



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 46-2021

Pravastatina 20 mg Tableta

TRATAMIENTO DE PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA
INMUNOSUPRESORA DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS
SÓLIDOS

(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 Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís 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:

Dirección 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 pacientes que reciben terapia inmunosupresora después del trasplante de órganos sólidos. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 46-2021. 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	6
1.2. Descripción de la tecnología de interés	8
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	8
1.2.2. Farmacodinamia	8
1.2.3. Farmacocinética	8
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	10
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	10
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	11
2. PREGUNTA CLÍNICA	11
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	11
3.1. Estrategia de búsqueda	11
3.2. Criterios de inclusión	12
3.3. Criterios de exclusión	12
3.4. Estudios identificados y seleccionados	12
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
4.1 Sumarios	13
4.2 Guías de Práctica Clínica	16
5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	17
5.1 Revisiones Sistemáticas	17
5.2 Ensayos Clínicos Controlados	17
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	19
6.1 Ensayos Clínicos Controlados	19
6.2 Estudios observacionales	21
6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	21
6.4 VigiAccess	22



6.5 Eudrovigilancia	23
7. DATOS DE CONSUMO	23
8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	24
9. RESUMEN	25
10. CONCLUSIONES	26

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 pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos. En la solicitud se reporta 100 casos de trasplante de corazón y riñón al año.

Denominación Común Internacional:	Pravastatina
Formulación solicitada	Pravastatina 20 mg Tableta
Registro Sanitario¹:	02 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	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 clínica³

El manejo del trasplante de órganos sólidos, que abarca el trasplante de riñón, hígado, corazón y, en menor medida, páncreas y pulmón, ha avanzado significativamente en los últimos 50 años, pasando de un procedimiento experimental a un tratamiento óptimo para la enfermedad terminal. Los avances en la selección de pacientes, obtención y preservación de órganos, técnica quirúrgica, prevención de infecciones e inmunosupresión han conferido mejoras significativas en la supervivencia del injerto, las tasas de rechazo y la longevidad del paciente.

Con una mayor supervivencia, los resultados a largo plazo en los receptores de trasplante de órganos sólidos revelan que la enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de morbi-mortalidad en estos pacientes; son la principal causa de muerte y pérdida de injertos entre los receptores de trasplante de corazón y riñón, y la segunda causa de muerte en los receptores de trasplante de hígado.

Los factores de riesgo de ECV postrasplante son multifactoriales y consisten en afecciones preexistentes (ECV aterosclerótica, enfermedad renal en etapa terminal, hipertensión, dislipidemia, diabetes, etc.), vasculopatía postrasplante y agravamiento de los factores de riesgo de ECV secundarios a los medicamentos inmunosupresores. Está bien establecido que los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) y los corticosteroides se asocian con agravamiento de la hipertensión, dislipidemia, diabetes y obesidad.

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.

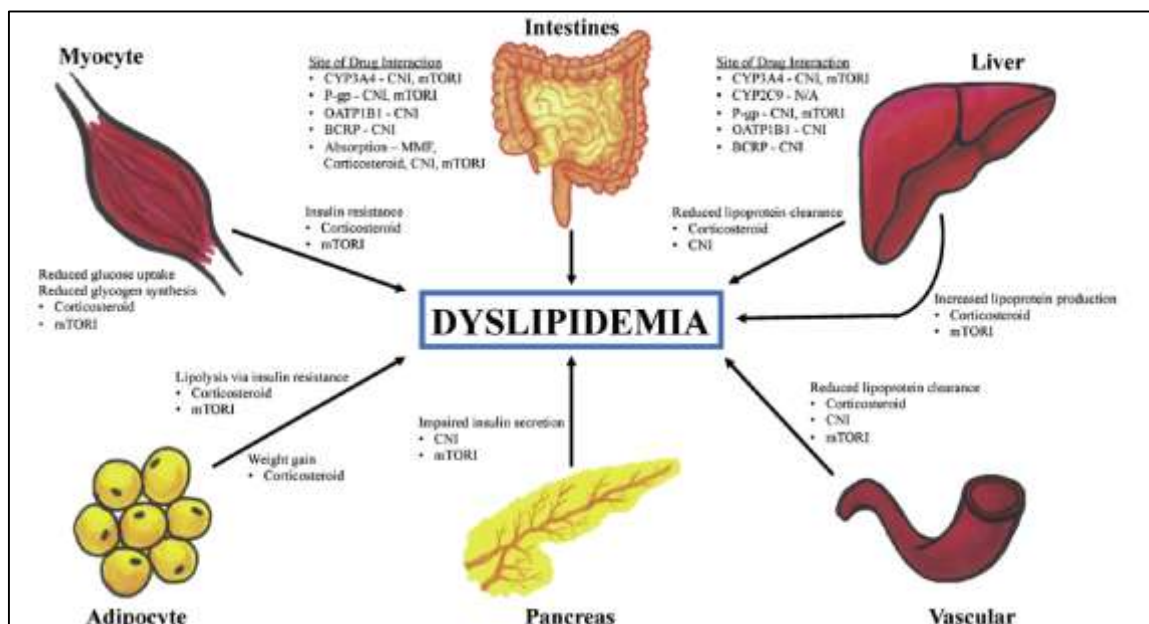
³ Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. J Clin Lipidol. 2019 Mar-Apr;13(2):231-245. doi: 10.1016/j.jacl.2019.01.011. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30928441.

Las anomalías de las lipoproteínas varían en relación con los agentes inmunosupresores específicos y las dosis, pero normalmente implican un aumento del colesterol total, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y HDL-C. Como se aprecia en la siguiente tabla:

Drug Class	Examples of medications	TC	LDL-C	TG	HDL-C
Corticosteroids	Prednisone	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	Methylprednisolone				
Calcineurin inhibitors	Cyclosporine	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
	Tacrolimus	↑↑	↑↑	↑	↑
Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors	Sirolimus	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
	Everolimus	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
Antipurine	Mycophenolate	↔	↔	↔	↔
	Azathioprine	↔	↔	↔	↔

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.
↑↑↑ = significant increase; ↑↑ = moderate increase; ↑ = mild increase; ↔ = no change.

