

UNIVERSIDAD DE LEÓN
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

TESIS DOCTORAL



**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR,
CONTROL DE LA DISLIPEMIA Y USO DE
HIPOLIPEMIANTE EN EL ÁREA SANITARIA II DE
ASTURIAS**

Miguel Al Kassam Martínez

León, España 2014

UNIVERSIDAD DE LEÓN
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

TESIS DOCTORAL



**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR,
CONTROL DE LA DISLIPEMIA Y USO DE
HIPOLIPEMIANTES EN EL ÁREA SANITARIA II DE
ASTURIAS**

D. Miguel Al Kassam Martínez

Directores: Dr. Juan José García Vieitez
Dr. Julián José Susperregui Lesaca
Dra. Matilde Sierra Vega

León, España 2014

A mis padres

"El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad" (V́ctor Hugo)

Durante estos años son muchas las personas que han participado en este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado de forma desinteresada:

Al Dr. Juan José García Vieitez, director de esta tesis, por abrirme las puertas de su departamento, por la confianza que depositó en mí para llevar a cabo este estudio, y por su disponibilidad y consejos durante la elaboración de este trabajo. Agradezco también al Dr. Julián José Susperregui Lesaca, codirector del estudio, por compartir sus conocimientos y su colaboración en el análisis estadístico de esta tesis, y a la Dra. Matilde Sierra Vega, codirectora, por sus apreciaciones y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación.

Me gustaría dar las gracias de una manera muy especial al Dr. Guillermo Agramunt del Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Carmen y Severo Ochoa de Asturias, por su inestimable ayuda en la obtención de los datos analíticos de este trabajo.

Expresar mi agradecimiento a Julia Verano y María Josefa Fernández del Servicio de Documentación Clínica del Hospital Carmen y Severo Ochoa de Asturias por haberme proporcionado la relación de historias clínicas necesarias para la realización de este estudio.

A mis compañeros, los doctores Marcos Carreño y Francisco Taboada, gracias por vuestro apoyo y por hacer que estos últimos meses hayan sido mucho más llevaderos.

A mis amigos, que han sabido disculpar mi ausencia.

A mis padres, por sus enseñanzas, su apoyo y su dedicación. A mi hermano Daniel, por estar siempre ahí y por ser todo un modelo a seguir.

A Paula, por estar siempre a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar.

A todos mi más sincero agradecimiento.

	Pág.
Introducción	1
1. Importancia de la Enfermedad Cardiovascular. Prevalencia.....	3
2. Aterosclerosis	6
2.1 Concepto	6
2.2 Teoría lipídica de la aterosclerosis	6
2.3 Etiopatogenia de la placa de ateroma	7
2.4 Clasificación de las lesiones ateroscleróticas	9
3. Riesgo cardiovascular.....	10
4. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica.	11
4.1 Factores de riesgo no modificables.	11
4.1.1 Edad y sexo	11
4.1.2 Antecedentes familiares.	12
4.2 Factores de riesgo modificables	12
4.2.1 Hiperlipemia.....	12
4.2.1.1 Colesterol total y colesterol LDL	12
4.2.1.2 Colesterol HDL	16
4.2.1.3 Hipertrigliceridemia	17
4.2.2 Diabetes Mellitus.....	17
4.2.3 Hipertensión arterial	18
4.2.4 Tabaquismo.	19
4.2.5 Obesidad.....	21
5. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular	21
5.1 Factores de riesgo no modificables	22
5.1.1 Edad y sexo	22
5.1.2 Antecedentes familiares	22
5.2 Factores de riesgo modificables	22
5.2.1 Hipertensión arterial	22
5.2.2 Diabetes Mellitus.....	23
5.2.3 Dislipemia	23
5.2.3 Tabaquismo	24
5.2.4 Obesidad.....	24
6. Control de la dislipemia y tratamiento hipolipemiante	24
7. Estudios de utilización de medicamentos.....	26
7.1 Evolución y clasificación	26
7.2 Unidades de medida e indicadores de los estudios de utilización de medicamentos. ...	29
7.2.1 Unidades de medida	29

7.2.1.1 Cuantificación del consumo en valor económico	29
7.2.1.2 Cuantificación del consumo en unidades vendidas.....	29
7.2.1.3 Dosis Diaria Definida.....	30
7.2.1.4 Coste Tratamiento Día	33
7.2.2 Indicadores de medida de la calidad de la prescripción	33
7.2.2.1 Indicador de prescripción de genéricos en adultos.....	34
7.2.2.2 Indicador de prescripción de simvastatina	35
8. Clasificación de medicamentos	36
8.1 Clasificación anatómica-terapéutica de la EPhMRA	36
8.2 Clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC).....	37
Justificación y objetivos	39
Material y métodos	43
<u>Factores de riesgo cardiovascular y control de la dislipemia</u>	<u>45</u>
1. Material utilizado.....	45
1.1 Fuentes de información	45
1.1.1 Aplicación para la gestión de la Historia Clínica Electrónica en Atención Especializada Selene	45
1.1.2 Aplicación para la gestión de la Historia Clínica Electrónica en Atención Primaria OMIAP	45
1.2.3 Aplicación ModuLab.....	45
1.2 Material informático	45
1.2.1 Equipo	45
1.2.2 Programas.....	46
2. Método Clínico	46
3. Método Analítico.....	47
4. Método Estadístico	47
<u>Utilización de hipolipemiantes</u>	<u>47</u>
1. Material utilizado.....	47
1.1 Fuentes de información	47
1.1.1 Base de datos de la Consejería de Sanidad de Asturias.....	48
1.1.2 Documentos del Instituto Nacional de Estadística	48
1.2 Clasificación de los datos recogidos	48
1.2.1 Sistema ATC/DDD	48
1.2.2 Asignación de DDD	49
1.2.3 Asociaciones a dosis fijas.....	50
2. Análisis cuantitativo	51
2.1 Número de envases.....	51
2.2 PVPiva.....	52
2.3 Dosis por habitante día (DHD).....	52
2.4 Coste tratamiento día (CTD)	52
2.5 Población	53

3. Análisis cualitativo	53
3.1 Indicador específico de calidad en la prescripción de hipolipemiantes	54
3.2 Indicador de prescripción de genéricos en adultos.....	54
4. Análisis estadístico de los datos	54
Resultados y discusión.....	57
<u>Factores de riesgo cardiovascular y control de la dislipemia.....</u>	<u>59</u>
1. Factores de riesgo cardiovascular.....	59
1.1 Prevalencia de los factores de riesgo y valores de lípidos y presión arterial en la población estudiada total.....	59
1.2 Prevalencia y análisis comparativo de los factores de riesgo cardiovascular y de los valores de lípidos y de presión arterial según el diagnóstico clínico.....	62
2. Control de la dislipemia.....	66
2.1 Cardiopatía isquémica (IAM).....	67
2.1.1 Control del colesterol plasmático total.....	68
2.1.2 Control de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)	71
2.2 Enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico aterotrombótico).....	72
2.2.1 Control del colesterol plasmático total.....	73
2.2.2 Control de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)	76
2.3 Eficacia y coste-efectividad de las estatinas en el control de la dislipemia	78
2.3.1 Eficacia de la simvastatina y atorvastatina en el control del CT.....	79
2.3.2 Eficacia de la simvastatina y atorvastatina en el control del cLDL	80
2.3.3 Coste-efectividad de las estatinas en el control de la dislipemia	82
<u>Utilización de hipolipemiantes</u>	<u>83</u>
1. Análisis del consumo del subgrupo terapéutico C10	83
2. Análisis del consumo de los subgrupos químico-terapéuticos del subgrupo terapéutico C1083	
2.1 Consumo en envases.....	83
2.2 Consumo en PVP _{IVA}	86
2.3 Consumo en DHD	89
2.4 Consumo en CTD.....	92
3. Análisis del consumo de los principios activos del subgrupo terapéutico C10.....	95
3.1 C10AA- Inhibidores de la HMG COA reductasa (estatinas).....	95
3.1.1 Consumo y evolución.....	96
3.1.1.1 Consumo en envases	96
3.1.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	98
3.1.1.3 Consumo en DHD.....	100
3.1.1.4 Consumo en CTD.....	105
3.1.2 Comparación del consumo de estatinas	109
3.1.3 Valoración cualitativa del consumo	114
3.1.3.1 Indicador específico de calidad de prescripción de hipolipemiantes.....	114
3.1.3.2 Indicador de prescripción de genéricos en adultos	115

3.1.4 Consideraciones más importantes del consumo.....	116
3.2 C10AB-Fibratos.	117
3.2.1 Consumo y evolución.....	117
3.2.1.1 Consumo en envases	117
3.2.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	119
3.2.1.3 Consumo en DHD.....	120
3.2.1.4 Consumo en CTD.....	122
3.2.2 Comparación del consumo de fibratos.....	124
3.2.3 Valoración cualitativa del consumo	126
3.2.3.1 Indicador de prescripción de genéricos en adultos	126
3.2.4 Consideraciones más importantes del consumo.....	127
3.3 C10AC-Secuestrantes de sales biliares.	128
3.3.1 Consumo y evolución.....	128
3.3.1.1 Consumo en envases	128
3.3.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	129
3.3.1.3 Consumo en DHD.....	131
3.3.1.4 Consumo en CTD.....	133
3.3.2 Comparación del consumo de los secuestrantes de sales biliares	135
3.3.3 Valoración cualitativa del consumo	137
3.3.4 Consideraciones más importantes del consumo	137
3.4 C10AD-Ácido nicotínico y derivados.	138
3.4.1 Consumo y evolución.....	138
3.4.1.1 Consumo en envases	138
3.4.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	139
3.4.1.3 Consumo en DHD.....	140
3.4.1.4 Consumo en CTD.....	142
3.4.2 Comparación del consumo del ácido nicotínico y derivados.....	143
3.4.3 Valoración cualitativa del consumo	144
3.4.4 Consideraciones más importantes del consumo.....	144
3.5 C10AX- otros agentes modificadores de los lípidos.	145
3.5.1 Consumo y evolución.....	146
3.5.1.1 Consumo en envases	146
3.5.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	148
3.5.1.3 Consumo en DHD.....	149
3.5.1.4 Consumo en CTD.....	151
3.5.2 Comparación del consumo de otros agentes modificadores de los lípidos.....	153
3.5.3 Valoración cualitativa del consumo	155
3.5.4 Consideraciones más importantes del consumo.....	156
3.6 C10BA- Inhibidores de la HMG COA reductasa con otros modificadores de lípidos.....	156
3.6.1 Consumo y evolución.....	156
3.6.1.1 Consumo en envases	156
3.6.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	156
3.6.1.3 Consumo en DHD.....	156
3.6.1.4 Consumo en CTD.....	157

3.6.2 Valoración cualitativa del consumo	157
3.7 C10BX- Inhibidores de la HMG COA reductasa, otras combinaciones.....	157
3.7.1 Consumo y evolución.....	157
3.7.1.1 Consumo en envases	157
3.7.1.2 Consumo en PVP _{IVA}	158
3.7.1.3 Consumo en DHD.....	159
3.7.1.4 Consumo en CTD.....	161
3.7.2 Comparación del consumo de Inhibidores de la HMG COA reductasa, otras combinaciones.....	162
3.7.3 Valoración cualitativa del consumo	162
3.7.4 Consideraciones más importantes del consumo.....	163
Conclusiones.....	165
Limitaciones del estudio.....	169
Bibliografía.....	173
Anexos.....	195

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular
AIT: accidente isquémico transitorio
ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II
ATC: Anatómico-Terapéutico-Químico
ATPIII: Panel para el Tratamiento de Adultos III
CDDD: coste por dosis diaria definida
CTD: coste tratamiento día
CYP450: citocromo P450
cHDL: colesterol HDL
CI: cardiopatía isquémica
cLDL: colesterol LDL
CT: colesterol total
cCT: concentración colesterol total
DDA: dosis diaria de asociación
DDD: dosis diaria definida
DHD: dosis habitante día
DM: diabetes mellitus
EC: enfermedad coronaria
ECM: eventos coronarios mayores
ECV: enfermedad cardiovascular
EFG: especialidad farmacéutica genérica
EphMRA: *European Pharmaceutical Market Research Association*
EUM: estudios de utilización de medicamentos
FR: factores de riesgo
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
HbA1C: glucohemoglobina A1C
HDL: lipoproteína de alta densidad
Hg: mercurio
HMG-CoA: hidroximetil-glutaril-coenzima A
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio
IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina
IMC: índice de masa corporal
INE: Instituto Nacional de Estadística
LDL: lipoproteína de baja densidad
NCEP: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol
PA: presión arterial
PC: perímetro cintura
OMS: Organización Mundial de la Salud
RCV: riesgo cardiovascular
SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*
TG: triglicéridos
UDO: unidad de dosificación oral

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Dosis Diarias Definidas (DDD) y Unidades de Dosificación Oral (UDO) de los principios activos y asociaciones incluidos en el subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) clasificados por subgrupos químico-terapéuticos.....	51
Tabla 2. IPC acumulados anuales en el período estudiado.....	52
Tabla 3. Población española en el período estudiado.....	53
Tabla 4. Prevalencia de los factores de riesgo en el total de la población estudiada (n = 464)...	59
Tabla 5. Distribución de los datos referentes a la variable “edad” en la población estudiada según sexo.	60
Tabla 6. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según sexo.....	61
Tabla 7. Distribución de las variables en la población estudiada según sexo.	61
Tabla 8. Valores de lípidos y PAS, al ingreso hospitalario en la población estudiada (n = 464) y según sexo.	61
Tabla 9. Datos de prevalencia de dislipemia (según los datos analíticos registrados) en la población estudiada y según sexo.....	62
Tabla 10. Distribución de los datos referentes a la variable “edad” en la población estudiada según el diagnóstico.	62
Tabla 11. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según el diagnóstico.....	62
Tabla 12. Distribución de las variables en la población estudiada según diagnóstico.	63
Tabla 13. Valores de lípidos y PAS según el diagnóstico.	63
Tabla 14. Datos de prevalencia de dislipemia (según los datos analíticos registrados) en la población estudiada y según diagnóstico.	64
Tabla 15. Tratamiento dietético y farmacológico al alta de pacientes con IAM.....	69
Tabla 16. Número y porcentaje de pacientes con IAM que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico.	70
Tabla 17. Tratamiento específico y número de pacientes con IAM que alcanzaron el objetivo cLDL < 100 mg/dl al año del ingreso.....	71
Tabla 18. Tratamiento dietético y farmacológico al alta de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico.....	74
Tabla 19. Tratamiento específico y número de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico que alcanzaron el objetivo cCT < 175 mg/dl al año del ingreso.	74
Tabla 20. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cCT < 175 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.....	75
Tabla 21. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cCT < 155 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.....	75
Tabla 22. Tratamiento específico y número de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico que alcanzaron el objetivo cLDL < 100 mg/dl al año del ingreso.....	76
Tabla 23. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cLDL < 100 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.....	77

Tabla 24. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cCT < 155 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.....	77
Tabla 25. Tratamiento dietético y farmacológico pautado al alta en pacientes con IAM e ictus isquémico aterotrombótico.....	78
Tabla 26. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	79
Tabla 27. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	79
Tabla 28. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	79
Tabla 29. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	80
Tabla 30. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	80
Tabla 31. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	81
Tabla 32. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	81
Tabla 33. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.....	81
Tabla 34. Evolución del consumo de medicamentos incluidos en el subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) expresado en número de envases, PVP _{iva} , DHD y CTD.....	83
Tabla 35. Incrementos totales (%) de consumo de los subgrupos químico-terapéuticos C10AA, C10AB, C10AC, C10AX, C10BA y del subgrupo terapéutico C10, entre los años 2006 y 2011 y del subgrupo C10AD y C10BX entre los años 2009 y 2011.....	83
Tabla 36. Evolución del consumo en nº de envases de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.....	85
Tabla 37. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador número de envases.....	86
Tabla 38. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo terapéutico C10.....	86
Tabla 39. Evolución del consumo en PVP _{iva} de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.....	87
Tabla 40. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador PVP _{iva}	88
Tabla 41. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVP _{iva} del subgrupo terapéutico C10.....	88

Tabla 42. Evolución del consumo en DHD de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.	90
Tabla 43. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador DHD.	91
Tabla 44. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo terapéutico C10.	91
Tabla 45. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 y 2009 para el periodo 2006-2011.....	92
Tabla 46. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 y 2009 para el periodo 2006-2011 del subgrupo terapéutico C10.	92
Tabla 47. Resultados de la regresión lineal múltiple para el indicador DHD del subgrupo terapéutico C10.	92
Tabla 48. Evolución del consumo en CTD de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.	93
Tabla 49. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador CTD.	94
Tabla 50. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo terapéutico C10.	94
Tabla 51. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).....	96
Tabla 52. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador número de envases	98
Tabla 53. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).	98
Tabla 54. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo terapéutico C10AA (estatinas), del indicador PVPiva.	99
Tabla 55. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).....	100
Tabla 56. Incrementos del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) con y sin las modificadas en las DDD del año 2009.....	102
Tabla 57. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador DHD.	102
Tabla 58. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).....	102
Tabla 59. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) y de los principios activos incluidos en dicho subgrupo, del indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 para el periodo 2006-2011.....	103

Tabla 60. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 para el periodo 2006-2011 del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).....	103
Tabla 61. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador DHD.	103
Tabla 62. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2009 para el periodo 2006-2011.....	104
Tabla 63. Resultados de la regresión lineal múltiple para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).	104
Tabla 64. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador CTD.....	106
Tabla 65. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).....	107
Tabla 66. Comparación de indicadores de consumo de la simvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	110
Tabla 67. Comparación de indicadores de consumo de la atorvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	110
Tabla 68. Comparación de indicadores de consumo de la pravastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	111
Tabla 69. Comparación de indicadores de consumo de la fluvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	112
Tabla 70. Comparación de indicadores de consumo de la lovastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	113
Tabla 71. Comparación de indicadores de consumo de la rosuvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	114
Tabla 72. Comparación de indicadores de consumo de la pitavastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	114
Tabla 73. Evolución del porcentaje de simvastatina con respecto al total de estatinas.....	115
Tabla 74. Evolución del porcentaje de EFG de simvastatina.....	115
Tabla 75. Evolución del porcentaje de EFG de lovastatina.....	115
Tabla 76. Evolución del porcentaje de EFG de pravastatina.....	115
Tabla 77. Evolución del porcentaje de EFG de atorvastatina.....	116
Tabla 78. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico terapéutico C10AB (fibratos).	117
Tabla 79. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador número de envases.....	118
Tabla 80. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).....	119
Tabla 81. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador PVPiva.	120

Tabla 82. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).	120
Tabla 83. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador DHD.	122
Tabla 84. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).	122
Tabla 85. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador CTD.	123
Tabla 86. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).	124
Tabla 87. Comparación de indicadores de consumo del bezafibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	125
Tabla 88. Comparación de indicadores de consumo del principio activo gemfibrozilo.	125
Tabla 89. Comparación de indicadores de consumo del gemfibrozilo en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	125
Tabla 90. Comparación de indicadores de consumo del fenofibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	126
Tabla 91. Evolución del porcentaje de EFG de gemfibrozilo.	127
Tabla 92. Evolución del porcentaje de EFG de fenofibrato.	127
Tabla 93. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).	128
Tabla 94. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), del indicador número de envases.	129
Tabla 95. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).	129
Tabla 96. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), del indicador PVPiva.	130
Tabla 97. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).	131
Tabla 98. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), del indicador DHD.	133
Tabla 99. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).	133
Tabla 100. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas), del indicador CTD.	134
Tabla 101. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).	135
Tabla 102. Comparación de indicadores de consumo de la colestiramina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	136

Tabla 103. Comparación de indicadores de consumo del colestipol en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	136
Tabla 104. Comparación de indicadores de consumo del colextran en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	137
Tabla 105. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10AD.	138
Tabla 106. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación ácido nicotínico + laropirant incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant), del indicador número de envases.	139
Tabla 107. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant).	139
Tabla 108. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant), del indicador PVPiva.	140
Tabla 109. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant)-	140
Tabla 110. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación ácido nicotínico + laropirant incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AD, del indicador número DHD.	141
Tabla 111. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant).	141
Tabla 112. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant), del indicador CTD.	142
Tabla 113. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant).	143
Tabla 114. Evolución del consumo del ácido nicotínico + laropirant en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	144
Tabla 115. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéuticos C10AX.....	146
Tabla 116. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), del indicador número de envases.	147
Tabla 117. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).	148
Tabla 118. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo terapéutico C10AX (otros), del indicador PVPiva.	149
Tabla 119. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).	149
Tabla 120. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), del indicador DHD.	151
Tabla 121. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).	151

Tabla 122. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), del indicador CTD.	152
Tabla 123. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).	153
Tabla 124. Evolución del consumo de los triglicéridos omega-3 en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	154
Tabla 125. Evolución del consumo del ezetimibe en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	155
Tabla 126. Evolución del consumo de la sulodexida en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	155
Tabla 127. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10BX.	157
Tabla 128. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino), del indicador número de envases.	158
Tabla 129. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).	158
Tabla 130. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino), del indicador PVPiva.	159
Tabla 131. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).	159
Tabla 132. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido atorvastatina + amlodipino), del indicador DHD.	160
Tabla 133. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).	160
Tabla 134. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (atorvastatina + amlodipino), del indicador CTD.	161
Tabla 135. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).	161
Tabla 136. Evolución del consumo de la atorvastatina + amlodipino en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).	162

ÍNDICE DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1. Índice de mortalidad por enfermedades cerebrovascular y cardiovascular y por cardiopatía isquémica en Europa para varones; año 2000.....	3
Figura 2. Índice de mortalidad por enfermedades cerebrovascular y cardiovascular y cardiopatía isquémica en Europa para mujeres; año 2000.	4
Figura 3. Evolución de la mortalidad por ECV en España.....	4
Figura 4. Evolución de la morbilidad por ECV en España	5
Figura 5. Progresión de la aterosclerosis de Kumar V, Abul K, Nelson F & Aster J (2009).....	8
Figura 6. Recomendaciones del 2008 de la guía europea de prevención cardiovascular en relación a la dislipemia	16
Figura 7. Porcentaje de pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular (DM –diabetes mellitus, HTA – hipertensión arterial, Dislip –dislipemia).	59
Figura 8. Porcentaje de pacientes con uno o más de un factor de riesgo cardiovascular (FRCV).	60
Figura 9. Evolución del consumo en nº de envases por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos de los subgrupos C10 (hipolipemiantes) y C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha	84
Figura 10. Evolución del consumo en PVP _{IVA} por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos de los subgrupos C10 (hipolipemiantes) y C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.....	87
Figura 11. Evolución del consumo en DHD por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos de los subgrupos C10 (hipolipemiantes) y C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.....	90
Figura 12. Evolución del consumo en DHD, del 2006 al 2011, del subgrupo C10AA (estatinas) con valores de DHD recalculados utilizando las DDD del año 2006 y del 2009.....	92
Figura 13 evolución del consumo en CTD por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos del subgrupo C10 (hipolipemiantes) se corresponden con el eje de la derecha.	93
Figura 14. Porcentaje de descenso de c-LDL para cada dosis de estatina.....	96
Figura 15 Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas). Los datos del subgrupo C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.	97
Figura 16. Evolución del consumo en PVP _{IVA} de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA.....	99
Figura 17. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA.....	101
Figura 18. Evolución del consumo del indicador DHD de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) utilizando valores de DHD recalculados, utilizando las DDD del año 2006 para el conjunto de datos comprendidos entre los años 2006 a 2011.	104
Figura 19. Evolución del consumo del indicador DHD de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) utilizando valores de DHD recalculados, utilizando las DDD del año 2009 para el conjunto de datos comprendidos entre los años 2006 a 2011.	105

