

Estatinas: potencia, relación coste-efectividad. Estudio comparativo

Sr. Director: Los niveles elevados de colesterol sérico constituyen uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la arteriosclerosis y el incremento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares¹. Las lipoproteínas, en especial las lipoproteínas de baja densidad (LDL), han demostrado un importante papel como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En 1993, el *National Cholesterol Education Program* (NCEP II) señaló que existía una correlación positiva entre valores elevados de colesterol total y colesterol-LDL (c-LDL) y el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, y que al disminuir el nivel de éstos se reducía este riesgo.

Las terapias disponibles para disminuir las cifras de colesterol total y c-LDL son diversas, incluyendo entre otras cambios en la dieta, ejercicio físico y tratamientos farmacológicos, cada una de ellas con distintos niveles de efectividad y eficiencia^{2,3}. La evidencia científica disponible hasta el momento indica que los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), conocidos como estatinas, resultan un tratamiento seguro y eficaz de la hipercolesterolemia, tanto en la prevención primaria^{4,5} como en la secundaria⁶⁻⁸ de episodios cardiovasculares. Son los hipolipemiantes con mayor capacidad para descender el c-LDL y el colesterol sérico. También producen, aunque en menor grado, una elevación del colesterol lipoproteína de alta densidad (c-HDL)⁹ y reducen moderadamente la trigliceridemia, de modo proporcional a las cifras basales^{10,11}.

Actualmente hay seis estatinas comercializadas en España: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina (ésta última recientemente retirada). Difieren entre sí por su origen: unas se obtienen por fermentación (lovastatina, simvastatina y pravastatina), y las otras por síntesis; por su potencia, por su hidrofilia o lipofilia y finalmente por el grado de metabolización vía citocromo P450. En el momento actual, salvo las diferencias anteriormente reseñadas, no hay criterios que nos permitan responder si todas las estatinas son iguales o no¹².

Es por ello que se deberían valorar los resultados alcanzados a medio y largo plazo con los diferentes tratamientos en términos de reducción del riesgo de enfermedad, el número de episodios cardiovasculares, los costes que suponen el establecimiento de las terapias, así como los posibles beneficios obtenidos como consecuencia de la efectividad de la prevención primaria y secundaria en la reducción de la enfermedad. En este sentido, el análisis económico permite valorar este tipo de decisiones¹³.

Diferentes estudios muestran diferentes resultados para cada estatina, según la dosis utilizada, que en muchas ocasiones es muy superior a las dosis que habitualmente utilizamos en nuestro trabajo diario¹⁴. Nos planteamos el presente trabajo con un doble objetivo: comprobar la potencia de las diferentes estatinas a las dosis habitualmente utilizadas por nosotros y analizar su eficiencia (relación coste/eficacia). Así podríamos decidir si hay argumentos para elegir entre una u otra, máxime con la aparición de lovastatinas de menor precio.

Realizamos un estudio en el que se incluyó un total de 41 pacientes con hipercolesterolemia (65,8% varones) que a criterio de su médico precisaban tratamiento farmacológico con una estatina. Ésta se les facilitó de forma aleatoria doble-ciego; se formaron cinco grupos de siete pacientes y un último grupo de seis; cada uno de los grupos recibieron respectivamente: lovastatina 20 mg, simvastatina 10 mg, pravastatina 10 mg, fluvastatina 20 mg, atorvastatina 10 mg y cerivastatina 0,2 mg.

Se realizaron 3 controles: basal, a las 4 semanas y a las 12 semanas. Estos controles incluían peso, talla, tensión arterial (TA) y analítica (hemograma y velocidad de sedimentación globular [VSG], glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, colesterol, c-LDL, c-HDL, triglicéridos gammaoxalatotransaminasa [GOT], GPT, GGT y fosfatasa alcalina).