Los efectos dislipidémicos más pronunciados de los inmunosupresores se observan generalmente durante el primer año posterior al trasplante debido a una mayor intensidad de la inmunosupresión durante los primeros meses posteriores al trasplante. Se han propuesto diversos mecanismos para comprender la alteración lipídica asociada al tratamiento inmunosupresor, el incremento de la resistencia a la insulina, la mayor producción y menor depuración de lipoproteínas, y las interacciones medicamentosas son las principales causas de dislipidemia, como se aprecia en el siguiente gráfico:



1.1.2. Datos epidemiológicos

El 2017, las enfermedades cardiovasculares ocasionaron un estimado de 17.8 millones de muertes en todo el mundo, equivalentes a 330 millones de años de vida perdidos (AVP) y 35.6 millones de años de vida con discapacidad (AVD). La mortalidad por enfermedades cardiovasculares es más común en los países de medios ingresos en comparación con los países de altos o bajos ingresos; cerca del 80% de las muertes por enfermedades cardiovasculares a nivel mundial ocurren en países de bajos y medios



ingresos donde la carga de las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo están en aumento como resultado de una transición epidemiológica en curso⁴.

El ASIS Perú 2018 detalla que en el año 2016, las enfermedades cardiovasculares ocasionaron 27520 muertes, constituyéndose la segunda causa de mortalidad (17.8%). En el análisis específico, se evidenció que las enfermedades isquémicas del corazón representaron el 6.2% de las causas de muerte, porcentaje mayor respecto a los dos años anteriores, siendo más frecuente en varones que en mujeres (6.6% vs 5.8%); mientras que las enfermedades cerebrovasculares ocasionaron el 5.3% de muertes, siendo más frecuente en mujeres que en varones (5.8% vs 5.0%)⁵.

Comparado con la población general, se ha informado que los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido tienen 3 veces mayor riesgo de ECV. Se ha observado que la dislipidemia ocurre en el 50% al 78% de los receptores de trasplante de riñón, el 60% al 81% de los receptores de corazón, el 31% al 51% de los receptores de hígado y el 70% de los receptores de pulmón⁶.

1.1.3. Tratamiento

Dislipidemia en trasplante de corazón⁷:

- La dislipidemia después de un trasplante de corazón generalmente debido al uso de esteroides, inhibidores de la calcineurina e inhibidores de mTOR
- Existe una alta incidencia de hiperlipidemia después de un trasplante cardíaco a pesar del uso generalizado de estatinas
- Pravastatina considerada la estatina de elección debido a sus propiedades hidrofílicas y la baja posibilidad de interacción con inhibidores de calcineurina (pravastatina no metabolizada por el sistema del citocromo 3A4)
- La dieta y el ejercicio se incluyen en el tratamiento para la hipercolesterolemia
- Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) sobre el uso de estatinas
 - iniciar la terapia con estatinas 1-2 semanas después del trasplante en todos los adultos, independientemente del nivel de colesterol (ISHLT Clase I, Nivel A)
 - use una dosis inicial de estatinas más baja que la dosis recomendada para la hiperlipidemia debido a interacciones farmacológicas con el inhibidor de la calcineurina y al riesgo de toxicidad (ISHLT Clase I, Nivel A)
 - dosis sugeridas de estatinas con menor riesgo de miositis
 - pravastatina 20-40 mg
 - fluvastatina 40-80 mg
 - dosis sugeridas de estatinas con mayor riesgo de miositis
 - simvastatina 5-20 mg
 - atorvastatina 10-20 mg
 - lovastatina 20 mg
 - rosuvastatina 5-20 mg

⁴ Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20):2529-2532. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009. PMID: 31727292.

⁵ Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Análisis de Situación de Salud del Perú, 2018. MINSA. Lima, 2019. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/analisis-de-situacion-de-salud-asis/>

⁶ Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. J Clin Lipidol. 2019 Mar-Apr;13(2):231-245. doi: 10.1016/j.jacl.2019.01.011. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30928441.

⁷ Dynamed. Evaluation and Management of Patients After Cardiac Transplantation. Record No. T909194. [Internet]. [actualizado 30 Nov 2018, citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T909194>



- Opciones para pacientes con niveles de colesterol LDL subóptimos que toman estatinas en dosis bajas
 - estatinas en dosis altas
 - ezetimiba se puede usar como alternativa al aumento de la dosis de estatinas en pacientes con niveles de lípidos subóptimos en monoterapia con estatinas en dosis bajas, pero no se usa ampliamente debido a la interacción de inmunosupresión informada, anomalías hepáticas y malignidad en el trasplante de órganos sólidos

Dislipidemia en trasplante de hígado⁸:

- El LDL-C > 100 mg/dL requiere tratamiento, iniciar la terapia con estatinas si los cambios en el estilo de vida son insuficientes
- Tratar a los pacientes con hipertrigliceridemia aislada con ácidos grasos omega-3 hasta 1000 mg dos veces al día o hasta 4 g diarios si tolera
- Si la hipertrigliceridemia persiste a pesar de la suplementación con ácidos grasos omega-3, considere un tratamiento adicional con fenofibrato o gemfibrozilo, pero siga cuidadosamente a los pacientes para detectar efectos secundarios, especialmente si el uso concomitante de estatinas o inhibidores de la calcineurina
- Los inhibidores de la calcineurina (ICN) y los inhibidores de mTOR contribuyen a la dislipidemia. Para los pacientes con riesgo de dislipidemia, se prefieren los ICN sobre los inhibidores de mTOR para la inmunoterapia
- Interacciones de medicamentos hipolipemiantes con agentes inmunosupresores:
 - pravastatina se prefiere inicialmente debido a la reducción de las interacciones con los inhibidores de la calcineurina.
 - debido al aumento de los niveles de la mayoría de las estatinas cuando se usa con ciclosporina A, use estatinas distintas de pravastatina al 50% de la dosis recomendada
 - si se desarrolla dislipidemia mientras se trata con ciclosporina A, considere cambiar a tacrolimus para reducir la gravedad de las interacciones medicamentosas
 - inhibidores de mTOR, tratar inicialmente con un agente hipolipemiante; si la hipertrigliceridemia persiste, considerar la reducción de la dosis del inhibidor de mTOR o cambiar a una alternativa de inmunosupresión.