Figura 20. Evolución del consumo en CTD de los principios activos pertenecientes al subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas). Los datos del subgrupo C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.	106
Figura 21. Evolución teórica del consumo en CTD de los principios activos incluidos en el subgrupo C10AA, entre el 2006 y el 2011, con las DDD del año 2006.....	107
Figura 22. Evolución teórica del consumo en CTD de los principios activos incluidos en el subgrupo C10AA, entre el 2006 y el 2011, con las DDD del año 2006 y sin aplicar las medidas de contención del gasto farmacéutico del 2010 y 2011.....	108
Figura 23. Evolución del consumo de la simvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	109
Figura 24. Evolución del consumo de la atorvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	110
Figura 25. Evolución del consumo de la pravastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	111
Figura 26. Evolución del consumo de la fluvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	112
Figura 27. Evolución del consumo de lovastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	113
Figura 28. Evolución del consumo de la rosuvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	114
Figura 29. Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AB.....	118
Figura 30. Evolución del consumo en PVPiva de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AB.....	119
Figura 31. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AB.....	121
Figura 32. Utilización de fibratos (C10AB) en el año 2006 (expresado como DHD).....	121
Figura 33. Utilización de fibratos (C10AB) en el año 2011 (expresado como DHD).....	122
Figura 34. Evolución del consumo en CTD de los principios activos del subgrupo químico-terapéuticos C10AB.....	123
Figura 35. Evolución del consumo del bezafibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	124
Figura 36. Comparación de indicadores de consumo del gemfibrozilo en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	125
Figura 37. Comparación de indicadores de consumo del fenofibrato en el Área Sanitaria II de Asturias.....	126
Figura 38. Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.....	129
Figura 39. Evolución del consumo en PVPiva de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.....	130
Figura 40. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.....	132
Figura 41. Utilización de secuestrantes de sales biliares (C10AC) en el año 2006 (expresado como DHD).....	132

Figura 42. Utilización de secuestrantes de sales biliares (C10AC) en el año 2011 (expresado como DHD)	133
Figura 43. Evolución del consumo en CTD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.	134
Figura 44. Evolución del consumo de la colestiramina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	135
Figura 45. Evolución del consumo del colestipol en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	136
Figura 46. Evolución del consumo del bezafibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	137
Figura 47. Evolución del consumo en N° de envases de la asociación ácido nicotínico y laropiprant.....	139
Figura 48. Evolución del consumo en PVPiva de la asociación ácido nicotínico y laropiprant.	140
Figura 49. Evolución del consumo en DHD de la asociación ácido nicotínico y laropiprant... 141	
Figura 50. Evolución del consumo en CTD de la asociación ácido nicotínico y laropiprant. .. 142	
Figura 51. Evolución del consumo del ácido nicotínico + laropiprant. en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	143
Figura 52. Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.	147
Figura 53. Evolución del consumo en PVPiva de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.....	148
Figura 54. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.....	150
Figura 55. Utilización de los principios activos del subgrupo C10AX en el año 2006 (expresado como DHD)	150
Figura 56. Utilización de los principios activos del subgrupo C10AX en el año 2011 (expresado como DHD)	151
Figura 57. Evolución del consumo en CTD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.....	152
Figura 58. Evolución del consumo de los triglicéridos omega-3 en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	154
Figura 59. Evolución del consumo del ezetimibe en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	154
Figura 60. Evolución del consumo de la sulodexida en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	155
Figura 61. Evolución del consumo en N° de envases de la asociación atorvastatina + amlodipino.....	158
Figura 62. Evolución del consumo en PVPiva de la asociación atorvastatina + amlodipino. .. 159	
Figura 63. Evolución del consumo en DHD de la asociación atorvastatina + amlodipino. 160	
Figura 64. Evolución del consumo en CTD de la asociación atorvastatina + amlodipino..... 161	
Figura 65. Evolución del consumo de la atorvastatina + amlodipino en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).....	162

INTRODUCCIÓN

1. Importancia de la Enfermedad Cardiovascular. Prevalencia

Se calcula que en 2030 morirán en el mundo cerca de 23,3 millones de personas por enfermedad cardiovascular (ECV), sobre todo por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares (ACV), y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte (WHO, 2010; Mathers & Loncar, 2006).

La cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular son las dos entidades patológicas que producen un mayor número de muertes de causa cardiovascular, con un 60% de la mortalidad cardiovascular total: el 31% por enfermedad coronaria (EC), y el 29% por ictus (INE, 2002; Villar & Banegas, 2003).

En España, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. El ictus representa la primera causa de muerte entre las mujeres (Medrano, Boix, Cerrato, et al., 2006).

En el contexto internacional occidental, las tasas de mortalidad ajustadas por edad para el total de enfermedades cerebrovasculares y coronarias en España son relativamente bajas como podemos ver en las figuras 1 y 2 (informe de la salud cardiovascular en España en el contexto europeo de la Sociedad Española de Cardiología y la Fundación Española del Corazón, 2008). Sin embargo, la mortalidad por ictus ocupa una posición intermedia-baja (Sans, Kesteloot, & Kromhout, 1997). La baja mortalidad coronaria en nuestro país se achaca a la dieta (Keys, 1980; Rodríguez et al., 2001; Villar & Banegas, 2003) y otros hábitos de vida, como la actividad física (Masiá et al., 1998).

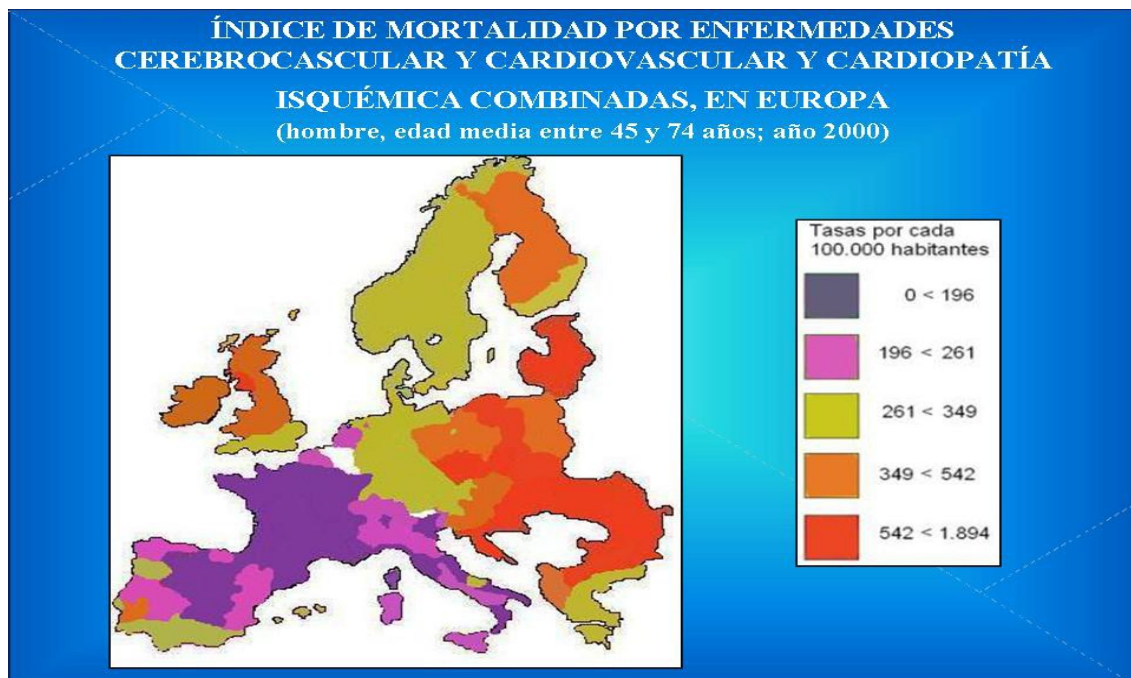


Figura 1. Índice de mortalidad por enfermedades cerebrovascular y cardiovascular y por cardiopatía isquémica en Europa para varones; año 2000.

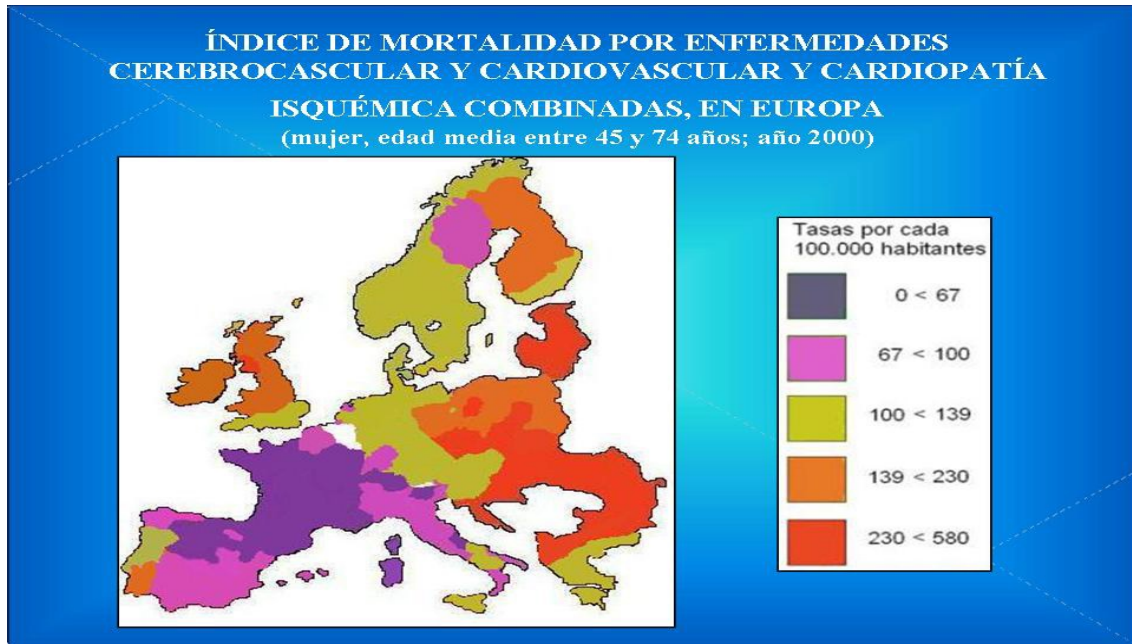


Figura 2. Índice de mortalidad por enfermedades cerebrovascular y cardiovascular y cardiopatía isquémica en Europa para mujeres; año 2000.

El riesgo de muerte por ECV está disminuyendo en España desde mediados de la década de los setenta, sobre todo por ictus (figura 3). Por sexos, el riesgo coronario de los varones es similar al de las mujeres que son 10 años mayores que ellos. Por edades, se observa que la ECV es mucho más frecuente en las edades avanzadas de la vida, donde el número de mujeres es muy superior al de varones. Ello explica que las mujeres, a pesar de tener menos riesgo cardiovascular que los varones, presenten una mayor mortalidad proporcional bruta y un número más elevado de muertes por esta causa (Villar & Banegas, 2003).

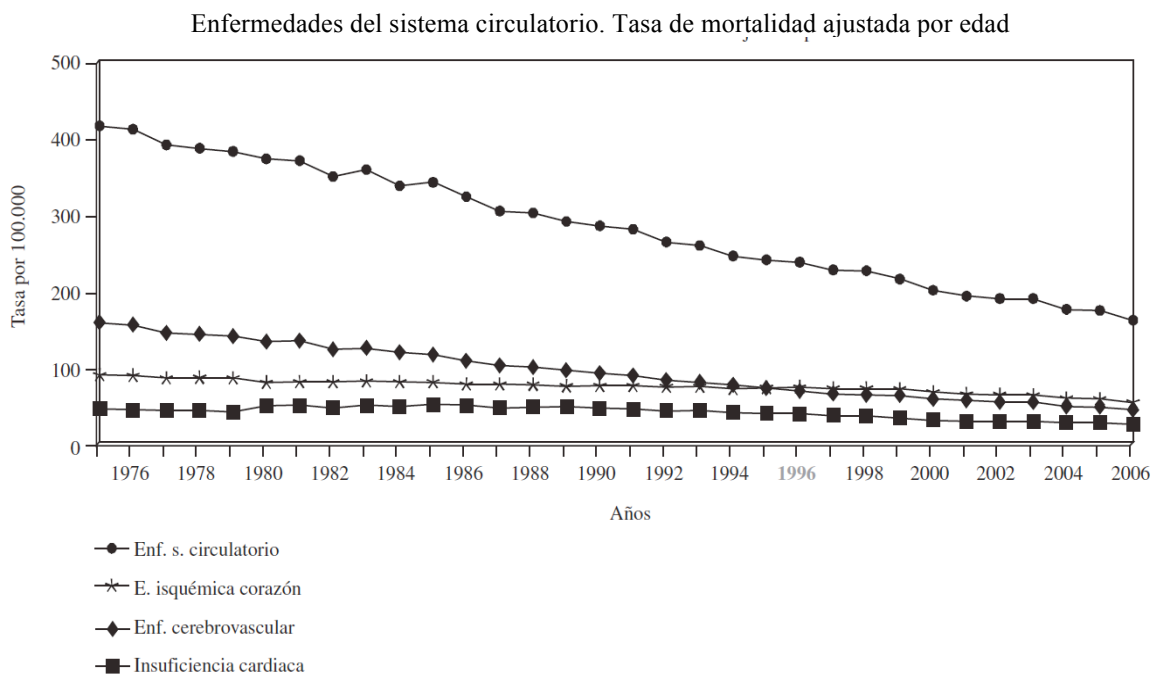


Figura 3. Evolución de la mortalidad por ECV en España de Lobos *et al.* (2008).

Las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV en los últimos años está aumentando (figura 4), si bien, la enfermedad isquémica del corazón ha aumentado más que la cerebrovascular (Lobos et al., 2008). Entre los motivos de este aumento, podemos citar la mejora en los medios diagnósticos y terapéuticos (Gil et al., 1999), la mejora en la supervivencia del infarto agudo de miocardio (IAM), lo que permite nuevas hospitalizaciones y en menor medida el envejecimiento de la población (Casado, 2000).

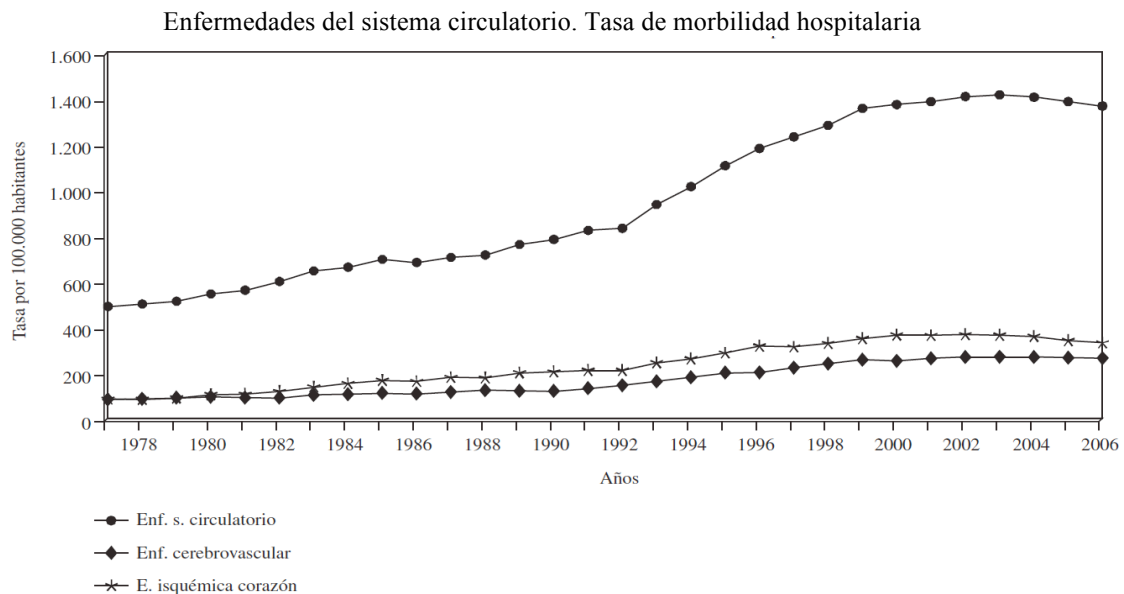


Figura 4. Evolución de la morbilidad por ECV en España de Lobos et al. (2008).

En lo referente a la CI, se han publicado en los últimos años 4 estudios poblacionales de incidencia en algunas zonas de España, estudios IBERICA, IBERICA-Murcia, MONICA y REGICOR (Medrano et al., 2006; Sans, 2005). Según estos trabajos, las tasas de incidencia de IAM oscilaron entre 135-210 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año para varones y entre 29-61 para las mujeres en el grupo de edad comprendido entre 25 y 74 años. Esta incidencia se multiplica por 10 a partir de los 75 años, e incluso por 20 en las mujeres.

La incidencia poblacional de la enfermedad cerebrovascular a nivel nacional no es bien conocida, pero se puede estimar en 364 por 100.000 habitantes en hombres y 169 en mujeres (Medrano et al., 2006). Si la incidencia se midiera en población mayor de 69 años las tasas se elevarían a 2.371 en hombres y 1.493 en mujeres. La prevalencia de ictus en población mayor de 65 años en España podría estimarse en un 7% en hombres y un 6% en mujeres (Medrano et al., 2006). En cuanto a la distribución de los diferentes subtipos de ictus, el estudio EPICES (Arias-Rivas, Vivancos-Mora, & Castillo, 2012), que constituye el mayor registro español de base hospitalaria de pacientes con ictus, confirma al ictus isquémico como el más prevalente con un 87% de los casos, y dentro de éste, como sucede en la mayoría de los países occidentales (Andersen, Andersen, & Olsen, 2010; Heuschmann, et al., 2009; Palm, et al., 2010; Truelsen, Piechowski-Jozwiak, Bonita, et al., 2006), el aterotrombótico por encima del cardioembólico y del lacunar.

2. Aterosclerosis

2.1. Concepto

La OMS define la aterosclerosis como una asociación de alteraciones de la íntima, con acumulación focal de lípidos, glúcidos complejos, sangre y productos hemáticos, tejido fibroso y depósitos cálcicos, y como resultado final se altera la capa media.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la aterosclerosis se define como: “Alteración patológica de las arterias coronarias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce en forma variable, el flujo sanguíneo al miocardio” (Digirolamo & Schlant, 1981).

La aterosclerosis es una enfermedad de la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre caracterizada por la proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos que disminuyen la luz vascular. Las regiones arteriales más susceptibles de sufrir aterosclerosis son aquellas que presentan una retención incrementada de lipoproteínas aterogénicas como lipoproteína de baja densidad (LDL), Lipoproteína (a) y lipoproteínas ricas en triglicéridos (Badimon, Fuster, Chesebro et al, 1993; Stary, Chandler, Glagov et al).

2.2 Teoría lipídica de la aterosclerosis

También conocida como teoría de la insudación fue propuesta por Virchow (Virchow, 1856), que reconoció que las lesiones estaban situadas por dentro de la capa íntima y que los depósitos primarios aparecían por la imbibición de algunos elementos sanguíneos a través del endotelio. Describió el siguiente estadio como un reblandecimiento del tejido conectivo en el sitio de los depósitos, seguido por una proliferación activa del mismo tejido dentro de la íntima

Postulaba su origen a la infiltración a través de la pared vascular de sustancias grasas procedentes del torrente circulatorio con depósitos de colesterol que a su vez actúan como irritantes locales que daban lugar a reacciones inflamatorias en las arterias. Para explicar la naturaleza de este proceso, Virchow utilizó el término “endarteritis deformans”, significando que el concepto de ateroma era el producto de un proceso inflamatorio dentro de la íntima y que el engrosamiento fibroso era una reacción inducida por la proliferación del tejido conectivo dentro de la íntima. Sostenía que el estímulo irritativo era iniciado por factores mecánicos.

Esta teoría se confirmó con los trabajos llevados a cabo por Ignatowski, Chalатов y Anitschow (1913) que desarrollaron un modelo animal con el que pudieron estudiarse los posibles diferentes agentes causales. Anitschow y colaboradores indujeron lesiones ateroscleróticas en conejos alimentados con una mezcla de yema de huevo y leche, observando que la acumulación lipídica en la pared vascular, era el resultado de la transudación de lípidos plasmáticos con un predominio de la deposición sobre la eliminación.

Desde ese momento se insistió en el papel preponderante del colesterol en la producción de aterosclerosis experimental en el conejo, el cual viene ocupando un lugar central en la investigación animal y farmacológica de la aterosclerosis.

No obstante se ha visto que no tienen que existir niveles elevados de colesterol en la dieta para que haya un exceso de colesterol en sangre, ya que diversos desórdenes metabólicos generalmente achacados a alteraciones en los receptores de LDL de los hepatocitos generan niveles elevados de colesterol en sangre.

Se ha visto que la hipertensión y la taquicardia inducida en animales experimentales alimentados con dietas aterogénicas, causaban un desarrollo acelerado de la placa (Kolestky, Roland, & Rivera-Velez, 1968).

2.3 Etiopatogenia de la placa de ateroma

La formación de la placa se desarrolla en cinco fases diferenciadas (Fuster, Badimon, & Chesebro, 1992):

1. Los niveles de LDL elevados van a inducir la lesión en el endotelio vascular y posterior transporte de lipoproteínas a la pared arterial donde se inicia la formación de la placa de ateroma. Se va a producir una acumulación de LDL en la íntima arterial debido a una aceleración del intercambio con el plasma. En esta capa arterial van a ser más propensas a la oxidación por la presencia de radicales libres y por la ausencia de los antioxidantes hidrosolubles del plasma (Ross & Fuster, 1997).

2. Las lipoproteínas se van a volver más electronegativas debido a que reaccionan con las lisinas de la apoproteína B100 y oxisteroles, que son tóxicos sobre las células del endotelio (Berliner & Heinecke, 1996). Este proceso se debe a que las LDL, mediante un mínimo proceso de oxidación, producen ácidos grasos poliinsaturados (dialdehído malónico e hidroxinoneal).

3. Un receptor no específico de las células reconoce a las LDL oxidadas y son internalizadas de forma continua, sin que la entrada de colesterol a la célula afecte su funcionalidad (Gens, Kodama, & Hansson, 1994). Cuando esto sucede en el endotelio vascular y sus células sobrepasan su capacidad de almacenamiento de colesterol, se produce apoptosis o muerte celular (Sata & Walsh, 1998), que lleva a la liberación de factores proaterogénicos que juegan un papel fundamental en el proceso de desarrollo de la aterosclerosis.

4. La inflamación debida a la oxidación de las LDL es un factor importante en la formación de la placa de ateroma. Este proceso oxidativo se fundamenta en:

- Reacción inflamatoria mediada por los linfocitos T, que reconocen como extrañas a las LDL debido a la formación de nuevos epítomos.
- Intervienen en la diferenciación de monocito a macrófago (Rajavashisth, Quiao, Tripathi et al, 1998).
- La producción de citoquinas y glicoproteínas de la superficie celular del endotelio aumenta (Khan, Parthasarathy, Alexander et al, 1995), convirtiendo a la LDL en altamente oxidada y volviéndola susceptible de unirse a receptores celulares no regulados (scavengers tipo I y II) que saturan las

células de colesterol. Este proceso va a dar lugar a la formación de las células espumosas.

5. La formación de células espumosas potencialmente aterogénicas es la consecuencia de una respuesta autoinmune desencadenada por estas lipoproteínas modificadas por el proceso oxidativo. Las células que más rápidamente se transforman en células espumosas son los macrófagos debido a que reconocen las LDL oxidadas con mayor facilidad que el resto (López-Virella & Virella, 1996).

En la figura 5 podemos observar gráficamente la progresión de la aterosclerosis.

