PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 44-2021

Pravastatina 20 mg Tableta

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, Noviembre de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Pravastatina 20 mg Tableta para el tratamiento de la hipercolesterolemia Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 44-2021. Lima, Perú. Noviembre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4

1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4

1.1.1. Descripción de la condición clínica 4

1.1.2. Datos epidemiológicos 5

1.1.3. Tratamiento 5

1.2. Descripción de la tecnología de interés 6

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 7

1.2.2. Farmacodinamia 7

1.2.3. Farmacocinética 7

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. 8

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 9

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 9

2. PREGUNTA CLÍNICA 9

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 9

3.1. Estrategia de búsqueda 9

3.2. Criterios de inclusión 10

3.3. Criterios de exclusión 10

3.4. Estudios identificados y seleccionados 10

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 11

4.1 Sumarios 11

4.2 Guías de Práctica Clínica 13

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 18

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 19

6.1 Revisiones Sistemáticas 19

6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados 24

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 26

7.1 Revisiones sistemáticas 26

7.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 28

7.3 VigiAccess 29

7.4 Eudrovigilancia 30

8. DATOS DE CONSUMO 30

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 31

10. RESUMEN 32

11. CONCLUSIONES 34

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó la inclusión de Pravastatina 20 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de la hipercolesterolemia. En la solicitud no se reporta el Nº de casos al año.

Denominación Común Internacional:	Pravastatina
Formulación solicitada	Pravastatina 20 mg Tableta
Registro Sanitario[1]:	02 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME[2]:	Atorvastatina 20 mg Tableta Atorvastatina 40 mg Tableta Simvastatina 20 mg Tableta Simvastatina 40 mg Tableta

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica[3]

La hipercolesterolemia es una enfermedad metabólica caracterizada por la elevación de la concentración sérica de colesterol total y lipoproteínas aterogénicas asociadas al transporte del colesterol (LDL y VLDL). La hipercolesterolemia puede definirse como el valor sérico de LDL-colesterol (LDL-C) mayor a 190 mg/dL, o mayor a 160 mg/dL en presencia de 1 factor de riesgo cardiovascular, o mayor a 130 mg/dL en presencia de 2 factores de riesgo cardiovascular.

Los factores de riesgo cardiovascular más relevantes incluyen:

- Edad: varones mayores de 45 años, mujeres mayores de 55 años
- Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica prematura
- Hipertensión
- Diabetes
- Tabaquismo
- HDL-colesterol bajo: varones menor de 40 mg/dL, mujeres menor de 55 mg/dL

Existen causas genéticas y adquiridas de la hipercolesterolemia. La alteración genética autosómica dominante más frecuente es la hipercolesterolemia familiar debido a la mutación en el gen que codifica el receptor LDL, en uno o dos alelos, ocasionando valores de LDL-C mayores de 190 mg/dL en heterocigotos y mayores de 450 mg/dL en homocigotos. La reducción en la actividad del receptor LDL a nivel hepático resulta en la reducción de la depuración del LDL-c de la circulación, ocasionando el incremento de su valor sérico. Otras causas genéticas de hipercolesterolemia familiar incluyen defectos

[1] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 03 Nov 21]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: 03 Nov 2021.
[3] Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459188/

en Apolipoproteína B y aumento de la actividad de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Sin embargo, la causa más común es la hipercolesterolemia poligénica que resulta de la interacción de factores genéticos no identificados, asociado a sedentarismo y la alta ingesta de ácidos grasos saturados. Las causas secundarias de la hipercolesteromia incluyen: hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, embarazo y uso de medicamentos como inmunosupresores, corticoide, inhibidores de la proteasa y diuréticos.

1.1.2. Datos epidemiológicos

En el Perú, estudios poblacionales de la primera década del 2000 reportan que la prevalencia de hipercolesterolemia es aproximadamente 19%, mientras que la prevalencia de LDL-C alto es de aproximadamente 13%[4].

Un estudio transversal en el primer nivel de atención sanitaria en Lima en el periodo 2015-2016 evaluó 117 pacientes, el 35.9% presentó hipercolesterolemia (CT > 200 mg/dL, promedio 230 mg/dL, rango 202-285 mg/dL) y 71.1% tuvo el LDL-C elevado (LDL-C ≥ 130 mg/dl, promedio = 157 mg/dL, rango: 132-205 mg/dL)[5].

Otro estudio transversal publicado el 2017 determinó la prevalencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia en trabajadores de salud del nivel primario, evaluó 163 trabajadores de salud, la prevalencia de hipercolesterolemia fue de 30.1 % (IC 95% 22.5-37.4) y el LDL-C elevado 55.2% (IC 95% 42.3-63.1)[6].

1.1.3. Tratamiento

La hipercolesterolemia se debe evaluar en el contexto de la presencia de factores de riesgo cardiovascular para iniciar un tratamiento farmacológico. Las medidas iniciales para reducir el colesterol total sérico son: cambios en la dieta que incluyen una ingesta reducida de grasas saturadas (<7%), colesterol (<300 mg/día) y grasa total (<30% - 35% de kcal); y aumento de la actividad física (por ejemplo, 40 minutos de intensidad moderada 3 o 4 días a la semana). ACC/AHA, ESC/EAS y NICE tienen diferentes recomendaciones de tratamiento y umbrales para el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años (usando diferentes ecuaciones) para cuando se recomienda la terapia de reducción de lípidos[7].

Una vez establecida la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico luego de la categorización del riesgo cardiovascular, el tratamiento de primera línea para la hipercolesterolemia son las estatinas. El tratamiento puede ser de intensidad moderada o de alta intensidad, dependiendo del grado de riesgo cardiovascular a 10 años, conforme al siguiente esquema[8]:

---

[4] Paredes-Aramburú J, Bernabé-Ortiz A. Association between food assistance program participation and lipid profile patterns in Peru. Revista chilena de nutrición. 2018; 45(2):135-143. DOI: https://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182018000300135
[5] Moya-Salazar J, Pio-Dávila L. Trastornos lipídicos en pacientes hispanoamericanos en el primer nivel de atención sanitaria de Lima, Perú. Revista Cubana de Salud Pública 2020, 46(1):e1161. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n1/e1161/#
[6] Gómez-Avellaneda G, Tarqui-Mamani C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia en trabajadores de salud del nivel primario. Duazary. 2017; 14(2):141-148. DOI: http://dx.doi.org/10.21676/2389783X.1972
[7] DynaMed. Hypercholesterolemia. Record No. T114250. [Internet]. [actualizado 03 Dic 2018, citado 04 Nov 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114250
[8] UpToDate. Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention of cardiovascular disease. Topic 4549 Version 76.0. [Internet]. [actualizado 15 Ene 2021, citado 04 Nov 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com

USE OF STATINS

Intensity — Moderate-intensity statin therapy includes daily treatment with:

- Lovastatin 40 to 80 mg
- Pravastatin 40 to 80 mg
- Simvastatin 20 to 40 mg
- Atorvastatin 10 to 20 mg
- Rosuvastatin 5 to 10 mg

High-intensity statin therapy includes daily treatment with:

- Atorvastatin 40 to 80 mg
- Rosuvastatin 20 to 40 mg

Los tratamientos alternativos incluyen[9]:

- Añadir ezetimiba a la dosis máxima tolerada de estatina: ezetimiba/simvastatina
- Resinas fijadoras de ácidos biliares: colestiramina
- Inhibidores de PCSK9: alirocumab y evolocumab
- Suplementos dietéticos y herbarios (baja evidencia)

El efecto de los diferentes agentes hipolipemiantes en la reducción del LDL-C se observa en la siguiente tabla[10]:

Table 3
Effects of LDL-C Lowering Agents[a]

Agent	LDL-C reductions
Moderate-intensity HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	
Lovastatin 40 mg	–31% to –42%
Pravastatin 40-80 mg	–34% to –37%
Fluvastatin 40 mg BID	–36%
Fluvastatin XL 80 mg	–35%
Pitavastatin 2-4 mg	–38% to –45%
Simvastatin 20-40 mg	–29% to –41%
Atorvastatin 10-20 mg	–29% to –33%
Rosuvastatin 5-10 mg	–45% to –52%
High-intensity HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	
Atorvastatin 40-80 mg	–50% to –60%
Rosuvastatin 20-40 mg	–55% to –63%
Cholesterol absorption inhibitor: ezetimibe[b]	–12% to –17%
PCSK9 inhibitors	
Evolocumab 140 mg Q2W or 420 mg Q4W[b]	–63% to –71%
Alirocumab 75-150 mg Q2W[b]	–48% to –58%
Bile acid sequestrant: colesevelam[b]	–8% to –16%
ACL inhibitor: bempedoic acid[b]	–17% to –18%

Abbreviations: ACL = adenosine triphosphate-citrate lyase; BID = twice daily; HMG-CoA = hydroxymethylglutaryl-coenzyme A; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Q2W = once every 2 weeks; Q4W = once every 4 weeks; XL = extended release.
[a]Refer to references 71 to 82.
[b]In combination with statin therapy.

1.2. Descripción de la tecnología de interés[11]

[9] DynaMed. Hypercholesterolemia. Record No. T114250. [Internet]. [actualizado 03 Dic 2018, citado 04 Nov 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114250

[10] Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. Endocr Pract. 2020 Oct;26(10):1196-1224. doi: 10.4158/CS-2020-0490. PMID: 33471721.

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Pravastatina 20 mg Tableta
Grupo farmacoterapéutico: agentes reductores de los lípidos séricos/ reductores del colesterol y triglicéridos/ inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Código ATC: C10AA03

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. Primero, ejerce pequeñas reducciones de la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de su inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. Esto produce un incremento del número de receptores-LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por receptores y aclaramiento del colesterol-LDL circulante. Segundo, pravastatina inhibe la producción de LDL mediante inhibición de la síntesis hepática de colesterol-VLDL, precursor del LDL. Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, pravastatina sódica reduce los siguientes valores lipídicos: colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; mientras que aumenta el colesterol HDL y la apolipoproteína A.

1.2.3. Farmacocinética

Absorción
Pravastatina se administra por vía oral en su forma activa.
Se absorbe rápidamente, alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de 1-1.5 horas de su administración. En promedio, se absorbe el 34% de la dosis administrada oralmente, con una biodisponibilidad absoluta del 17%. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal produce una reducción de la biodisponibilidad.