Dislipidemia en trasplante de riñón⁹:

- Los pacientes con trasplante de riñón tienen mayor riesgo de desarrollar ECV en comparación con la población general, pero menor riesgo en comparación con los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en espera de trasplante
- Las recomendaciones de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) para los receptores de trasplante de riñón incluyen:
 - en todos los adultos y adolescentes receptores de trasplante de riñón evaluar el perfil lipídico completo para evaluar la dislipidemia 2-3 meses después del trasplante, 2-3 meses después del cambio de tratamiento u otra afección que pueda causar dislipidemia.
 - si los triglicéridos en ayunas ≥ 500 mg/dL no se corrigen eliminando la causa raíz, fomente cambios terapéuticos en el estilo de vida (para

⁸ DynaMed. Outpatient Management of Liver Transplant Recipients. Record No. T1579627543987. [Internet] [actualizado 12 Mar 2021, citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T1579627543987>

⁹ DynaMed. Medical Management of Kidney Transplant Recipients Record. No. T1606751310560. [Internet] [actualizado 22 Abr 2021, citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T1606751310560>



adolescentes y adultos) y proporcione un agente reductor de triglicéridos (para adultos)

- Si el LDL-C está elevado ≥ 100 mg/dL en adultos, o ≥ 130 mg/dL en adolescentes, trate para reducir el nivel a un rango aceptable (< 100 mg/dL en adultos y < 130 mg/dL en adolescentes)
- El tratamiento de primera elección para reducir el LDL-C es una estatina. Las dosis de estatinas generalmente deben reducirse en aproximadamente un 50% en pacientes tratados con CsA, y probablemente también en pacientes tratados con tacrolimus (aunque hay menos datos disponibles).

1.2. Descripción de la tecnología de interés¹⁰

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.

¹⁰ 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

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.

Biotransformación¹¹

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, por tanto, este fármaco está muy expuesto a los tejidos periféricos.

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.

¹¹ DrugBank. Pravastatin. Accession Number DB00175. [Internet]. [actualizado 03 Nov 2021, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00175>



1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA ¹²	EMA ¹³	AEMPS ¹⁴
PRAVASTATINA 20 mg Tableta	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del riesgo de Accidente cerebrovascular • Profilaxis primaria de Arteriosclerosis coronaria • Profilaxis secundaria de Arteriosclerosis coronaria • Hipercolesterolemia familiar heterocigótica • Hiperlipidemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia • Prevención primaria • Prevención secundaria • Postrasplante 	<ul style="list-style-type: none"> • 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. Las indicaciones aprobadas son¹⁵:

- **Hipercolesterolemia:**
Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, junto con la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.
- **Prevención primaria:**
Reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave y con riesgo elevado de un primer episodio cardiovascular, como tratamiento adicional a la dieta.
- **Prevención secundaria:**
Reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM) o angina de pecho inestable y con niveles normales o elevados de colesterol, junto a la corrección de otros factores de riesgo.
- **Postrasplante:**
Reducción de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos.

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 OMS¹⁶.

¹² IBM Micromedex. Pravastatin: FDA uses. [Internet]. [actualizado 02 Nov 2021, citado 05 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>

¹³ 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>

¹⁴ 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

¹⁵ 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>

¹⁶ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>



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 pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos ni alguna otra indicación¹⁷.

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos, el uso de pravastatina en comparación con atorvastatina o simvastatina, es más eficaz y seguro?

Formulación PICO:

Población	Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos
Intervención	Pravastatina Dosis inicial 20 o 40 mg VO cada 24 horas de acuerdo a la etiqueta
Comparador	Atorvastatina o Simvastatina
Outcome (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 Haynes¹⁸ 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)

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

Fuentes de información:

- De acceso libre

¹⁷ Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

¹⁸ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



- 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 N° 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

Sumarios

- UpToDate.
 - Heart transplantation: Lipid abnormalities after transplantation.
 - Kidney transplantation in adults: Lipid abnormalities after kidney transplantation.
 - Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients

Guías de práctica clínica

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- American Heart Association
- European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Un meta-análisis

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Dos ensayos clínicos

Estudios observacionales de seguridad



Un estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

UPTODATE

Trasplante de corazón: alteraciones lipídicas después del trasplante¹⁹

- La hiperlipidemia ocurre en 60 a 83% de los receptores de trasplante de corazón tratados con terapia inmunosupresora convencional moderna.
- Hay dos razones para la reducción agresiva del LDL-C en el receptor de trasplante cardíaco: prevención de la progresión de la aterosclerosis en los vasos nativos fuera del corazón y ralentización del desarrollo de la vasculopatía del trasplante.
- El manejo de los lípidos séricos en los receptores de trasplante cardíaco incluye dieta, ejercicio, uso de terapia con estatinas y, cuando tan pronto como sea posible y seguro, reducir la dosis o suspender el corticosteroide.
- Todos los receptores de trasplante cardíaco, incluidas las personas con un nivel aceptable de LDL-C, deben recibir una estatina, a menos que no sea tolerada, dentro de las dos semanas posteriores al trasplante (Grado 1B).
- En pacientes que reciben ciclosporina que requieren terapia con estatinas, usamos pravastatina hasta 20 mg al día o rosuvastatina 5 mg al día.
- Para los pacientes que no reciben ciclosporina, titulamos la dosis máxima en función de la tolerabilidad y la consideración de las comorbilidades que afectan las vías de eliminación del fármaco.
- Por lo general, comenzamos con pravastatina 20 mg/día dentro de las dos semanas posteriores al trasplante; si se tolera, la dosis se aumenta a 40 mg/día al mes. Comenzar con una dosis baja de estatinas disminuye sustancialmente el riesgo de toxicidad muscular en los receptores de trasplante de corazón. Si el objetivo de LDL-C del paciente no se logra con una dosis de pravastatina de 40 mg/día, cambiamos al paciente a rosuvastatina 10 mg/día.
- En la mayoría de los pacientes, comenzamos con pravastatina, ya que existe una amplia experiencia clínica con este estado en esta población de pacientes y no depende del metabolismo del CYP3A4 que podría ser una preocupación debido a las interacciones medicamentosas que podrían ocurrir comúnmente con los medicamentos de trasplante usados que se deben a depender de la interacción CYP3A4.
- No se recomienda ezetimiba para receptores de trasplantes debido a una interacción con ciclosporina que puede inducir un aumento de 2 a 12 veces en los niveles de ezetimiba.
- Los inhibidores de PCSK9 se utilizan en pacientes que no alcanzan sus objetivos de LDL-C después del tratamiento con dosis altas de estatinas. Su uso en pacientes con trasplante cardíaco no ha sido bien estudiado.