La relación coste/efectividad se calculó por el cociente entre el precio de venta de cada estatina y la reducción media de colesterol y c-LDL obtenida con cada una de ellas, así obtenemos cuanto cuesta reducir 1 mg de colesterol y 1 mg de c-LDL con cada fármaco estudiado.

Para el análisis estadístico hemos utilizado un fichero de datos de SPSS (versión 9.0 para Windows). En primer lugar hemos realizado un análisis descriptivo para aplicar posteriormente pruebas de normalidad de Shapiro-Wilks y análisis de la varianza de una vía. Dado que el interés primordial de nuestro trabajo se centra en estudiar si todos los fármacos empleados son iguales o no, se han formado las diferencias a las 4 y 12 semanas respecto a los valores basales, comparando dichas diferencias mediante los análisis de varianza correspondientes. Para los resultados significativos realizamos las comparaciones múltiples de Tukey y Bonferroni que nos indican qué tratamientos son iguales en su efecto y cuáles producen un efecto diferente al resto.

Los resultados obtenidos los agruparemos según el parámetro estudiado en cada caso:

Colesterol, la reducción obtenida varía desde el 15,9% al 33%, se redujo con lovastatina 20 mg un 31,7% y un 30,3% a las 4 y 12 semanas, respectivamente (reducción media $104,1 \pm 9,2$ y $99,8 \pm 6,8$ mg, respectivamente). Con simvastatina 10 mg la reducción fue del 32,7% y del 29% (reducción media $93,7 \pm 6$ y $83 \pm 11,8$ mg). Pravastatina 10 mg redujo el 24,2% y el 25,6% (reducción media 72,4

Tabla 1. Reducción media de colesterol/colecsterol LDL y precio por mg de reducción

	Reducción colesterol a las 4 semanas	Ptas.	Reducción colesterol a las 12 semanas	Ptas.	Reducción LDL a las 4 semanas	Ptas.	Reducción LDL a las 12 semanas	Ptas.
Lovastatina 20 mg*	104,1 ± 9,2	24,96	99,8 ± 6,8	78,10	73,7 ± 11,8	35,25	70,8 ± 15,6	110,10
Lovastatina 20 mg	104,1 ± 9,2	36,77	99,8 ± 6,8	115,1	73,7 ± 11,8	51,94	70,8 ± 15,6	166,91
Simvastatina 10 mg	93,7 ± 6	42,42	83 ± 11,8	143,67	81,3 ± 4,8	48,90	68,8 ± 10,6	173,33
Pravastatina 10 mg	72,4 ± 10,2	53	76,3 ± 12,3	150,90	61 ± 9,4	62,92	65 ± 9,6	177,14
Fluvastatina 20 mg	45 ± 12,5	60,87	47 ± 7,2	174,83	38,4 ± 13,7	71,33	33,7 ± 14,1	243,83
Atorvastatina 10 mg	100,8 ± 12,7	50,46	64 ± 22,1	238,45	65,3 ± 13,8	77,90	32,8 ± 24	465,27
Cerivastatina 0,2 mg	71 ± 11,7	71,62	81,1 ± 14,4	188,10	73,8 ± 7,4	68,90	78,3 ± 11,2	194,83

*Lovastatina de menor precio (envase 28 comprimidos = 2.598 ptas.)

± 10,2 y 76,3 ± 12,3 mg). Con atorvastatina 10 mg se consiguió una reducción del 33% y del 21% (reducción media 100,8 ± 12,7 y 64 ± 22,1 mg). Por último cerivastatina 0,2 mg redujo el colesterol en un 23,8% a las 4 semanas y en un 27,1% a las 12 semanas (reducción media 71 ± 11,7 y 8,11 ± 14,4 mg). Obtenemos significación estadística ($p < 0,01$) para lovastatina y simvastatina al compararlos con fluvastatina; asimismo al comparar el resultado de atorvastatina y fluvastatina en la 4.^a semana de tratamiento.