Distribución
Aproximadamente el 50% de la pravastatina circulante se une a proteínas plasmáticas.
Sin embargo, la actividad de la glicoproteína P en las células apicales luminales y OATP1B1 produce cambios significativos en la distribución y eliminación de pravastatina.
El volumen de distribución es de aproximadamente 0.5 L/kg.
Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche humana.

Biotransformación[12]
Después de la administración inicial, 66% de pravastatina se somete a un extenso efecto de primer paso en el hígado. No se metaboliza de manera significativa por el sistema del citocromo P450 y no parece ser un sustrato ni inhibidor de la glicoproteína P.

[11] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica MINUSCOL® 20 mg comprimidos (Pravastatina) [Internet]. [actualizado May 2021, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67702/FT_67702.html
[12] DrugBank. Pravastatin. DB00175. [Internet]. [actualizado 03 Nov 2021, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: https://go.drugbank.com/drugs/DB00175

El metabolismo de pravastatina se rige principalmente por la presencia de reacciones de glucuronidación con mínima intervención de las enzimas CYP3A. Después del metabolismo, pravastatina no produce metabolitos activos. Este metabolismo se realiza principalmente en el estómago, seguido de una pequeña parte del procesamiento renal y hepático. El principal metabolito formado como parte del metabolismo de la pravastatina es el isómero 3-alfa-hidroxi. La actividad de este metabolito es clínicamente insignificante.

Eliminación

Después de la administración oral, el 20% de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70% en las heces. Después de la administración intravenosa, el 47% de la dosis se elimina por excreción renal y el 53% por excreción biliar y biotransformación. La semivida de eliminación plasmática (oral) es de 1.5 a 2 horas. El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 L/h/kg y el aclaramiento renal es 0,38 L/h/kg indicando secreción tubular.

Población de riesgo:

- Insuficiencia hepática: la exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos en pacientes con cirrosis alcohólica aumentó aproximadamente el 50%, en comparación con los pacientes con función hepática normal.
- Insuficiencia renal: no se observaron modificaciones significativas en pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, la insuficiencia renal moderada y grave puede conducir a un incremento del doble de la exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA[13]	EMA[14]	AEMPS[15]
PRAVASTATINA 20 mg Tableta	• Reducción del riesgo de Accidente cerebrovascular • Profilaxis primaria de Arteriosclerosis coronaria • Profilaxis secundaria de Arterioesclerosis coronaria • Hipercolesterolemia familiar heterocigótica • Hiperlipidemia	• Hipercolesterolemia • Prevención primaria • Prevención secundaria • Postrasplante	• Hipercolesterolemia • Prevención primaria • Prevención secundaria • Postrasplante

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó dos registros sanitarios vigentes de Pravastatina 20 mg Tableta[16].

[13] IBM Micromedex. Pravastatin: FDA uses. [Internet]. [actualizado 02 Nov 2021, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com
[14] European Medicines Agency (EMA). Pravachol. [Internet]. [actualizado 13 May 2004, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pravachol
[15] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica MINUSCOL® 20 mg comprimidos (Pravastatina) [Internet]. [actualizado May 2021, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67702/FT_67702.html
[16] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 05 Nov 21]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Pravastatina se encuentra incluida como alternativa terapéutica de simvastatina, indicadas como agente hipolipemiante (12.6) en el grupo de medicamentos cardiovasculares (12) en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS[17].

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Pravastatina 20 mg Tableta no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de hipercolesterolemia ni alguna otra indicación[18].

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con hipercolesterolemia o indicación de prevención primaria, el uso de pravastatina en comparación con atorvastatina o simvastatina, es más eficaz y seguro?

Formulación PICO:

Población	Pacientes con hipercolesterolemia o prevención primaria
Intervención	Pravastatina Dosis inicial 20 o 40 mg VO cada 24 horas de acuerdo a la etiqueta
Comparador	Atorvastatina o Simvastatina
Outocome (Desenlace)	Nivel de colesterolemia Complicaciones cardiovasculares Mortalidad Eventos adversos Calidad de vida

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[19] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

[17] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [citado 05 Nov 21]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[18] INSA. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018. Fecha de acceso 05 Nov 2021.
[19] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>

- DYNAMED. Hipercolesterolemia. Tratamiento de dislipidemias. Estatinas para la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular

<u>Guías de práctica clínica</u>

Se encontraron 03 guías de práctica clínica

- American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)
- European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<u>Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)</u>

Se encontró 01 ETS en INAHTA

<u>Revisiones sistemáticas y Meta-análisis</u>

Tres meta-análisis

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA)

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

DYNAMED

Tratamiento de hipercolesterolemia[20]

- El tratamiento para reducir el colesterol depende del riesgo cardiovascular general, pero las recomendaciones y enfoques específicos para la estimación del riesgo varían. ACC/AHA, ESC/EAS y NICE tienen diferentes recomendaciones de tratamiento y umbrales para el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años (usando diferentes ecuaciones) para cuando se recomienda la terapia de reducción de lípidos
- Los pacientes con enfermedad cardiovascular existente (prevención secundaria) se consideran uniformemente de alto riesgo y no requieren cálculo de riesgo
- Las estatinas son fármacos de primera elección para la farmacoterapia de la hipercolesterolemia.
    - medir las enzimas hepáticas basales antes de comenzar la terapia con estatinas
    - las estatinas reducen la mortalidad y el infarto de miocardio en adultos con enfermedad coronaria. (Nivel DynaMed 1)
    - la terapia hipolipemiante (principalmente con estatinas) es eficaz para la prevención primaria y secundaria de eventos coronarios importantes en pacientes con diabetes. (Nivel DynaMed 1)
    - en pacientes sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria)
- Las estatinas reducen los eventos de enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares. (Nivel DynaMed1) y puede reducir la mortalidad por todas las causas (Nivel DynaMed 2)
- el beneficio absoluto de las estatinas para la prevención primaria depende más del riesgo general que de los niveles de colesterol
- medicamentos alternativos o terapias complementarias
    - Ezetimiba
    - Resinas fijadoras de ácidos biliares
    - Inhibidores de PCSK9 como alirocumab y evolocumab
    - Hierbas y suplementos dietéticos generalmente no recomendados para el tratamiento de pacientes con dislipidemia, pero alguna evidencia de efectos hipolipemiantes con extracto de levadura roja, extracto de hoja de alcachofa y otras hierbas y suplementos dietéticos

Tratamiento de dislipidemias[21]

- Las dislipidemias cubren una variedad de anomalías lipídicas que pueden incluir cualquier combinación de:
    - Aumento de:
        - colesterol total (generalmente ≥ 240 mg/dL)
        - Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (generalmente > 160 mg/dL)

[20] DynaMed. Hypercholesterolemia. Record No. T114250. [Internet]. [actualizado 03 Dic 2018, citado 08 Nov 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114250
[21] DynaMed Management of Dyslipidemias. Record No. T908542. [Internet]. [actualizado 30 Nov 2018, citado 08 Nov 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T908542

        - niveles de triglicéridos (generalmente> 200 mg / dL)
    - Disminución de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (generalmente < 40 mg/dL)

- Medicamentos para la reducción del LDL
    - La mayoría de las terapias para la reducción del colesterol LDL, incluidas las terapias con estatinas y sin estatinas, pueden reducir el riesgo de eventos vasculares importantes. (Nivel DynaMed 2)
    - Estatinas
        - Intensidad de la dosificación de estatinas:
            - Terapia con estatinas de alta intensidad definida como la dosificación asociada con una reducción media del colesterol LDL ≥ 50%
            - Terapia con estatinas de intensidad moderada definida como una dosis asociada con una reducción media del colesterol LDL del 30% a <50%
            - terapia con estatinas de baja intensidad definida como dosis asociada con una reducción media del colesterol LDL <30%
        - Efectos adversos:
            - Los efectos adversos pueden incluir síntomas gastrointestinales leves y transitorios, dolor muscular, erupción cutánea, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, ansiedad, irritabilidad, fatiga, prurito.
            - estatinas no asociadas con el riesgo de cáncer en los metanálisis que no se ajustan a la edad del paciente, pero las estatinas pueden estar asociadas con un mayor riesgo de cáncer en pacientes mayores (Nivel DynaMed 2)
            - estatinas asociadas con una baja tasa de miopatía (1 por 10,000 personas-año) y rabdomiólisis (3-4 por 100,000 personas-año), pero una tasa de 6 a 10 veces mayor con fibratos concomitantes
            - estatinas asociadas con un pequeño aumento en la incidencia de transaminasas hepáticas elevadas en comparación con placebo (Nivel DynaMed 3)
        - Seguimiento de laboratorio recomendado:
            - perfil de lípidos en ayunas 4-12 semanas después de comenzar o cambiar la dosis de estatinas, luego cada 3-12 meses (ACC/AHA Clase I, Nivel A)
            - medir los niveles de CK en pacientes con síntomas musculares graves asociados con las estatinas y debilidad muscular objetiva (ACC/AHA Clase I, Nivel C-LD)
            - medir las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total si hay síntomas que sugieran hepatotoxicidad (ACC/AHA Clase I, Nivel C-LD)

Estatinas para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares[22]:

- Considerar la terapia con estatinas luego de una toma de decisiones compartida, prestando atención a los beneficios individualizados y los daños potenciales.

[22] DynaMed. Statins for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Record No. T115052. [Internet]. [actualizado 30 Nov 2018, citado 08 Nov 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115052

- Las pautas varían con respecto al umbral para el uso de estatinas para la prevención primaria:
  - American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) recomienda la terapia con estatinas para pacientes en los siguientes grupos:
    - pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (ASCVD)
    - pacientes con un riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años ≥ 7,5% con consideración de riesgo de 5% a <7,5%
    - pacientes con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) ≥ 190 mg / dl (4,91 mmol/L)
    - pacientes de 40 a 75 años con diabetes (tipo 1 o 2) y colesterol LDL ≥ 70 mg / dl (1,81 mmol/L)
  - United States Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes de 40 a 75 años con ≥ 1 factor de riesgo de ECV y un riesgo calculado a 10 años de evento de ECV ≥ 10%.
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la terapia con estatinas si el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años es ≥ 10%.
  - European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) recomienda la terapia hipolipemiante según la categoría de riesgo cardiovascular.