Trasplante de riñón en adultos: alteraciones lipídicas después del trasplante renal²⁰

¹⁹ UpToDate. Heart transplantation: Lipid abnormalities after transplantation. Topic 3521 Version 23.0 [Internet]. [actualizado 05 Oct 2020, citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

²⁰ UpToDate. Kidney transplantation in adults: Lipid abnormalities after kidney transplantation. Topic 7303 Version 26.0. [Internet]. [actualizado 26 Oct 2021, citado 23 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

- Debido a la alta incidencia de eventos de enfermedad aterosclerótica en la población de trasplante de riñón, se considera que el trasplante de riñón es un riesgo equivalente de enfermedad coronaria.
- En general, el manejo del LDL-C para reducir el riesgo cardiovascular es similar en los receptores de trasplante de riñón y en los pacientes no trasplantados con enfermedad renal crónica (ERC). El enfoque depende de si el paciente ha establecido ASCVD (prevención secundaria) o no ha establecido ASCVD (prevención primaria):
 - Prevención secundaria: deben recibir la terapia con estatinas máximamente tolerada, similar a los pacientes no trasplantados con ASCVD establecida
 - Prevención primaria:
 - la terapia con estatinas es apropiada para los receptores de trasplante de riñón adultos mayores de 40 años sin ASCVD si su riesgo estimado de ASCVD a 10 años es $> 10\%$.
 - para todos los demás receptores de trasplante de riñón adultos mayores de 30 años sin ASCVD establecida, sugerimos el tratamiento con estatinas.
 - para los receptores adultos de trasplante de riñón de 18 a 29 años sin ASCVD establecida, la decisión de tratar con estatinas debe ser individualizada, considerando las preferencias del paciente y una pequeña reducción esperada de ASCVD durante 10 años versus los riesgos de polifarmacia y toxicidad por fármacos.
 - Dosis inicial: en pacientes que reciben una estatina, iniciamos una terapia con dosis más bajas que las sugeridas por KDIGO para prevenir posibles efectos secundarios, como uno de los siguientes regímenes:
 - fluvastatina 40 mg al día
 - atorvastatina 10 mg al día
 - rosuvastatina 5 mg al día
 - pravastatina 20 mg al día
 - simvastatina 20 mg al día
 - Dosis objetivo: para los receptores de trasplantes que no reciben ciclosporina, las dosis pueden aumentarse, si el paciente no informa efectos secundarios, para alcanzar las siguientes dosis objetivo finales:
 - fluvastatina 80 mg al día
 - atorvastatina 20 mg al día
 - rosuvastatina 10 mg al día
 - pravastatina 40 mg al día
 - simvastatina 40 mg al día.
 - Para los receptores de trasplantes que reciben ciclosporina, se requiere especial precaución. La ciclosporina inhibe el metabolismo hepático de muchas estatinas, lo que aumenta los niveles en sangre. Por lo tanto, para los pacientes que toman ciclosporina, sugerimos continuar usando las dosis más bajas enumeradas anteriormente
 - En general, estamos inclinados a reemplazar la ciclosporina por tacrolimus, suspender el sirolimus si ocurre dislipidemia y continuar con prednisona en dosis bajas a 5 mg por día.
 - Para los receptores de trasplantes que no toleran las estatinas, sugerimos el uso de ezetimiba como segunda opción. Una combinación de estatina/ezetimiba también es una opción razonable si la dosis de estatina objetivo no se tolera debido a los efectos secundarios.
 - No utilizamos de forma rutinaria inhibidores de PCSK9 o ácido bempedoico, dada la falta de datos sobre eficacia y seguridad en el trasplante renal.



Trasplante de hígado en adultos: tratamiento a largo plazo de los receptores de trasplante²¹

- Complicaciones de la inmunosupresión
 - Síndrome metabólico:
El uso de inmunosupresores está asociado con todos los aspectos del síndrome metabólico.
 - Hipertensión: glucocorticoides, ciclosporina, tacrolimus
 - Diabetes mellitus: glucocorticoides, tacrolimus > ciclosporina
 - Obesidad: glucocorticoides, ciclosporina
 - Dislipidemia: glucocorticoides, sirolimus, ciclosporina > tacrolimus
 - Dislipidemia:
 - La hipercolesterolemia se desarrolla en el 16 al 43% de los pacientes y la hipertrigliceridemia en el 40 al 47%.
 - La hiperlipidemia observada en los receptores de trasplante de hígado se relaciona principalmente con los efectos secundarios de los glucocorticoides, ciclosporina y tacrolimus.
 - El tratamiento comienza con la modificación de la dieta y, si es posible, la reducción de la dosis o la interrupción de los glucocorticoides. Otra opción es sustituir ciclosporina por tacrolimus.
 - El tratamiento está indicado en pacientes cuya dislipidemia no mejora con la abstinencia de esteroides. El tratamiento es similar al tratamiento en contenedores sin trasplante.
 - El tratamiento se complica por las interacciones de los fármacos utilizados para tratar la dislipidemia con agentes inmunosupresores, estas interacciones pueden provocar alteraciones en los niveles de inmunosupresores y/o aumento de la toxicidad, incluida la rabdomiólisis.
 - La mayoría de los pacientes se tratan con estatinas, se prefieren pravastatina y fluvastatina debido a la disminución de interacciones con inmunosupresores.
 - Ezetimiba reduce los niveles de LDL con niveles de inmunosupresión generalmente estables y un bajo riesgo de efectos secundarios graves.
 - Evitamos el tratamiento con colestiramina porque puede elevar los niveles de triglicéridos y puede afectar significativamente la absorción de medicamentos, incluidos los inhibidores de la calcineurina. También evitamos el ácido nicotínico porque puede disminuir la tolerancia a la glucosa y elevar los niveles de ácido úrico.

	Dosis inicial habitual ^a	Metabolismo ^b	Interacciones farmacológicas seleccionadas ^c	Efectos adversos
Inhibidores de la HMG CoA reductasa ("estatinas")				
Pravastatina	10 a 20 mg una vez al día	Aproximadamente el 50 por ciento se elimina por vía renal como fármaco no modificado, fracciones más pequeñas se eliminan por excreción biliar o excreción transformada hepática en CYP y CYP 3A4. La pravastatina es un sustrato de la P-gp.	La hiperlipidemia aumenta el riesgo de resquebrajamiento debido a toxicidad arterial y elevación del nivel sérico de proteínas por inhibición competitiva de CYP 3A4 y CYP 2C9. La pravastatina y la fluvastatina tienen menor probabilidad de interactuar con los inhibidores de enzimas significativos con la ciclosporina.	Interacciones gastrointestinales, miopatías del Cx, alteraciones de transaminasas, toxicidad muscular, rabdomiólisis (rara).
Fluvastatina	10 a 20 mg una vez al día	Aproximadamente el 70 por ciento sufre transformación hepática por CYP 2C9 y CYP 3A4. La fluvastatina inhibe y puede interactuar con otros fármacos metabolizados por CYP 2C9.	Interacción, especialmente aumento de los niveles séricos de sustratos, a menudo se combina con colestiramina debido a la inhibición de la P-gp.	La rigidez arterial de las transaminasas puede proporcionar una evidencia temprana de efectos adversos de estatinas y toxicidad.
Rosuvastatina	5 a 10 mg una vez al día Máximo 5 mg por día con colestiramina.	La mayor parte del fármaco se produce como fármaco no modificado. Aproximadamente el 10 por ciento se elimina y la transformación del CYP 2C9 es un metabolito farmacológicamente activo.		
Atorvastatina	5 a 10 mg una vez al día Máximo 10 mg por día con colestiramina.	Es un sustrato transformado de CYP 3A4 por metabolismo activo. La atorvastatina es un sustrato afortunado de la P-gp.		
Ezetimiba	5 a 10 mg una vez al día. Dosis máxima con ciclosporina.	Es un sustrato transformado de CYP 3A4 por metabolismo activo y pasivo.		