Colesterol LDL, las reducciones obtenidas oscilan del 19,4% al 42,2%, redujo con lovastatina 20 mg un 34% y un 32,6% a las 4 y 12 semanas, respectivamente (reducción media 73,7 ± 11,8 y 70,8 ± 15,6 mg respectivamente). Con simvastatina 10 mg la reducción fue del 42,2% y del 35,7% (reducción media 81,3 ± 4,8 y 68,8 ± 10,6 mg). Pravastatina 10 mg redujo el 31,2% y el 33,3% (reducción media 61 ± 9,4 y 65 ± 9,6 mg). La reducción con fluvastatina 20 mg fue del 22,1% y del 19,4% (reducción media 38,4 ± 13,7 y 33,7 ± 14,1 mg). Con atorvastatina 10 mg se consiguió una reducción del 34,5% y del 17,3% (reducción media 65,3 ± 13,8 y 32,8 ± 24 mg). Por último cerivastatina 0,2 mg redujo el c-LDL en un 34,1% a las 4 semanas y en un 36,2% a las 12 semanas (reducción media 73,8 ± 7,4 y 78,3 ± 11,2 mg). Obtenemos significación estadística ($p < 0,01$) para lovastatina, simvastatina y cerivastatina al compararlos con fluvastatina.

Triglicéridos, reducciones entre -2,9 y el 38,3%, con lovastatina 20 mg se obtuvo una reducción del 36,9% y del 38,3%, a las 4 y 12 semanas, respectivamente. Con simvastatina 10 mg la reducción fue del 30,5% y del 24,7%. Pravastatina 10 mg redujo el 23,3% y el 27,5%. La reducción con fluvastatina 20 mg fue del 32% y del 20,5%. Con atorvastatina 10 mg se consiguió una reducción del 27,4% y del 21,7%. Por último cerivastatina 10 mg se consiguió una reducción del 27,4% y del 21,7%. Por último cerivastatina 0,2 mg redujo los triglicéridos en un 22% a las 4 semanas, y produjo una elevación del 2,9% a las 12 semanas. Sólo encontramos significación estadística al comparar cerivastatina con lovastatina en la semana 12 de tratamiento ($p < 0,01$).

Por último las variaciones del c-HDL fueron poco significativas, oscilando entre una reducción media de -1,1 ± 1,9 mg (fluvastatina 20 mg) y un aumento medio de 4 ± 1,6 con atorvastatina 10 mg.

En la tabla 1 se reflejan las reducciones medias de colesterol y c-LDL señaladas anteriormente, y el coste por mg de éstas.

La potencia de las estatinas ha sido ampliamente señalada en diversos estudios¹⁵⁻²⁴, con resultados muy dispares, así para colesterol se señalan reducciones entre el 15% y el 30%, para c-LDL entre el 20% y el 60%, para triglicéridos entre el 10% y el 40% y el aumento de c-HDL se sitúa entre el 5% y el 15%²⁵. En la mayoría de estos trabajos las dosis utilizadas son muy superiores a las que habitualmente manejamos en nuestro medio, por ejemplo, para conseguir la reducción máxima de c-LDL (60%), se manejaron dosis de 80 mg/día de atorvastatina^{9,14}. Una extensa revisión de 1997, antes de la introducción de las dos últimas estatinas: atorvastatina y cerivastatina, señala que "todas las estatinas pueden reducir el c-LDL entre el 20% y el 35%; un porcentaje dado de reducción se obtiene con la misma dosis de lovastatina, pravastatina y fluvastatina, pero con aproximadamente la mitad de dosis de simvastatina"²⁶.