Table 6. Statin Intensity (Daily Dosing*)

Statin	High-intensity	Moderate-intensity	Low-intensity
Atorvastatin	80 mg (40 mg may be used if 80 mg not tolerated)	10 mg, 20 mg**	N/A
Fluvastatin	N/A	80 mg*	20 mg**, 40 mg**
Lovastatin	N/A	40 mg, 80 mg**	20 mg
Pitavastatin	N/A	1-4 mg**	1 mg**
Pravastatin	N/A	40 mg, 80 mg**	10 mg, 20 mg
Rosuvastatin	20 mg, 40 mg**	5 mg **, 10 mg	NA
Simvastatin	Avoid***	20 mg, 40 mg	10 mg**

Abbreviation: N/A, not applicable.
* All doses listed are once daily except for moderate-intensity fluvastatin which is given as 40 mg twice daily or fluvastatin extended-release 80 mg once daily.
** All doses listed are FDA-approved, but doses with ** are not shown in randomized trials to reduce major cardiovascular events.
*** Simvastatin 80 mg once daily NOT recommended due to risk for myopathy and rhabdomyolysis.

4.2 Guías de Práctica Clínica

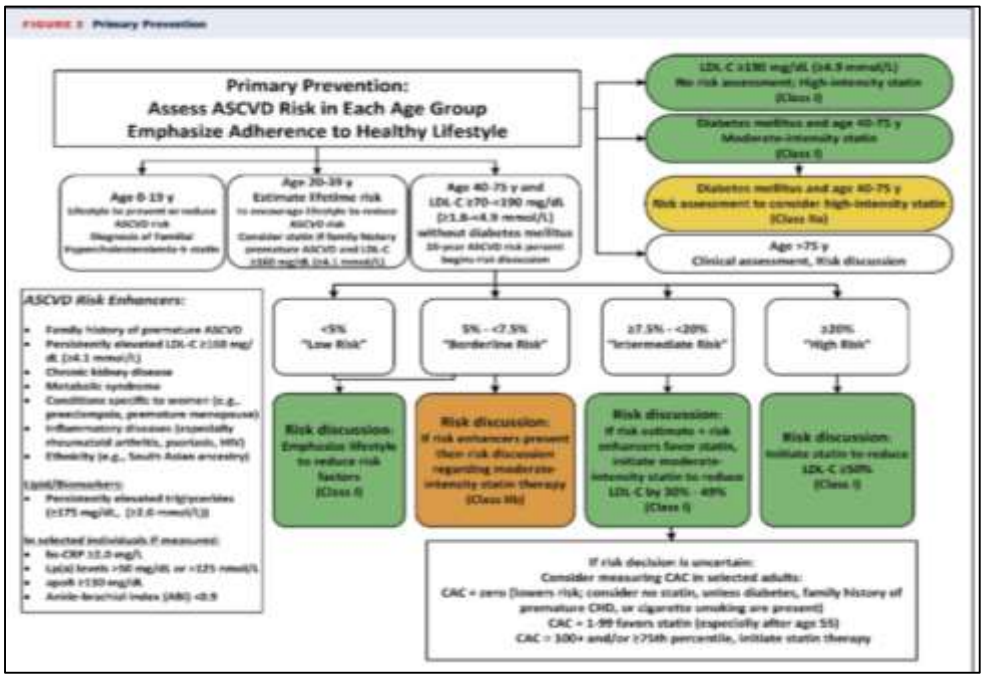
Recomendaciones de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular[23]

Recomendaciones para adultos con hipercolesterolemia:

- En adultos con riesgo intermedio (≥7.5% a <20% de riesgo de ASCVD a 10 años), el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ASCVD y, en el contexto de una discusión sobre el riesgo, si se toma una decisión para el tratamiento con estatinas, una estatina de intensidad moderada debería ser recomendado (I, A)

[23] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10;74(10):1429-1430. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 25;75(7):840. PMID: 30894318; PMCID: PMC7685565.

- En pacientes de riesgo intermedio (≥ 7.5% a <20% de riesgo de ASCVD a 10 años), los niveles de LDL-C deben reducirse en un 30% o más, y para una reducción óptima del riesgo de ASCVD, especialmente en pacientes con alto riesgo (≥20% de riesgo de ASCVD a 10 años), los niveles deben reducirse en un 50% o más. (I, A)
- En adultos de 40 a 75 años de edad con diabetes, independientemente del riesgo estimado de ASCVD a 10 años, está indicado el tratamiento con estatinas de intensidad moderada. (I, A)
- En pacientes de 20 a 75 años con un nivel de LDL-C de 190 mg/dL o superior, se recomienda el tratamiento con estatinas de máxima tolerancia. (I, B-R)
- En adultos con diabetes mellitus que tienen múltiples factores de riesgo de ASCVD, es razonable prescribir un tratamiento con estatinas de alta intensidad con el objetivo de reducir los niveles de LDL-C en un 50% o más. (IIa, B-R)
- En adultos de riesgo intermedio (≥7.5% a <20% de riesgo ASCV a 10 años), los factores que aumentan el riesgo favorecen la iniciación o intensificación del tratamiento con estatinas. (IIa, B-R)
- En adultos de riesgo intermedio (≥7.5% a <20% de riesgo de ASCVD a 10 años) o adultos seleccionados de riesgo límite (5% a <7.5% de riesgo de ASCVD a 10 años) en quienes se mide una puntuación de calcio en las arterias coronarias para la decisión de tratamiento, y: (IIa, B-NR)
    - Si la puntuación de calcio en las arterias coronarias es cero, es razonable suspender el tratamiento con estatinas y reevaluar en 5 a 10 años, siempre que no existan condiciones de mayor riesgo (p. ej., diabetes, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, fumar cigarrillos);
    - Si la puntuación de calcio en las arterias coronarias es de 1 a 99, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes de 55 años
    - Si la puntuación de calcio en las arterias coronarias es 100 o superior o en el percentil 75 o superior, es razonable iniciar la terapia con estatinas.
- En pacientes con riesgo límite (5% a <7.5% de riesgo de ASCVD a 10 años), en la discusión sobre el riesgo, la presencia de factores que aumentan el riesgo (p. ej. antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, persistencia de LDL-C≥160 mg/dL, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias, etnicidad surasiática) puede justificar el inicio del tratamiento con estatinas de intensidad moderada. (IIb, B-R)



Recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC) y European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de las dislipidemias para reducir el riesgo cardiovascular[24]

Las recomendaciones para la indicación de estrategias de intervención en prevención primaria de enfermedad cardiovascular se esquematizan en la siguiente tabla:

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class[a]/Level[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class[a]/Level[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class[a]/Level[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention

[24] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.

Recomiendan en prevención primaria:

- Prescribir una estatina de alta intensidad en altas dosis toleradas para alcanzar el objetivo específico según el riesgo (I, A)
- Si no se alcanzó el objetivo terapéutico a dosis máximas toleradas de estatina, se recomienda combinar el tratamiento con ezetimiba (I, B)
- En pacientes de riesgo alto, se recomienda una reducción de LDL-C de ≥50% con respecto al valor inicial y un objetivo de LDL-C de <70 mg/dL. (I, A)
- Para personas con riesgo muy alto, sin hipercolesterolemia familiar, se recomienda una reducción de LDL-C de ≥50% desde el valor inicial y un objetivo de LDL-C de <55 mg/dL (I, C)
- Para personas con riesgo muy alto y con hipercolesterolemia familiar, se recomienda una reducción de LDL-C de ≥50% desde el valor inicial y un objetivo de LDL-C de <55 mg/dL (IIa, C)
- Para personas con riesgo muy alto, sin hipercolesterolemia familiar, si la meta de LDL-C no se alcanzó con dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, se puede considerar añadir un inhibidor de PCSK9 al tratamiento. (IIb, C)
- El tratamiento con estatinas está recomendado en adultos mayores de ≤75 años de acuerdo al nivel de riesgo. (I, A)
- Iniciar el tratamiento con estatinas para prevención primaria en adultos mayores <75 años si se encuentran el alto riego o muy alto riesgo (IIb, B)

Respecto a las estatinas, refieren:

- Las estatinas difieren en su absorción, biodisponibilidad, unión a proteínas plasmáticas, excreción y lipofilicidad. Lovastatina y simvastatina son profármacos, mientras que las otras estatinas disponibles se administran en su forma activa. Su biodisponibilidad es relativamente baja, debido a un efecto de primer paso en el hígado, y muchas estatinas experimentan un metabolismo hepático significativo a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP), excepto pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina.
- Se han descrito varias interacciones importantes con las estatinas que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, principalmente por inhibidores e inductores de las vías enzimáticas involucradas en el metabolismo de las estatinas. Todas las estatinas actualmente disponibles, excepto pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina, experimentan un metabolismo hepático mayor a través de los CYP. Las isoenzimas CYP3A4 son las más abundantes, pero otras isoenzimas como CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 participan con frecuencia en el metabolismo de las estatinas.
- Pravastatina no se metaboliza a través del sistema CYP, sino que se metaboliza por sulfatación y conjugación.

