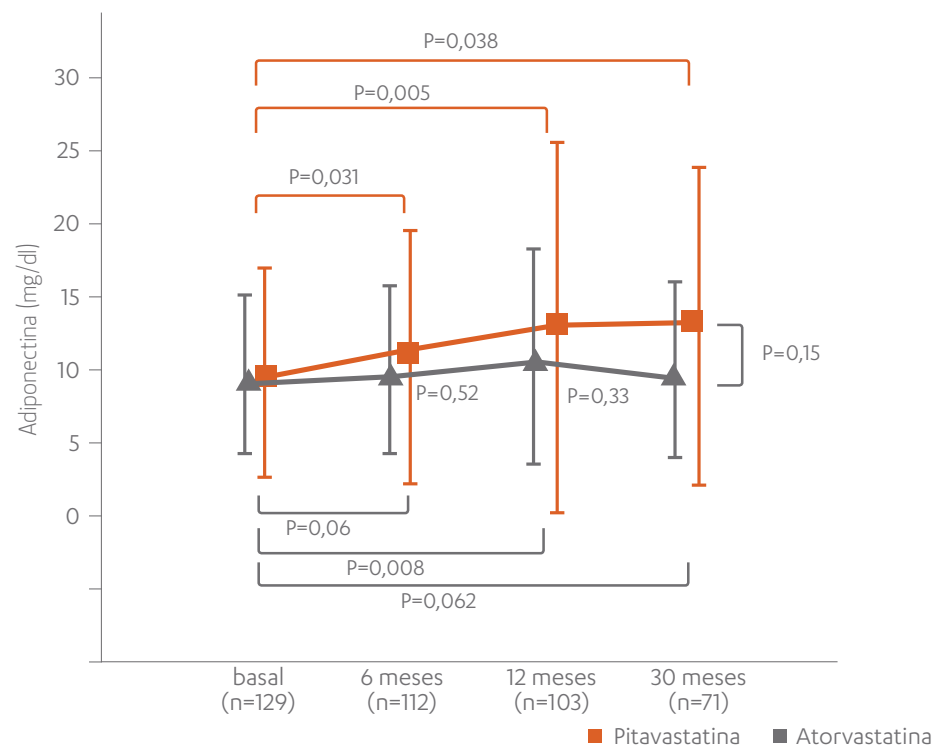


Los niveles de ApoA1 siguieron un patrón parecido a los niveles de c-HDL. Los niveles de ApoA1 en el grupo de pitavastatina aumentaron con el tiempo, con un incremento del 7,9% (p = 0,63) a los 6 meses, del 13,0% (p = 0,035) a los 12 meses y del 20,8% (p = 0,034) a los 30 meses.

NIVELES DE ADIPONECTINA

FIGURA 5

Niveles plasmáticos de adiponectina en la basal y a los 6, 12 y 30 meses del tratamiento con pitavastatina y atorvastatina. Los datos se presentan como media \pm DE del n° de pacientes



El tratamiento (durante 30 meses) con pitavastatina pero no con atorvastatina aumentaba significativamente los niveles de adiponectina ($p < 0,05$).



Discusión

La hipo-HDL colesterolemia es un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. El HDL es el responsable del transporte reverso de colesterol (TRC).

- En pacientes con enfermedad coronaria estable, pitavastatina aumentó significativamente los niveles séricos de c-HDL y este aumento fue significativamente mayor que el producido por atorvastatina después de 30 meses de tratamiento.
- Pitavastatina disminuyó significativamente los niveles de c-LDL de manera similar a atorvastatina.

La producción de ApoA1 se considera que aumenta las partículas de HDL funcionales que activan el TRC mientras que la inhibición de CETP se piensa que produce HDL disfuncional.

- Los resultados de este estudio sugieren que pitavastatina aumenta los niveles de c-HDL y pudiera mejorar la función de las HDL por elevar los niveles de ApoA1 y activar el transporte reverso de colesterol.
- El tratamiento con pitavastatina, pero no atorvastatina, aumentó significativamente los niveles plasmáticos de adiponectina.

Conclusiones

- **En pacientes con enfermedad coronaria estable, el tratamiento a largo plazo con Pitavastatina produce incrementos significativamente mayores en HDL y ApoA1 que Atorvastatina.**

Livazo[®]

pitavastatina

Livazo[®] 1 mg

pitavastatina

PRESENTACIONES Y PVP (IVA):

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



Ficha Técnica, Livazo 1 mg

Livazo[®] 2 mg

pitavastatina

PRESENTACIONES Y PVP (IVA):

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



Ficha Técnica, Livazo 2 mg

Livazo[®] 4 mg

pitavastatina

PRESENTACIONES Y PVP (IVA):

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



Ficha Técnica, Livazo 4 mg

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

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