Nuestros resultados se encuentran dentro de estos márgenes, pero utilizando menores dosis. En base a estos resultados podemos señalar como las estatinas más potentes a lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina y pravastatina, siendo fluvastatina la que peor resultado nos ha dado. Este último dato concuerda con otras revisiones^{22,27}, en cambio difiere en cuanto a la atorvastatina, que es señalada como la más potente^{18,21,22,27}. En este punto hemos de destacar que nuestros resultados referentes a atorvastatina son, cuando menos, discutibles, pues en el resto de fármacos apenas hemos encontrado diferencias entre los datos de la 4.^a y la 12.^a semana, en cambio estas diferencias son más amplias en el caso de atorvastatina, produciéndose una menor reducción en el segundo control. No encontramos justificación para estas diferencias tan apreciables. Tan sólo podemos achacarlo a la pequeña muestra que hemos utilizado ($n = 7$), si observamos los valores de reducción media de colesterol y c-LDL obtenidos con atorvastatina 10 mg en la semana 12 (64 ± 22,1 y 32,8 ± 24) comprobamos que la desviación estándar (\pm DE) es muy alta, lo cual es indicativo de la variabilidad de los resultados, o dicho de otro modo, que pequeñas variaciones individuales afectan en gran medida al valor final. Aún así, nuestros datos hacen que la incluyamos dentro del grupo más potente, ya que la única significación

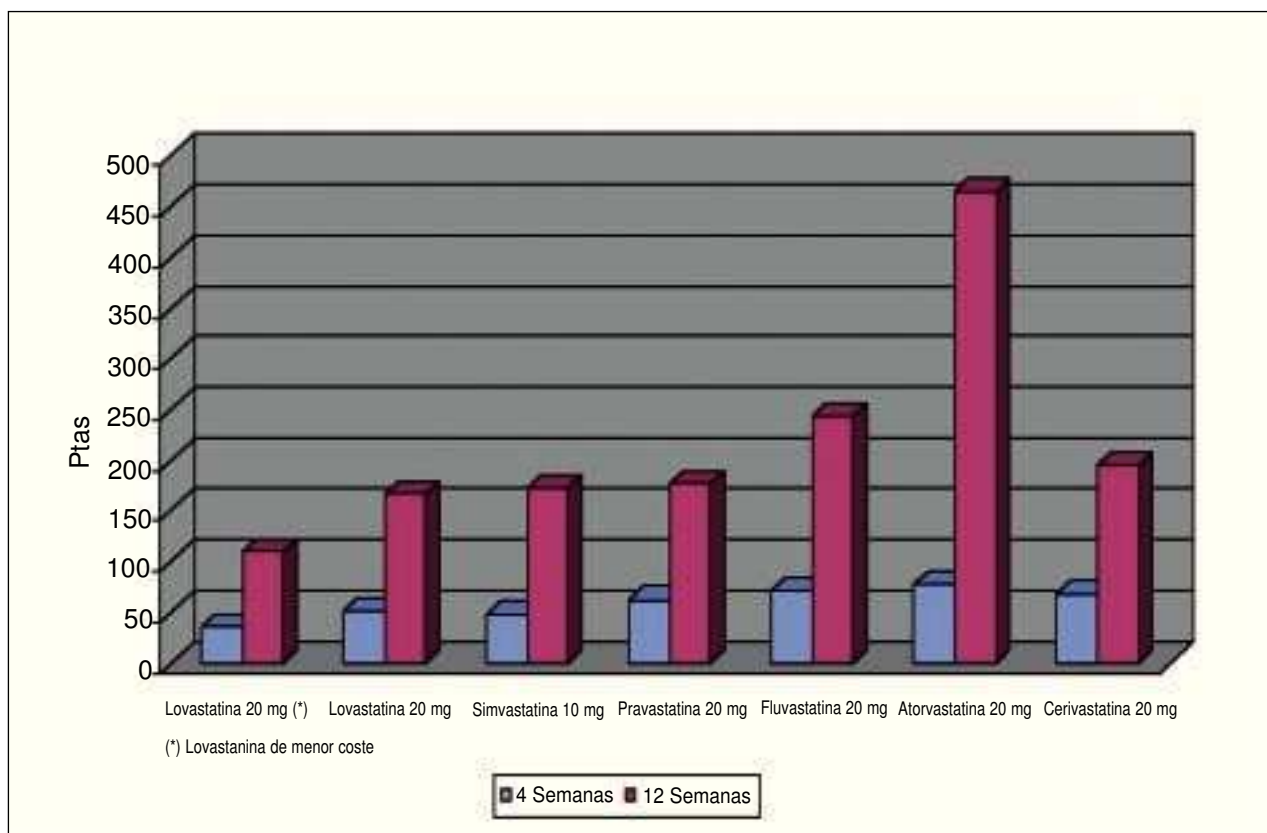


Figura 1. Coste por mg de reducción de colesterol LDL.