Recomendaciones de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sobre la evaluación y reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular[25]

Las recomendaciones respecto a la terapia de modificación de lípidos para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

- La decisión de comenzar la terapia con estatinas debe tomarse después de una discusión informada entre el médico y la persona sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta factores adicionales como los posibles beneficios de las modificaciones del estilo de vida, la preferencia

[25] NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181]. [Internet]. [actualizado 27 Sep 2016, citado 09 Nov 2021]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181

informada del paciente, las comorbilidades, la polifarmacia, fragilidad general y esperanza de vida

- Antes de ofrecer el tratamiento con estatinas para la prevención primaria, analice los beneficios de la modificación del estilo de vida y optimice el manejo de todos los demás factores de riesgo de ECV modificables si es posible
- Ofrecer a las personas la oportunidad de que se evalúe nuevamente su riesgo de ECV después de que hayan intentado cambiar su estilo de vida. Si la modificación del estilo de vida es ineficaz o inapropiada, ofrezca tratamiento con estatinas después de la evaluación de riesgos.
- Ofrezca atorvastatina 20 mg para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares a las personas que tienen un riesgo del 10% o más a 10 años de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Estime el nivel de riesgo utilizando la herramienta de evaluación QRISK2.
- Para las personas de 85 años o más, considere atorvastatina 20 mg, ya que las estatinas pueden ser beneficiosas para reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal. Tenga en cuenta los factores que pueden hacer que el tratamiento sea inapropiado.
- Ofrezca atorvastatina 20 mg para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares a las personas con diabetes tipo 2 que tienen un riesgo del 10% o más a 10 años de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Estime el nivel de riesgo utilizando la herramienta de evaluación QRISK2.
- Seguimiento de pacientes en tratamiento con estatinas:
    - Mida el colesterol total, el colesterol HDL y el colesterol no HDL en todas las personas que hayan iniciado un tratamiento con estatinas de alta intensidad (prevención primaria y secundaria, incluida atorvastatina 20 mg para la prevención primaria) a los 3 meses de tratamiento y busque una reducción mayor del 40% del colesterol no HDL. Si no se logra una reducción superior al 40% del colesterol no HDL:
        - discutir la adherencia y el momento de la dosis
        - optimizar el cumplimiento de las medidas de dieta y estilo de vida
        - Considere aumentar la dosis si comienza con menos de 80 mg de atorvastatina y se considera que la persona tiene un riesgo mayor debido a comorbilidades, puntuación de riesgo o según el criterio clínico.
- Intolerancia a estatinas:
    - Si una persona no puede tolerar una estatina de alta intensidad, intente tratar con la dosis máxima tolerada.
    - Dígale a la persona que cualquier estatina en cualquier dosis reduce el riesgo de ECV. Si alguien informa efectos adversos al tomar estatinas de alta intensidad, discuta con ellos las siguientes estrategias posibles:
        - suspender la estatina y volver a intentarlo cuando los síntomas se hayan resuelto para comprobar si los síntomas están relacionados con la estatina
        - reducir la dosis dentro del mismo grupo de intensidad
        - cambiar la estatina a un grupo de menor intensidad
        - a continuación se compara la intensidad de la reducción del LDL-C por la dosis diaria de estatina:

Grouping of statins used in this guidance

	Reduction in low-density lipoprotein cholesterol				
Dose (mg/day)	**5**	**10**	**20**	**40**	**80**
Fluvastatin	–	–	21%[A]	27%[A]	33%[B]
Pravastatin	–	20%[A]	24%[A]	29%[A]	–
Simvastatin	–	27%[A]	32%[B]	37%[B]	42%[C,D]
Atorvastatin	–	37%[B]	43%[C]	49%[C]	55%[C]
Rosuvastatin	38%[B]	43%[C]	48%[C]	53%[C]	–

A: 20%-30%: low intensity

B: 31-40%: medium intensity

C: above 40%: high intensity

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)[26] "A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events". 2007

Objetivos: Evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad de las estatinas para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en adultos con o en riesgo de enfermedad coronaria (EC).

Fuentes de datos: Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas entre noviembre de 2003 y abril de 2004.

Métodos de revisión: se llevó a cabo una revisión para identificar y evaluar toda la literatura relacionada con la efectividad clínica y costo-efectividad de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades del corazón y las enfermedades cardiovasculares (ECV) en el Reino Unido. Se desarrolló un modelo de Markov para explorar los costos y los resultados de salud asociados con un tiempo de vida de tratamiento con estatinas utilizando una perspectiva del NHS del Reino Unido.

Resultados:

[26] Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess. 2007 Apr; 11(14):1-160, iii-iv. doi: 10.3310/hta11140. PMID: 17408535.

- Se identificaron treinta y un estudios aleatorios que compararon una estatina con placebo o con otra estatina, e informaron resultados clínicos.
- El meta-análisis de los datos disponibles de los estudios controlados con placebo indicó que, en pacientes con o en riesgo de ECV, el tratamiento con estatinas se asocia con un riesgo relativo reducido de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, mortalidad por EC e infarto de miocardio fatal, pero no de un accidente cerebrovascular fatal.
- También se asoció con un riesgo relativo reducido de morbilidad (accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal, ataque isquémico transitorio, angina inestable) y de revascularización coronaria.
- Es difícilmente posible, según la evidencia disponible de los ensayos controlados con placebo, diferenciar entre la eficacia clínica de atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y simvastatina. Sin embargo, Existe alguna evidencia de comparaciones directas entre estatinas que sugieren que la atorvastatina puede ser más efectiva que la pravastatina en pacientes con cardiopatía coronaria sintomática.
- En general, se considera que las estatinas son bien toleradas y tienen un buen perfil de seguridad. Se han notificado aumentos de la creatincinasa y miopatía, pero la rabdomiólisis y la hepatotoxicidad son raras.
- Las limitaciones de los análisis incluyen el requisito de extrapolar mucho más allá del plazo del período de prueba, y extrapolar los resultados de la eficacia de las poblaciones de prevención primaria de mayor riesgo al tratamiento de poblaciones con un riesgo mucho menor.
- En consecuencia, los resultados para los grupos de edad menor y de riesgo menor están sujetos a una mayor incertidumbre y deben tratarse con precaución.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

Yebyo et al. (2019)[27] realizaron una revisión sistemática con meta-análisis y un meta-análisis en red en base a ensayos clínicos aleatorizados que compararon estatina vs placebo u otra estatina, a fin de estimar la eficacia y seguridad de las estatinas como grupo farmacológico y como estatina individual para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

Medidas de resultados primarios:

- Accidente cerebro vascular fatal y no fatal
- Angina inestable
- Enfermedad cardiovascular
- Mortalidad por toda causa

Los ECA se recolectaron a partir de las revisiones sistemáticas encontradas en PubMed, del 1 de enero de 2013 al 01 de enero de 2018, considerando solo artículos en inglés. Se excluyeron los ECA que no presentaron alguna de las medidas de eficacia de interés, estudios que incluyan participantes con perfil de riesgo clínicamente diferente a la población de prevención primaria, y estudios que compararon estatinas con otro agente activo o combinaciones de estatina. Se incluyeron ECA de etiqueta abierta o

[27] Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. Am Heart J. 2019 Apr; 210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30716508.

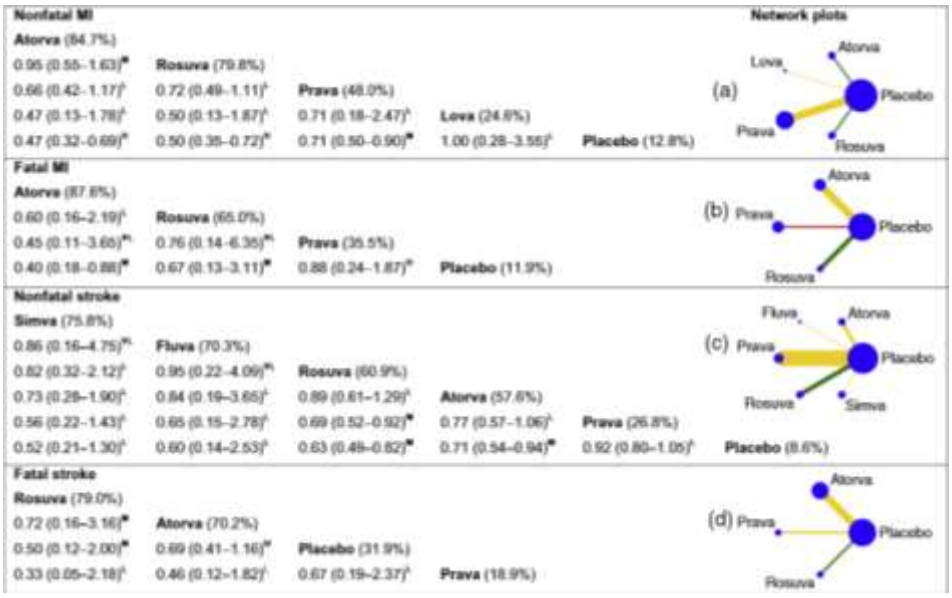
doble ciego, se consideraron seis estatinas: simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina.

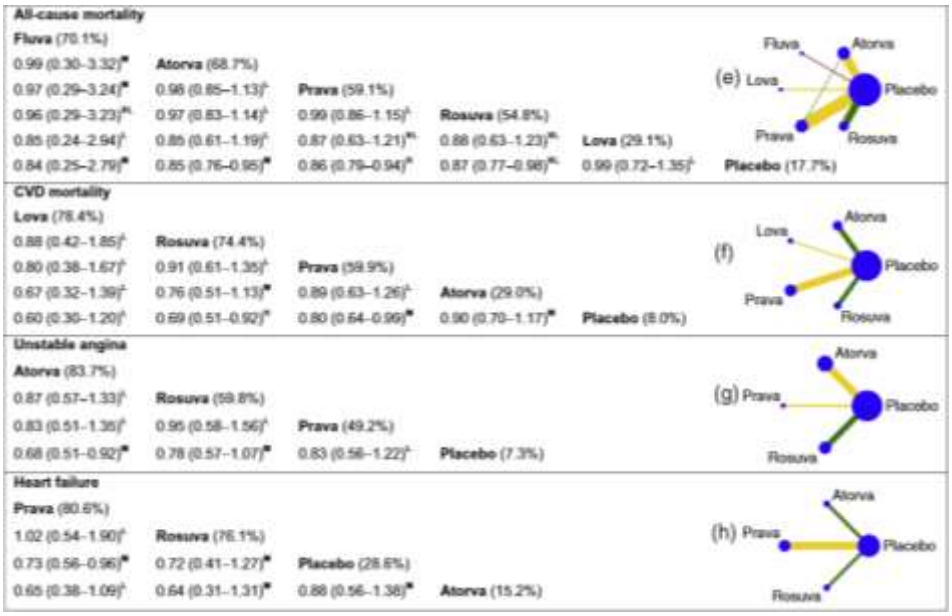
Se seleccionaron 40 ECA a partir de 10 RS, en total incluyeron 94,283 participantes; 33 ECA fueron controlados con placebo y 7 fueron comparados con otra estatina. Respecto a la dosis de exposición, 10 ECA emplearon dosis baja de estatinas, 25 ECA emplearon dosis moderada y 5 ECA emplearon dosis alta. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1 año (3.6 meses – 3.8 años). Las características de los participantes, expresado en medianas, fueron: edad 58.3 años (46-76), IMC 28 kg/m^2 (27-28), CT 232 mg/dL (213-265), LDL-C 155 mg/dL (128-185), DM2 14%, HTA 42%, tabaquismo 28%, sexo masculino 61% y población caucásica 92%.