²¹ UpToDate. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients. Topic 4589 Version 41.0. [Internet]. [actualizado 18 Oct 2021, citado 23 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>



4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC) y European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de dislipidemia en trasplante de órganos sólidos²²

- Las dislipidemias son muy frecuentes en pacientes que se someten a un trasplante de corazón, pulmón, hígado o células madre hematopoyéticas alogénicas, y predisponen a pacientes con un mayor riesgo de desarrollar ASCVD y vasculopatía por trasplante arterial.
- Los regímenes de fármacos inmunosupresores pueden tener efectos adversos sobre el metabolismo de los lípidos que conducen a aumentos en TC, VLDL y TG, y en el tamaño y densidad de las partículas de LDL.
- Las estatinas deben considerarse agentes de primera línea en pacientes trasplantados. El inicio debe ser en dosis bajas con un aumento cuidadoso y precaución con respecto a las posibles interacciones fármaco-fármaco, en particular para los pacientes que reciben ciclosporina. (Recomendación IIa, Evidencia B)
- Deben considerarse varias interacciones farmacológicas potenciales, especialmente con ciclosporina, que se metaboliza a través de CYP3A4, y puede aumentar la exposición sistémica a estatina y el riesgo de miopatía. Fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina se metabolizan a través de diferentes enzimas CYP que las demás y tienen menos potencial de interacción.
- En pacientes que son intolerantes a las estatinas o aquellos con dislipidemia significativa a pesar del tratamiento con estatinas máximamente tolerado, se puede considerar una terapia alternativa o adicional con ezetimiba. (Recomendación IIb, Evidencia C)

Recomendaciones de la American Heart Association sobre el tratamiento con estatinas en trasplante de órganos sólidos²³

- La ECV es una de las principales causas de muerte en los receptores de trasplante cardíaco, renal y hepático.
- Los riesgos del trasplante que contribuyen a la ECV incluyen los efectos metabólicos de los medicamentos, especialmente los agentes inmunosupresores que pueden conducir a un patrón de lipoproteínas más aterogénico. En consecuencia, a menudo se administran estatinas para reducir el riesgo cardiovascular.
- Las interacciones farmacocinéticas entre las estatinas y las terapias relacionadas con el trasplante pueden conducir a concentraciones plasmáticas elevadas de estatinas o sus metabolitos activos. Esto aumenta el riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis.
- La ciclosporina puede interactuar con las estatinas a través de varios mecanismos. Este inmunosupresor es un inhibidor de CYP3A4 en dosis terapéuticas, en tanto que, las estatinas que son sustratos de CYP3A4. Se debe evitar la prescripción de atorvastatina, simvastatina, lovastatina y pitavastatina cuando los pacientes son tratados con ciclosporina.

²² 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.

²³ Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Feb;39(2):e38-e81. doi: 10.1161/ATV.000000000000073. Erratum in: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 May;39(5):e158. PMID: 30580575.



- Aunque tacrolimus, sirolimus y everolimus son todos sustratos de CYP3A4 y OATP1B1, a diferencia de la ciclosporina, no son inhibidores enzimáticos en dosis terapéuticas.
- Existen interacciones farmacocinéticas entre ciclosporina y todas las estatinas. La FDA recomienda pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina para su uso en pacientes tratados con ciclosporina, en dosis reducidas. Las 3 estatinas restantes se pueden usar con ciclosporina, pero se recomiendan reducciones de dosis: fluvastatina hasta 20 mg/d; pravastatina hasta 20 mg/d; y rosuvastatina hasta 5 mg/día.
- Posterior a trasplante renal, se recomienda las siguientes consideraciones para el uso de estatinas en la prevención de ECV:

Agent	Major Clearance Pathway	Dose Adjustment in Mild-Moderate CKD	Use in ESRD	Use After Transplantation
Atorvastatin	Mainly hepatic	None needed	Can be used	Avoid with cyclosporine
Fluvastatin	Mainly hepatic	None needed	Not studied at doses >40 mg/d	Do not exceed 20 mg/d with cyclosporine†
Lovastatin	Mainly hepatic	Maximum dose 20 mg/d if eGFR <30 mL/min	Not discussed in PI	Avoid with cyclosporine
Pitavastatin	Both hepatic and renal	Maximum dose 2 mg/d	Maximum dose 2 mg/d	Contraindicated with cyclosporine
Pravastatin	Both hepatic and renal	None specified	Maximum dose 20 mg/d	Maximum dose 20 mg/d with cyclosporine
Rosuvastatin	Both hepatic and renal	None specified	Maximum dose 10 mg/d	Maximum dose 5 mg/d with cyclosporine
Simvastatin	Mainly hepatic	None specified	Use caution, start at 5 mg/d	Contraindicated with cyclosporine

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis que comparen directa o indirectamente la eficacia de pravastatina vs atorvastatina o simvastatina en pacientes con trasplante de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor.

5.2 Ensayos Clínicos Controlados

Magnani et al. (2000)²⁴ realizaron un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de atorvastatina con pravastatina en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con trasplante de corazón por 4 meses de tratamiento, se diseñó una secuencia cruzada con el segundo fármaco luego de 1 mes de lavado.

Medidas de resultados secundarios:

- Cambios en marcadores lipídicos (CT, LDL-C, TG)

Se seleccionaron 39 pacientes de trasplante de corazón con colesterol total basal superior de 220 mg/dL, la media de tiempo post trasplante fue 25 meses, la edad promedio fue 56 años y 34 participantes varones. Todos los pacientes recibieron ciclosporina, alcanzado la concentración sérica de 200 a 250 ng/mL, azatioprina 2 mg/kg/día y prednisona 7.4 mg/día (2.5-12.5 mg/día). Todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir pravastatina 20 mg/día o atorvastatina 10 mg/día durante un período de 4 meses; después de 2 meses de terapia, si los niveles de colesterol permanecían por encima de 200 mg/dL, la dosis del fármaco se duplicaba.