estadística la obtenemos al compararlas con fluvastatina.

Respecto a triglicéridos y c-HDL no hemos encontrado significación estadística, señalando tan sólo que la menor reducción de triglicéridos la obtuvimos con cerivastatina, y que el menor aumento de c-HDL lo obtuvimos con fluvastatina, datos poco clarificadores pero concordantes con otros previos¹⁴. Aunque, como ya señalamos, la indicación principal de las estatinas es reducir el colesterol y el c-LDL, también producen, en menor grado, una elevación del c-HDL⁹ y reducen moderadamente la trigliceridemia, de modo proporcional a las cifras basales^{10,11,15}.

Por otra parte, los estudios de coste-eficacia tratan de orientar la elección basándose en el diferente coste y potencia de las estatinas. Los resultados que proporcionan no son del todo coincidentes, ya que están en función del modelo matemático elegido para llevar a cabo el cálculo^{22,28}. Encontramos diversos parámetros que sirven como razón para valorar el coste-efectividad de las diferentes estatinas: costes de hospitalización evitados²⁵, coste para conseguir una reducción de c-LDL del 34%²⁹, coste por paciente que alcanza como objetivo un c-LDL < 130 mg/dl^{30,31}, o un c-LDL < 160 mg/dl³² y coste anual del tratamiento por porcentaje de disminución media de los niveles de c-LDL^{33,34}.

Nosotros intentamos introducir un valor más simple: coste por miligramo de colesterol o de c-LDL reducido, valor que es avalado por el documento de consenso: Control de la colesterolemia en España, 2000: "...El por-

centaje de reducción del colesterol total y del c-LDL es variable de unos pacientes a otros para las distintas estatinas, fibratos y resinas, por lo que los objetivos terapéuticos se pueden obtener con diferentes moléculas, dosis y coste económico. El coste por cada miligramo de colesterolemia reducido es un aspecto importante en el análisis del coste-efectividad del tratamiento y conviene considerarlo a la hora de seleccionar el fármaco"⁹.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1 y se reflejan en las figuras 1 y 2: según la reducción de lípidos plasmáticos obtenida a las dosis usadas consideramos como mejor opción coste-efectiva a lovastatina 20 mg (de menor precio) seguida de simvastatina 10 mg y pravastatina 10 mg. Cuando no consideramos la lovastatina de menor precio, las diferencias con simvastatina se reducen, aunque continúa siendo una muy buena opción.

Estos datos pueden parecer paradójicos ya que lovastatina fue la primera estatina comercializada, y la aparición de las nuevas estatinas iba orientada a conseguir una mayor potencia a un mejor coste. Así tenemos varios ejemplos que señalan una u otra estatina como la más coste-efectiva: atorvastatina^{29,31}, simvastatina³⁰, fluvastatina para reducciones del 25%-30% de c-LDL y simvastatina para mayores reducciones^{35,36}.