El meta-análisis de las estatinas como grupo, evidenció que fueron una intervención eficaz para la prevención de:

- infarto agudo de miocardio no fatal (RR 0.60, IC95% 0.53-0.72)
- eventos cardiovasculares mayores (RR 0.74, IC95% 0.61-0.81)
- angina inestable (RR 0.75, IC95% 0.63-0.91)
- mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR 0.80, IC95% 0.71-0.91)
- accidente cerebrovascular no fatal (RR 0.79, IC95% 0.75-0.92)
- mortalidad por toda causa (RR 0.89, IC 0.85-0.93)

Por otro lado, las estatinas no mostraron diferencia estadística significativa en la prevención del infarto agudo de miocardio fatal (RR 0.72, IC95% 0.50-1.03), accidente cerebrovascular fatal (RR 0.79, IC95% 0.53-1.19) ni falla cardiaca (RR 0.84, IC 0.71-1.02).
Además, en el meta-análisis en red se comparó las estatinas individualmente en relación a las medidas de eficacia planteadas:





En relación a pravastatina se observa:

- Respecto a la probabilidad de ser elegido como mejor tratamiento, pravastatina fue la cuarta estatina de elección para los desenlaces de prevención primaria, la última opción para prevenir accidente cerebrovascular fatal y no fatal, y la primera opción para prevenir falla cardiaca.
- Pravastatina presentó diferencia estadística significativa respecto a placebo para reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal (RR 0.71, a dosis moderada), mortalidad por toda causa (RR 0.86, a dosis alta), mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR 0.80, a dosis moderada) y falla cardiaca (RR 0.73, a dosis moderada).
- Los participantes que recibieron pravastatina tuvieron cerca de 50% mayor riesgo de accidente cerebrovascular fatal en comparación de quienes recibieron placebo, sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo.
- En los desenlaces de prevención primaria donde pravastatina fue mejor que placebo, cuando se comparó contra otras estatinas, se observa:
    - para infarto al miocardio no fatal, la dosis baja de atorvastatina redujo el riesgo en 34% (HR 0.66; IC95% 0.42-1.17), mientras que la dosis baja de rosuvastatina redujo el riesgo en 28% (HR 0.72; IC95% 0.49-1.11), en ambos casos la diferencia estadística no es concluyente, pero se observa la tendencia a favor del comparador. Además, las altas dosis de atorvastatina y rosuvastatina redujeron el riesgo aproximadamente en 50% en contraste al 30% que reduce la dosis moderada de pravastatina en relación al placebo.
    - para mortalidad por toda causa, la dosis moderada de fluvastatina redujo el riesgo solo en 3%, con una amplio IC95% que le resta significancia estadística (HR 0.97; IC95% 0.29-3.24); por otra parte, atorvastatina en baja dosis solo redujo el riesgo en 2%, sin diferencia estadística (HR 0.98; IC95% 0.85-1.13). Además, dosis moderada de atorvastatina y dosis muy baja de rosuvastatina redujeron el riesgo en la misma magnitud que dosis altas de pravastatina en relación al placebo (aproximadamente 15%).
    - para mortalidad por enfermedad cardiovascular, dosis baja de lovastatina redujo el riesgo en 20% y dosis baja de rosuvastatina redujo el riesgo

solo en 9%, sin diferencia estadística en ambos casos. Respecto a placebo, la reducción del riesgo con dosis alta de rosuvastatina fue 31%, mientras que pravastatina redujo el riesgo en 20%, y atorvastatina solo en 10% (sin diferencia estadística).

- Para falla cardiaca, pravastatina fue el único que mostró reducción del riesgo con significancia estadística (-27%), se evidencia además que atorvastatina aumentó el riesgo en comparación a placebo, y que pravastatina aumentó ligeramente el riesgo en comparación a rosuvastatina, pero ambas apreciaciones sin significancia estadística.

Mills et al (2008)[28] realizaron una revisión sistemática con meta-análisis con el propósito de cuantificar el efecto del tratamiento con estatinas sobre la prevención primaria de eventos cardiovasculares, además, evaluar la diferencia terapéutica individual de cada estatina en la prevención primaria.

Medidas de resultados primarios

- Mortalidad por toca causa
- Mortalidad por enfermedad cardiovascular
- Infarto al miocardio fatal
- Infarto al miocardio no fatal
- Evento coronario mayor

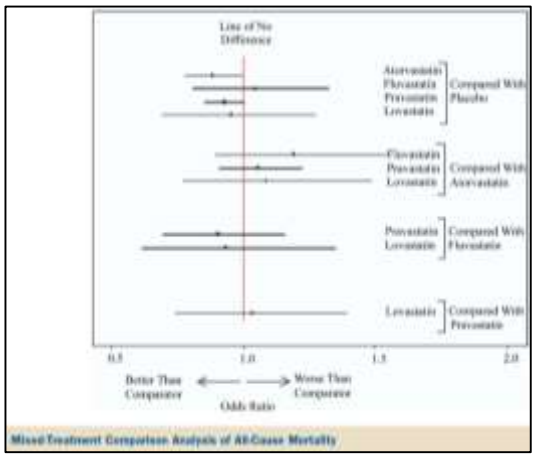
Se incluyeron 20 ECA con un total de 65261 participantes, 4 estudios evaluaron el uso de atorvastatina en la prevención primaria, 3 estudios evaluaron fluvastatina, 11 estudios evaluaron pravastatina y 2 estudios evaluaron lovastatina, no hubo ECA que evaluaran simvastatina ni rosuvastatina y que cumplan con los criterios de selección. Los estudios incluidos tuvieron al menos 12 meses de seguimiento, se realizó la búsqueda de bibliografía entre 1993 y 2008.

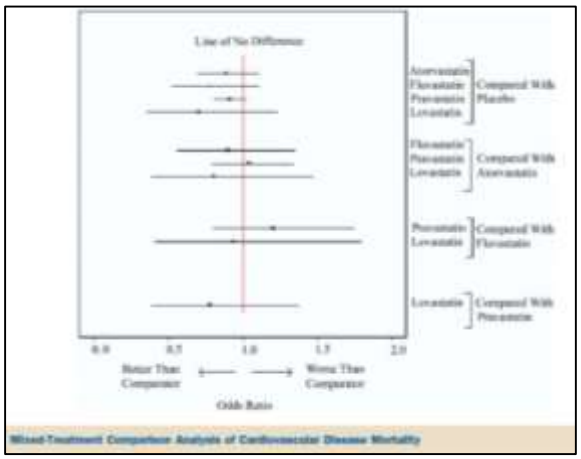
En el meta-análisis se observan los siguientes resultados con significancia estadística:

- El análisis conjunto de 19 ECA (n=63899) en relación a la eficacia de las estatinas para prevenir la mortalidad por toda causa, resultó en una reducción del riesgo de 7% (RR 0.93 IC95% 0.87-0.99, I^2=5%).
- El análisis conjunto de 17 ECA (n=59469) en relación a la eficacia de las estatinas para prevenir la mortalidad por enfermedad cardiovascular, resultó en una reducción del riesgo de 11% (RR 0.89 IC95% 0.81-0.98, I^2=0%).
- El análisis conjunto de 9 ECA (n=17783) en relación a la eficacia de las estatinas para prevenir la mortalidad por infarto al miocardio, resultó en una reducción del riesgo de 54% (RR 0.46 IC95% 0.26-0.79, I^2=0%).
- El análisis conjunto de 17 ECA (n=53371) en relación a la eficacia de las estatinas para prevenir eventos cardiovasculares mayores, resultó en una reducción del riesgo de 15% (RR 0.85 IC95% 0.77-0.95, I^2=61%).
- El análisis conjunto de 17 ECA (n=52976) en relación a la eficacia de las estatinas para prevenir infarto al miocardio, resultó en una reducción del riesgo de 23% (RR 0.77 IC95% 0.63-0.95, I^2=59%).

El estudio realizó la comparación de la eficacia las diversas estatinas para la prevención de la mortalidad por toda causa y por enfermedad cardiovascular.

[28] Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 25;52(22):1769-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.039. PMID: 19022156.





Respecto a la prevención de la mortalidad por toda causa:

- Atorvastatina y pravastatina tuvieron mayor probabilidad significativa de reducir el riesgo (atorvastatina>pravastatina) en relación al placebo
- Los participantes en tratamiento con pravastatina tuvieron mayor probabilidad de mortalidad por toda causa en comparación con quienes recibieron atorvastatina, sin diferencia estadística concluyente.
- Fluvastatina y lovastatina tuvieron menor efecto preventivo que pravastatina cuando se comparó con atorvastatina, sin significancia estadística.

Respecto a la prevención de la mortalidad por enfermedad cardiovascular:

- Atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y lovastatina presentaron probabilidad de prevenir el evento (atorvastatina>pravastatina) en relación al placebo, sin embargo, el efecto no es estadísticamente significativo.
- Los participantes en tratamiento con pravastatina tuvieron mayor de probabilidad de mortalidad por enfermedad cardiovascular en comparación con quienes recibieron atorvastatina, sin significancia estadística.
- Fluvastatina y lovastatina tuvieron mayor efecto preventivo que pravastatina cuando se comparó con atorvastatina, sin diferencia estadística concluyente.

Edwards y Moore (2003)[29] realizaron un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados con doble ciego a fin de evaluar la eficacia de las estatinas en la reducción de la hipercolesterolemia en relación a la dosis específica de cada estatina.