²⁴ Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. J Heart Lung Transplant. 2000 Jul;19(7):710-5. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00128-5. PMID: 10930822.

En los resultados se observa:

- Pravastatina fue eficaz en la reducción del CT por debajo de 200 mg/dL a una dosis de 20 mg/día en el 46% de los pacientes y a una dosis de 40 mg/día en el 54% restante. El LDL-C disminuyó de 171 ± 25 a 119 ± 18 mg/dL (-30%, $p=0.001$).
- Atorvastatina fue eficaz en la reducción del CT por debajo de 200 mg/dL a una dosis de 10 mg/día en el 74% de los pacientes y a una dosis de 20 mg/día en el 26% restante. El LDL-C disminuyó de 170 ± 28 a 95 ± 16 mg/dL (-45%, $p=0.001$).
- Atorvastatina indujo una mayor reducción de CT (33% vs 21%, $p<0.001$), LDL-C (45% vs 30%, $p=0.001$), y TG (24% vs 7.7%, $p<0,001$) en comparación a pravastatina.

La pequeña población del estudio no permitió un análisis de subgrupos que tuviera en cuenta a los pacientes diabéticos o con enfermedad coronaria previa al trasplante, y el corto tiempo de seguimiento no permitió evaluar más consideraciones sobre los efectos clínicos en la enfermedad vascular del injerto.

Keogh et al. (2000)²⁵ realizaron un estudio prospectivo, de etiqueta abierta, con asignación alternada como parte del protocolo de atención postrasplante de rutina, a fin de comparar la eficacia y seguridad del tratamiento de con pravastatina vs simvastatina en pacientes con trasplante de corazón, con 12 meses de seguimiento.

Medidas de resultados primarios:

- Rechazo de injerto cardiaco
- Muerte por toda causa
- Supervivencia

Medidas de resultados secundarios

- Cambios en los marcadores lipídicos (CT, LDL-C, TG, HDL-C)

Se captaron 93 pacientes consecutivos que fueron sometidos a trasplante de corazón, se obtuvo datos de 87 pacientes, 42 recibieron pravastatina y 45 recibieron simvastatina, generalmente dentro de las 12 a 36 horas postrasplante. La pravastatina comenzó con 20 mg/día y la simvastatina con 10 mg/día, si se toleró, las dosis se incrementaron hasta un máximo de 40 mg y 20 mg diarios, respectivamente, según sea necesario para alcanzar los niveles de lípidos objetivo (CT < 5 mmol/L o LDL-C < 3 mmol/L). Después del trasplante, los pacientes recibieron ciclosporina 2 a 4 mg/kg/día y aumentando de 6 a 7 mg/kg/día el día 7 (según los niveles objetivo o la toxicidad a partir de entonces), azatioprina 1,8 mg /kg/día y prednisolona 1 mg/kg/día en dosis divididas, reduciéndose a 0.25 mg/kg/día el día 14.

En relación a los las medidas de resultados primarios se observa:

- No hubo diferencia estadística entre los grupos de pravastatina y simvastatina ($p>0.05$) en la tasa de episodios de rechazo de injerto, rechazo hemodinámico o necesidad de optimización de tratamiento inmunosupresor.

²⁵ Keogh A, Macdonald P, Kaan A, Aboyoun C, Spratt P, Mundy J. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Jun;19(6):529-37. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00077-2. PMID: 10867332.

- Aunque no fueron significativamente diferentes, los pacientes tratados con pravastatina tuvieron una tasa de rechazo hemodinámico un 50% menor que los que recibieron simvastatina (12% vs 18%, $p > 0.05$).
- La supervivencia, en el análisis por intención a tratar, a los 12 meses fue del 95.2% para los pacientes que recibieron pravastatina y del 79.8% para los que recibieron simvastatina ($p = 0.046$, HR 0.225, IC95% 0.069-0.733). Sin embargo, sobre la base del análisis por protocolo, pravastatina se asoció con una supervivencia a 12 meses del 97.6% y simvastatina con 83.7% ($p = 0.078$).
- Excluyendo la reparación fallida, la disfunción del injerto y el suicidio, se produjeron muertes relacionadas con la inmunosupresión en 1 (2.4%) paciente con pravastatina y en 7 (15.6%) pacientes con simvastatina ($p = 0,06$). No hubo muertes por enfermedad de las arterias coronarias en ninguno de los grupos.

En relación a las medidas de resultados secundarios se observa:

- No se encontraron diferencias de importancia entre los grupos de pravastatina y simvastatina en los resultados de CT, TG, LDL-C o HDL-C.
- El control de lípidos durante el primer año no alcanzó el objetivo de LDL-C < 2.5 mmol/L para pacientes con enfermedad cardiovascular.
- Aunque sin diferencia estadística significativa, simvastatina presentó ligera mayor eficacia en la reducción de CT (5.1 ± 1.4 vs 5.6 ± 1.5 mmol/L, $p=0.176$) y la reducción de LDL-C (2.8 ± 1.3 vs 3.2 ± 1.5 mmol/L, $p=0.269$) en comparación a pravastatina, a los 12 meses de tratamiento.
- Cinco pacientes tratados con pravastatina y 1 paciente tratado con simvastatina recibieron terapia adicional para reducir el colesterol.

En ausencia de aleatorización, y a pesar del uso de una asignación alterna de pacientes, podrían haber ocurrido sesgos inconscientes o conscientes en el tratamiento del paciente y podrían haber influido en los resultados de este estudio. La tendencia hacia la diferencia en la supervivencia debe considerarse provisional. Aunque el diseño no fue aleatorio, los 2 grupos cumplieron el objetivo funcional de la aleatorización.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis que comparen directa o indirectamente la seguridad de pravastatina vs atorvastatina o simvastatina en pacientes con trasplante de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor.

6.1 Ensayos Clínicos Controlados

Magnani et al. (2000)²⁶ realizaron un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de atorvastatina con pravastatina en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con trasplante de corazón por 4 meses de tratamiento.

Medidas de resultados secundarios:

²⁶ Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. J Heart Lung Transplant. 2000 Jul;19(7):710-5. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00128-5. PMID: 10930822.