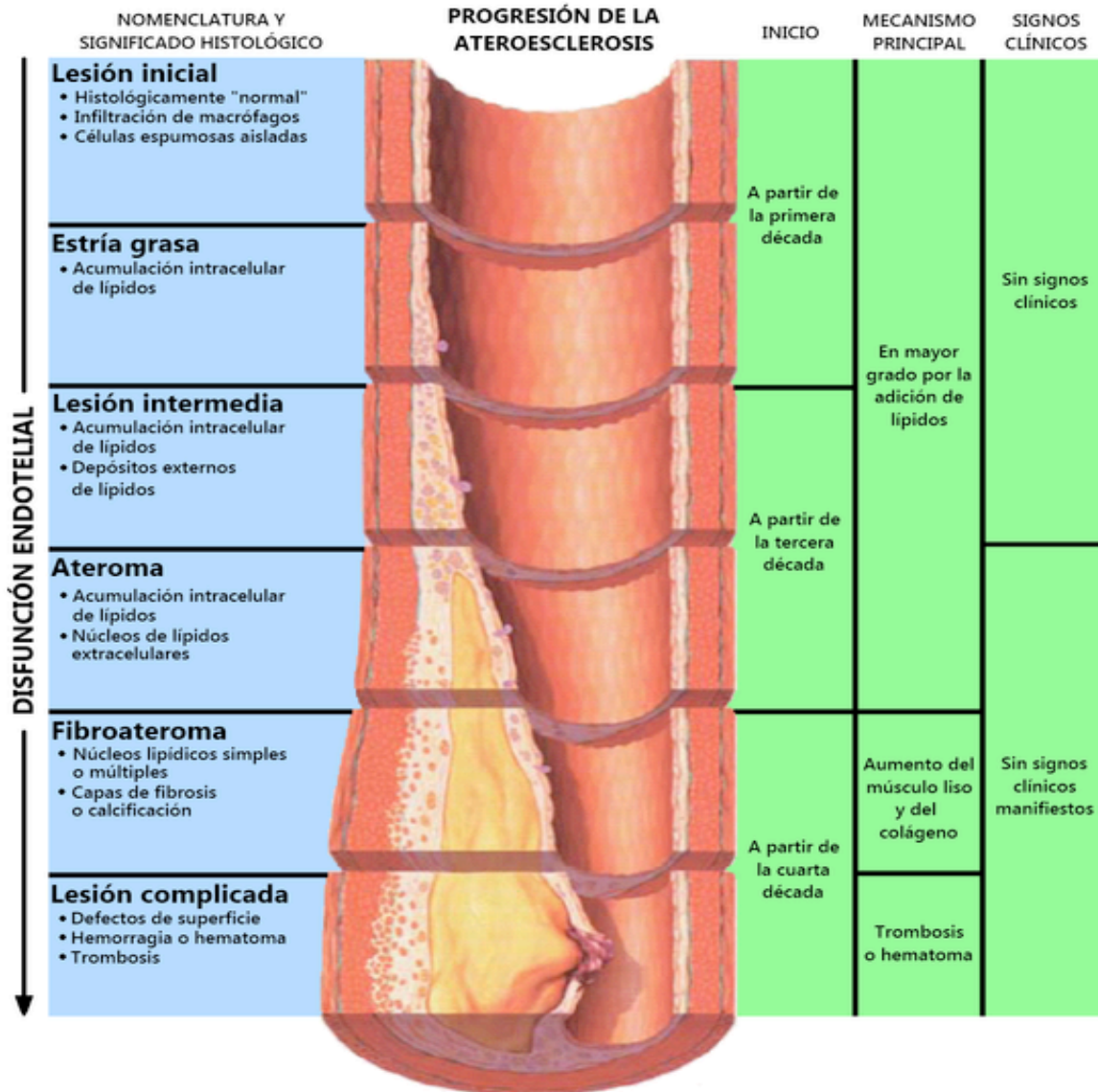


Figura 5. Progresión de la aterosclerosis de Kumar V, Abul K, Nelson F & Aster J (2009).

2.4 Clasificación de las lesiones ateroscleróticas

La clasificación de Stary, Chandler, Glagov, & et al (1992) y de Stary, Chandler, Glagov, & et al, (1994) es la más útil para tipificar las lesiones ateroscleróticas: las lesiones I, II y III se caracterizan por la deposición de lípidos en la íntima con grados crecientes de células musculares lisas (CML). Las lesiones IV, V y VI son las denominadas lesiones avanzadas, ya que a partir de este grado evolutivo las lesiones son potencialmente capaces de originar sintomatología, y muestran la existencia de desorganización estructural.

Tipo I: es la lesión inicial, que consiste en depósitos de lípidos en la íntima arterial, únicamente perceptibles mediante técnicas químicas o de microscopía. Se pueden observar células espumosas de forma aislada.

Tipo II: también denominada como estría grasa. Aparece como una lesión amarillenta en la superficie arterial, pudiéndose observar una o más hileras de células espumosas situadas, primeramente, en la zona más profunda de la capa de proteoglicanos. También podemos encontrar CML, las cuales se pueden cargar de colesterol y de sus ésteres, y de linfocitos T en menor medida, aunque estas células apenas se desarrollan y no existe lesión visible o deformidad de la íntima arterial. De igual forma existen depósitos lipídicos extracelulares, únicamente visibles mediante microscopía electrónica. Estas lesiones se encuentran localizadas de forma predominante en los ostiums de salida de las distintas colaterales de la aorta.

Se pueden encontrar dos subtipos de lesión: la IIa de tendencia progresiva, y la IIb de aparición aislada, en los que las lipoproteínas aterogénicas se encuentren en niveles superiores a los normales. Predominan en este tipo de lesión los ésteres de colesterol, principalmente los oleatos, linoleatos, colesterol libre y los fosfolípidos.

Tipo III: lesión intermedia o preateroma. Está caracterizada por pequeñas acumulaciones lipídicas extracelulares visibles mediante microscopía convencional, que no suelen formar cristales de colesterol. Estas acumulaciones interrumpen la disposición ordenada de las células espumosas e inhiben la proliferación de las CML situadas en la íntima. Los lípidos acumulados van a incrementar en gran medida el contenido de colesterol libre, de ácidos grasos y de esfingomielina. La unión de diferentes acúmulos de lípidos del tipo III van a dar lugar a la formación del núcleo lipídico.

Tipo IV: Placa de ateroma propiamente dicho que suele aparecer a partir de la tercera década. Los acúmulos lipídicos aumentan formando un núcleo lipídico (core) a nivel de la íntima. Esta lesión produce una desorganización y un engrosamiento intimal adaptativo, situándose excéntricamente en la pared del vaso. El acúmulo lipídico desplaza a las CML existiendo, entre el núcleo lipídico y la células endoteliales, una capa de proteoglicanos, en la que pueden verse macrófagos, linfocitos y alguna CML.

La disminución de la luz arterial es mínima, debido a que no se produce formación de colágeno, trombosis ni hematoma en la placa.

Tipo V: se denomina como fibroateroma o bien como Va. En la zona íntima más próxima a la luz del vaso se forma una capa de tejido fibroso, sobre el núcleo lipídico, compuesta fundamentalmente por colágeno sintetizado por las CML como consecuencia

de la desorganización de la íntima. Esta va a reemplazar a la capa de proteoglicanos, con lo que se va a producir la disminución progresiva de la luz vascular. En este tipo de lesión se puede observar a nivel de la media, una disminución de las CML y un aumento de los macrófagos, linfocitos y de los depósitos de lípidos, lo que puede llevar a la debilitación de la pared arterial y favorecer la formación de aneurismas. Esta lesión suele aparecer a partir de la cuarta década.

Tipo VI: fibroateroma complicado. Va a aumentar el crecimiento y la complejidad de las lesiones, pudiéndose clasificar en función del tipo de complicación: VIa (fisuras), VIb (hemorragias) y VIc (trombosis). Se puede producir la inhibición de la fibrinólisis debido a un aumento del fibrinógeno o por niveles altos de la Lp(a), como consecuencia de la disrupción de la placa. La morbimortalidad de la enfermedad aterosclerótica es fundamentalmente producida por este tipo de lesiones.

Las lesiones VII y VIII corresponden con la fase final del proceso evolutivo de la aterosclerosis, produciéndose el cambio de los acúmulos lipídicos y las células muertas por colágeno, calcio o ambos. Tipo VII: se denomina como calcificada o bien como Vb. Se produce por la calcificación del núcleo lipídico o de otras partes de la lesión, predominando sobre el acúmulo lipídico. Este proceso de calcificación es de tipo distrófico y más que agrandar la lesión, lo que haces es impedir su progresión. Se ha demostrado que en las CML de las placas ateromatosas de la aorta, la presencia de osteopontina, proteína presente en la matriz ósea, favorece la adhesión intercelular (Ikeda, Shirasawa, Esaki, & et al, 1993).

Tipo VIII: lesión fibrosa o bien como Vc. Se produce un aumento del tejido fibroso sobre el acúmulo lipídico. Consiste fundamentalmente en colágeno, que sustituye al núcleo lipídico o a un hematoma previo, en un intento de curación total de la lesión (Fuster & Lewis, 1994). Se encuentra de forma predominante en las extremidades inferiores.

3. Riesgo cardiovascular

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

El riesgo cardiovascular (RCV) expresa la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular durante un periodo de tiempo, normalmente 5 o 10 años. Para la estratificación del riesgo existen diversas escalas como las de Framingham y las tablas Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), si bien éstas últimas no son validas en pacientes de alto riesgo (Lobos et al., 2008). La determinación del RCV nos va a permitir definir la morbimortalidad cardiovascular y diseñar distintas estrategias de prevención y tratamiento.

La ECV tiene un origen multifactorial y destacan por su importancia los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) entre los que podemos destacar la edad y el sexo como FRCV no modificables y el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la

hipercolesterolemia y la diabetes mellitus (DM) como FRCV modificables (Anderson et al., 1991).

Dentro de la ECV, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y más en concreto, dos de sus manifestaciones clínicas, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son las que producen un mayor número de muertes al año. Ambas comparten muchos de los factores de riesgo anteriormente expuestos.

4. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica

La CI se refiere a un conjunto de trastornos patológicos del corazón donde se desequilibra el aporte de oxígeno y sustratos, y las necesidades del músculo cardíaco. Sus manifestaciones clínicas incluyen la angina inestable y estable, el infarto agudo de miocardio (IAM), la muerte súbita y la isquemia silente. Para su desarrollo podemos citar tres causas: a) la principal, la aterosclerosis, b) por causas genéticas y ambientales y c) por causas hemorreológicas. El infarto de miocardio es la presentación más frecuente de la cardiopatía isquémica y la que presenta una mayor mortalidad.

Los FR de la CI más estudiados y reconocidos son la edad, el sexo, los antecedentes familiares, la HTA, la hiperlipemia, la diabetes y el tabaquismo, no obstante se están investigando nuevos FR como la proteína C reactiva, la homocisteína y el fibrinógeno entre otros,

4.1 Factores de riesgo no modificables

4.1.1 La edad y el sexo

La incidencia de CI aumenta después de los 45 años en los varones y de los 55 años en las mujeres. Las muertes por CI en varones representa el 12% entre los 35-45 años y aumenta hasta un 27% entre los 65-74 años. La proporción en mujeres, que es menor del 1% entre los 35-44 años, alcanza el 23% en edades entre 65 y 74 años (Iglesias, Rodríguez, & Barriales, 1995). La edad tiene una notable influencia sobre otros FR. Por ejemplo, en gente joven, el sexo y el tabaquismo son los factores de riesgo principales, mientras que en la población de edad avanzada la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes tienen mayor importancia (Serrano, Casanovas, & Ferreira, 2000).

Las mujeres habitualmente desarrollan CI 10 años más tarde que los varones, pero el pronóstico es significativamente peor en las mujeres, ellas presentan mayor frecuencia de reinfarto, insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular (Alfonso, Bermejo, & Segovia, 2006). La CI en la mujer se asocia con la menopausia y con el número e intensidad de los factores de riesgo. Se conoce el bajo índice de CI en las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas que reciben tratamiento de sustitución hormonal con estrógenos (Brochier & Arwidson, 1998). Estos disminuyen el colesterol LDL (cLDL) y aumentan el colesterol HDL (cHDL) lo que puede contribuir a la disminución del riesgo.

4.1.2 Antecedentes familiares

Los individuos con antecedentes familiares de CI, especialmente con presentación clínica precoz antes de los 55 años para los varones y 65 años para las mujeres, tienen su riesgo personal aumentado de CI, tanto más cuanto más precoz ha sido el antecedente familiar y cuanto más número de miembros han sido afectados (Serrano et al., 2000).

4.2 Factores de riesgo modificables

4.2.1 Hiperlipemia

La hiperlipemia es el factor de riesgo más importante de padecer CI antes de los 50 años y es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes, el tabaco o la hipertensión arterial. En las personas mayores de 65 años es el segundo factor de riesgo después de la hipertensión (Dawber, Meadors, & Moore, 1968).

Existen distintos factores que favorecen la aparición de una hiperlipemia. Entre ellos se pueden considerar factores genéticos, factores ambientales, como la dieta rica en grasas saturadas y colesterol; el alcohol (induce un aumento de las cifras de triglicéridos en la sangre), el exceso de peso y la falta de ejercicio físico, entre otros.

4.2.1.1 Colesterol total (CT) y colesterol LDL (cLDL)

Desde el estudio de Framingham en la década de los sesenta (Dawber, et al., 1968) se conoce el papel de los niveles elevados de colesterol en sangre y el riesgo de padecer CI en individuos de edades comprendidas entre los 35 y los 64 años. Otros estudios epidemiológicos posteriores como el Multiple Risk Factor Intervention Trial demostraron la existencia de una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre la colesterolemia y la mortalidad por CI (Multiple Risk Factor Intervention Trial research Group, 1982).

La reducción de los niveles de colesterol produce una disminución de la incidencia y mortalidad por CI y enfermedad cardiovascular en general, tanto en prevención primaria como en secundaria (Shepherd, Cobbe, Isles, et al., 1995). Un descenso de 39 mg/dl (1 mmol/litro) de cLDL consigue una reducción del 20% de la EC (Baigent, Keech, Kearney et al., 2005).

En mayo de 2001, el Panel para el Tratamiento de Adultos III (Adult Treatment Panel III - ATP III-) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (National Cholesterol Education Program -NCEP-) emitió recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia, lo que representó un avance importante en el enfoque terapéutico y en la disminución del riesgo de CI. Las precedieron las del ATP I (1988), que señalaban la estrategia para eliminar los factores que puedan causar una enfermedad cardiovascular, antes de que sean efectivos (prevención primaria) en personas con niveles elevados de colesterol LDL (c-LDL) >160 mg/dl o niveles moderadamente elevados: 130-159 mg/dl, pero asociado a dos factores de riesgo coronario; y las del ATP II (1993), que además de las pautas anteriores definieron la importancia de disminuir el valor del c-LDL a menos de 100 mg/dl en prevención

secundaria, es decir, en pacientes con CI conocida (Adult Treatment Panel II, 1993; Adult Treatment Panel III, 2001).

Tras las recomendaciones del ATP II, se conocieron los resultados de multitud de ensayos a gran escala con inhibidores de la 3- hidroxil-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, comúnmente conocidas como estatinas. Algunos de los más importantes son:

- WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study): estudio de prevención primaria donde se incluyeron 6195 hombres con hipercolesterolemia moderada ($192 \text{ mg/dl} \pm \text{DE c-LDL}$) que nunca habían tenido infarto de miocardio, a los cuales se les suministró pravastatina 40 mg/día o placebo durante 4,9 años. Se obtuvo una disminución del 26% en la concentración de c-LDL y del 31% en los episodios cardiovasculares mayores (West of Scotland Coronary Prevention Study Group, 1998).
- AFCAPS / TexCaps (Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study): basado en prevención primaria, evaluó el tratamiento con lovastatina $20-40 \text{ mg/día}$ o placebo durante 5,2 años en 6605 sujetos de ambos sexos, en general sanos, con concentraciones promedio de c-LDL 150 mg/dl y de c-HDL $<36 \text{ mg/dl}$ para hombres y $<40 \text{ mg/dl}$ en mujeres. Se obtuvo una reducción del 25% del c-LDL y del 37% en los episodios cardiovasculares mayores (Downs, Clearfield, Weis et al., 1998).
- CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators): diseñado para evaluar la eficacia de estatinas en prevención secundaria. Se incluyeron 4159 pacientes con infarto de miocardio previo, colesterol plasmático por debajo de 240 mg/dl y c-LDL entre $115-174 \text{ mg/dl}$. El tratamiento consistió en 40 mg/día de pravastatina o placebo, administrados durante 5 años, tipo doble ciego y con asignación al azar. La droga disminuyó el c-LDL en un 32%. Los que recibieron pravastatina experimentaron una reducción del 24% de eventos coronarios fatales e infarto de miocardio no fatal, del 26% en la cirugía de bypass en las arterias coronarias, un descenso del 23% de angioplastia coronaria y del 31% en la frecuencia de ACV, en comparación con el grupo que recibió placebo (Sacks, Pfeffer, Moyer et al., 1996).
- LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease): diseñado para evaluar las estatinas en prevención secundaria. Fueron asignados 9014 pacientes para recibir tratamiento con 40 mg/dl de pravastatina o placebo. La población en estudio consistió en hombres (83%) y mujeres (17%) de 31 a 75 años de edad, con EC clínica, que se había manifestado ya sea por antecedentes previos de infarto de miocardio o por internación por angina inestable, y con niveles de colesterol plasmático total de $155-292 \text{ mg/dl}$. El estudio fue interrumpido debido al beneficio significativo en el grupo de pravastatina luego de 6 años de seguimiento, ya que evidenció reducciones del colesterol total (18%), c-LDL (25%) y triglicéridos (12%), con un aumento del 6% en el c-HDL. Mostró además, una reducción del 24% en la mortalidad por EC, del 22% de mortalidad global y del 20% en la necesidad de revascularización (The LIPID Study Group, 1998).

- 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group): se incluyeron 4444 pacientes con EC y niveles de colesterol total entre 214-311 mg/dl, que fueron tratados con 20-40 mg/día de simvastatina o placebo, tipo doble ciego, al azar, durante 5 años. La simvastatina redujo el riesgo de eventos coronarios mayores (ECM) en un 34% y produjo cambios sustanciales en los niveles basales de lipoproteínas. Para cada reducción adicional del 1% en el colesterol total, el riesgo de ECM disminuía en 1,9%. Una reducción del 1% en el c-LDL redujo el riesgo de ECM en 1,7% (Pedersen, Olsson, Faergeman et al., 1998).

Los principales estudios con estatinas y los metanálisis resultantes han proporcionado una base sólida para una revisión de las recomendaciones basadas en la evidencia. Estos estudios y otros datos analíticos, epidemiológicos y clínicos, sirvieron de base para las recomendaciones del Adult Treatment Panel III (2001). Éste mantiene el mismo criterio para prevención secundaria, pero llama la atención sobre las metas más estrictas en prevención primaria de los pacientes con múltiples factores de riesgo o en aquellos pacientes que tengan entidades que implican igual riesgo que el tener CI como: enfermedad vascular periférica, aneurisma abdominal aórtico, enfermedad arterial carotídea, trastorno isquémico transitorio o ACV trombótico y diabetes mellitus. En estos casos el ATP III establece como meta ideal bajar el c-LDL a menos de 100 mg/dl, igual que en prevención secundaria. Además, hace énfasis en que el manejo preventivo y terapéutico debe basarse en el riesgo absoluto de cada paciente de forma individual.

Posteriormente a la publicación del ATP III, se dieron a conocer los resultados del ensayo clínico multicéntrico HPS (Heart Protection Study) del Medical Research Council British Council / British Heart Foundation. En el mismo se reclutaron 20.536 pacientes entre 40-80 años, del Reino Unido, entre julio de 1994 y mayo de 1997. Se tomó como criterio de inclusión la existencia de alto riesgo de CI, sin clara indicación para el tratamiento hipolipemiante. El estudio se dirigió particularmente a mujeres, mayores de 70 años de edad, diabéticos, pacientes con enfermedad vascular no coronaria y a pacientes con valores de colesterol en la media o por debajo de la media. Se investigaron dos regímenes: simvastatina 40 mg/día y una combinación de antioxidantes como: vitamina E 600 mg, vitamina C 250 mg y betacarotenos 20 mg/día. Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos de 5.000 personas cada uno, los que recibieron simvastatina únicamente, simvastatina y vitaminas, vitaminas solas o placebo durante 5,5 años. Al finalizar dicho ensayo se demostró que las vitaminas no aportaron ningún efecto beneficioso ni perjudicial en términos de enfermedad vascular. Por el contrario, se lograron efectos beneficiosos sorprendentes con la simvastatina, ya que redujo los eventos vasculares mayores en pacientes de alto riesgo, en quienes era incierta la indicación de tratamiento hipolipemiante, especialmente mujeres, personas mayores de 70 años y pacientes con niveles de colesterol < 100 mg/dl (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Collins, Peto, & Armitage, 2002).

De los estudios reseñados no quedan dudas del beneficio de las estatinas, pero debemos destacar las recomendaciones del ATP III con respecto a que la dieta y el ejercicio pueden ser suficientes para reducir el c-LDL en aproximadamente el 50% de los pacientes en prevención primaria, dándole importancia trascendente a los cambios en el estilo de vida, como pilar terapéutico inicial. Sin embargo, antes de aconsejar el uso extenso del tratamiento hipolipemiante, es necesario establecer si éste es costo –

eficaz. El costo del tratamiento con estatinas depende en gran medida del nivel de riesgo en que se produce la intervención y la frecuencia de ese nivel de riesgo.

En prevención secundaria, el uso de estatinas ha demostrado ser costo – eficaz, sobre todo en pacientes con factores de riesgo múltiples para CI. Un análisis económico de los datos recogidos del estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group) reveló que el tratamiento con simvastatina redujo en forma significativa el número y duración de las internaciones hospitalarias, lo que se tradujo en una reducción de los costos (Jacobson, Schein, Williamson et al., 1998; Johannesson, Jonsson, & Kjekshus, 1997).

En prevención primaria, en cambio, el tratamiento con estatinas es más controvertido ya que el coste del tratamiento aumenta marcadamente a medida que los pacientes reducen los niveles de riesgo. Varios estudios (Caro, Hlittich, Mac Guire et al., 1997; Jacobson et al., 1998) establecieron que el tratamiento con estatinas sólo era costo – eficaz en varones con varios FRCV tales como: fumadores, con sobrepeso y con HTA, y en varones y mujeres con bajo riesgo, con edades comprendidas entre los 40-60 años y los 50-70 años respectivamente, por el beneficio adicional que supone el aumento en el nivel de HDL.

Varios ensayos clínicos: ASCOT (Sever, Dahlöf, Poulter et al., 2003), CARDS (Colhoun, Betteridge, & et al., 2004), PROVE-IT (Cannon, Steinberg, Murphy, et al., 2006), TNT (LaRosa et al., 2005), LIPS (Lee, de Feyter et al., 2004), ALERT (Holdaas, Fellström, Jardine et al., 2003), ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002), PROSPER (Packard et al., 2005), y HPS (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002) de tratamiento con estatinas han demostrado su efecto beneficioso en distintos grupos de la población como mujeres, gente mayor de edad, hipertensos, diabéticos, pacientes con EC aguda y con trasplante renal e incluso en personas con valores de colesterol total y cLDL normales o bajos previo al tratamiento con estatinas. El metanálisis de Cholesterol Trialists Collaboration que incluye 14 estudios y 90.056 participantes mostró que la reducción del cLDL con 1 mmol/l (39 mg/dl) mediante terapia con estatinas disminuye la mortalidad total, la mortalidad por EC y la incidencia de ictus, respectivamente en un 12%, 19% y 17%, independientemente del nivel de cLDL al inicio. Se ha visto que el beneficio absoluto del tratamiento con estatinas depende principalmente del riesgo cardiovascular individual y del grado de la reducción del cLDL (British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association, 2005).

La guía europea de prevención cardiovascular en la practica clínica, en su versión española del año 2008 (Lobos et al., 2008) recomienda que, en general, el colesterol total sea ≤ 200 mg/L (5,2 mmol/l) y el cLDL ≤ 130 mg/dl (3,4 mmol/L). En pacientes con RCV muy alto, los objetivos son más ambiciosos como podemos ver en la figura 6.