Medidas de resultados:

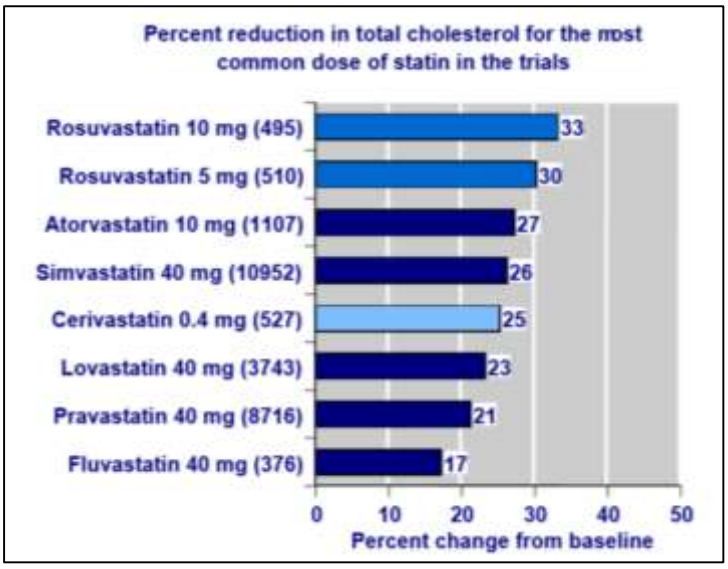
- Cambio del colesterol total sérico a las 12 o más semanas de tratamiento
- Efecto de la duración del tratamiento sobre la eficacia
- Efecto de la concentración inicial de CT sobre la eficacia

Se incluyeron 91 ECA con un total de 43404 participantes en tratamiento con estatinas y 25081 con placebo, 44 ECA evaluaron la exposición a pravastatina (n=11811), 31 ECA a simvastatina (n=17168), 5 ECA a atorvastatina (n=1334) y 4 ECA a rosuvastatina (n=1005). Los participantes incluidos en los ECA presentaron hipercolesterolemia, con riesgo de enfermedad coronaria o enfermedad coronaria establecida.

[29] Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. BMC Fam Pract. 2003 Dec 1;4:18. doi: 10.1186/1471-2296-4-18. PMID: 14969594; PMCID: PMC317299.

En el meta-análisis se observa los siguientes resultados en relación a la eficacia de las estatinas para la reducción del colesterol total y LDL-C:

- En la comparación de las estatinas individuales, combinando las diversas dosis para cada una, se observó una reducción porcentual del colesterol total:
  - pravastatina -20% (-1.3 mmol/L, basal 6.6 mmol/L)
  - simvastatina -25% (-1.6 mmol/L, basal 6.1 mmol/L)
  - atorvastatina -27% (-2.0 mmol/L, basal 7.2 mmol/L)
  - rosuvastatina -31% (-2.2 mmol/L, basal 7.2 mmol/L).
- Respecto a la reducción porcentual de LDL-C, se observó:
  - pravastatina -27% (-1.2 mmol/L, basal 4.5 mmol/L)
  - simvastatina -34% (-1.4 mmol/L, basal 4.0 mmol/L)
  - atorvastatina -36% (-1.8 mmol/L, basal 5.0 mmol/L)
  - rosuvastatina -46% (-2.2mmol/L, basal 4.8 mmol/L),
- Considerando la dosis específica de estatina, se observó una reducción porcentual del colesterol total:



6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

Murrow et al. (2012)[30] realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, con el objetivo de comparar el efecto de una estatina lipofílica (atorvastatina) con una estatina hidrofílica (pravastatina) sobre el estrés oxidativo y la función endotelial, a dosis equivalentes, en pacientes con síndrome metabólico o diabetes.

Medidas de resultados:

- Cambios en marcadores lipídicos (CT, LDL-C, HDL-C, TG)
- Cambios en marcadores de estrés oxidativo (glutatión, cisteína, PCR_{us})
- Cambios en marcadores de función endotelial (dilatación mediada por flujo o nitroglicerina)

[30] Murrow JR, Sher S, Ali S, Uphoff I, Patel R, Porkert M, Le NA, Jones D, Quyyumi AA. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin. J Clin Lipidol. 2012 Jan-Feb;6(1):42-9. doi: 10.1016/j.jacl.2011.08.006. Epub 2011 Sep 13. PMID: 22264573.

Se seleccionaron 36 participantes con hipercolesterolemia (LDL-C>120 mg/dL) con al menos 3 componentes de síndrome metabólico o con diabetes, un grupo recibió atorvastatina 10 mg (n=17) y el otro grupo recibió pravastatina 80 mg (n=19), ambos en una dosis diaria por 12 semanas de seguimiento. La media de CT al inicio del estudio fue 241.3 ± 32.0 vs 239.1 ± 33.7; y la media de LDL-C en cada grupo fue 158.3 ± 29.9 vs 153.1 ± 36.2, para los grupos de atorvastatina y pravastatina, respectivamente.

Respecto a la comparación de la eficacia de atorvastatina y pravastatina en la reducción de los marcadores lipídicos, se observa:

- Ambas estatinas redujeron significativamente la concentración sérica de colesterol total y colesterol LDL ($p<0.05$) en comparación al estado basal.
- En el grupo de atorvastatina se evidenció una reducción de 59.6 ± 39.1 mg/dL de colesterol total, mientras que en el grupo de pravastatina fue de 54.0 ± 26.8 mg/dL
- En el grupo de atorvastatina se evidenció una reducción de 57.9 ± 31.8 mg/dL de colesterol LDL, mientras que en el grupo de pravastatina fue de 52.6 ± 50.7 mg/dL
- Las dosis de atorvastatina 10 mg y pravastatina 80 mg fueron equipotentes en la reducción del colesterol total y LDL-C.
- Aún a dosis equipotentes, atorvastatina fue más eficaz en la reducción de marcadores de estrés oxidativo relacionados a la peroxidación lipídica (TBARS, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; ROM, metabolitos reactivos de óxigeno) a las 12 semanas de tratamiento ($p<0.01$).

Debido a la poca cantidad de participantes, el mayor efecto de la atorvastatina sobre los marcadores de estrés oxidativo, en comparación de pravastatina, podrían no ser reproducibles. No se consideraron variables duras que valoren la eficacia clínica en los pacientes.

Jones et al. (2004)[31] realizaron un estudio para comparar el efecto de rosuvastatina con atorvastatina, simvastatina y pravastatina en los niveles de no-HDL-C, apo B, apo A-1 y los índices de lípidos aterogénicos:no aterogénicos, en base a los resultados del ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, de etiqueta abierta, STELLAR.

Medidas de resultados:

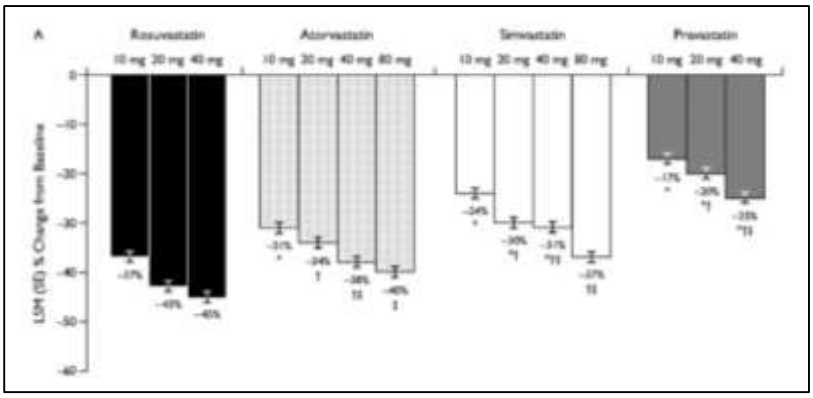
- Cambios en los marcadores lipídicos (no-HDL-C, Apo B, Apo A-1)
- Cambios en los índices de lípidos aterogénicos:no aterogénicos (CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, no-HDL-C/HDL-C, Apo B/Apo A1)

El estudio incluyó un total de 2,268 participantes provenientes de 182 centros en EE.UU., se distribuyeron en 15 grupos de tratamiento: rosuvastatina 10, 20, 40 y 80 mg; atorvastatina 10, 20, 40 y 80 mg; simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg; pravastatina 10, 20 y 40 mg. Recibieron el tratamiento, una dosis diaria por 6 semanas. El 50.5% de los participantes, fueron de sexo femenino, el 29.1% tenía más de 65 años, 45.6% tenía un IMC mayor de 30 kg/m^2, 18.8% tenía antecedente de enfermedad ateroesclerótica diagnosticada y el 7.5% tenía diabetes.

[31] Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, Stein EA, Gold A, Caplan RJ, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. Clin Ther. 2004 Sep;26(9):1388-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006. Erratum in: Clin Ther. 2005 Jan;27(1):142. PMID: 15531001.

En relación a los cambios de los marcadores lipídicos y los índices aterogénicos, se observa lo siguiente:

- Rosuvastatina 10 mg fue más eficaz que atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg y pravastatina 10 mg en la reducción del colesterol no-HDL, con un porcentaje de reducción promedio de 42.0% vs 34.4%, 26.0% y 18.6%, respectivamente, con un p<0.001 para las tres comparaciones.
- Análogamente, rosuvastatina 20 mg y 40 mg presentaron mayor eficacia que sus correspondientes comparadores en la misma dosis, siendo la significancia estadística p<0.001.
- Pravastatina 10 mg, 20 mg y 40 mg fueron las menos eficaces en la reducción del no-HDL-C en sus respectivos grupos de comparación según dosis; de la misma manera, simvastatina presentó menor eficacia que atorvastatina.
- Atorvastatina 10 mg redujo el no-HDL-C en 34.4% ± 0.9, fue más eficaz que pravastatina 20 mg (-21.9% ± 0.9) y pravastatina 40 mg (-27.4% ± 0.9).
- Pravastatina 40 mg mostró una mayor reducción porcentual de colesterol no HDL (-27.4% ± 0.9) en comparación con simvastatina 10 mg (-26.0% ± 0.9) pero no en comparación de simvastatina 20 mg (-32.5% ± 0.9).
- Considerando la relación colesterol total/colesterol HDL, la siguiente gráfica muestra el porcentaje de reducción luego de 6 semanas de tratamiento y la diferencia estadística respecto a rosuvastatina a dosis comparable:



No se consideraron desenlaces finales que midan el impacto clínico de estas intervenciones en los pacientes.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

Yebyo et al (2019)[32] realizaron una revisión sistemática con meta-análisis y meta-análisis en red en base a ensayos clínicos aleatorizados que comparan estatina vs placebo u otra estatina, a fin de estimar la eficacia y seguridad de las estatinas como grupo farmacológico y como estatina individual para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

[32] Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. Am Heart J. 2019 Apr; 210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30716508.