- Incremento de creatina fosfoquinasa sérica (CPK)
- Incremento de enzimas hepáticas
- Reducción de dosis de ciclosporina

En los resultados reportados se observa:

- En el grupo de pravastatina, 2 pacientes cursaron con aumento de CPK sérico:
 - el primer caso durante el segundo mes de tratamiento con 20 mg/día (valor máximo de CPK: 388 U/L)
 - el segundo caso durante el cuarto mes de tratamiento con 40 mg/día (valor máximo de CPK: 278 U/L)
 - la elevación de CPK no produjo síntomas y se revirtió en el plazo de 1 mes después del retiro del fármaco.
- En el grupo de atorvastatina, se observó 2 casos de elevación asintomática de CPK que se revirtió con el retiro del fármaco:
 - el primer caso se registró durante el tercer mes de tratamiento con 20 mg/día (valor máximo de CPK: 558 U/L)
 - el segundo caso se registró durante el tercer mes de tratamiento con 10 mg/día (valor máximo de CPK: 224 U/L)
 - ambos pacientes se retiraron del ensayo antes de su conclusión
- Ningún participante presentó elevación relevante de enzimas hepáticas durante el transcurso del estudio.
- Solo en 18 pacientes se pudo comparar la dosis de ciclosporina antes del inicio de cualquier tratamiento hipocolesterolémico, se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la necesidad de fármaco inmunosupresor, desde la dosis de 281 ± 67 mg/día antes del inicio, hasta la dosis de 239 ± 63 mg/día durante el estudio ($p=0.02$).

Keogh et al. (2000)²⁷ realizaron un estudio prospectivo, de etiqueta abierta, con asignación alternada como parte del protocolo de atención postrasplante de rutina, a fin de comparar la eficacia y seguridad del tratamiento de con pravastatina vs simvastatina en pacientes con trasplante de corazón, con 12 meses de seguimiento.

Medidas de resultados primarios:

- Frecuencia de miositis

Medidas de resultados secundarios:

- Incremento de creatina fosfoquinasa (CPK)
- Incremento de enzimas hepáticas

En relación a los resultados de seguridad, se observa:

- De 45 pacientes con simvastatina, 6 (13.3%) tenían evidencia de miositis: un aumento asintomático de la CPK en 2 (4.4%), mialgias en 3 (6.7%) y rabdomiólisis clínica en 1 (2.2%). Por el contrario, en el grupo de pravastatina, no se presentaron casos de miositis ($p = 0.032$).
- El aumento promedio de la CPK con simvastatina en pacientes con miositis fue de 1477 U/L; y en el paciente con rabdomiólisis, la CPK máxima de 22,640 U/L.
- De 42 pacientes con pravastatina, los dolores de cabeza en 3 (7.1%) fueron el único efecto adverso atribuido a la pravastatina.

²⁷ Keogh A, Macdonald P, Kaan A, Aboyoun C, Spratt P, Mundy J. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Jun;19(6):529-37. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00077-2. PMID: 10867332.



- De los 6 pacientes que sufrieron miositis o rabdomiólisis, 1 paciente asintomático reinició la simvastatina a una dosis más baja sin problemas, en 3 se suspendió las estatinas por completo, y en 2 pacientes se cambió simvastatina a pravastatina sin un aumento posterior de la CPK.
- Las elevaciones de la CPK y la miopatía no parecieron ser dependientes de la dosis; 5 pacientes experimentaron efectos adversos con la dosis de 20 mg de simvastatina y 1 paciente desarrolló efectos nocivos con la dosis de 10 mg de simvastatina. No se observaron rabdomiólisis, miositis ni elevaciones asintomáticas de CPK con pravastatina a ninguna dosis.

6.2 Estudios observacionales

Marzoa-Rivas et al. (2005)²⁸ realizaron un estudio observacional retrospectivo con el propósito de determinar la incidencia de efectos adversos de las estatinas en pacientes con trasplante de corazón en tratamiento hipolipemiante. Se recolectaron datos entre abril de 1991 y diciembre de 2003, se incluyó un total de 336 pacientes mayores de 16 años, con al menos 1 mes de tratamiento de estatinas.

Los resultados del estudio fueron:

- La edad promedio fue 53 años, el 16.4% fueron mujeres.
- Se inició tratamiento con pravastatina en 269 casos (80.1%), simvastatina en 65 (19.3%) y atorvastatina en 2 (0.6%).
- Se observaron posibles efectos adversos de las estatinas en 60 de los 336 pacientes tratados con estatinas, todos ellos varones. En 41 de los 60 casos (12.2% del total), la resolución de estos efectos llevó a atribuirlos al tratamiento con estatinas:
 - en 13 de estos 41 casos (3.87% del total), el efecto fue hepatotoxicidad
 - en 18 (5.36%) CK alta sin dolor muscular ni debilidad
 - en 5 (1.49%) rabdomiólisis
 - en 3 (0.89%) mialgia
 - en 2 (0.59%) otros efectos
- En 20 de los 41 pacientes con efectos adversos confirmados de la estatina, la estatina aparentemente responsable fue la pravastatina (7.43% de los pacientes tratados con pravastatina)
- La simvastatina fue aparentemente responsable de siete casos de efectos adversos (10.76% de los pacientes tratados con simvastatina), incluidos cuatro de los cinco casos de rabdomiólisis.
- El otro que desarrolló rabdomiólisis recibió inicialmente atorvastatina (1 de los 2 pacientes tratados con atorvastatina).

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁹

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.

²⁸ Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-García D, Muñiz-García J, Aldama-López G, Piñón-Esteban P, Campo-Pérez R, Castro-Beiras A. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):4071-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.163. PMID: 16386629.