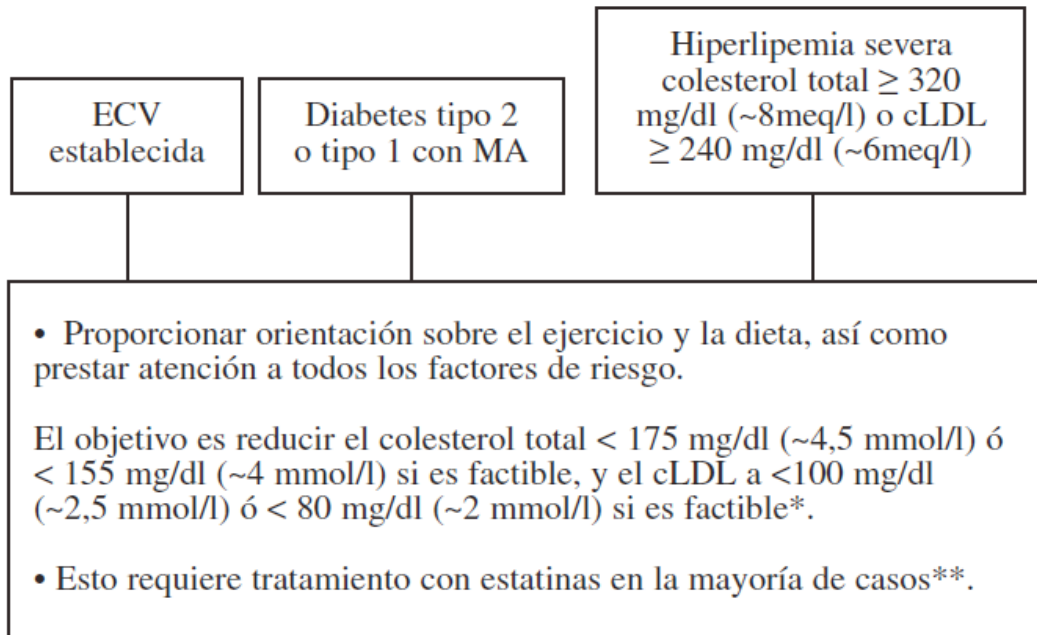


Figura 6. Recomendaciones del 2008 de la guía europea de prevención cardiovascular en relación a la dislipemia

La guía europea de prevención cardiovascular del año 2012, última en publicarse, refuerza la importancia en el control del cLDL y marca como objetivo en pacientes de alto riesgo una cLDL por debajo de 70 mg/ml y/o una reducción de la misma en un 50% cuando el nivel objetivo no pueda ser alcanzado (Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica, 2012). Esta recomendación ya había sido planteada por el Adult Treatment Panel III en la actualización de su informe para el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia del año 2004 (Stone, Bilek, & Rosenbaum, 2005).

4.2.1.2 Colesterol HDL (cHDL)

Tanto estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y clínicos, indican que los niveles de cHDL se correlacionan en forma independiente e inversa con la presencia de enfermedad cardiovascular (Barter & Rye, 1996; Gordon & Rifkind, 1989), indicando que las lipoproteínas de alta densidad constituyen un factor protector antiaterogénico.

Una concentración de HDL < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) en hombres o < 45 mg/dl ($< 1,2$ mmol/L) en mujeres está fuertemente relacionado con un incremento del RCV, sin embargo, los ensayos clínicos aún no permiten establecer un objetivo de control predeterminado y por tanto, las recomendaciones del NCEP-ATPIII no proponen ningún objetivo terapéutico específico para el cHDL y, aun en presencia de cHDL bajo, el tratamiento del cLDL constituye el objetivo terapéutico primario (Adult Treatment Panel III, 2001).

Entre las causas que favorecen los valores bajos de cHDL están la obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo y el tratamiento con beta-bloqueantes. En pocos casos los valores bajos de cHDL se deben a deficiencias genéticas. Por el contrario,

concentraciones elevadas de cHDL están relacionadas con dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, actividad física y consumo moderado de alcohol, así como con los estrógenos, lo que podría explicar que las mujeres están protegidas de padecer enfermedades cardiovasculares hasta la edad postmenopáusica.

4.2.1.3 Hipertrigliceridemia

El papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo coronario ha sido controvertido. Estudios epidemiológicos indican que los triglicéridos (TG) son un FRCV independiente (Assman, Schulte, & Eckardstein, 1996). El Panel III del NCEP (Adult Treatment Panel III, 2001) asume que, más que un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, los triglicéridos elevados son un marcador del mismo, por lo que no define unos puntos de corte de los triglicéridos plasmáticos a partir de los cuales se deba indicar la administración de fármacos hipotrigliceridemiantes. Así explicita que los triglicéridos plasmáticos son normales cuando se hallan por debajo de los 150 mg/dl; los considera en el «límite alto» cuando se hallan entre 150 y 199 mg/dl; elevados, entre 200 y 499 mg/dl, y muy elevados, por encima de 500 mg/dl. La meta principal del tratamiento de estos pacientes es alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL que para cada nivel de estratificación del riesgo establece el propio Panel III, y que debe conseguirse con cambios en el estilo de vida y, si fuera necesario, con la administración de estatinas (Grundy, 2001).

Un metanálisis de tratamiento con fibratos (fármaco principal en el control de la hipertrigliceridemia) ha mostrado una reducción de 25% en el riesgo de episodios coronarios mayores, pero no se ha observado reducción en la mortalidad total (Birjmohun, Hutten, Kastelein et al., 2005).

4.2.2 Diabetes Mellitus (DM)

La hiperglucemia, tanto en situación de ayuno como post-prandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glicosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre glucemia y LDL glicosilada (Lyons & Jemkins, 1997). La glucohemoglobina A1c (HbA1c) es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes y un marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre el descenso de la HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares (Selvin, Coresh, Golden et al., 2005).

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2 a 4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. El riesgo de padecer un infarto de miocardio para un paciente con diabetes tipo II es tan alto como el de un paciente coronario con infarto de miocardio (Hafner, Lehto, R. nemma et al., 1998).

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes, en general, debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente la tipo 2 asociada a otros factores de riesgo cardiovascular así como los enfermos diabéticos de más de 10 años de evolución (Adult Treatment Panel III,

2001; American Diabetes Association, 2009).

En pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, existe evidencia que el buen control metabólico previene las complicaciones microvasculares. También existen razones suficientes para afirmar que la consecución de un buen control de la glucemia puede prevenir eventos cardiovasculares en ambos tipos de diabetes mellitus (European Association for the Study of Diabetes, 2007; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology).

La modificación de los factores de riesgo asociados en los pacientes diabéticos tiene gran importancia. El control estricto de la HTA reduce dos veces la mortalidad relacionada con las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina A (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) tienen un efecto protector de la función renal en pacientes con HTA y DM-tipo 2 (Brenner, Cooper, de Zeeuw et al., 2001; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Wilmer, Hebert, Lewis et al., 1999). La dislipemia es otro factor de riesgo cardiovascular cuyo adecuado control tiene importancia en las personas diabéticas (Georgieva & Gil, 2002). Los resultados del estudio 4S demuestran que la reducción del colesterol con simvastatina mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos con CI (Pyörälä, Pedersen, Kjershus et al., 1997). El beneficio clínico absoluto alcanzado mediante la reducción del colesterol podría ser mayor en los diabéticos con CI que en los no diabéticos, porque aquellos tienen un riesgo absoluto mayor de episodios coronarios recurrentes. El estudio CARDS, realizado posteriormente, también demostró el beneficio de las estatinas en la prevención primaria de la CI en pacientes diabéticos (Colhoum, Betteridge, Durrington et al., 2004).

Las recomendaciones de la guía europea de prevención cardiovascular del año 2008 (Lobos et al., 2008) incluyen para la diabetes tipo 1, el control de la glucemia mediante una adecuada terapia insulínica individualizada y consejo dietético profesional. En la diabetes tipo 2, el consejo dietético, la reducción de peso y la actividad física deben ser el primer paso del tratamiento, seguido de tratamiento farmacológico dirigido a la consecución de un buen control de la glucemia. Los objetivos terapéuticos recomendados para la diabetes tipo 2 se basan en conseguir una glucemia preprandial < 110 mg/dl, una glucemia postprandial < 135 mg/dl si es posible y una HbA1c \leq 7%. Recientemente, se ha documentado que llevar la HbA1c a niveles inferiores a 7% (por ejemplo 6% ó 6,5%) no ofrece beneficios clínicos adicionales y se acompaña de un mayor riesgo de efectos adversos potencialmente graves y mortalidad (The ADVANCE Collaborative Group, 2008; The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008).

4.2.3 Hipertensión arterial (HTA)

La presión arterial elevada es un FRCV de CI, tanto en varones como en mujeres (MacMahon, Peto, Cutler et al., 1990). La incidencia de la CI es mayor en la población hipertensa, aumentando el riesgo en relación con las cifras tanto sistólicas, como diastólicas (Iglesias, Rodríguez, & Barriales, 1995). El control de la HTA desempeña un papel fundamental en la reducción de la morbimortalidad coronaria, junto con la

reducción del colesterol en la dieta, la prevención secundaria con ácido acetilsalicílico y la abstinencia tabáquica (Gil, Maldonado, Soto, et al., 2002). El riesgo de CI e ictus incrementa de forma lineal a partir de cifras de 115/75 mmHg. Datos del Framingham Heart Study han mostrado que valores de PA de 130-139/85-89 mmHg se asocian con un aumento de 2 veces del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en comparación con aquellos con niveles de PA por debajo de 120/80 mmHg (Vasan, Larson, Leip et al., 2001).

Los metanálisis publicados por MacMahon et al (1990) y Collins, Peto & MacMahon (1990), establecieron, entre otras cosas, que descensos de 5-6 mm de Hg de la presión arterial diastólica producen reducciones del 40% en ictus y 25% en infartos de miocardio, y que la relación entre la enfermedad cardiovascular y la presión arterial no tiene umbral y es positiva y continua. Éste y otros estudios posteriores han demostrado el beneficio del control tensional obtenido con el empleo tanto de diuréticos, calcioantagonistas, bloqueantes beta adrenérgicos, IECAs y ARAII (Galván, 2001). El beneficio del tratamiento antihipertensivo depende del grado del control de la HTA y no del tipo de fármaco utilizado (British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association, 2005; Psaty, Lumley, Furberg et al., 2003).

El objetivo primordial del tratamiento antihipertensivo es conseguir la máxima reducción a largo plazo del RCV con la consiguiente reducción de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular y renal. El nivel de presión arterial a alcanzar debe ser < 140/90 mmHg en general. En pacientes con diabetes el objetivo debe ser < 130/80 mmHg, siendo también un objetivo adecuado en pacientes con ECV establecida.

En cuanto a los aspectos prácticos del tratamiento, la guía europea de prevención cardiovascular, (Lobos et al., 2008) indica, que los cambios de estilo de vida deben ser utilizados en todos los sujetos una vez diagnosticada la HTA, y que el tratamiento farmacológico se inicié en función del RCV. Éste debe ser iniciado de forma inmediata en la HTA grado 3, así como en la HTA grados 1-2 si el RCV es elevado. En la HTA grados 1-2 con RCV moderado el tratamiento farmacológico puede posponerse durante un tiempo breve, suficiente para ver la respuesta a los cambios de estilo de vida, y añadir tratamiento farmacológico si no se alcanza un control adecuado de la PA. Este tiempo de espera puede ser algo mayor en los casos con HTA grado 1 de bajo riesgo, siempre que se pueda realizar una monitorización y seguimiento de los pacientes (Mancia, de Backer, Dominiczak et al., 2007). En los casos de niveles de presión arterial en el rango de normal-alta (130-139/80-85 mmHg) la decisión de tratamiento farmacológico dependerá mucho del RCV. En casos de enfermedad cerebrovascular, EC, diabetes o nefropatía, existe evidencia que justifica la recomendación de iniciar tratamiento antihipertensivo junto con cambios intensos de hábitos de vida (PROGRESS Collaborative Group, 2000; HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000; Casas, Chua, Loukogeorgakis et al., 2005).

4.2.4 Tabaquismo

Los mecanismos nocivos del tabaco son varios debido a sus efectos sistémicos, vasculares y protrombogénicos (López et al., 2000). El monóxido de carbono constituye alrededor del 5% del humo del tabaco y forma carboxihemogloblina, que disminuye la

capacidad transportadora de oxígeno y el umbral de isquemia de los tejidos. Por otro lado, la nicotina libera catecolaminas, con el consiguiente aumento de la presión arterial y de las resistencias periféricas (Wickramatillake, Gun, & Ryan, 1998). El tabaco inhalado altera la función endotelial, disminuye el flujo coronario y desencadena vasospasmo coronario con reducciones de la luz de los vasos coronarios de hasta el 40%. Por otro lado tiene un efecto protrombótico, pues aumenta la actividad plaquetaria, la concentración de fibrinógeno y el factor VII. También es conocido que los fumadores presentan un perfil lipídico más aterogénico comparado con el de los no fumadores: valores más elevados de triglicéridos, colesterol total y cLDL y valores más bajos de cHDL (Cullen, Schulte, & Assman, 1998).

Las pruebas de los efectos nocivos del tabaquismo tanto activo como pasivo son abrumadoras, así como que dejar el tabaco beneficia la salud (The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General, 2004). Los efectos negativos del tabaco actúan sinérgicamente con otros FRCV con un importante efecto potenciador (López, Fernández, García et al., 2000).

El Informe del Surgeon General (2004) presentó datos definitivos obtenidos en estudios observacionales de seguimiento y de casos-controles que indicaban que el tabaquismo elevaba a aproximadamente el doble la incidencia de enfermedad cardiovascular y aumentaba la mortalidad cardiovascular en un 50%. Es importante señalar que hay una relación lineal entre el riesgo cardiovascular y el número de cigarrillos consumidos, de manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para los episodios cardiovasculares mortales en los fumadores en comparación con los no fumadores.

En los últimos años se ha podido demostrar igualmente que el consumo de cigarrillos bajos en nicotina aumenta el riesgo cardiovascular. Un estudio epidemiológico con un seguimiento de más 100.000 varones durante 12 años demostró que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentó en un 40% en los fumadores de tabaco bajo en nicotina (Rigotti & Pasternak, 1996). Así mismo, se ha podido demostrar que el consumo de cigarros puros y pipa aumenta el riesgo cardiovascular (Jacobs, Thun, & Apicella, 1999).

Se calcula que el tabaquismo pasivo causa casi 40.000 muertes anuales en Estados Unidos por enfermedad cardiovascular, y constituye la tercera causa de mortalidad evitable en este país. Se ha encontrado una correlación significativa entre los valores séricos de nicotina en los fumadores pasivos y la presencia de CI (Tunstall-Pedoe, Brown, Woodward et al., 1995).

Tras la supresión del tabaquismo en los pacientes con CI son necesarios 2-3 años para equiparar el riesgo a los que nunca habían fumado, en los sanos este período es de 10 años (Serrano et al., 2000). Un estudio reciente realizado en la población española demuestra que el mantenimiento del tabaquismo después de un infarto se asocia con un riesgo triple de padecer otro infarto respecto al de los pacientes que dejan de fumar, y que el abandono del hábito tabáquico equipara el riesgo al de los no fumadores antes del primer infarto (Serrano, Madoz, Ezpeleta et al., 2003).

Las recomendaciones relativas al tabaco por parte de la guía europea de prevención cardiovascular incluyen identificar sistemáticamente a todos los fumadores

en cualquier oportunidad, determinar el grado de adicción del paciente y su disponibilidad para abandonar el hábito, exhortar de forma inequívoca a todos los fumadores para que abandonen el tabaquismo, llegar a un acuerdo sobre la estrategia de abandono del tabaquismo que incluya asesoramiento sobre el comportamiento, tratamiento de sustitución de nicotina y/o intervención farmacológica y establecer un programa de visitas de seguimiento (Lobos et al., 2008).

4.2.5 Obesidad

No existe una posición clara sobre si la obesidad debe, o no, ser considerada como un factor de riesgo independiente. Aunque en el estudio Framingham (Dawber et al., 1968) se demostró que la obesidad era un factor de riesgo independiente, los estudios en necropsias que relacionan obesidad con arteriosclerosis no han sido lo suficientemente contundentes. Quizás éste es el motivo por el que el Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol de Estados Unidos no ha incluido a la obesidad entre los factores positivos para riesgo cardiovascular.

Hay que tener en cuenta que la distribución visceral o abdominal de la grasa corporal en el obeso se correlaciona mejor con el riesgo de cardiopatía isquémica que la masa adiposa total (Despres, Moorjani, Lupien et al., 1990). Así, la obesidad intra-abdominal aumenta el RCV mediante la inducción de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión arterial, y un aumento de la secreción de ácidos grasos libres (Wajchenberg, 2000).

Las recomendaciones del NCEP-ATPIII (Adult Treatment Panel III, 2001) incluyen la reducción del peso en los obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y debe considerarse en los casos de sobrepeso ($IMC \geq 25$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$) así como en los varones con un perímetro de cintura (PC) mayor de 94-102 cm y las mujeres con un PC mayor de 80-88 cm.

5. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular

Las enfermedades cerebrovasculares comprenden un conjunto de trastornos que conllevan a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro con afectación transitoria o permanente, las funciones de una región del mismo (Plumacher, Zayda, Ferrer-Ocando et al., 2004). Podemos hablar de dos grandes grupos, los procesos isquémicos, por falta de flujo sanguíneo, y los hemorrágicos, por derrames. Los ictus isquémicos son los más prevalentes representando entre el 80 y el 87% de todos los ictus (Arias-Rivas, Vivancos-Mora, & Castillo, 2012; Díez-Tejedor & Soler, 1999).

Podemos hablar de distintos factores de riesgo cerebrovascular si nos referimos a infartos o hemorragias cerebrales. Así en el estudio de Arboix, Sanchez, & Balcells, (2001) se observó que en el infarto cerebral eran más frecuentes la diabetes la enfermedad cardíaca valvular, la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca congestiva, los accidentes isquémicos transitorios (AITs) previos y la dislipemia. Sin embargo, en la hemorragia cerebral eran más frecuentes la hipertensión arterial, la cefalea migrañosa, el uso de anticoagulantes orales, la cirrosis, hepatopatía crónica y la hemorragia cerebral previa (Jorgensen, Nakayama, Raaschou et al., 1995). Entre los infartos cerebrales también encontramos diferencias en cuanto a la prevalencia de los distintos FRCV, de tal manera que para el ictus isquémico

aterotrombótico es más frecuente la presencia de hipertensión, diabetes, tabaquismo y dislipemia, mientras que para el ictus isquémico cardioembólico, lo es la fibrilación auricular y el infarto reciente (Gil de Castro & Gil Nuñez, 2000).

En la presente revisión nos centraremos en el ictus isquémico.

5.1 Factores de riesgo no modificables

5.1.1 La edad y el sexo

La incidencia de ictus aumenta más del doble en cada década a partir de los 55 años (Brown, Whisnant, Sicks et al., 1996). En España, el ictus constituye la primera causa de muerte en la mujer, por delante de las enfermedades isquémicas del corazón y los procesos neoplásicos malignos (Instituto Nacional de Estadística; 2008). El hecho de que las mujeres sean más longevas que los hombres, pudiera influir en que la mortalidad en éstas sea mayor (Morin, González, Gil et al., 2003). De igual forma, se ha visto que las secuelas tras un ictus son mayores y más discapacitantes en las mujeres, sobre todo a mayor edad (Kelly-Hayes, Beiser, Kase et al., 2003). Durante la etapa fértil de la mujer la incidencia del ictus en la mujer es similar a la del varón y los factores de riesgo en este grupo son el tabaquismo, la migraña y la utilización de anticonceptivos orales (Bousser, 1999). Tras la menopausia se produce un incremento del riesgo de ictus, de origen multifactorial.

5.1.3 Antecedentes familiares

La historia familiar de ictus se asocia con un elevado riesgo del mismo, debido a la transmisión hereditaria de factores de riesgo y a compartir determinados factores ambientales o estilos de vida (Liao, Myers, Hunt et al., 1997).

5.2 Factores de riesgo modificables

5.2.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más importante para padecer un ictus. Este riesgo se incrementa, progresivamente, con cifras de presión arterial superiores a 115/75 mmHg (Padwal, Hemmelgarn, Khan et al., 2008). De hecho, el 77% de los individuos que sufrieron un primer ictus, tenían cifras tensionales mayores de 140/90 mmHg (Wong, López, L'Italien et al., 2007). De igual forma, se ha visto que las personas hipertensas asocian, con mayor frecuencia, otros factores de riesgo vascular (Vasan, Massaro, Wilson, & et al, 2002).

Se ha demostrado que una reducción de 10-12 mmHg en la tensión sistólica consigue una disminución en la incidencia de ictus de un 35 % (Gutiérrez, 1998). Asimismo, el tratamiento de la presión sistólica aislada tiene un efecto favorable en la prevención del ictus (Staessen, Fagard, Thijs et al., 1997).

Para la prevención del ictus isquémico se recomienda mantener cifras tensionales menores a 140/90 mmHg (Chobanian, Bakris, Black et al., 2003). Para ello se debe recurrir a modificaciones del estilo de vida, intervenciones educativas y/o

implementación de tratamiento farmacológico. El resultado se evidencia a cualquier edad, tanto en hombres como en mujeres (Thrumbull, 2003). Según los datos del ensayo clínico SPARCL (Goldstein, Adams, Alberts et al., 2006), el tratamiento antihipertensivo se ha asociado con un reducción en la incidencia de ictus de 35% a 44%. Tanto los diuréticos tiazídicos, como los ARA II, los IECAs y los antagonistas del calcio, demostraron una reducción significativa del riesgo de ictus frente a placebo (Dahlof, Sever, Poulter et al., 2005; Turnbull, 2005).

5.2.2 Diabetes Mellitus

A la diabetes se le atribuye el 7% de la mortalidad debida a ictus isquémico (Gil de Castro & Gil Nuñez, 2000). El riesgo relativo de ictus isquémico se triplica en la población diabética masculina y es 4-5 veces mayor en el sexo femenino (Santos-Lasaola, López del Val, Iniguez et al., 2000). La combinación de diabetes e ictus es la mayor causa de morbi-mortalidad a nivel mundial (Idris, Thomson, Sharma, & et al, 2006). el 65% de los diabéticos muere por enfermedad cardíaca o ictus (Franco, Steyerberg, Hu et al., 2007). En estos pacientes, las secuelas tras un ictus son más graves, el grado de discapacidad es mayor y la estancia hospitalaria es más prolongada (Karapanayiotides, Piechowski-Jozwiak, van Melle et al., 2004).

En los diabéticos debe prestarse especial atención al tratamiento de la tensión arterial. En los pacientes diabéticos tipo II e hipertensos, el tratamiento agresivo de la hipertensión se ha asociado a una disminución del riesgo de ictus del 44% (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). La guía europea de prevención cardiovascular fija como objetivo en pacientes con diabetes, mantener tensiones arteriales sistólicas por debajo de 130 mmHg y mantener valores de Hb1Ac iguales o menores a 7% (Lobos et al., 2008).

5.2.3 Dislipemia

Aunque existe una relación clara entre los niveles plasmáticos elevados de colesterol y el riesgo de cardiopatía isquémica, la asociación con el riesgo de ictus no está tan claramente establecida (Hankey, Eikelboom, van Bockxmeer et al., 2001). Pese a que algunos estudios no demuestran esta relación (Feigin et al., 2005), estudios recientes han mostrado que las concentraciones de colesterol son un factor de riesgo de ictus isquémico pero no del hemorrágico (Hebert, Gaziano, Chan et al., 1997). Otros estudios centrados en el uso de estatinas demostraron reducciones significativas en las tasas de ictus como consecuencia de la reducción en las tasas de ictus isquémico en pacientes con EC o alto riesgo (Amarenco & Labreuche, 2009). Una revisión sistemática de estudios en pacientes con y sin antecedentes vasculares mostró que las estatinas reducen el riesgo de ictus en un 17% por cada descenso de 1 mmol (39 mg/dl) de cLDL en plasma. Los efectos beneficiosos de las estatinas, que incluyen estabilización de la placa aterosclerótica, supresión de la inflamación, mejora de la función endotelial y de la actividad antiagregante son probablemente uno de los mecanismos de la reducción de los infartos cerebrales, independientemente de la reducción de los niveles de colesterol (Rosenson, 1998; Vivancos-Mora, 2005). La eficacia es similar en la población diabética y en la de edad avanzada (Kearney et al., 2008). En el metanálisis de Amarenco & Labreuche (2009) se estima que con la reducción de los niveles de cLDL en un 10% se disminuye el riesgo de ictus con 15.6%. Un ensayo clínico posterior (Goldstein, Adams, Alberts et al., 2006), mostró que la

atorvastatina (80 mg/día) redujo la incidencia global de ictus en pacientes con antecedentes de ictus o de AIT y sin EC previa (Amarenco et al., 2007).