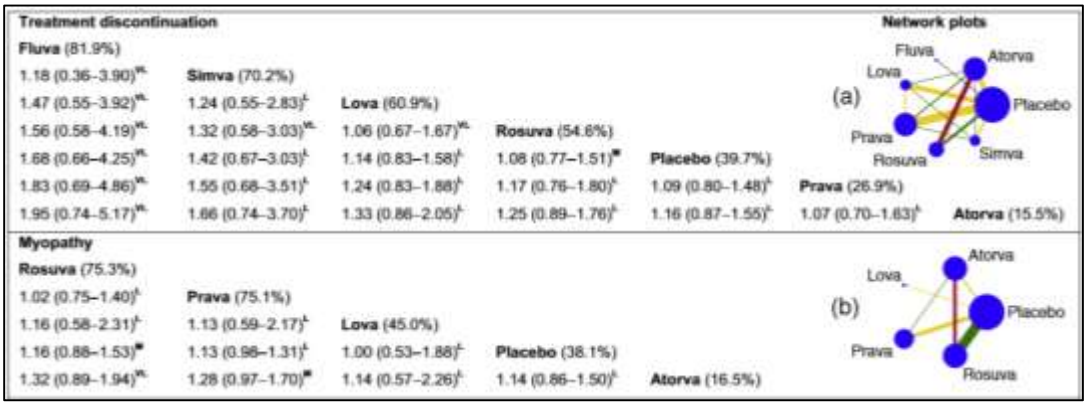
Medidas de resultados:

- Incidencia de cáncer
- Incidencia de diabetes mellitus tipo 2
- Incidencia de miopatía
- Incidencia de disfunción renal
- Incidencia de disfunción hepática
- Abandono de tratamiento

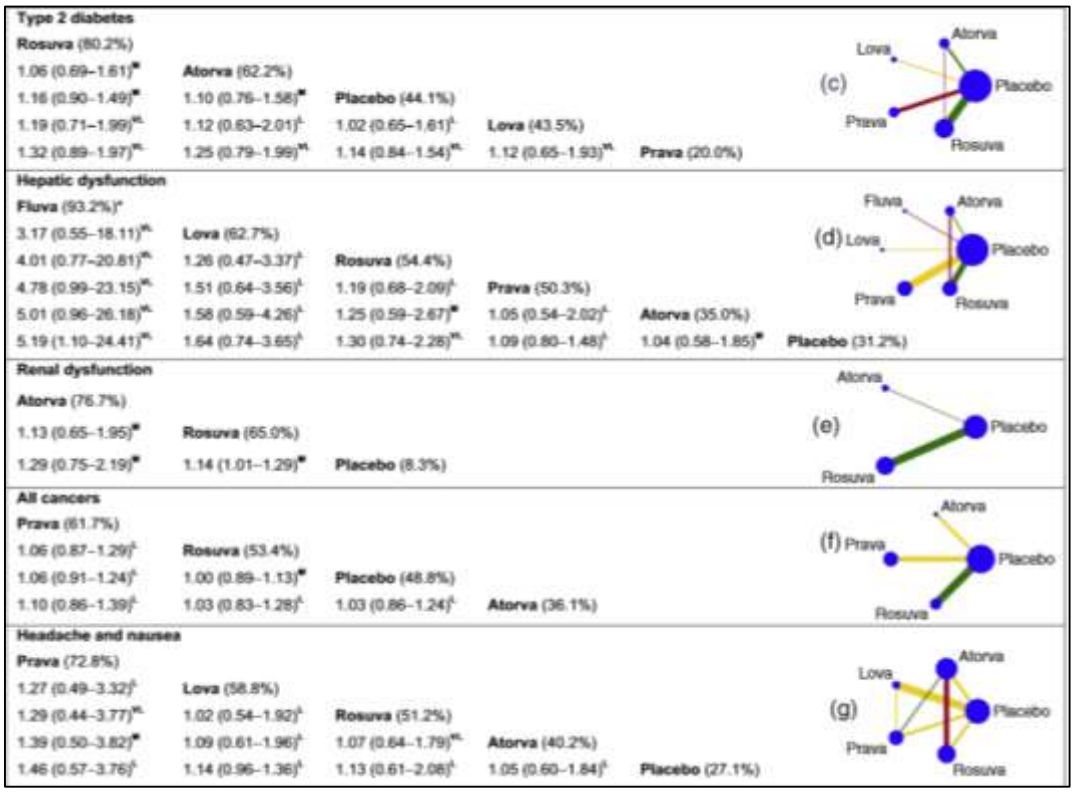
En el meta-análisis de las estatinas como grupo, respecto a los resultados de seguridad se evidenció:

- ligero mayor riesgo de miopatía (RR 1.08, IC95% 1.01-1.15)
- ligero mayor riesgo de disfunción hepática (RR 1.16, IC95% 1.02-1.31)

No hubo diferencia estadística significativa para aseverar que las estatinas fueron causantes del abandono de tratamiento (RR 1.00, IC95% 0.78-1.24), nuevos casos de cáncer (RR 1.01, IC95% 0.93-1.09) ni nuevos casos de DM2 (RR 1.04, IC 0.91-1.19); así mismo, pese a que hubo un aparente mayor riesgo de disfunción renal (RR 1.12, IC95% 1.00-1.26), náuseas y cefalea (RR 1.13, IC95% 0.97-1.31) por el uso de estatinas, fueron hallazgos sin significancia estadística. Además, en el meta-análisis en red se comparó las estatinas individualmente en relación a las medidas de seguridad planteadas:



Treatment discontinuation					
Fluva (81.9%)					
1.18 (0.36–3.90)[vl]	**Simva** (70.2%)				
1.47 (0.55–3.92)[vl]	1.24 (0.55–2.83)[l]	**Lova** (60.9%)			
1.56 (0.58–4.19)[vl]	1.32 (0.58–3.03)[vl]	1.06 (0.67–1.67)[vl]	**Rosuva** (54.6%)		
1.68 (0.66–4.25)[vl]	1.42 (0.67–3.03)[l]	1.14 (0.83–1.58)[l]	1.08 (0.77–1.51)[m]	**Placebo** (39.7%)	
1.83 (0.69–4.86)[vl]	1.55 (0.68–3.51)[l]	1.24 (0.83–1.88)[l]	1.17 (0.76–1.80)[l]	1.09 (0.80–1.48)[l]	**Prava** (26.9%)
1.95 (0.74–5.17)[vl]	1.66 (0.74–3.70)[l]	1.33 (0.86–2.05)[l]	1.25 (0.89–1.76)[l]	1.16 (0.87–1.55)[l]	1.07 (0.70–1.63)[l] **Atorva** (15.5%)
Myopathy					
Rosuva (75.3%)					
1.02 (0.75–1.40)[l]	**Prava** (75.1%)				
1.16 (0.58–2.31)[l]	1.13 (0.59–2.17)[l]	**Lova** (45.0%)			
1.16 (0.88–1.53)[m]	1.13 (0.98–1.31)[l]	1.00 (0.53–1.88)[l]	**Placebo** (38.1%)		
1.32 (0.89–1.94)[vl]	1.28 (0.97–1.70)[m]	1.14 (0.57–2.26)[l]	1.14 (0.86–1.50)[l]	**Atorva** (16.5%)	



En general, las comparaciones no muestran diferencia estadística significativa, sin embargo, en relación a la pravastatina, se observa:

- Pravastatina en comparación a atorvastatina, tuvo más probabilidad de ser una causa mayor aparente de abandono de tratamiento (26.9 vs 15.5%), miopatía (75.1% vs 16.5%), disfunción hepática (50.3 vs 35.0%), nuevos casos de cáncer (61.7 vs 36.1%), náuseas y cefalea (72.8 vs 40.2%). Por otra parte, pravastatina tuvo menos probabilidad que atorvastatina (20.0 vs 62.2%) en la aparición de nuevos casos de DM2.
- Respecto a la miopatía, pravastatina presentó 28% mayor riesgo que atorvastatina, sin diferencia estadística (RR 1.28, IC95% 0.97-1.70).
- Respecto a la disfunción hepática, pravastatina presentó solo 5% mayor riesgo que atorvastatina, sin diferencia estadística (RR 1.05, IC95% 0.54-2.02); se observa una notable tendencia atribuible a fluvastatina para este evento.
- Respecto a las náuseas y cefalea, cuando se comparó estatinas a baja dosis con placebo, pravastatina presentó un aparente mayor riesgo que el resto de las estatinas (+46% vs lovastatina +14%, rosuvastatina +13%, atorvastatina +5%), sin embargo, los intervalos de confianza restaron la significancia estadística.

7.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[33]

El CENAFyT al 19 de noviembre de 2021 no tiene registrado ningún reporte de reacción adversa asociada al principio activo pravastatina en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

[33] Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2021]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/

7.3 VigiAccess[34]

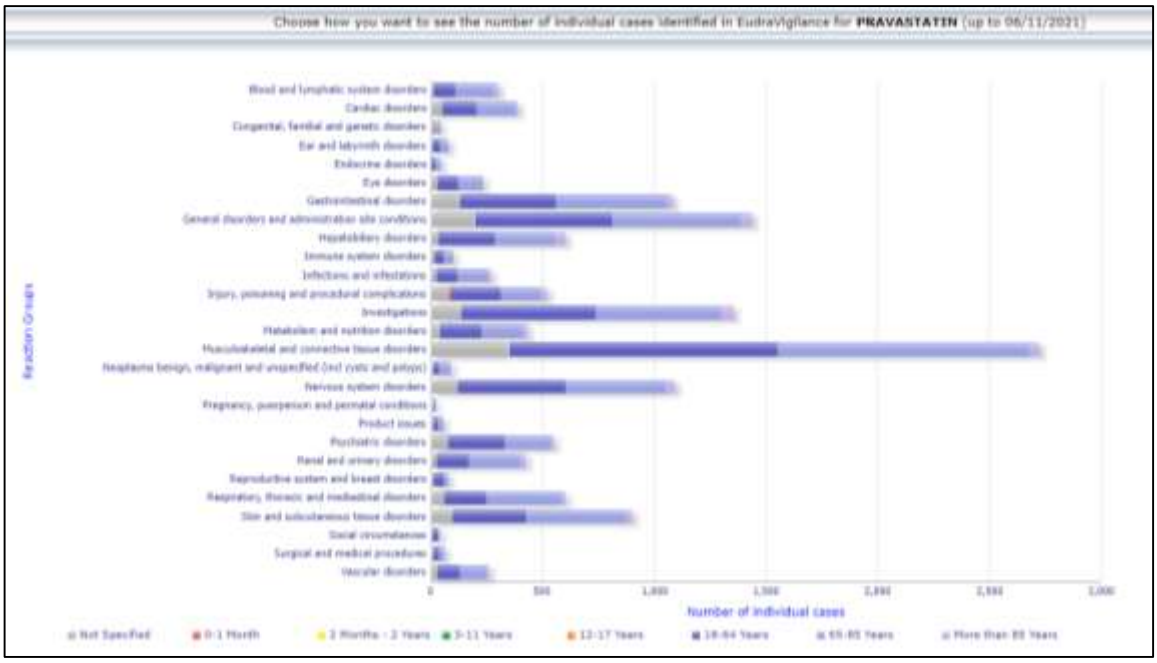
En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2021 se recuperaron un total de 21,147 registros que reportaron 35,319 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento pravastatina divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Blood and lymphatic system disorders	508
2	Cardiac disorders	777
3	Congenital, familial and genetic disorders	47
4	Ear and labyrinth disorders	233
5	Endocrine disorders	81
6	Eye disorders	716
7	Gastrointestinal disorders	3364
8	General disorders and administration site conditions	4116
9	Hepatobiliary disorders	1088
10	Immune system disorders	784
11	Infections and infestations	644
12	Injury, poisoning and procedural complications	908
13	Investigations	3074
14	Metabolism and nutrition disorders	857
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6724
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	167
17	Nervous system disorders	3294
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	50
19	Product issues	257
20	Psychiatric disorders	1478
21	Renal and urinary disorders	786
22	Reproductive system and breast disorders	359
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1134
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	3123
25	Social circumstances	104
26	Surgical and medical procedures	101
27	Vascular disorders	545