²⁹ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>



6.4 VigiAccess³⁰

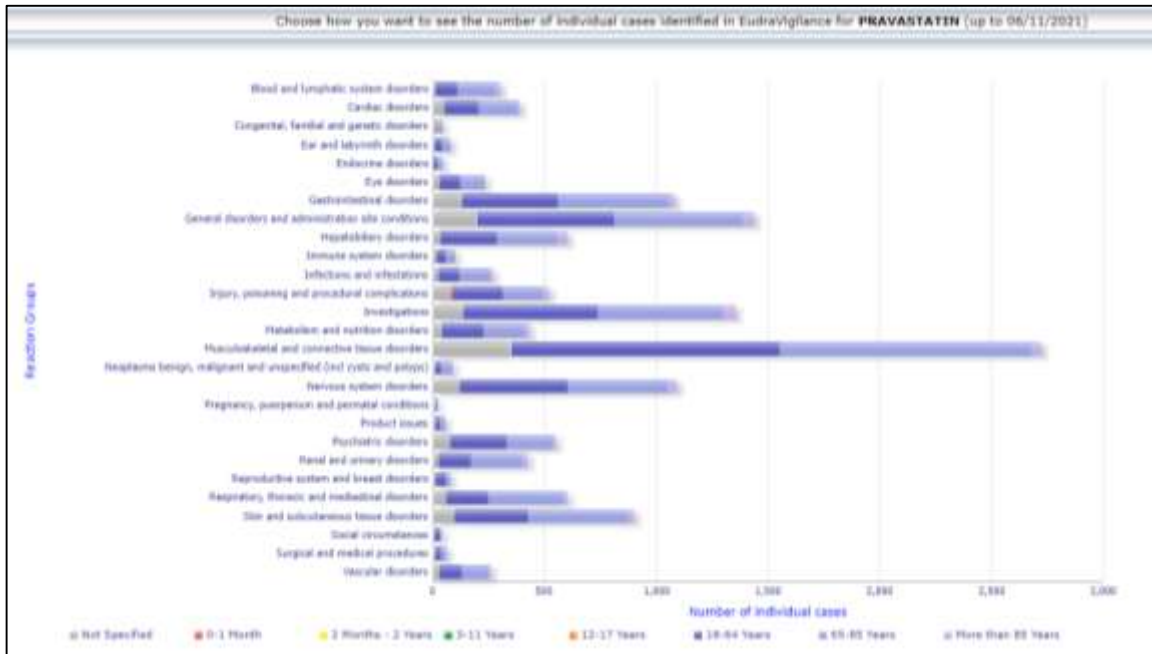
En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2021 se recuperaron un total de 21,147 registros que reportaron 35,319 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento pravastatina divididos de la siguiente forma:

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

³⁰ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Pravastatin. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

6.5 EudroVigilancia³¹

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:



7. 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 Cálctica) 20 mg	TB	15,204,224	6,600,888
010400118	Atorvastatina (Como Sal Cálctica) 40 mg	TB	3,471,661	1,712,469
010400070	Pravastatina 20 mg	TB	39,802	17,568

³¹ EMA. EudroVigilance. 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 SISMED³², 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.

DIRREG	DIREJA / DEPEJA / DRS	CCD	#PRES	CCD	PRODUCTO FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO	TPO	STOCK	CPMA	MED	PRECIO MED	INDICADOR	FECH
NORTE	PUJAS - SULLANA	0249	C.S. TAAWIRDO	02001	PRAVASTATINA 2000A 10 mg TABLETA	3	0	100.00	0.00	1/1.50	Desabastecido	31/10

8. 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

³² 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

9. RESUMEN

- El manejo del trasplante de órganos sólidos, que abarca el trasplante de riñón, hígado, corazón y, en menor medida, páncreas y pulmón, ha avanzado significativamente en los últimos 50 años. Con una mayor supervivencia, los resultados a largo plazo en los receptores de trasplante de órganos sólidos revelan que la enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de morbi-mortalidad en estos pacientes. Los factores de riesgo de ECV postrasplante son multifactoriales y consisten en afecciones preexistentes, vasculopatía postrasplante y agravamiento de los factores de riesgo de ECV secundarios a los medicamentos inmunosupresores. Los principales mecanismos causantes de alteración lipídica asociada al tratamiento inmunosupresor son el incremento de la resistencia a la insulina, la mayor producción y menor depuración de lipoproteínas, y las interacciones medicamentosas. Comparado con la población general, se ha informado que los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido tienen 3 veces mayor riesgo de ECV. Se ha observado que la dislipidemia ocurre en el 50% al 78% de los receptores de trasplante de riñón, el 60% al 81% de los receptores de corazón, y el 31% al 51% de los receptores de hígado.
- 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 pacientes con trasplante de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor, ni alguna otra indicación.
- En los sumarios y guías de práctica clínica se sugiere el uso de pravastatina como tratamiento para la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante de órganos sólidos que reciben tratamiento

inmunosupresor con ciclosporina debido al alto potencial de inhibición enzimática del CYP 3A4 y el subsecuente riesgo de toxicidad por estatinas que se metabolizan en el CYP 3A4 (atorvastatina, simvastatina). Así mismo, se recomienda optimizar el tratamiento inmunosupresor y realizar controles periódicos de los posibles efectos metabólicos secundarios.

- No se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis que comparen directa o indirectamente la eficacia ni seguridad de pravastatina vs atorvastatina o simvastatina en pacientes con trasplante de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor.
- Se encontraron 02 ensayos clínicos controlados; en el ECA de **Magnani y col. (2000)** se comparó la eficacia y seguridad de atorvastatina y pravastatina en 39 pacientes de trasplante de corazón luego de 4 meses de tratamiento, mediante un diseño de secuencia cruzada, resultando que atorvastatina indujo una mayor reducción de CT (33% vs 21%, $p < 0.001$), LDL-C (45% vs 30%, $p = 0.001$), y TG (24% vs 7.7%, $p < 0.001$) en comparación a pravastatina; no se midieron resultados primarios. No hubo diferencia en el perfil de seguridad, se presentaron 2 casos de incremento de CPK en ambos grupos, sin dependencia aparente de la dosis. No se consideró variables duras que midan el impacto clínico en los pacientes. En el estudio de **Keogh y col (2000)** se comparó la eficacia y seguridad de pravastatina y simvastatina en pacientes con trasplante de corazón, aunque no fueron significativamente diferentes, los pacientes tratados con pravastatina tuvieron una tasa de rechazo hemodinámico un 50% menor que los que recibieron simvastatina (12% vs 18%, $p > 0.05$); pravastatina se asoció con una supervivencia a 12 meses del 97.6% y simvastatina con 83.7% ($p = 0.078$). El 13.3% de pacientes con simvastatina presentó miositis, las elevaciones de la CPK y la miopatía no parecieron ser dependientes de la dosis, y 7.1% de pacientes con pravastatina solo presentó cefalea.
- 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.

10. CONCLUSIONES

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



ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados (posttransplant OR transplant) AND pravastatin AND (atorvastatin OR simvastatin) AND (Cholesterol OR Cardiovascular Disease OR Death OR Adverse event)	1 MA Mehra, 2004 2 ECA Magnani, 2000 Keogh, 2000
	Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 42 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 2</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 7</i>	
MEDLINE PUBMED	(posttransplant OR transplant) AND pravastatin AND (atorvastatin OR simvastatin) AND (safety OR adverse event)	1 Obs Marzoa-Rivas, 2005
	Posttransplant OR transplant, pravastatin, Resultados: 234 Guías de Práctica Clínica: 86 Revisiones sistemáticas: 12	2 GPC
UPTODATE	Transplant AND statins Resultados: 10 sumarios	03