Las concentraciones elevadas de triglicéridos y concentraciones bajas de cHDL también se asocian con el ictus no hemorrágico (Tanne, Koren-Morag, Graff et al., 2001; Sacco, Benson, Kargman et al., 2001).

La guía europea de prevención cardiovascular (Lobos et al., 2008), por su parte, recomienda a los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica el mismo grado de atención en cuanto al tratamiento de lípidos plasmáticos que los pacientes con CI. Esto es, conseguir niveles de colesterol por debajo de 175 mg/dl (si es posible, < 155 mg/dl) y de cLDL por debajo de 80 mg/dl, si bien en las recomendaciones del 2011 elevan dicho objetivo a niveles por debajo de 70 mg/dl o en su defecto, reducciones del 50% del cLDL. Para ello debe iniciarse el tratamiento con estatinas en todos los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y pacientes con alto riesgo de sufrir una enfermedad cerebrovascular. Tras un evento cerebrovascular, el tratamiento con estatinas debe iniciarse en pacientes con historia de ictus isquémico no cardioembólico o accidente isquémico transitorio para prevenir eventos CV posteriores (Claiborne Johnston, Nguyen-Huynh, Schwarz, & et al, 2006; Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus, 2008; Manktelow & Potter, 2009; National Stroke Foundation, 2010).

5.2.4 Tabaquismo

El riesgo de ictus entre fumadores, para ambos sexos y de cualquier edad es el doble que para los no fumadores (Shinton & Beevers, 1989). En los fumadores existe un aumento del riesgo de padecer un ictus (tanto isquémico como hemorrágico) y este aumento es relacionado positivamente con el número de cigarrillos diarios (Tegos, Kalodiki, Daskalopoulou et al., 2000). El riesgo para los fumadores de < 20 cigarrillos/día es de 3,3 comparado con los no fumadores, mientras que en los fumadores de > 20 cigarrillos/día el riesgo es de 5,66. Los fumadores pasivos también tienen un mayor riesgo de ictus, puesto que la exposición pasiva al humo del cigarrillo aumenta el riesgo de progresión de la aterosclerosis (Gorelick, Sacco, Smith et al., 1999). La abstención del hábito tabáquico reduce considerablemente este riesgo, obteniendo mejores beneficios cuanto más tiempo pasa desde el cese del hábito.

5.2.5 Obesidad

Se ha encontrado una asociación entre obesidad y mayor riesgo de ictus, lo que puede deberse a la relación comprobada de la obesidad, con la enfermedad metabólica (Sacco, Benjamin, Broderick et al., 1997). El patrón de obesidad central, caracterizado por los depósitos de grasa abdominales, se asocia más estrechamente con el riesgo de aterosclerosis e ictus (Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus, 2008).

6. Control de la dislipemia y tratamiento hipolipemiente

Como hemos señalado anteriormente, la dislipemia es un FRCV importante tanto en la CI como en el ictus isquémico. Múltiples ensayos clínicos han demostrado

que el control de la hiperlipemia reduce el RCV y las complicaciones cardiovasculares. Así, las guías europeas de prevención cardiovascular especifican los parámetros del perfil lipídico a controlar y sus niveles óptimos, fundamentalmente el colesterol total y el colesterol LDL, y los objetivos a lograr en los pacientes de muy alto riesgo. Es deseable el control en base al uso de estilos de vida saludable con la posibilidad de implantar un tratamiento dietético y/o farmacológico.

Actualmente, los fármacos hipolipemiantes incluyen:

- 1.- Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas.
- 2.- Los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (como ezetimiba).
- 3.- Los secuestradores de ácidos biliares (resinas intercambiadoras de aniones).
- 4.- Los fibratos y
- 5.- El ácido nicotínico y derivados.

Por su efecto reductor del cLDL, las estatinas reducen la morbimortalidad CV y la necesidad de intervenciones coronarias (Colhoum, Betteridge, Durrington et al., 2004; Collins, Armitage, Parish et al., 2003). Las estatinas, a dosis capaces de reducir el cLDL en un 50%, pueden detener la progresión o incluso favorecer la regresión de la aterosclerosis coronaria. Por ello se postulan como fármacos de primera elección en pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipemia combinada (Schachter, 2005). En términos generales, el perfil de seguridad de las estatinas es aceptable y los hallazgos observados hace tiempo sobre la existencia de relación entre el tratamiento hipolipemiante y el aumento de la mortalidad no cardiovascular (cáncer, suicidio, depresión y otros trastornos mentales) no se han confirmado. Hay datos que indican aumento de las concentraciones de azúcar y HbA1c en sangre, que comportan un riesgo mayor de DM2, como posibles efectos adversos del tratamiento mantenido con estatinas, pero los beneficios de las estatinas superan con creces el riesgo en la gran mayoría de los pacientes (Culver, Ockene, Balasubramanian et al., 2012; Waters, Ho, DeMicco et al., 2011).

En cuanto a los tratamientos no estatínicos, se dispone del ezetimibe, un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol que produce una reducción del cLDL de un 19% y un aumento discreto pero significativo del cHDL del 3% en sujetos con hipercolesterolemia moderada cuando se usa en monoterapia (Stein, 2001). En terapia combinada, la adición de ezetimibe al tratamiento en curso con estatinas produce una reducción adicional del cLDL de un 21% sobre el efecto de la estatina, con independencia de la estatina utilizada. Gracias a este efecto adicional, un mayor porcentaje de pacientes consigue el objetivo terapéutico de cLDL (Gagné et al., 2002).

Los secuestradores de ácidos biliares, que también reducen el colesterol total y el cLDL, pero tienden a aumentar las concentraciones de triglicéridos (Anónimo, 1984).

Los fibratos y la niacina se usan fundamentalmente para reducir los triglicéridos y aumentar el cHDL, mientras que los aceites de pescado (ácidos grasos omega-3) en dosis de 2-4 g/día se usan para reducir los triglicéridos (Fruchart, Sacks, Hermans et al., 2008).

La combinación de una estatina con un secuestrador de ácidos biliares o de una estatina con ezetimiba puede utilizarse para obtener una mayor reducción del cLDL que

la que se obtiene con un fármaco solo. Otra ventaja del tratamiento combinado es que se puede utilizar dosis más bajas de estatinas, con lo que disminuye el riesgo de efectos adversos asociados a dosis altas. No obstante, las estatinas deben usarse a las dosis máximas toleradas para alcanzar los objetivos del cLDL antes de instaurar un tratamiento combinado (Reiner, 2010).

Aun en el caso de no alcanzarse los objetivos de tratamiento con fármacos hipolipemiantes, incluso a dosis máximas, o con la combinación de fármacos, los pacientes se benefician del tratamiento en la medida en que mejora la dislipemia. En estos pacientes hay que prestar mayor atención al manejo de otros factores de riesgo que podría ayudar a reducir el riesgo total (Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica, 2012).

7. Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

7.1 Evolución y clasificación

La toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información y aplicar unos conocimientos técnicos. Los conceptos y las herramientas metodológicas provenientes del campo de la epidemiología han mostrado su gran utilidad, de forma que en los últimos años se han incorporado de una forma masiva a disciplinas como la Farmacoeconomía, la evaluación de tecnologías médicas o la medicina basada en la evidencia.

En el campo del medicamento, la aplicación de métodos epidemiológicos/poblacionales ofrece una alternativa para aumentar el grado de información disponible. Por una parte se trata de integrar al máximo la información proveniente de la experiencia de uso cuando los fármacos se utilizan en condiciones habituales de la práctica clínica, y por otra parte, conocer los determinantes de su utilización.

Los conocimientos de Farmacoepidemiología son necesarios para ayudar en la interpretación crítica de la literatura científica sobre los fármacos y a su conversión en parámetros aplicables a la toma de decisiones. Los criterios y métodos de la Farmacoepidemiología son útiles en áreas como la evaluación de medicamentos, la Farmacovigilancia y en el diseño de estudios y programas.

La OMS definió los EUM como aquellos estudios que comprenden la mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad, con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas (Organización Mundial de la Salud, 1993).

Los primeros EUM fueron realizados por la industria farmacéutica en Estados Unidos para identificar campos potenciales de investigación y desarrollo, así como efectuar un seguimiento de su posición en el mercado farmacéutico. La falta de normativa en materia de ensayos clínicos propició la comercialización de gran número de medicamentos tras la segunda guerra mundial. Paralelamente al desarrollo socioeconómico, se produjo un aumento de la demanda de asistencia sanitaria así como

la implantación de los sistemas de seguridad social en los distintos países, y la aparición de efectos adversos graves como el de la talidomida en 1962 (Speirs, 1962; Smithells, 1992). Todo ello propició que las autoridades sanitarias tomaran conciencia de la necesidad de los EUM, siendo pioneros los países del norte de Europa (Engel & Siderius, 1968).

Un punto de referencia fundamental para los EUM fue la edición de una lista de dosis diarias definidas de medicamentos registrados en Noruega en el año 1975 (World Health Organization, 1996; Iñesta, 1996). Un gran avance supuso la creación en 1974 del Nordic Council on Medicines y la publicación en 1979, por parte de la Oficina Regional para Europa de la OMS, de las líneas maestras para llevar a cabo los EUM. Los EUM se generalizaron en los años 80, tanto en España como en el resto de países desarrollados. Se publican libros, como Principios de epidemiología del medicamento en el año 1983 (Laporte, Capella, Porta et al., 1983) o Estudios de utilización de medicamentos, del año 1988 (INSALUD, 1988).

Existen distintos estudios de utilización de medicamentos entre los que podemos citar:

- Estudios sobre la oferta de medicamentos.

Describen los medicamentos registrados y ofertados en el mercado farmacéutico. Que principios activos existen, el número de marcas comerciales por principio activo. Nos brinda información de calidad de la oferta y de la información brindada (Figueras, Vallano, & Narváez, 2003). La fuente de obtención de información son los Registros Nacionales Oficiales y los Registros de la Industria Farmacéutica (Laporte & Tognoni, 1993). Una de las fuentes de información fundamentales son los catálogos de especialidades farmacéuticas, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, junto con la revista Panorama Actual del Medicamento.

- Estudios cuantitativos de consumo.

Se les denomina también estudios de consumo. Describen qué medicamentos y en qué cantidades se utilizan. La fuente más utilizada para el análisis son los datos de dispensación de farmacias (Laporte & Tognoni, 1993). Una limitación es que los datos corresponden a medicamentos vendidos y no al consumo real de los pacientes (Rodríguez, 2008).

Las fuentes de información son las cifras de ventas del mercado obtenidas por empresas privadas y los datos suministrados por los bancos de datos de medicamentos.

- Estudios de prescripción-indicación.

Son aquellos en los que se describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.

- Estudios de indicación-prescripción.

Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.

- Estudios sobre el esquema terapéutico.

Describen las características de utilización práctica de los medicamentos como dosis, duración del tratamiento, cumplimiento de las pautas en la práctica real. En general este tipo de estudios incluyen a los estudios de prescripción-indicación, indicación-prescripción o de las consecuencias prácticas (Rodríguez, Pujol, & Vallano, 2008). Es de utilidad para conocer las prescripciones frente al uso real, así como el grado de información del paciente (Figueras et al., 2003).

- Estudios sobre la prescripción y sobre el cumplimiento terapéutico de la prescripción.

Describen características de los prescriptores, dispensadores, pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de prescripción o dispensación.

Según algunos estudios, la falta de cumplimiento terapéutico, como norma general, se sitúa alrededor del 50%, siendo uno de los motivos más importantes una inadecuada información al paciente, tales como instrucciones imprecisas, tanto verbales como escritas (Evans & Spelman, 1983).

- Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos.

Describen los beneficios, efectos indeseados y/o costo real del tratamiento farmacológico (Figueras et al., 2003; Laporte & Tognoni, 1993). También se los pueden definir como aquellos que analizan los efectos sanitarios, económicos y sociales de las diferentes intervenciones terapéuticas (Rodríguez et al., 2008).

- Estudios de intervención.

Son útiles para evaluar la influencia de un determinado programa de intervención sobre la utilización de medicamentos en la práctica clínica y específicamente su utilidad para modificar el uso de los mismos (Grupo de Coordinación Farmacéutica Interorganismos, 2007; Figueras et al., 2003). Están muy relacionadas con los estudios que analizan los factores que influyen en la prescripción, ya que en su desarrollo es importante definir el problema que ha de resolverse, conocer los factores que se pueden modificar, hacer un diseño de intervención dirigida a solucionar ese problema y actuar sobre esos factores (Vallano & Armau, 1999).

Estudios de utilización de hipolipemiantes que destacaría en este trabajo son:

- Consumo de hipolipemiantes en España (Siles, Goldaracena et al., 2001). Es un estudio de las prescripciones realizadas en receta del Sistema Nacional de Salud del subgrupo terapéutico "Preparados Hipolipemiantes" en el conjunto de España durante el período 1987 a 2000.
- Utilización de hipolipemiantes en España (García, Madruga et al., 2007). Se trata de un trabajo que compara las DHD del subgrupo C10 durante los años 1992 a 2006.

- Variabilidad en el consumo de fármacos hipolipemiantes en la Región de Murcia (Sánchez, Guillén et al., 2012). Es un estudio descriptivo en el que comparan tanto los consumos como los costes de los fármacos hipolipemiantes en las distintas áreas de salud de la Región de Murcia.
- Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España (Agencia Española del Medicamento, 2014). Es un estudio de las prescripciones realizadas en receta del Sistema Nacional de Salud del subgrupo terapéutico "Preparados Hipolipemiantes" en el conjunto de España durante el período 2000 a 2012.

7.2 Unidades de medida e indicadores de los estudios de utilización de medicamentos.

7.2.1 Unidades de medida.

Para poder medir la utilización de los medicamentos, tan importante como tener un sistema de clasificación adecuado es disponer de una unidad de medida apropiada.

La cuantificación del consumo de medicamentos puede ser abordada desde distintos enfoques, que dependen fundamentalmente de las aplicaciones del análisis que se realiza.

Los resultados cuantitativos de un estudio de consumo puede expresarse de muy diversas formas: en valor económico, en número de prescripciones, en unidades físicas (gramos, envases, etc.), pero todas ellas carecen de valor epidemiológico adecuado, o dificultan la posibilidad de comparaciones temporales, entre distintos ámbitos geográficos o entre distintos principios activos o grupos terapéuticos.

7.2.1.1 Cuantificación del consumo en valor económico.

El consumo de medicamentos se puede expresar en términos de gasto o bien en número de unidades. Estos parámetros son útiles para algunas aplicaciones, sobre todo administrativas y de política sanitaria.

La medida del gasto económico en medicamentos ha sido utilizada desde hace tiempo, sobre todo por los sistemas públicos de atención a la salud, como un indicador para la elaboración de presupuestos y la contención del gasto.

La cuantificación del consumo en términos económicos, puede ser útil para tener una idea de la importancia real de los medicamentos en un sistema sanitario en un país determinado, sobre todo si se expresa como porcentaje sobre el gasto total en atención sanitaria.

7.2.1.2 Cuantificación del consumo en unidades vendidas.

La expresión del consumo de medicamentos en forma de unidades vendidas proporciona una idea más aproximada de la intensidad absoluta y relativa de la farmacoterapia. Permite poner de manifiesto las diferencias regionales en el uso de los

medicamentos y que no se explican por una diferente situación epidemiológica ni por otros indicadores sanitarios. También permiten conocer de una forma exacta cuáles son los subgrupos terapéuticos de mayor consumo, en unidades así como en coste, o cuáles son las especialidades farmacéuticas de mayor consumo.

La cuantificación del consumo en unidades vendidas ayuda enormemente a identificar algunos problemas de consumo, así como su evolución.

La medición del consumo en unidades presenta también problemas cuando se analiza su evolución a lo largo del tiempo en un determinado país o cuando se compara el consumo de un país a otro.

7.2.1.3 Dosis Diaria Definida.

Para superar las dificultades derivadas de la medición del consumo según el gasto o número de unidades, un grupo de expertos de la OMS definió una unidad técnica de medida que permitiese hacer comparaciones entre medicamentos sin tener en cuenta su presentación y su precio, proponiendo la llamada Dosis Diaria Definida (DDD). Ésta se define como la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento cuando se usa rutinariamente en su principal indicación, por una vía de administración determinada y a veces con una concentración dada, expresándose en cantidad de principio activo (Iñesta, 1988).

Las directrices para establecer el valor de la DDD a los distintos medicamentos son:

- Las DDDs están basadas en las dosis utilizadas en monoterapia, salvo excepciones.
- Nunca se asigna una DDD antes de que el medicamento esté registrado y comercializado en al menos un país.
- La indicación principal es la derivada del código del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) del medicamento de la que hablaremos más adelante.
- Cuando la dosis recomendada de un principio activo esté en función del peso corporal, se considera la dosis correspondiente a una persona de 70 kg.
- Cuando el medicamento se utiliza fundamentalmente en niños (por ejemplo la hormona de crecimiento) se utiliza la dosis pediátrica.
- Generalmente se utiliza la dosis de tratamiento, salvo que la indicación principal sea de profilaxis (por ejemplo, algunos antipalúdicos).
- Aunque un fármaco se emplee a dosis diferente cuando se inicie el tratamiento, se elige siempre la dosis de mantenimiento.
- La DDD se establece de acuerdo con el contenido declarado del componente activo, de manera que las diferentes sales de un mismo principio activo tienen una sola DDD.
- A veces, la DDD es la media de dos o más dosis utilizadas comúnmente en la misma indicación.
- La DDD que se asigna a combinaciones de varios principios activos es generalmente la misma que tiene el principio activo que se encuentra en su mismo subgrupo terapéutico ATC.

- Las DDD asignadas por primera vez se revisan al cabo de 3 años, y posteriormente cada 5 años.

En 1981, la oficina Regional de la OMS para Europa, recomendó usar el sistema de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Químico y Dosis Diaria Definida (ATC/DDD por sus siglas en inglés) como sistema de investigación para llevar a cabo comparaciones a gran escala de utilización de medicamentos a nivel internacional. Para conseguir el uso generalizado de esta metodología se creó en 1982 el *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*, con sede en Oslo, que se encarga de coordinar la revisión y actualización de la clasificación ATC y de las DDD. Anualmente se publica una nueva edición del índice ATC con las correspondientes DDDs, consistente en dos listados, clasificados por orden alfabético de principio activo y de código ATC, respectivamente alternativas (OMS, 2004).

En general, el número de DDD consumidas en un país o en una región o en un centro determinado se expresa por 1.000 habitantes y por día (DHD). Este parámetro proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco.

La DDD es una unidad técnica de medida y no corresponde necesariamente con la utilizada por los pacientes. Si bien, bajo circunstancias ideales, como medicamentos con una única indicación y utilización continuada, el número de DDD por población podría aproximarse a los datos de morbilidad. La aplicación de esta metodología permite realizar distintos tipos de estudios como los siguientes:

- Descripción y comparación de perfiles farmacoterapéuticos entre distintos grupos poblacionales, tanto a nivel nacional como internacional.
- Cambios en el consumo de medicamentos a lo largo de un periodo temporal (Estudios longitudinales).
- Seguimiento de los cambios en el uso de algún tipo de medicamento.
- Evaluación del efecto de programas educativos dirigidos a prescriptores, consumidores, o de medidas reguladoras que puedan afectar a patrones de prescripción.
- Cálculo del grado de exposición de una determinada población a un medicamento o a un grupo de medicamentos. Este dato puede ser utilizado para evaluar el riesgo de sufrir reacciones adversas a un medicamento.
- Indicación de un uso superior, inferior o no adecuado a algún medicamento o grupo terapéutico.
- Estimación de necesidades de una sociedad en cuanto a medicamentos se refiere, tanto en su selección, suministro, disposición o uso.

Cálculo del consumo en DDD: la información sobre consumo de medicamentos obtenida de las fuentes habituales, se expresa habitualmente como el número de unidades de cada presentación facturadas o vendidas. Su transformación en DDD se calcula conforme a la fórmula:

Nº de DDD= nº de unidades vendidas durante 1 año en mg del fármaco/DDD en mg.

Para dar una idea de la fracción de población expuesta a un determinado fármaco o grupo de fármacos, el consumo medio se expresa en DDD por 1000 habitantes y por día, de modo que:

$$\text{Nº de DDD por 1000 habitantes/día} = \frac{\text{mg del fármaco consumidos en 1 año} \times 1000 \text{ habitantes}}{\text{DDD en mg} \times 365 \text{ días} \times \text{nº habitantes}}$$

Por tanto la dosis diaria definida/ 1.000 habitantes y día (DHD) relaciona las DDD con los habitantes, e indica cuantas personas de cada 1.000 habitantes de la comunidad estudiada reciben diariamente el tratamiento estándar (Anónimo, 1991).

Las ventajas de las DDD son:

- Permiten hacer comparaciones de un período a otro dentro de un mismo país sin que los resultados resulten afectados por los cambios de precio o de presentaciones.
- Permite hacer comparaciones internacionales sin que los resultados resulten afectados por las diferencias de precios o de presentaciones.
- Da una idea sobre la proporción de población tratada.

Las limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados son:

- A menudo existe amplia variabilidad interindividual en la dosis prescrita y/o tomada.
- A veces, un mismo fármaco tiene más de una indicación, con dosis diferentes cada una.
- No todos los fármacos vendidos son consumidos (esta limitación sólo se aplicaría cuando los datos son de ventas, y no de consumo).
- No equivale necesariamente a la dosis prescrita.
- No equivale necesariamente a la dosis media ingerida.
- A veces el denominador no es necesariamente toda la población.
- En comparaciones internacionales hay que tener en cuenta la estructura de la población de los países comparados.
- En general, salvo excepciones (fármacos utilizados de manera continua como por ejemplo contraceptivos, insulina, etc.), sólo indica el número medio de pacientes tratados en un día.
- Es poco útil para reflejar el consumo de medicamentos cuando las

combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos constituyen una parte importante del mercado.

Es bien conocido que no todos los medicamentos vendidos son necesariamente consumidos, además la DDD no es necesariamente equivalente ni a la dosis diaria prescrita ni a la dosis diaria ingerida. Las diferencias en estas unidades dependen, en algunos casos, de la indicación y por lo tanto, de la dosis prescrita; también dependen de la variabilidad interindividual en la respuesta a los efectos de los fármacos, de las diferencias en las tradiciones terapéuticas, de las actitudes de los usuarios, etc.

7.2.1.4 Coste tratamiento día.

Si se cruza el nº de DDD que tiene un envase de las diferentes presentaciones comerciales con su precio de mercado, puede obtenerse otro parámetro de gran utilidad para las políticas de uso racional del medicamento y contención del gasto, como es el Coste por Dosis Diaria Definida (CDDD). Este término es asimilable al de Coste Tratamiento Día (CTD), aunque en sentido estricto, este último se emplea más bien para patologías concretas y se estudia la dosis recomendada, y no la DDD.

Este parámetro, el CDDD, hará posible las comparaciones de mercado para un mismo medicamento, así como del coste de diferentes alternativas terapéuticas (principios activos). Tiene interés, por tanto, en estudios sobre el binomio beneficio/coste y permite definir la eficiencia de medicamentos con igual eficacia.