Al igual que nosotros lovastatina 20 mg es la mejor opción para otra serie de estudios, siempre que se considera la presentación de menor precio³². Otros resultados semejantes^{13,33,34} muestran, a nivel del estado español, que lo-

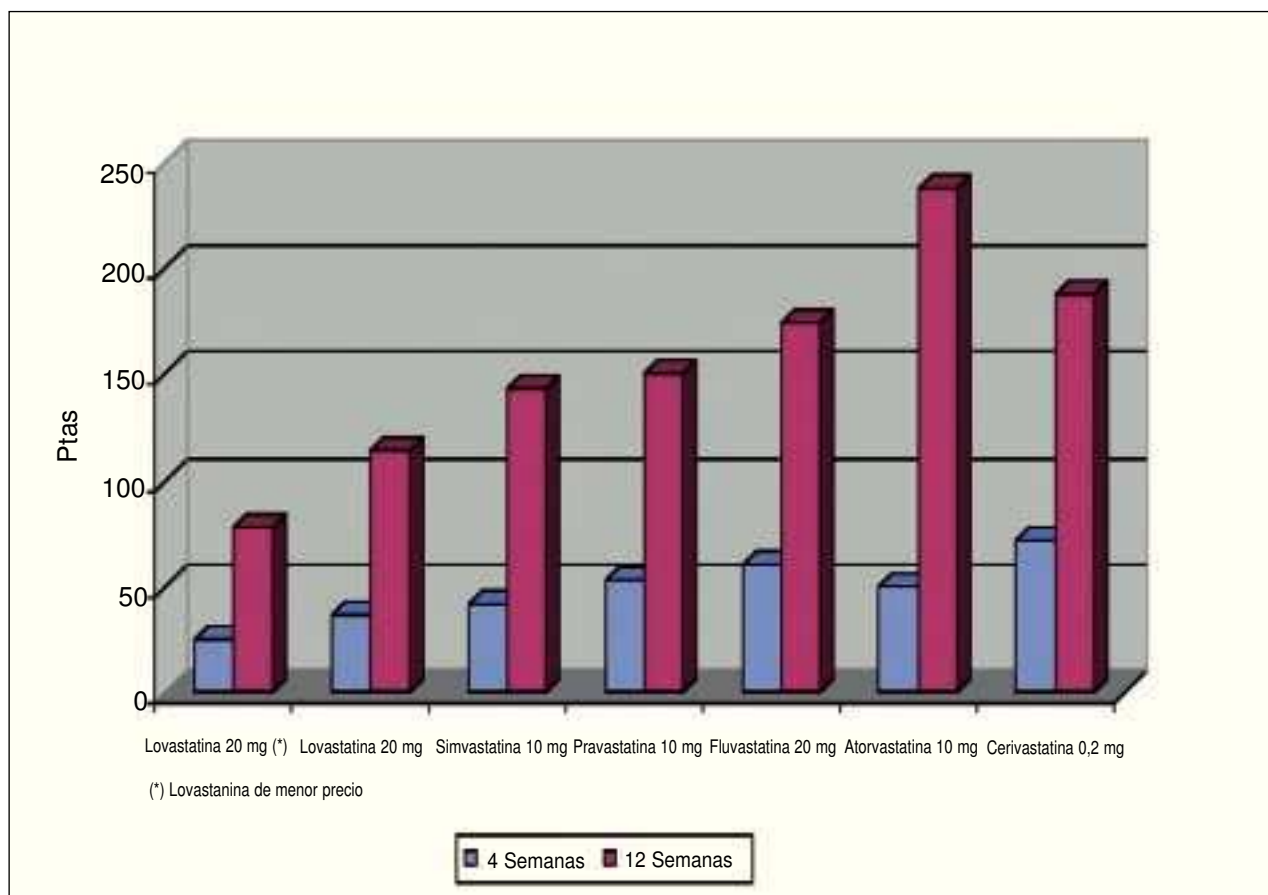


Figura 2. Coste por mg de reducción de colesterol.

vastatina 20 mg es el fármaco de elección, bajo un criterio de eficiencia, para el tratamiento de los pacientes que necesitan reducciones de la cifra de c-LDL inferiores al 25%. Este resultado es distinto al obtenido en estudios realizados en otros contextos, que establecían que la fluvastatina era la opción más eficiente para estos niveles de colesterol^{35,36}. Esto es debido al bajo precio de una de las presentaciones de la lovastatina en España. Para disminuciones superiores, simvastatina es el fármaco más eficiente³³⁻³⁶.