[34] WHO. Uppsala Monitoring Centre. Pravastatin. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

7.4 Eudrovigilancia[35]

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta 6 de noviembre del 2021 se reportaron 6,946 casos de sospecha de reacciones adversas para pravastatina, divididos de la siguiente forma:



8. DATOS DE CONSUMO

El consumo de Pravastatina 20 mg Tableta reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud durante el año 2020 fue de 39,802 unidades y de enero a junio del 2021 fue de 17,568 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

Los consumos comparados de estatinas en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud fueron:

CODIGO SAP	PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	2020	PRIMER SEMESTRE 2021
			UNIDADES CONSUMIDAS	UNIDADES CONSUMIDAS
010400064	Atorvastatina 10 mg	TB	25,205,509	14,759,699
010400119	Atorvastatina (Como Sal Cálcica) 20 mg	TB	15,204,224	6,600,888
010400118	Atorvastatina (Como Sal Cálcica) 40 mg	TB	3,471,661	1,712,469
010400070	**Pravastatina 20 mg**	**TB**	**39,802**	**17,568**

[35] EMA. EudraVigilance. Pravastatina. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: http://adrreports.eu

La disponibilidad de Pravastatina 20 mg Tableta reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED[36], actualizada al 31 de octubre de 2021, reporta que no hay disponibilidad de este producto farmacéutico en los establecimientos farmacéuticos públicos del MINSA, además, en el registro histórico solo un establecimiento de salud tuvo stock de este producto.

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos comparados de estatinas, reportados por el Seguro Social de Salud a DIGEMID.

Reporte de Precio de Medicamento

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Primer Semestre 2021
			Precio promedio por unidad
010400064	Atorvastatina 10 mg	TB	S/0.07
010400119	Atorvastatina (Como Sal Cálcica) 20 mg	TB	S/0.07
010400118	Atorvastatina (Como Sal Cálcica) 40 mg	TB	S/0.10
010400070	**Pravastatina 20 mg**	**TB**	**S/0.60**

[36] MINSA. SISMED. Pravastatina. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 31 Oct 2021; Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

Costo tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad por mes	Costo tratamiento/mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/año/ paciente S/.
Pravastatina 20 mg Tab	40 mg/día	0.60	30	36.00	432.00

10. RESUMEN

- La hipercolesterolemia es una enfermedad metabólica caracterizada por la elevación de la concentración sérica de colesterol total y lipoproteínas aterogénicas asociadas al transporte del colesterol (LDL y VLDL). Existen causas genéticas y adquiridas de la hipercolesterolemia, sin embargo, la causa más común es la hipercolesterolemia poligénica que resulta de la interacción de factores genéticos no identificados, asociado a sedentarismo y la alta ingesta de ácidos grasos. Estudios poblacionales de la primera década del 2000 reportan que la prevalencia de hipercolesterolemia en el Perú es 19% aproximadamente.

- Pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol y produce un efecto hipolipemiante. Se absorbe rápidamente, alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de 1-1.5 horas de su administración, su biodisponibilidad es del 17%. El metabolismo de pravastatina se rige principalmente por la presencia de reacciones de glucuronidación con mínima intervención de las enzimas del citocromo P450. Después de la administración oral, el 20% de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70% en las heces, con una semivida de eliminación plasmática de 1.5 a 2 horas.

- Pravastatina se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, profilaxis primaria y secundaria de arteriosclerosis coronaria, hipercolesterolemia familiar heterocigótica e hiperlipidemia. En la EMA y AEMPS se encuentra aprobada para la hipercolesterolemia, prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular y en postrasplante.

- Pravastatina 20 mg Tableta se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS como alternativa terapéutica de simvastatina. No se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de hipercolesterolemia ni alguna otra indicación.

- En los sumarios y guías de práctica clínica no se recomienda el uso de pravastatina como tratamiento de primera línea para la hipercolesterolemia ni en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, la primera opción es atorvastatina.

- Se encontraron 03 revisiones sistemáticas con meta-análisis, una de ellas con meta-análisis en red para establecer comparaciones indirectas entre las diversas estatinas **(Yeybo, 2019)**. Este MA evidenció que las estatinas fueron eficaces para la prevención primaria de infarto agudo de miocardio no fatal, eventos

cardiovasculares mayores, angina inestable, mortalidad por enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal y mortalidad por toda causa. En el MA en red, al comparar pravastatina con otras estatinas, se observó que rosuvastatina, atorvastatina y simvastatina mostraron mayor eficacia que pravastatina en diversos resultados de la prevención primaria; además, en la prevención de la mortalidad por toda causa, pravastatina a dosis alta tiene efecto protector similar a atorvastatina a dosis moderada y rosuvastatina a dosis baja cuando se compara con placebo (RR 0.86 IC95% 0.79-0.94 vs RR 0.85 IC95% 0.76-0.95 y RR 0.87 IC95% 0.77-0.98, respectivamente). Respecto a la seguridad, las estatinas se asociaron a un leve incremento del riesgo de presentar miopatía y disfunción hepática; el uso de pravastatina en comparación de atorvastatina, aumentó el riesgo de miopatía en 28% (RR 1.28, IC95% 0.97-1.70) y el riesgo de disfunción hepática en 5% (RR 1.05, IC95% 0.54-2.02) sin diferencia estadística significativa; y cuando se comparó con placebo, pravastatina tuvo un aparente mayor riesgo que el resto de las estatinas (+46% vs lovastatina +14%, rosuvastatina +13%, atorvastatina +5%) para ocasionar náuseas y cefalea, sin embargo, los IC95% restaron significancia estadística.

- Se encontraron 02 ECA; en el ECA de **Murrow y col. (2012)** se comparó atorvastatina 10 mg (n=17) y pravastatina 80 mg (n=19) respecto a la reducción de marcadores lipídicos, marcadores de estrés oxidativo y de función endotelial, resultando que atorvastatina tiene una similar eficacia en la reducción de colesterol total y colesterol-LDL, además de una significativa reducción de marcadores de peroxidación lipídica a las 12 semanas de tratamiento ($p<0.01$). El estudio de **Jones y col. (2004)** basado en los resultados del ECA multicéntrico, de grupos paralelos, de etiqueta abierta STELLAR (n=2268), comparó rosuvastatina con atorvastatina, simvastatina y pravastatina a dosis homogéneas, resultando que la dosis establecida de rosuvastatina tuvieron mayor eficacia que las otras estatinas en la reducción de marcadores lipídicos y aterogénicos luego de 6 semanas de tratamiento; además, se evidenció que atorvastatina 10 mg redujo el no-HDL-C en 34.4% ± 0.9, siendo más eficaz que pravastatina 20 mg (-21.9% ± 0.9) y pravastatina 40 mg (-27.4% ± 0.9); así mismo, pravastatina 40 mg mostró una mayor reducción porcentual de colesterol no HDL (27.4% ± 0.9) en comparación con simvastatina 10 mg (-26.0% ± 0.9) pero no en comparación de simvastatina 20 mg (-32.5% ± 0.9). Estos ECA no consideraron variables duras para medir el impacto clínico en los pacientes.

- A la fecha, el CENAFyT no tiene registrado ningún reporte de reacción adversa asociada al principio activo pravastatina en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

- Los consumos de Pravastatina 20 mg Tableta reportados por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud durante el año 2020 fue de 39,802 unidades y de enero a junio del 2021 fue de 17,568 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

- El costo de Pravastatina 20 mg Tableta para el tratamiento de un paciente al año asciende a S/. 432.00 soles.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Pravastatina 20 mg Tableta para el tratamiento de hipercolesterolemia, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el producto farmacéutico en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** ("hypercholesterolemia"[MeSH Terms] OR hypercholesterolemia OR primary prevention) AND "pravastatin"[MeSH Terms] AND ("atorvastatin"[MeSH Terms] OR "simvastatin"[MeSH Terms]) AND ("cholesterol"[MeSH Terms] OR "Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR Cardiovascular Complications OR "Mortality"[MeSH Terms] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms] OR Adverse effects OR "Quality of Life"[MeSH Terms]) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones **Resultados:** 282 *Meta-Analysis, Systematic Review: 19* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.: 89*	**3 MA** Yeybo, 2019 Mills, 2008 Edwards, 2003 **2 ECA** Murrow, 2012 Jones, 2004
TRIPDATABASE	hypercholesterolemia OR primary prevention, pravastatin, atorvastatin OR simvastatin, cholesterol OR cardiovascular disease Resultados: 735 Guías de Práctica Clínica: 119 Revisiones sistemáticas: 94	**2 GPC**
DYNAMED	Hypercholesterolemia AND pravastatin Resultados: 30 sumarios	**03**
INAHTA	Pravastatin Resultados: 07 ETS	**01 ETS** Ward, 2007
NICE	Cardiovascular disease AND primary prevention Resultados: 39 GPC	**01 GPC**