El Coste Tratamiento Día (CTD) es el coste a precio de venta al público (PVPiva) de la dosis diaria definida de un principio activo (Siles, Ávila et al., 2002).

7.2.2 Indicadores de calidad de la prescripción.

La utilización racional de los medicamentos en la práctica médica es uno de los objetivos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud y un compromiso asumido por todas las administraciones sanitarias. Una gran parte de la terapéutica en Atención Primaria está basada en la prescripción de medicamentos, con el consiguiente impacto sanitario y económico. En consecuencia, la evaluación de la prescripción farmacológica en este ámbito se considera una actividad esencial para la mejora de la calidad y la consecución de una práctica clínica basada en la evidencia científica y al uso eficiente de los recursos disponibles. El empleo de indicadores de calidad de prescripción resulta una herramienta imprescindible para dicha evaluación.

La medida de la calidad de prescripción a través de la valoración de los medicamentos consumidos fue introducida por primera vez en España por Laporte, Capella, Porta et al., (1983a) y Laporte, Porta, & Capella, (1983b), que analizaron el valor intrínseco y el potencial de uso de las especialidades consumidas en España en el período 1970-1980 y se basa en clasificar las especialidades farmacéuticas en función de su valor intrínseco y grado esperado de uso, midiendo los porcentajes de prescripción correspondientes a cada categoría. Esta iniciativa ha sido posteriormente secundada por numerosos profesionales (Alfárez, Puche, & De la Revilla, 1985; Mata, Casas, Amat et al., 1991; Vila, Llor, Clanchet et al., 1991),

Otros indicadores que miden la calidad de prescripción son los indicadores de coste-eficacia. Cuyo objetivo es alcanzar la optimización de la prescripción. Sin lugar a dudas, la utilización de medicamentos genéricos, con precios en general notablemente menores que los medicamentos de marca, es uno de los indicadores de coste-eficacia más citados en la bibliografía (Ansa, Agudo, Atracos et al., 1996). En el mismo sentido, es interesante el análisis de la prescripción de la especialidad más económica entre un grupo de fármacos de idéntica composición y forma farmacéutica, ya que parece razonable que a iguales consideraciones farmacológicas se prescriba el fármaco más económico (Guerra & Crespo, 1994). Este indicador se puede expresar como el porcentaje de ahorro que por unidad de estudio (facultativo, servicio, Área Sanitaria) podría generar la prescripción de las especialidades más económicas.

La finalidad de los indicadores de calidad de prescripción es no sólo detectar el uso de medicamentos con valor intrínseco no elevado o con utilidad terapéutica baja, sino también averiguar si hay un uso insuficiente de medicamentos con eficacia altamente comprobada y que se recomienda en las guías farmacológicas del Área., conocer si hay una utilización excesiva de unos determinados medicamentos o unas determinadas clases terapéuticas, en detrimento de otras con similar relación beneficio/riesgo y finalmente, incrementar el uso de medicamentos con un coste diario menor.

No existen estudios recientes en nuestro país que relacionen indicadores de calidad de prescripción y resultados de salud (Rigueira, Arcos, Gómez et al., 2003), lo cual resulta sorprendente, máxime cuando existe una elevada morbimortalidad en enfermedades de alta incidencia, como el ictus (Banegas & Rodríguez-Artalejo, 2005) y el infarto de miocardio (Marrugat, Elosúa, & Martí, 2002).

Para esta tesis, nos centraremos en dos indicadores de calidad de prescripción fundamentalmente.

7.2.2.1 Indicador de prescripción de genéricos en adultos

Como medida del consumo de medicamentos genéricos en pacientes adultos respecto al total de medicamentos:

Numerador:

Total de medicamentos genéricos (EFG)

Denominador:

Total de medicamentos y productos sanitarios

Fórmula: Numerador / denominador x 100

(unidad de medida: envases)

Para ser autorizados, los medicamentos genéricos han tenido que demostrar que proporcionan la misma biodisponibilidad que la especialidad farmacéutica de referencia mediante los correspondientes ensayos clínicos de bioequivalencia. Dos medicamentos son bioequivalentes cuando producen concentraciones plasmáticas del principio activo tan similares que se puede esperar que sus efectos clínicos sean los mismos.

Los genéricos se comercializan cuando finaliza el período de patente de un fármaco. Para su autorización, es necesario hacer una inversión económica en los estudios de bioequivalencia y en los procedimientos de producción, pero no en el desarrollo clínico, que ya ha corrido a cargo de la especialidad farmacéutica de referencia, de la cual es genérico. Por este motivo, los medicamentos genéricos son considerablemente más baratos que los de marca.

Así pues, los medicamentos genéricos no son diferentes a los de marca en composición, calidad, eficacia y seguridad. Pero, debido a su menor precio, permiten minimizar costes en el sistema sanitario público (Iñesta, 2008; Ricarte, Benounna, Velarde et al., 2007; Torralba, Gilabert, Peláez et al., 2000).

7.2.2.2 *Indicador de prescripción de simvastatina*

Medida de la prescripción de la estatina de elección frente al total de estatinas, seleccionada según los criterios de eficacia, seguridad conveniencia y coste.

Numerador:

C10AA01: simvastatina

Denominador:

C10AA: inhibidores de la HMG-CoA reductasa

C10BX03: atorvastatina/amlodipino

Fórmula:

Numerador / denominador x 100

(unidad de medida: formas farmacéuticas)

Simvastatina y pravastatina son las dos moléculas del grupo que aportan evidencias más robustas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular y, dado que ninguna otra presenta ventajas sobre estas en cuanto a seguridad, son las que tienen un balance mejor entre beneficio y riesgo. Simvastatina es la de coste más bajo; esta situación resulta favorecida por la disponibilidad de especialidades farmacéuticas genéricas (Rigo, Frontera, Llobera et al., 2005).

Por estos motivos, se puede concluir que simvastatina es la estatina de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que en dosis de 40 mg diarios ha demostrado que reduce la mortalidad total en la prevención secundaria. No hay evidencias de que ninguna otra estatina presente una eficacia superior en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular o ventajas relevantes en cuanto a la seguridad y la conveniencia. Además, la simvastatina es la de coste más bajo del grupo (Calvo & Grupo de Trabajo de Dislipemias de la GFIB, 2007).

La pravastatina y atorvastatina se consideran fármacos alternativos a la simvastatina, cuya prescripción debería quedar restringida solamente a las circunstancias siguientes:

1. Pravastatina: para pacientes tratados con otros medicamentos que puedan ocasionar interacciones de relevancia clínica con el resto de las estatinas, ya que la pravastatina es la única que no se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP450).

2. Atorvastatina: como terapia de inicio en pacientes con hipercolesterolemias graves cuya concentración plasmática de LDL sea superior en un 40 % al LDL objetivo tras seis meses de medidas higiénico-dietéticas, o bien para pacientes que no logren los objetivos de LDL a pesar de haber empleado la dosis máxima permitida o la dosis máxima que el paciente haya sido capaz de tolerar de simvastatina (o de pravastatina en el caso de interacciones) (Calvo Pita y Grupo de Trabajo de Dislipemias de la GFIB, 2007).

8. Clasificación de medicamentos.

El establecimiento de un sistema de clasificación aceptado internacionalmente es esencial no sólo para comparar el consumo de un país a otro, sino para el seguimiento del patrón nacional de consumo a lo largo del tiempo en un país determinado, para la farmacovigilancia y cuando se necesita información sistemática sobre los medicamentos y sobre su uso (Capellá, 1993).

Los medicamentos pueden ser clasificados en distintas formas: según como actúan, por categorías farmacoterapéuticas, según las enfermedades para las que están indicados, por categorías diagnósticas, según su estructura, por grupos químicos, etc.

El sistema de clasificación recomendado por el Drug Utilization Research Group (DURG) de la OMS para los estudios de utilización de medicamentos es la clasificación ATC.

Tradicionalmente se han empleado en los estudios internacionales de utilización de medicamentos la clasificación anatómico-terapéutica de la European Pharmaceutical Market Research Association (EPhMRA) y la clasificación ATC.

8.1 Clasificación anatómica-terapéutica de la EPhMRA.

En esta clasificación las especialidades farmacéuticas se distribuyen en 14 grupos principales, designados por una letra, según el sistema u órgano sobre el que ejercen su acción principal. Cada uno de estos grupos está dividido en un número variable de subgrupos, indicados con dos dígitos numéricos (01, 02, 03, etc.). A su vez, cada subgrupo está subdividido en otros subgrupos, en un tercer nivel de división, que corresponde a subgrupos terapéuticos. Así por ejemplo, el grupo N (sistema nervioso central, primer nivel) está dividido en 7 grupos terapéuticos (segundo nivel) cada uno de los cuales se subdivide a su vez en más subgrupos (tercer nivel).

Grupos de la clasificación anatómico-terapéutica de la EPhMRA y de la clasificación ATC del Nordic Council on Medicines.

A Aparato digestivo y metabólico.

B Sangre y órganos hematopoyéticos.

C Aparato cardiovascular.

D Dermatología.

G Aparato genitourinario y hormonas sexuales.

H Hormonas de uso sistémico, excepto las sexuales.

J Antiinfecciosos por vía general.

- L Terapia antineoplásica.
- M Aparato musculoesquelético.
- N Sistema nervioso central.
- P Parasitología.
- R Aparato respiratorio.
- S Órganos de los sentidos.
- V Varios.

Cuando la especialidad farmacéutica es una combinación a dosis fijas que contiene dos o más principios activos, se clasifica según su indicación principal. Así, un medicamento que contenga un analgésico y un ansiolítico indicado para el tratamiento del dolor se clasifica como analgésico.

Esta clasificación presenta dos limitaciones principales:

1) Los códigos no permiten la identificación de especialidades con un principio activo determinado, puesto que el último nivel de clasificación es de subgrupo terapéutico.

2) Dado que las combinaciones a dosis fijas se clasifican según la indicación principal de la especialidad, pueden contener un principio activo oculto que puede pasar desapercibido. Si en un estudio de utilización de psicofármacos no se tienen en cuenta las combinaciones a dosis fijas con analgésicos o con otros grupos terapéuticos, se puede subestimar el consumo de los primeros (Laporte et al., 1983).

Con el fin de mejorar las limitaciones de la clasificación de la EPhMRA, desde 1976 el Nordic on Medicines ha desarrollado y adoptado la clasificación ATC.

8.2 Clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC).

Se basa en los mismos principios que la clasificación de la EPhMRA. Los tres niveles de clasificación son comunes, pero la clasificación ATC incluye dos niveles adicionales; un cuarto nivel que corresponde al subgrupo químico-terapéutico y un quinto nivel que designa cada principio activo en particular. Se trata, por tanto, de dos sistemas de clasificación parcialmente superponibles. Los fármacos se clasifican según su principal indicación terapéutica; inicialmente cada principio activo tenía un solo código ATC, pero actualmente se acepta más de un código para un mismo principio activo, si éste se emplea en indicaciones diferentes, en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo ácido acetil salicílico como analgésico N02BA y como antiagregante plaquetario B01AC).

El sistema de clasificación ATC divide a los medicamentos en diferentes grupos según el órgano o sistema sobre el que actúa y según las propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas. Ejemplo:

Primer nivel: grupo anatómico principal: designados por una letra del alfabeto (A,B,C,D,G,H,J,L,M,N,P,R,S,V) que designa el sistema orgánico sobre el que el medicamento ejerce las acciones principales.

Segundo nivel: grupo terapéutico principal: Formado por un número de dos cifras.

Tercer nivel: subgrupo terapéutico: Formado por una letra del alfabeto.

Cuarto nivel: subgrupo químico/terapéutico: Formado por una letra del alfabeto.

Quinto nivel: constituido por un número de dos cifras, y que es específico del principio activo.

Ejemplo: clasificación de la especialidad farmacéutica Zocor[®], cuyo principio activo es el simvastatina.

C: Sistema cardiovascular.

10: Hipolipemiante.

A: Modificadores de los lípidos.

A: inhibidores de la hidroximetilglutaril Co A reductasa

01: Simvastatina.

Resultado: **C10AA01**.

Muchos de los trabajos sobre utilización de medicamentos son de difícil interpretación por que no definen claramente cada uno de los grupos farmacológicos. A veces esto puede estar justificado si se emplea la clasificación de la EPhMRA, que no distingue cada uno de los fármacos; sin embargo, con la clasificación ATC se pueden usar códigos que identifiquen cada uno de los principios activos. Por otra parte, su estructura ramificada permite utilizar, según convenga, los datos referentes a un fármaco, un grupo farmacológico, o a un grupo terapéutico.

En España, la clasificación oficial sigue básicamente la ATC, aunque en algunos casos presenta variaciones relevantes respecto a ésta.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular isquémica son las dos enfermedades ateroscleróticas que producen un mayor número de muertes de origen cardiovascular. Pese a que ambas entidades comparten numerosos factores de riesgo, el papel de éstos y su importancia en la morbimortalidad es variable.

La dislipemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular de elevada prevalencia en España, sin embargo muchos de los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular alto no reciben tratamiento hipolipemiante y además, el grado de control de la dislipemia sigue siendo bajo (EUROASPIRE III, 2009).

Pese al aumento en la utilización de los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (estatinas) para el tratamiento de la dislipemia, no se alcanzan los objetivos indicados por las guías clínicas al uso, por lo que es necesario realizar nuevos esfuerzos y establecer estrategias adecuadas que permitan mejorar el abordaje terapéutico para alcanzar completamente los resultados deseados.

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son una herramienta básica que nos van a permitir un uso racional del medicamento, o lo que es lo mismo, garantizar la efectividad y la seguridad dentro del menor coste posible. Cuantitativamente, la utilización de medicamentos tiene un gran impacto sanitario y económico sobre el Sistema Nacional de Salud. En el ámbito de la Atención Primaria, el gasto que ocupa el primer lugar por capítulos es el gasto en farmacia. En el gasto farmacéutico del SNS, en 2010, el conjunto de los fármacos hipolipemiantes supuso cerca del 15 % del gasto farmacéutico total y las estatinas fueron el subgrupo farmacológico de mayor gasto. En consecuencia, se hace fundamental conocer si el consumo de este subgrupo de medicamentos ha seguido creciendo y de si la implantación de las políticas de calidad han resultado eficaces.

En este trabajo pretendemos alcanzar los siguientes objetivos:

- 1) Analizar y comparar el perfil de factores de riesgo cardiovascular de los pacientes ingresados en el hospital Carmen y Severo Ochoa de Asturias con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio e ictus isquémico aterotrombótico durante los años 2006-2011.
- 2) Conocer el número de pacientes que al año de sufrir un infarto agudo de miocardio o un ictus isquémico aterotrombótico, alcanzan los objetivos marcados por la guía europea de prevención cardiovascular, en lo referente al control de la dislipemia.
- 3) Analizar el tipo de tratamiento hipolipemiante prescrito a los pacientes con infarto agudo de miocardio e ictus isquémico aterotrombótico.
- 4) Analizar el consumo del subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) y su evolución, por subgrupos químico-terapéuticos y principios activos durante los años 2006-2011 en el Área Sanitaria II de Asturias.
- 5) Valorar cualitativamente, mediante indicadores de calidad, el consumo de fármacos hipolipemiantes.

MATERIAL Y METODOS

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CONTROL DE LA DISLIPEMIA

Estudio descriptivo de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular realizado con metodología de registro de historias clínicas e informes de alta de una serie retrospectiva de 464 pacientes ingresados consecutivamente en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Carmen y Severo Ochoa de Asturias durante el período comprendido entre el 01-01-2006 al 31-12-2011 con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio y de ictus isquémico aterotrombótico.

Con el fin de valorar el cumplimiento de las recomendaciones de la guía europea de prevención cardiovascular del año 2008, en lo que se refiere al control de la dislipemia en pacientes de muy alto riesgo, se comprobó, el número de pacientes que tras sufrir un infarto agudo de miocardio o un ictus isquémico aterotrombótico alcanzaron los objetivos marcados por la mencionada guía durante el año siguiente a su ingreso en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Carmen y Severo Ochoa de Asturias, al mismo tiempo que se analizó el tratamiento hipolipemiente, dietético o farmacológico, pautado al alta, así como la eficacia del mismo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, de edad igual o superior a 18 años, diagnosticados de infarto agudo de miocardio o ictus isquémico aterotrombótico en el momento del ingreso hospitalario y de los que se disponía, tanto en el ingreso como al año del mismo, de una analítica con valores lipídicos entre los que estaban incluidos, por lo menos, los valores de concentración de colesterol total y colesterol LDL.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con incapacidad para cumplir con los criterios clínicos o analíticos anteriormente mencionados.

1. Material utilizado

1.1 Fuentes de información.

1.1.1 Aplicación Selene para la gestión de la Historia Clínica Electrónica en Atención Especializada (Hospital Carmen y Severo Ochoa, Área Sanitaria II de Asturias).

1.1.2 Aplicación OMIAP para la gestión de la Historia Clínica Electrónica en Atención Primaria de (Centros de Salud del Área Sanitaria II de Asturias).

1.1.3 Aplicación Laboratorio Clínico MODULAB 2.1.02 del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Carmen y Severo Ochoa.

1.2 Material informático.

2.2.1 Equipo.

- Un ordenador Mac Book Air versión 4.2. Procesador Intel Core i5 1.7 GHz con 4 GB, 1333 MHz DDR3

- Impresora
- Conexión a Internet

2.2.2 Programas

- Mac OS X Lion 10.7.4
- Microsoft Windows 2000, XP.
- Microsoft Word 2011
- Microsoft Excel 2011
- Microsoft Access 2011
- Microsoft power point 2011
- Office for Mac 2011
- SPSS version 21

2. Método clínico

Se ha realizado un estudio descriptivo, recogiendo de los informes de alta hospitalaria alojados en la aplicación SELENE: datos demográficos (edad, sexo), factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad), las cifras de presión arterial sistólica (corresponden a la determinación más próxima al alta) y el tratamiento hipolipemiente previo al ingreso y tras el alta hospitalaria.

Los criterios tenidos en cuenta para la asignación de diagnósticos y factores de riesgo fueron los siguientes

- Infarto Agudo de Miocardio: antecedentes documentados o datos de anamnesis de infarto de miocardio.
- Ictus Isquémico Aterotrombótico: historia documentada o datos de anamnesis de ictus isquémico aterotrombótico.

Factores de riesgo cardiovascular: antecedentes documentados o datos de anamnesis de:

- Hipertensión arterial: persona diagnosticada de hipertensión que está recibiendo tratamiento farmacológico o dietético.
- Dislipemia: pacientes con hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia ya conocidas y en tratamiento con dieta o fármacos.
- Diabetes: pacientes diagnosticados de diabetes llevando tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina.
- Tabaquismo: si consta como tal en la historia clínica.
- Obesidad: si consta como tal en la historia clínica.
- Tratamiento: dietético o farmacológico si consta como tal en la historia clínica.

3. Método analítico

Las cifras de colesterol total (CT), colesterol LDL (cLDL), colesterol HDL (cHDL) y triglicéridos (TG) fueron las determinadas durante las primeras 24 horas cuando se hallaban disponibles o, en su defecto, las más próximas al ingreso hospitalario. Para la determinación del control lipídico, se utilizaron las cifras registradas al año del ingreso hospitalario. La determinación cuantitativa de la concentración de colesterol y de triglicéridos se realizó a partir de una muestra de suero mediante una reacción cinética de punto final a tiempo fijo a través del sistema SYNCHRON CX[®], de Beckhman Coulter utilizando el calibrador MULTI[™] SYNCHRON CX. Los datos lipídicos se recogieron a través de la aplicación MODULAB 2.1.02 del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Carmen y Severo Ochoa.

4. Método estadístico

Los factores de riesgo fueron dicotomizados en forma de presencia frente a ausencia en relación con el juicio clínico.

Las variables categóricas se han presentado como porcentaje. Se ha realizado la comparación de proporciones entre grupos mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando los tamaños muestrales eran reducidos.

Las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar. La normalidad de las distribuciones se analizó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov ya que nuestras muestras tienen un tamaño superior a 50. Las medias entre dos grupos se compararon mediante la prueba de t de Student para las variables con distribución normal y de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal. Los grupos se han analizado según sexo y diagnóstico clínico.

El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

UTILIZACIÓN DE HIPOLIPEMIANTES

Estudio de la evolución del consumo y gasto del subgrupo terapéutico C10 (subgrupos químico-terapéuticos y principios activos) en el Área Sanitaria II de Asturias durante el período 2006-2011.

Se ha considerado exclusivamente el consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud en el ámbito de la Atención Primaria. No se incluye por tanto, el consumo intrahospitalario, el consumo privado o a cargo de otras entidades aseguradoras, y el consumo de medicamentos sin receta o excluidos de la financiación por el Sistema Nacional de Salud.

1. Material utilizado

1.1 Fuentes de información.

1.1.1 Base de datos de la Consejería de Sanidad de Asturias.

A través del programa de gestión de la prestación farmacéutica Aphotoeca, se extrajo en formato de hoja Excel, el consumo extrahospitalario a través de receta oficial de la Seguridad Social del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes), con los siguientes datos:

- Año
- Grupo Terapéutico
- Subgrupo Terapéutico
- Principio activo
- Nombre comercial de la especialidad farmacéutica
- Dosis Diaria Definida (DDD) para cada principio activo o asociación a dosis fijas
- Número de envases
- Importe activos y pensionista
- N° de Dosis Diaria Definida (N° DDD) por envase
- Población del estudio

Cada registro se completó con los siguientes datos:

- Subgrupo químico-terapéutico
- Importe total (activos + pensionistas)
- Dosis Diaria Definida (DDD) año para cada principio activo
- Dosis por Habitante y Día (DHD)
- Coste Tratamiento Día (CTD)

La DDD viene incluida en el programa Aphotoeca, y es la misma que establece el Ministerio de Sanidad.

1.1.2 Documentos del Instituto Nacional de Estadística.

De donde hemos obtenido los datos de índices de precios al consumo (IPC).

1.2 Clasificación de los datos recogidos.

1.2.1 Sistema ATC/DDD

Para posibilitar el análisis cuantitativo y cualitativo del consumo de medicamentos, se ha adoptado el Sistema Anatómico-Terapéutico-Químico y Dosis Diaria Definida (ATC/DDD) de la OMS. Es un sistema dual que comporta dos aspectos: Asignación de un código que expresa la composición cualitativa (principio/s activo/s) de cada especialidad farmacéutica comercial y el establecimiento de un valor de DDD para esa composición, que permite cuantificar el consumo por principios activos y su comparación.

El código es de tipo estructurado, de manera que una mayor o menor similitud entre las características de dos principios activos indica una mayor o menor similitud de sus códigos.

Debido a que los fármacos disponibles y sus usos varían, se hace necesaria una actualización y revisión periódica de la clasificación ATC. Esta labor está coordinada por la OMS en colaboración estrecha con el Nordic Council on Medicines Working Group, que es el encargado de solventar todos los problemas concernientes a la clasificación ATC.

Una vez al año el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology proporciona una clasificación completa de la ATC y un índice de principios activos clasificados hasta el nivel 5, indicando la denominación común internacional (DCI) en caso de que exista.

Las alteraciones en la clasificación ATC se llevan a cabo cuando el uso principal de un fármaco ha cambiado claramente y cuando se requieren nuevos grupos para acomodar nuevos fármacos o para alcanzar mejor especificidad en el agrupamiento.

Durante el período de elaboración de este trabajo se han producido importantes cambios en DDD asignadas a principios activos.

El subgrupo terapéutico y los subgrupos químico-terapéuticos finalmente estudiados son los indicados a continuación:

C10	Hipolipemiantes
C10AA	Hipolipemiantes: inhibidores de la HMG COA reductasa
C10AB	Hipolipemiantes: fibratos
C10AC	Hipolipemiantes: secuestrantes de sales biliares
C10AD	Ácido Nicotínico y derivados
C10AX	Otros agentes modificadores de los lípidos
C10BA	Inhibidores de la HMG COA reductasa con otros modificadores de lípidos
C10BX	Inhibidores de la HMG COA reductasa, otras combinaciones

1.2.2 Asignación de DDD.

La Dosis Diaria Definida es un parámetro de medida de la cantidad de medicamento consumido, que trata de paliar las deficiencias que presentan los parámetros clásicos usados hasta ahora: importe económico y número de envases o de recetas.