A partir de los apuntes metodológicos descritos anteriormente, pueden señalarse algunas limitaciones al estudio que hemos realizado. La primera de ellas es la escasa muestra estudiada, ya que como hemos comentado en referencia a la mayor o menor potencia de atorvastatina, ésta puede implicar que pequeñas variaciones individuales afecten de forma notoria al resultado final. La segunda hace referencia al uso del coste por miligramo de reducción de colesterol o c-LDL como medida de eficiencia⁹: el uso de una medida de resultado intermedio en lugar de una de resultado final, como pudiera ser el número de sucesos cardiovasculares o las muertes evitadas, está justificada ante la inexistencia de medidas de resultado final para todas las estatinas y dosis, aunque sí existe evidencia en prevención primaria y secundaria de alguna de ellas⁴⁻⁸. La tercera se refiere a los costes incluidos en el análisis. El hecho de incluir únicamente como costes directos los precios de ven-

ta de los fármacos puede justificarse en la asunción plausible de que no existen elementos de coste diferenciales entre las distintas estatinas, caso del número de visitas médicas, los costes derivados de los efectos secundarios o los ingresos hospitalarios debidos a los tratamientos farmacológicos, aunque éstas diferencias sí están presentes en alguno de los estudios revisados³¹.

En resumen, podemos concluir señalando que las estatinas son fármacos eficaces y bien tolerados. Y, según nuestros resultados, lovastatina 20 mg o simvastatina 10 mg pueden considerarse como la primera opción para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. Aunque nuevos estudios en esta línea con una muestra más amplia pueden ser positivos para clarificar otras opciones.

J.C. AGUIRRE RODRÍGUEZ^a,
R. GARCÍA-VALDECASAS GUZMÁN^a,
M.D. PELEGRINA CASTILLO^a, I. HERRERA LÓPEZ^b,
M.J. CLARES DELGADO^b y M.T. MIRANDA LEÓN^c

^aMédico EBAP del Centro de Salud de Armilla (Granada).

^bEnfermera EBAP del Centro de Salud de Armilla (Granada).