El consumo en importe no guarda relación con la significación farmacoterapéutica del consumo, sino que sólo expresa la importancia económica del gasto farmacéutico, no sirve por tanto para describir cualitativamente el consumo, aspecto que más interesa desde un punto de vista sanitario.

La DDD es la unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo. El significado viene a ser el consumo medio diario de un medicamento.

El número de DDD consumidas, aunque también tiene limitaciones, la principal de las cuales es la aceptación del propio valor de la DDD, es un parámetro mucho más

adecuado para la medición y descripción del consumo farmacéutico.

El número de DDD tiene en cuenta la diferente aportación al consumo total de las diferentes dosificaciones y tamaños, describe el consumo cualitativamente y al ser un valor adimensional, puede usarse perfectamente para comparar consumos de diferentes principios activos o subgrupos terapéuticos. También se pueden utilizar para hacer comparaciones internacionales, puesto que los valores de la DDD son oficiales en todo el mundo.

1.2.3 Asociaciones a dosis fijas

La codificación de las asociaciones y la asignación de una DDD, no son prioritarios para el Sistema ATC/DDD, por lo que ambos aspectos están poco desarrollados. Sin embargo, en nuestro país existe un buen número de asociaciones de uso frecuente.

Para solventar este problema se ha tenido en cuenta los principios generales establecidos por la ATC/DDD, así como valores consensuados según la bibliografía actual.

Existen asociaciones cuyo consumo se puede medir perfectamente por la cantidad de uno de sus componentes, pero en muchas otras esto no es posible, ya que la utilización del medicamento es independiente de la dosificación de cada uno de los componentes. La DDD y por tanto la dosis de las especialidades que contienen este tipo de asociaciones, se expresan no en unidades físicas (mg, g, UI, etc.) sino en unidades de contenido, denominadas unidades colectivas. Por supuesto tiene el mismo valor un comprimido que una cápsula, una gragea, un gramo de polvo o 1ml de solución gotas. En conjunto, forman lo que se ha llamado la Unidad de Dosificación Oral (UDO).

Cuando dos componentes o más forman parte de la acción propia de un fármaco dentro de un subgrupo, decimos que son asociaciones particulares o con entidad propia. En este caso no es posible tomar como DDD la cantidad de uno de ellos, sino que es necesario recurrir al esquema de unidades de dosificación colectivas.

A continuación, en la tabla 1 se muestran los valores de la DDD/UDO para cada principio activo y cada asociación que se corresponden, en la mayoría de los casos, con los adoptados por el Sistema ATC/DDD.

Tabla 1. Dosis Diarias Definidas (DDD) y Unidades de Dosificación Oral (UDO) de los principios activos y asociaciones incluidos en el subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) clasificados por subgrupos químico-terapéuticos.

Subgrupo químico-terapéutico/ principio activo	DDD/ UDO	Vía de administración	Notas
C10AA			
Simvastatina	30 mg	O	Desde el año 2009 pasa de DDD de 15 a 30 mg
Lovastatina	45 mg	O	Desde el año 2009 pasa de DDD de 30 a 45 mg
Pravastatina	30 mg	O	Desde el año 2009 pasa de DDD de 20 a 30 mg
Fluvastatina	60 mg	O	Desde el año 2009 pasa de DDD de 40 a 60 mg
Atorvastatina	20 mg	O	Desde el año 2009 pasa de DDD de 10 a 20 mg
Rosuvastatina	10 mg	O	
Pitavastatina	2 mg	O	
C10AB			
Bezafibrato	600 mg	O	
Gemfibrozilo	1200 mg	O	
Fenofibrato	200 mg	O	
C10AC			
Colestiramina	14000 mg	O	
Colestipol	20000 mg	O	
Colextran	2500 mg	O	
C10AD			
Ac. nicotínico + laropiprant	1	O	
Subgrupo químico-terapéutico/ principio activo	DDD/ UDO	Vía de administración	Notas
C10AX			
Triglicéridos omega-3	1	O	
Ezetimiba	10 mg	O	
Sulodexida	36 mg	O	
C10BA			
Simvastatina + Ezetimiba	1	O	
C10BX			
Atorvastatina + amlodipino	1	O	
O: oral. UDO: unidad de dosificación oral.			

2. Análisis cuantitativo.

El análisis cuantitativo se ha llevado a cabo mediante el empleo de los siguientes indicadores de consumo:

2.1 Número de envases.

Indicador clásico que expresa el consumo en número de unidades vendidas.

2.2 PVP_{Iva}.

Indicador clásico que expresa el consumo en términos de gasto. Es un parámetro útil sobre todo en aplicaciones de política sanitaria y de tipo administrativo. En este estudio se utilizaron los importes en euros constantes, es decir, descontando el efecto de la inflación anual, utilizando el incremento del índice de precios al consumo (IPC) tomando como año base el año 2006. Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Importe (€ constante)} = \text{importe (€ corrientes) a PVP año «a»} / (1 + \% \text{ IPC año «a»})$$

En la tabla 2 se muestran por años los IPC acumulados anuales (en %), empleados para el cálculo del PVP_{Iva} en euros constantes.

Tabla 2. IPC acumulados anuales en el período estudiado.

Año	IPC anual (%)
2006	2,7
2007	4,2
2008	1,4
2009	0,8
2010	3
2011	2,4

2.3 Dosis por habitante y día (DHD).

Con el fin de superar las dificultades de la medición del consumo según el gasto, o según el número de envases (unidades), se ha definido una unidad de consumo conocida como dosis diaria definida (DDD), recomendada por el Drug Utilization Research Group europeo. En general, se expresa en DDD consumidas por 1000 habitantes y por día. Este parámetro proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco.

Para el cálculo de las DHD se ha utilizado la siguiente fórmula:

$$\text{N}^\circ \text{ DHD} = \frac{\text{mg del fármaco consumidos en 1 año} \times 1000 \text{ habitantes}}{\text{DDD en mg} \times 365 \text{ días} \times \text{n}^\circ \text{ habitantes}}$$

Este parámetro nos va a permitir realizar comparaciones de un período a otro dentro del mismo país, sin que los resultados se afecten por cambios de precios o de presentaciones y nos va a dar una idea sobre la población tratada.

2.4 Coste tratamiento día (CTD).

Se define como el coste a PVP_{Iva} de la DDD de un determinado medicamento. Permite establecer la eficiencia de los distintos medicamentos o especialidades de la misma o similar composición, para los que se asume una idéntica eficacia. Para ello, se

estimaron los costes totales de los grupos y subgrupos terapéuticos en euros corrientes del año considerado. El coste de tratamiento al día (CTD) de los principales hipolipemiantes, se calculó dividiendo el coste total entre el número de DDD consumidas para cada principio activo.

El cálculo lo hemos realizado de la siguiente manera:

$\text{CTD año considerado} = \text{coste (€ corrientes)}/\text{n.º DDD}$

$\text{Coste (€ corrientes)} = \text{importe (€ corrientes) a PVP año considerado}$

Para poder comparar los CTD de los diferentes hipolipemiantes entre los años 2006 y 2011, al igual que con el PVPiva, se estimaron los costes en euros constantes descontando el efecto de la inflación anual, utilizando el incremento del índice de precios al consumo (IPC) tomando como año base el año 2006.

$\text{Coste (€ constante)} = \text{importe (€ corrientes) a PVP año «a»}/(1 + \% \text{ IPC año «a»})$

$\text{CTD año considerado} = \text{coste (€ constante)}/\text{n.º DDD}$

La variación en el CTD entre 2006 y 2011 se calculó con la fórmula:

$(\%) \text{ Variación CTD} = (\text{CTD 2011} - \text{CTD 2006}) \times 100/\text{CTD 2006}$

2.5 Población.

El Área Sanitaria II se localiza en el suroccidente de Asturias, con una población rural de 28.491 habitantes en 2011, atendidos por 39 médicos/as que se distribuyen en dos centros de salud, tres zonas especiales de salud y catorce consultorios.

La tabla 3 muestra la población española del Área Sanitaria II de Asturias, por años, según datos del Instituto Nacional de Estadística.

Tabla 3. Población española en el período estudiado.

Año	Población
2006	31.085
2007	30.421
2008	29.782
2009	29.252
2010	28.982
2011	28.491

3. Análisis cualitativo.

La mera cuantificación del número de medicamentos consumidos, tiene un papel limitado en la evaluación de la calidad de los medicamentos consumidos o incluso ofertados en un país. De ahí que al análisis cuantitativo deba acompañarse una caracterización de la calidad del consumo. Los indicadores utilizados nos van a servir para evaluar la calidad de la prescripción a partir del consumo de medicamentos. Para

llevar a cabo este análisis hemos utilizado, entre otros:

3.1 Indicador específico de calidad en la prescripción de hipolipemiantes.

Medida de la prescripción de la estatina de elección frente al total de estatinas, seleccionada según los criterios de eficacia, seguridad conveniencia y coste. Se calcula de la siguiente manera:

$$N^{\circ} \text{ envases simvastatina /total envases inhibidores de la HMG-CoA reductasa } \times 100$$

3.2 Indicador de prescripción de genéricos en adultos

Como medida del consumo de medicamentos genéricos en pacientes adultos respecto al total de medicamentos. Se calcula como:

$$N^{\circ} \text{ Total de medicamentos genéricos /total envases de medicamentos } \times 100$$

4. Análisis estadístico.

En la descripción de los datos de consumo en n° envases y PVPiva, tanto por subgrupo terapéutico, como por subgrupos químico-terapéuticos y principios activos, se han empleado datos descriptivo con expresión de promedios, incrementos y porcentajes. La misma descripción se ha empleado para los indicadores de consumo DHD y CTD.

En cuanto al análisis estadístico de datos e indicadores del consumo (n° de envases, PVPiva, DHD y CTD) de los principios activos y subgrupos químico-terapéuticos, se realizó un análisis de la regresión lineal en busca de determinar la existencia de un buen modelo lineal para cada uno de los indicadores y los años estudiados. En consecuencia, para cada principio activo y subgrupo químico se realizó la prueba de normalidad para residuos tipificados, utilizando el test de Shapiro-Wilk. Cuando se obtuvo una respuesta afirmativa a la normalidad se utilizó la prueba ANOVA para probar la bondad del modelo lineal. Si éste no confirmaba la normalidad de los residuos, se utilizaba entonces el test C de Theil como alternativa al ANOVA para probar la bondad del modelo lineal.

En las tablas resumen, incluidas en el apartado de Resultados y discusión, se recogen los valores de los siguientes parámetros:

- R (coeficiente de correlación de Pearson),
- R² (coeficiente de determinación),
- m (pendiente de la recta),
- F (F de Snedecor),
- p (nivel de significación obtenido).
- También se incluyó una columna con el significado del análisis estadístico con

los siguientes términos:

o aumenta (indica una relación lineal entre el consumo y los años, con un aumento significativo del consumo en el periodo 2006-2011),

o disminuye (indica una relación lineal entre el consumo y los años, con un descenso significativo del consumo en el periodo 2006-2011), y
 o no significativo (indica que no hay una relación lineal entre el consumo y los años).

Aunque la probada relación lineal entre el consumo y los años sólo tiene validez para el periodo 2006-2011, podría esperarse que se mantuviese la tendencia futura siempre y cuando se mantuviesen constantes las diversas circunstancias que condicionaron la prescripción en este periodo.

En el caso del indicador DHD, tenemos que señalar que en el año 2009 se cambió el valor de las DDD, este hecho modificó los valores del indicador DHD de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas). Esta modificación, entendemos nos impide realizar el estudio anterior con el indicador DHD. Para completar el estudio del indicador DHD en el subgrupo químico-terapéutico C10AA, hemos considerado dos indicadores de DHD en cada año, cada uno de ellos se corresponde con el valor de DDD de los años 2006-2008 y el valor de DDD de los años 2009-2011. Para ambos grupos de indicadores se analizó la bondad de la regresión lineal y en los casos de respuesta favorable, se compararon las pendientes de los modelos (mediante técnicas de regresión múltiple) para determinar su equivalencia.

Las tablas resumen correspondientes a los distintos ANOVAs se encuentran recogidos en el apartado de Resultados y discusión, y en ellas hemos recogido los siguientes parámetros:

- R (coeficiente de correlación),
- m_1 (pendiente de la variable “años”),
- m_2 (pendiente de la variable “auxiliar”)
- p auxiliar: significación del coeficiente de la variable “auxiliar”
- significado: interpretación del resultado del análisis estadístico en los siguientes términos:
 - o Pendientes iguales (la variable auxiliar no es significativa, por lo tanto, ambos indicadores muestran incrementos o disminuciones equivalentes).
 - o Pendientes distintas (la variable auxiliar es significativa, por lo tanto, ambos indicadores muestran incrementos o disminuciones no equivalentes).

En todos los casos se adoptó como nivel de significación, el valor $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSION

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CONTROL DE LA DISLIPEMIA

En este estudio se incluyeron un total de 464 pacientes, 316 varones con una edad media de $71,5 \pm 12$; y 148 mujeres con una edad media de $75,5 \pm 11$ años. La mayoría de los pacientes (303) presentaron infarto agudo de miocardio (65,3%) y 161 (34,7%) ictus isquémico aterotrombótico.

1. Factores de riesgo cardiovascular

1.1 Prevalencia de los factores de riesgo y valores de lípidos y presión arterial en la población estudiada total.

La prevalencia de los factores de riesgo de la población estudiada se presenta en la tabla 4. La edad media era de $72,8 \pm 12$ años, la mínima de 32 y la máxima de 95 años. Los diabéticos eran el 36,0 % de la muestra total y los hipertensos el 63,0 %.

Tabla 4. Prevalencia de los factores de riesgo en el total de la población estudiada (n = 464).

Factor de riesgo	Número	Porcentaje
Edad media	$72,8 \pm 12$	
Sexo (v/m)	316/148	68,1/31,9
Hipertensión arterial	293	63,0
Dislipemia	206	44,4
Diabetes	167	36,0
Tabaquismo	145	31,3
Obesidad	81	17,5

El 28,4% eran hipertensos y tenían antecedentes de dislipemia. Los diabéticos con antecedentes de dislipemia eran un 28,0% y un 23,7% de los pacientes eran hipertensos y diabéticos. (figura 7).

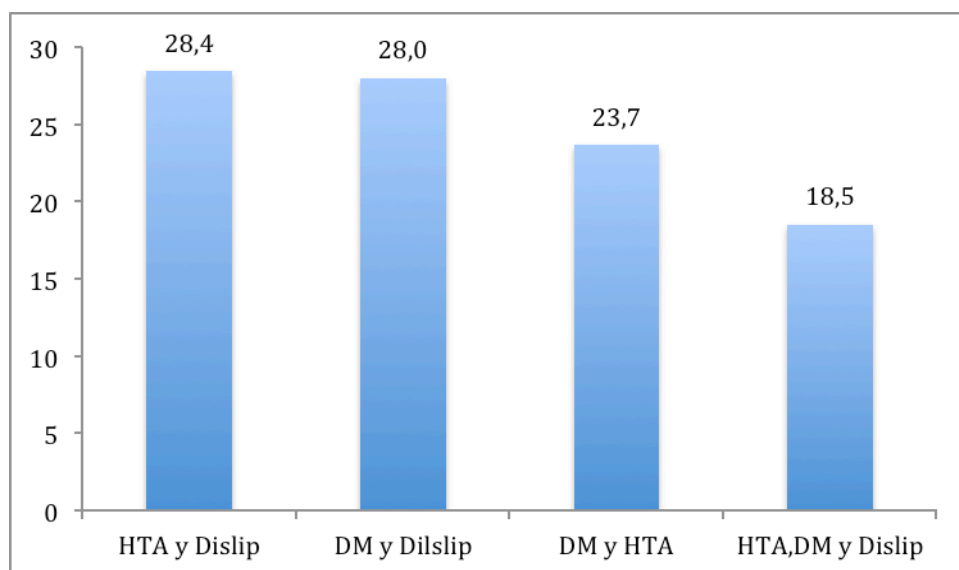


Figura 7. Porcentaje de pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular (DM –diabetes mellitus, HTA – hipertensión arterial, Dislip –dislipemia).

El 93,0% de los pacientes tenían al menos uno de los mayores factores de riesgo cardiovasculares convencionales: hipertensión, antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus o tabaquismo. (figura 8).

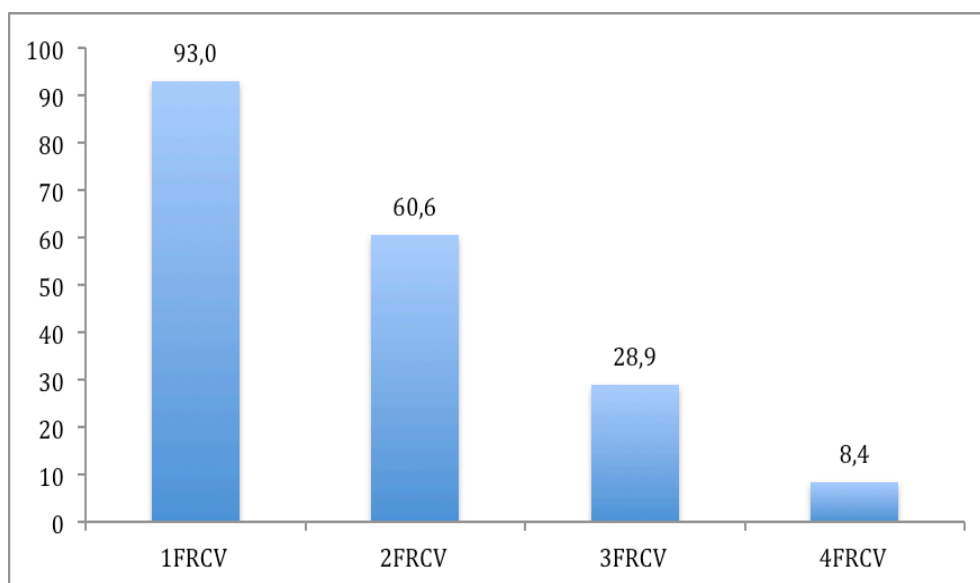


Figura 8. Porcentaje de pacientes con uno o más de un factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

Estos resultados coinciden con los datos publicados por Greenland et al (2003) y Khot et al (2004), que observaron que del 80 al 90% de las personas que desarrollan CI tenían por lo menos un factor de riesgo cardiovascular. A su vez, Bongard, Cambou, Leizorovicz, Ferneres, & Vahanian (2004) demostraron que al menos uno de los 4 factores de riesgo principales (tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes) estaba presente en 94.3% de pacientes con infarto de miocardio, ictus isquémico y/o enfermedad arterial periférica. Distintas encuestas y estudios de campo realizados en Europa como el EUROASPIRE I,II,III (EUROASPIRE Study Group, 1997, 2001, 2011), y en nuestro país, como el EPICES (Arias-Rivas et al., 2012), ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011) y DIAPRESIC (Gil-Nuñez, Vivancos, & Gabriel, 2008) ponen de manifiesto una alta prevalencia de factores de riesgo modificables en pacientes con enfermedad coronaria e ictus isquémico.

En la tabla 5 se recoge el tipo de distribución de las variables continuas y en la tabla 6 se muestra la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular calculada según el sexo de los pacientes expresada en número y porcentaje. Destaca con diferencias significativas la mayor prevalencia de fumadores entre los varones y la de hipertensión, diabetes y obesidad entre las mujeres. Las mujeres tenían una edad media mayor que los hombres.

Tabla 5. Distribución de los datos referentes a la variable “edad” en la población estudiada según sexo.

Variable	Estadístico (V/M)	P (V/M)	Significado (V/M)
Edad	0,111 / 0,128	0,000 / 0,000	No normal / No normal

p: distribución de los datos. Estadístico: prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. V – varones, M – mujeres.

Tabla 6. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según sexo.

FRCV	Varones (316)		Mujeres (148)		Estadístico	p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje		
Edad	71,5 ± 12		75,5 ± 11		-3,441	0,001
Hipertensos	183	57,9	110	74,32	11,67	0,001
Dislipemia	136	43,04	70	47,29	0,741	0,389
Diabetes	103	32,59	64	43,24	4,961	0,026
Tabaquismo	132	41,77	13	8,79	51,54	0,000
Obesidad	46	14,55	35	23,65	5,782	0,016

p: comparación de los grupos varones y mujeres. Estadístico: prueba de Mann-Whitney (Z) para las variables continuas (edad) y de la χ^2 para las variables categóricas (hipertensión, dislipemia, diabetes, tabaquismo y obesidad).

El tipo de distribución de las variables continuas estudiadas así como los valores medios de las determinaciones de lípidos y presión arterial se presentan en las tablas 7 y 8. Los valores de colesterol total y colesterol LDL, estaban presentes en el 100% de los pacientes, mientras que los valores de colesterol HDL y triglicéridos lo estaban en el 57,7% y 99,1% respectivamente. Estudiando las diferencias, se observa que las mujeres presentaban cifras de presión arterial sistólica y colesterol HDL significativamente más elevadas que los varones. No se aprecian diferencias significativas en los valores de colesterol total, colesterol LDL y de los triglicéridos.

Tabla 7. Distribución de las variables en la población estudiada según sexo.

Variable	Estadístico	P (V/M)	Significado (V/M)
Colesterol Total	0,053 / 0,057	0,030 / 0,200	No normal / Normal
Colesterol LDL	0,088 / 0,107	0,000 / 0,000	No normal / No normal
Colesterol HDL	0,108 / 0,121	0,000 / 0,004	No normal / No normal
Triglicéridos	0,159 / 0,151	0,000 / 0,000	No normal / No normal
PAS	0,197 / 0,169	0,000 / 0,000	No normal / No normal

p: distribución de los datos. Estadístico: prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, V – varones, M – mujeres.

Tabla 8. Valores de lípidos y PAS, al ingreso hospitalario en la población estudiada (n = 464) según sexo.

Valores (media ± DE)	Total	Datos*	Varones	Mujeres	Estadístico	p
CT (mg/dl)	166,7 ± 39,7	464	165,3 ± 40,2	169,6 ± 38,6	-1,204	0,229
cLDL (mg/dl)	100,1 ± 30,7	464	99,7 ± 31,8	100,8 ± 28,4	-0,607	0,544
cHDL (mg/dl)	39,9 ± 11,3	268	38,6 ± 10,0	42,6 ± 13,2	-2,158	0,031
TG (mg/dl)	126,3 ± 84,1	460	124,1 ± 88,3	131,0 ± 74,5	-1,564	0,118
PAS (mmHg)	129,9 ± 7,3	464	129,3 ± 7,0	131,1 ± 7,8	-2,172	0,030

p: comparación de los grupos varones y mujeres. Estadístico: prueba de Mann-Whitney. Datos* - número de pacientes con datos, CT - colesterol total, cLDL – colesterol LDL, cHDL – colesterol HDL, TG – Triglicéridos, PAS – presión arterial sistólica.

Los resultados sobre la prevalencia de dislipemia se recogen en tabla 9, tomando como cifras de corte las indicadas en la misma. En ella destaca que el 22,0% y el 39,9% de los pacientes tenían un colesterol total superior a 200 mg/dl y a 175 mg/dl respectivamente. El 42,0% de la muestra tenía concentraciones de colesterol LDL mayores de 100 mg/dl y el 11,7% presentaban valores de triglicéridos mayores a 200 mg/dl. El porcentaje de hombres con colesterol total alto era mayor que el de las mujeres.

Tabla 9. Datos de prevalencia de dislipemia (según los datos analíticos registrados) en la población estudiada y según sexo.