^cDepartamento Bioestadística, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Correspondencia: J.C. Aguirre Rodríguez.
Camino Viejo de Alhendin, 51
18100 Armilla (Granada)
Correo electrónico: jcaquirre30@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
2. Field K, Thorogood M, Silagy C, Normand C, O'Neill C, Muir J. Strategies for reducing risk factors in primary care: which is most cost effective? *BMJ* 1995;310:1109-12.
3. Van der Weijden T, Knottnerus JA, Ament AJHA, Stoffers HEJH, Grol RPTM. Economic evaluation of cholesterol-related interventions in general practice. An appraisal of the evidence. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:586-94.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Prevención primaria de los eventos coronarios agudos con lovastatina en varones y mujeres con concentraciones promedio de colesterol. Resultados del AFCAPS/TexCAPS. *Jama* 1998;7:305-14.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Ross Lorimer A, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
6. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
9. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maizquez Galán A, Casasnovas Lenguas JA, et al. Control de la hipercolesterolemia en España, 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular. *Revista Clínica Española* 2000;200(9):494-515.
10. Ros Rahola E. Las estatinas (I). *7 Días Médicos* 2000;460:111-5.
11. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66-9.
12. Taboada M, Román León MT. Tratamiento farmacológico de las dislipemias. En: *Hiperlipidemias. Manual de tratamiento*. Ed. Entheos. Madrid 2000:26-43.
13. Jovell AJ, García-Altés A. ¿Qué estatina es más eficiente? Conceptos y Aplicaciones en evaluación económica. *Atención Primaria* 2000;26(5):333-8.
14. Knopp RH. Tratamiento farmacológico de las hiperlipemias. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(7).
15. Stein EA. Cerivastatina en la hiperlipidemia primaria: análisis multicéntrico de eficacia y seguridad. *Am J Cardiol* 1998;82:40-6.
16. Schuster H, Berger J, Luft F. Randomised, double-blind, parallel-group trial of atorvastatin and fluvastatin on plasma-lipide levels in patients with untreated hyperlipidaemia. *Br J Cardiol* 1998;5(11):1-6.
17. Bradford RH. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;151:43-9.
18. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
19. Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Reducción del colesterol con estatinas, riesgo de accidentes cerebrovasculares y mortalidad total. Revisión de estudios aleatorios. *JAMA* (ed. esp.) 1998;7(2):55-65.
20. Beil S. Fluvastatin lipid-lowering effect in routine practice conditions (FLIRT). Results of a drug surveillance study. *Clin Drug Invest* 1997;14(2):46-153.
21. Hunninghake D, Insull W, Knopp R, Davidson M, Lohrbauer L, Jones P, et al. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin versus cerivastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999;144(1):1-221.
22. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, Henley RW, Guthrie R, Campbell CF, et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National cholesterol education program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *JACC* 1998;32(3):665-72.
23. Jones P, Farmer JA, Cressman MD, McKenney JM, Wright JT, Proctor JD, et al. Pravastatina una vez al día en pacientes con hipercolesterolemia primaria: estudio dosis-respuesta. *Clin Cardiol* 1991;14:146-51.
24. Krone W, Schmage N, Breuer HW. Comparison of long-term efficacy and safety of cerivastatin versus pravastatin in primary hypercholesterolaemia. *Journal of Clinical Research* 1999;2:141-53.
25. Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JF. Tratamiento de la dislipemia en adultos. En: *Cardiovascular Medicine (American Family Physician)* Ed. Medical Trends SL, Barcelona 2000:1-27.
26. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacocinet* 1997;32(5):403-25.
27. Casajuana J, Ciurana R, Lago F, Maiques A, Mundet X, Vilaseca J. Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia. En: *Hipercolesterolemia: Protocolo de Actuación*. Ed. Doyma, Barcelona 2000:26-8.
28. Farmer JA. Economic implications of lipid-lowering trial: current considerations on selectins a statin. *Am J Cardiol* 1998;82:26-31.
29. Clifford W. The rule of five and the rule of seven in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;80:106-7.
30. Badia X, Russo P, Attanasio E. Análisis económico comparativo de simvastatina y atorvastatina: resultados del estudio de coste-eficacia con marcadores sustitutivos (Estudio SmaC). *Clinical Therapeutics* 1999;21(10):1788-96.
31. Tarraga PJ, Celada A, Cerdán M, Solera J, Ocaña JM, de Miguel J. Análisis coste-efectividad de atorvastatina frente a simvastatina como tratamiento hipolipemiente en pacientes hipercolesterolémicos en atención primaria.
32. Libro Blanco: Modelo de coste/eficacia en el tratamiento de las hiperlipemias con estatinas. Gabinete de estudios sociológicos Bernar Krief. Ed. MILO, Madrid 1998.
33. Kong SX, Crawford SY, Gandhi SK, Seeger JD, Schumock GT, Lam NP, et al. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia: a metaanalysis of clinical trials. *Clin Ther* 1997;19:778-97.
34. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD, Aymerich M, Serra-Prat M. Metodología de diseño y elaboración de guías de práctica clínica en atención primaria. *Aten Primaria* 1997;20:259-66.
35. Spearman MER, Summers K, Moore V, Jacqmin R, Smith G, Groschen S. Cost-effectiveness of initial therapy with 3-hidroxy-3-metilglutaryl coenzyme A reductase inhibitors to treat hypercholesterolemia in a primary care setting of a managed care organization. *Clin Ther* 1997;19:582-602.
36. Cobos A, Muñoz S, Bigorra J. El consumo de estatinas en las comunidades autónomas de España: oportunidad para el ahorro. *Atención Primaria* 1999;24(4):188-93.