	Total	Varones	Mujeres	Estadístico	<i>p</i>
CT > 200 mg/dl	22,0	22,2	21,6	0,017	0,898
CT > 175 mg/dl	39,9	37,3	45,3	2,643	0,104
cLDL > 100 mg/dl	42,0	42,1	41,9	0,002	0,968
cHDL < 35 mg/dl	37,7	40,4	31,8	1,994	0,158
TG > 200 mg/dl	11,7	10,9	13,6 _i	0,726	0,394

Los datos se expresan en porcentaje, *p*: comparación de los grupos varones y mujeres. Estadístico: prueba χ^2 . CT –colesterol total, cLDL – colesterol LDL, cHDL- colesterol HDL, TG -triglicéridos

1.2 Prevalencia y análisis comparativo de los factores de riesgo cardiovascular y de los valores de lípidos y de presión arterial según el diagnóstico clínico.

En la tabla 10 se recoge el tipo de distribución de las variables continuas mientras que los resultados sobre la prevalencia de los factores de riesgo según el diagnóstico se pueden observar en la tabla 11, expresada tanto en número como en porcentaje. Los factores de riesgo más frecuentes recogidos en las historias clínicas, en orden decreciente fueron: hipertensión (60,1%), antecedentes de dislipemia (52,8%), tabaquismo (37,9%) y diabetes (36,9%) en los pacientes con IAM; hipertensión (68,9%), diabetes (34,2%), antecedentes de dislipemia (28,6%) y tabaquismo (18,6%) en el grupo de ictus isquémico.

La edad media de los pacientes con IAM era de $71,1 \pm 12,6$ años y de $75,9 \pm 10,6$ años en las personas con ictus isquémico. El porcentaje de varones era de 69,3% en el IAM. La proporción de hombres era menor en el ictus isquémico (65,8%).

Tabla 10. Distribución de los datos referentes a la variable “edad” en la población estudiada según el diagnóstico.

Variable	Estadístico	<i>P</i> (IAM/ICTUS)	Significado (IAM/ICTUS)
Edad	0,083 / 0,133	0,000 / 0,000	No normal / No normal

p: distribución de los datos. Estadístico: prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. IAM – infarto agudo de miocardio, ICTUS – ictus isquémico aterotrombótico.

Tabla 11. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según el diagnóstico.

	Infarto Agudo Miocárdico (303)		Ictus Isquémico Aterotrombótico (161)		Estadístico	p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje		
Edad (media ± DE)	71,1 ± 12,6		75,9 ± 10,6		-4,059	0,000
Sexo (V/M)	210/93	69,3/30,7	106/55	65,8/34,2	0,582	0,445
Diabetes	112	36,9	55	34,2	0,358	0,549
Hipertensión	182	60,1	111	68,9	3,561	0,059
Tabaquismo	115	37,9	30	18,6	18,266	0,000
Dislipemia	160	52,8	46	28,6	25,012	0,000
Obesidad	51	16,8	30	18,6	0,237	0,626

p: comparación global de los dos grupos de diagnóstico. Estadístico: prueba de Mann-Whitney (Z) para las variables continuas (edad) y de la χ^2 para las variables categóricas (sexo, hipertensión, dislipemia, diabetes, tabaquismo y obesidad). V – varones, M – mujeres.

El tipo de distribución de las variables así como los valores medios de las concentraciones de lípidos y de los valores de presión arterial según el diagnóstico se presentan en las tablas 12 y 13. No se han observado diferencias en los niveles de PAS, colesterol y triglicéridos en los dos grupos estudiados.

Tabla 12. Distribución de las variables en la población estudiada según diagnóstico.

Variables	Estadístico (IAM/ICTUS)	p (IAM/ICTUS)	Significado (IAM/ICTUS)
Colesterol Total	0,063 / 0,060	0,200 / 0,200	Normal / Normal
Colesterol LDL	0,103 / 0,103	0,001 / 0,002	No normal / No normal
Colesterol HDL	0,124 / 0,123	0,000 / 0,000	No normal / No normal
Triglicéridos	0,099 / 0,147	0,002 / 0,000	No normal / No normal
PAS	0,208 / 0,163	0,000 / 0,000	No normal / No normal

p: distribución de los datos. Estadístico: prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. IAM – infarto agudo de miocardio, ICTUS – ictus isquémico aterotrombótico, PAS – presión arterial sistólica.

Tabla 13. Valores de lípidos y PAS según el diagnóstico.

Valores (media ± DE)	Datos*	Infarto Agudo Miocárdico (303)	Ictus Isquémico Aterotrombótico (161)	Estadístico	p
CT (mg/dl)	464	167,5 ± 38,4	165,2 ± 42,1	0,587	0,558
cLDL (mg/dl)	464	101,4 ± 29,8	97,6 ± 32,4	-1,559	0,119
cHDL (mg/dl)	268	39,8 ± 10,0	39,9 ± 12,6	-0,464	0,642
TG (mg/dl)	460	128,2 ± 89,3	122,8 ± 73,5	-0,716	0,474
PAS (mmHg)	464	129,7 ± 6,9	130,1 ± 8,0	-0,283	0,777

p: comparación de los dos grupos de diagnóstico. Estadístico: t de dos muestras para variables con distribución normal y prueba de Mann – Whitney para variables con distribución no normales. Datos* - número de pacientes con datos, PAS – presión arterial sistólica.

Los resultados de la prevalencia de dislipemia según el diagnóstico se recogen en tabla 14, tomando como cifras de corte las indicadas en la misma. El porcentaje de pacientes con colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos elevado era mayor en los pacientes con IAM que en los pacientes con ictus isquémico aterotrombótico aunque estas diferencias no fueron significativas.

Tabla 14. Datos de prevalencia de dislipemia (según los datos analíticos registrados) en la población estudiada y según diagnóstico.

	Total	IAM	ICTUS	Estadístico	p
CT > 200 mg/dl	22,0	22,4	21,1	0,107	0,743
CT > 175 mg/dl	39,9	40,3	39,1	0,056	0,812
cLDL > 100 mg/dl	42,0	44,6	36,6	2,292	0,130
cHDL < 35 mg/dl	37,7	32,9	43,2	1,481	0,224
TG > 200 mg/dl	11,7	12,3	10,6	0,294	0,588

Los datos se expresan en porcentaje, *p*: comparación de los grupos IAM e Ictus isquémico aterotrombótico. Estadístico: prueba χ^2 . CT –colesterol total, cLDL – colesterol LDL, cHDL- colesterol HDL, TG -triglicéridos

De los resultados obtenidos se deriva que el perfil de los factores de riesgo cardiovascular que hemos encontrado difiere según la presentación clínica de la enfermedad aterosclerótica estudiada, IAM o ictus isquémico.

Los pacientes con IAM tenían una edad media menor y más antecedentes de dislipemia, diabetes y tabaquismo que en el ictus isquémico. Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios, encontramos, por una parte, que en nuestros pacientes, la prevalencia de diabetes y de hipertensión, en los pacientes con CI, se ajustan a los del registro EUROASPIRE III (EUROASPIRE Study Group, 2009). Sin embargo difieren en cuanto a la hipercolesterolemia, (52,8% en nuestro estudio frente al 34% del registro europeo), y en el tabaquismo, (37,9 frente a 19,2%). Esto puede ser debido a que en dicho registro se incluyeron pacientes < 80 años con uno o más de los siguientes diagnósticos o procedimientos: cirugía de revascularización coronaria, angioplastia, infarto agudo de miocardio o isquemia, no incluidos en nuestro estudio, lo que podría explicar en parte las diferencias observadas. Por otro lado, si tenemos en cuenta el estudio multicéntrico Programa 3C (De Velasco et al., 2001) realizado en España y donde se evaluó, la prevalencia de los factores de riesgo y el tratamiento farmacológico en 3.215 pacientes coronarios al alta hospitalaria, encontramos datos similares a los nuestros en el grupo de cardiopatía isquémica, en cuanto a la edad media, la prevalencia de hipertensión, diabetes, tabaquismo y obesidad. Los antecedentes de dislipemia aparecen en nuestro registro en un 52,8% de los pacientes coronarios, inferior al obtenido en el grupo de Programa 3C (74,3%). Al igual que en el registro EUROASPIRE, las causas de esta diferencia podrían deberse a que tanto el diseño como la muestra de ambos estudios es distinta, lo que hace difícil la comparación de los resultados. La mayor sensibilización de los médicos en los últimos años respecto al papel del tratamiento de la dislipemia en la prevención de la aterosclerosis puede ser el responsable del incremento en la prevalencia de la hiperlipemia como factor de riesgo cardiovascular (Bhatt, Steg, Olman, Hirsch, Ikeda et al., 2006).

En cuanto al ictus isquémico aterotrombótico: en cuanto a la frecuencia de los distintos factores de riesgo, destaca la elevada proporción de pacientes con HTA

(68,9%), dislipemia (28,6%) y hábito tabáquico (18,6%); estos valores fueron similares a los obtenidos por otros grupos en estudios sobre la población española (Arboix, Morcillo, García-Eroles, Oliveres, Massons, & Targa, 2000; Arboix, Solá, Castillo, & Baena, 2003).

A pesar de que globalmente la proporción de hombres en cada grupo diagnóstico estudiado ha sido mayor, el porcentaje relativo de mujeres con ictus isquémico aterotrombótico es mayor que el de mujeres con infarto agudo de miocardio. En relación al sexo femenino como factor de riesgo asociado al ictus isquémico en comparación con la CI independientemente de la edad de los pacientes, un estudio de cohortes realizado por Baena, García, Poza, Muñoz, & García (2006) con el objetivo de determinar si el riesgo coronario era una buena aproximación al riesgo cardiovascular global, concluye que para calcular el riesgo cardiovascular global en las mujeres, se debe multiplicar el riesgo coronario por 3,3, a diferencia de los hombres donde habría que multiplicar por 2,1 ya que las diferencias estadísticamente significativas encontradas, entre el riesgo coronario y el riesgo cardiovascular se produjeron sobre todo a expensas de la mujeres, lo que pone en relieve que el género puede tener relevancia en la localización de la enfermedad aterosclerótica.

En la enfermedad cerebrovascular es significativamente más frecuente la presencia de hipertensión arterial. Es sabido que la HTA constituye el factor de riesgo principal tanto para los ictus isquémicos como hemorrágicos (Arboix et al., 2001; Gil de Castro & Gil-Nuñez, 2000). Tanto en el registro EPICES (Arias-Rivas et al., 2012), el mayor registro español de base hospitalaria de pacientes con ictus, como en nuestro estudio, la hipertensión arterial fue el factor de riesgo más prevalente del ictus aterotrombótico. En otros registros como el ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011) [un estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico diseñado para conocer el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus] y en el estudio DIAPRESIC (Gil-Nuñez et al., 2008) [sobre diagnóstico y prevención secundaria del infarto cerebral en España] la hipertensión fue el factor más prevalente con un 85,4% y un 62,6% respectivamente. Por sexos, en nuestro estudio, la HTA fue más prevalente en mujeres (72,7%) que en hombres (66,9%), resultados en consonancia con los obtenidos en el registro EPICES (Arias-Rivas et al., 2012) para ictus isquémicos.

En relación con el tabaquismo, el porcentaje de fumadores fue del 18,6% (25,5% en varones y del 5,5% en mujeres); estos porcentajes son inferiores a los encontrados en estudios transversales en población española, con valores del 41,0% de varones fumadores frente a un 24,0% de mujeres (Medrano, Cerrato, Boix, & Delgado-Rodríguez, 2005), al 22,6% obtenido en el registro EPICES (Arias-Rivas et al., 2012) para ictus isquémicos, al 25,1% del estudio ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011) y al 23,1% del DIAPRESIC (Gil-Nuñez et al., 2008). Estas diferencias pueden explicarse por la elevada edad media de nuestro grupo de estudio ($75,85 \pm 10,64$ años). Teniendo en cuenta que algunos trabajos revelan la existencia de un riesgo aumentado de presentar ictus isquémico en los fumadores pasivos (García, Sáez, García, Grau, Moltó, & Matías, 2007), hubiese sido interesante conocer dicho dato (no siempre reflejado en la historia clínica).

La DM mostró una prevalencia ligeramente superior a la registrada en el EPICES (Arias-Rivas et al., 2012) y en el estudio DIAPRESIC (Gil-Nuñez et al., 2008),

y más baja que la obtenida en el estudio ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011). La prevalencia de la DM por sexos, fue mayor en las mujeres (40,0%) que en los hombres (31,1%). Algunos estudios señalan que la DM modificaría el efecto protector que se le atribuye a las hormonas femeninas e incrementaría el efecto de otros factores de riesgo (Sclavo, 2001), mientras que otros estudios realizados en población estadounidense atribuyen un riesgo relativo de ictus isquémico de 1,8 en varones diabéticos y de 2,2 en mujeres diabéticas (Sacco et al., 1997).

Con respecto a la prevalencia de la dislipemia, nuestros resultados coinciden con los obtenidos en el estudio DIAPRESIC (Gil-Núñez et al., 2008) y con el de Moreno, García-Raso et al., (2008), y están por debajo de los hallados en el registro EPICES (Arias-Rivas et al., 2012) e ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011). Estas diferencias pudieron deberse al criterio más o menos estricto en los valores de colesterol total y colesterol LDL que definieron la dislipemia. En relación a los valores de dislipemia se ha visto que los pacientes con ictus isquémico tenían un valor medio de colesterol total y LDL más bajo que los pacientes con IAM, aunque sin diferencia significativa. Nuestro estudio reveló una mayor prevalencia en mujeres (32,7%) que en varones (26,4%).

No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la presencia de hipertrigliceridemia en los dos grupos de enfermedad cardiovascular estudiados. Los pacientes tanto con ictus isquémico como con IAM tenían un valor medio de cHDL muy similar. La relación entre los valores de los lípidos plasmáticos y la posibilidad de desarrollar un ictus ha sido motivo de controversia durante mucho tiempo. Varios estudios han demostrado que existe un riesgo de ACV isquémico relacionado con las concentraciones de colesterol total y cLDL elevadas y de cHDL bajas (Horenstein, Smith, & Mosca, 2002; Kurth, Everett, Buring, Kase, Ridker, & Gaziano, 2007). A pesar de eso hay autores (Shahar, Chambless, Rosamond, Boland, Ballantyne et al, 2003) que consideran que este riesgo no es tan claro y fuerte como en la CI. Otros autores (Tirschwell, Smith, Heckbert, Lamaitre, Longstreth, & Psaty, 2004) observan que la asociación entre los valores de CT alto y HDL bajos e ictus es más fuerte en pacientes con infarto aterosclerótico o lacunar comparado con pacientes con ictus isquémico de otro origen (especialmente cardioembólico).

Nuestros resultados coinciden con los datos del estudio de Bongard et al. (2004), donde se observa una distinta prevalencia de los factores de riesgo de acuerdo con el tipo de enfermedad cardiovascular, en el que la hipertensión, el sexo femenino y la mayor edad aparecen más frecuentemente en la enfermedad cerebrovascular.

2. Control de la dislipemia

Respecto a datos relativos al control global de la dislipemia en España, es importante señalar que son realmente mejorables, ya que únicamente la tercera parte entre los diagnosticados de dislipemia alcanza los niveles objetivos de LDL-c recomendados por las guías de práctica clínica (GPC). Así, aunque tres de cada cuatro pacientes con dislipemia reciben tratamiento farmacológico, únicamente uno de cada tres o cuatro pacientes diagnosticados y tratados en España está controlado adecuadamente (Sociedad Gallega de Cardiología, 2013).

2.1 Cardiopatía isquémica (IAM)

El objetivo principal del tratamiento y la prevención secundaria del paciente con CI debe ser reducir su riesgo, señalado como prioritario por las recomendaciones de las sociedades científicas europeas y americanas basadas en la evidencia existente y en el acuerdo de los expertos (Pyörälä K et al; Grundy SM, Balady GJ, Criqui et al; Wood D, De Backer G, Faergeman et al.). Un método eficaz para conocer cómo se aplican en la práctica estas recomendaciones es la realización de registros que incluyan a los pacientes tratados con la praxis habitual de prescripción en las áreas en las que se desea estudiar este problema. Un grupo de pacientes homogéneo para estos fines lo forman aquellos que son dados de alta de los hospitales tras haber sufrido un IAM (De Velasco J, Cosín J, López-Sendón J, De Teresa E, De Oya M, Sellers G, 2002).

De los 303 pacientes diagnosticados de IAM, entre los años 2006 a 2011, en el momento del ingreso en el Hospital Carmen y Severo Ochoa, 162 pacientes (53,5%) presentaban cifras de concentración de colesterol ≥ 175 mg/dl y/o cLDL ≥ 100 mg/dl. Así mismo, 69 pacientes (22,8%) tenían prescrito algún tratamiento hipolipemiante.

En la revisión de los controles lipídicos, al año del ingreso hospitalario por IAM, los resultados muestran que 117/303 (38,6%) pacientes iniciales, presentaron cifras de concentración de colesterol ≥ 175 mg/dl y/o cLDL ≥ 100 mg/dl, lo que representa, una mejora del 14,9% en el control de la dislipemia con respecto a los datos iniciales.

Los registros de mayor impacto a nivel europeo sobre medidas y consecución de objetivos en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular son los realizados por el EUROASPIRE Study Group (1997, 2001, 2009). Son estudios internacionales de tipo observacional, prospectivos y multicéntricos, llevado a cabo en 22 países, entre los que se encuentra España, en el que se evaluaba en el tiempo, la aplicación y la consecución de la prevención cardiovascular secundaria en pacientes con enfermedad coronaria. Se llevaron a cabo en tres etapas, EUROASPIRE I (1995-1996), EUROASPIRE II (1999) y EUROASPIRE III (2009). Los resultados a nivel global muestran que el porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria que alcanzaron cCT < 175 mg/dl, fue del 42% en el EUROASPIRE II y del 66% en el EUROASPIRE III mientras que el porcentaje de pacientes que obtuvieron resultados satisfactorios, teniendo en cuenta únicamente el registro español, fue del 47% en el EUROASPIRE II y del 71% en el EUROASPIRE III. Así se observa como por un lado, la consecución de objetivos de control de la dislipemia mejora a lo largo de los años, y por otro, la necesidad de realizar programas de prevención para mejorar los resultados en cuanto al control de los FRCV.

En el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006 al 2011, hemos pasado de un 59,74% de pacientes que en el momento del IAM presentaban cifras de cCT < 175 mg/dl, a un 80,2% de pacientes con cCT < 175 mg/dl. Dichos resultados muestran una mejora con respecto al registro europeo y nacional del EUROASPIRE III (EUROASPIRE Study Group, 2009), si bien, hay que decir, que es difícil la comparación entre resultados de diferentes registros por la diferente homogeneidad de la muestra y la variabilidad en la prescripción.

A la vista de los malos resultados obtenidos, a nivel europeo, en cuanto al control de los FRCV, se pusieron en marcha distintos programas de prevención

cardiovascular en la práctica asistencial entre los que destaca el proyecto de la *European Society of Cardiology* denominado European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events (EUROACTION) (Wood et al., 2004; Wood et al., 2008), en el que participó España, en él se demostró que puede mejorarse el nivel de la asistencia preventiva en toda Europa. Es un ejemplo de un enfoque integral de la prevención de la ECV para reducir la distancia entre las recomendaciones de las directrices y la práctica clínica diaria. En dicho proyecto se demostró el impacto de un programa de Prevención y Rehabilitación de 16 semanas para pacientes coronarios, sus parejas y los familiares de los pacientes con CI precoz incluyendo pacientes con síndrome coronario agudo, infarto de miocardio con onda Q, infarto sin onda Q, angina inestable y angina de pecho estable. Los resultados mostraron que de un 71% de pacientes con cCT < 175 mg/dl se pasó a un 78% de pacientes tras la intervención, mientras que de un 74% de pacientes con cLDL < 100 mg/dl se pasó a un 81% de pacientes con objetivo cumplido, lo que demuestra que se mejoró el control de la dislipemia en ambos parámetros. Y ello, disminuyendo el porcentaje de pacientes tratados con estatinas, un 67% tras intervención frente a un 86% inicial.

En este sentido, también nosotros hemos realizado un análisis del tratamiento (dietético o farmacológico) de todos los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de IAM, entre los años 2006 a 2011, en el Área Sanitaria II de Asturias, a los que se les instauró un tratamiento al alta. Se comprobó si éste había sido eficaz para conseguir los objetivos recomendados por la guía europea de prevención cardiovascular del 2008¹. Para ello, se ha tenido en cuenta la analítica lipídica de control disponible al año del ingreso hospitalario.

2.1.1 Control del colesterol plasmático total (CT).

De los 122 pacientes que presentaban una concentración de colesterol ≥ 175 mg/dl en el momento del ingreso, sólo 10 pacientes (8,2%) estaban tratados previamente con dieta o algún fármaco hipolipemiente.

Una vez dados de alta tras el IAM, 15 de los 122 pacientes, el 12,3% no se les prescribió tratamiento con estatinas, incluso 6 pacientes, el 4,9% no recibieron tratamiento hipolipemiente alguno (ni dietético ni farmacológico), pese a que existe evidencia de iniciar tratamiento con estatinas desde el primer día del IAM, en todos los pacientes, independiente del resultado del perfil lipídico, como profilaxis de nuevos eventos isquémicos (Briel, Schwartz, Thompson et al, 2006; Cannon et al., 2004; Liem et al., 2002; De Lemos et al., 2004; Schwartz et al., 2001; Thompson, Meredith, Amerena, Campbell, Sloman, & Harris, 2004) e incluso está demostrado que el inicio de estatinas en etapa aguda (24-96 horas) de un síndrome coronario agudo, reducen el riesgo de muerte e isquemia recurrente (Schwartz et al., 2001). Esto pone de manifiesto que, a pesar de la evidencia existente y de las recomendaciones de los grupos de expertos, existe una deficiente práctica médica en este campo, hecho constatable en otros registros tanto nacionales PREVESE (De Velasco et al., 1997), 3C (De Velasco et al., 2001), como europeos PREVENIR (Cambou, Grenier, Ferrieres, & Danchin, 2002; Marqués-Vidal et al., 2001), EUROASPIRE (EUROASPIRE Study Group, 1997;

¹ En pacientes de alto riesgo, se debe conseguir una cCT < 175 mg/dl (< 155 mg/dl si es posible) y un cLDL < 100 mg/dl (cLDL < 80 mg/dl si es posible).

EUROASPIRE II Study Group, 2001; EUROASPIRE I and II Group, 2001; EUROASPIRE Study Group, 2009).

Los datos de tratamiento dietético o farmacológico que recibieron al alta, 269 de los 303 pacientes diagnosticados de IAM al ingreso, entre los años 2006 a 2011, en el Hospital Carmen y Severo Ochoa, del Área Sanitaria II de Asturias, se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Tratamiento dietético y farmacológico al alta de pacientes con IAM.

	Nº Pacientes	Porcentaje
Dieta	21	7,8
Fármacos	248	92,2
Simvastatina	132	53,22
Atorvastatina	81	32,67
Pravastatina	16	6,45
Fluvastatina	13	5,24
Lovastatina	0	0
Rosuvastatina	6	2,42
Pitavastatina	0	0

Como podemos ver, la mayoría de los pacientes tratados recibieron tratamiento con estatinas (248) frente al tratamiento dietético (21).

En cuanto al porcentaje de pacientes tratados con estatinas, observamos que nuestra población fue tratada, con este subgrupo químico-terapéutico en una mayor proporción que la observada en otros registros, como el EUROASPIRE II (EUROASPIRE II Study Group, 2001), que fue del 61% para el registro global europeo y del 65% para el registro nacional, mientras que en el EUROASPIRE III (EUROASPIRE Study Group, 2009) fue del 77% a nivel global y del 80% a nivel nacional.

Mientras que en el EUROASPIRE III (EUROASPIRE Study Group, 2009), de los pacientes tratados con estatinas, sólo algo más de la mitad (55%) había alcanzado el objetivo de colesterol total < 175 mg/dl, en nuestro estudio, un 79,9% de los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento consiguieron reducir sus niveles de colesterol plasmático por debajo de esas cifras. Además, hay que señalar que los malos resultados del EUROASPIRE (EUROASPIRE Study Group, 2009) se obtuvieron a pesar de un aumento del uso de medicación hipolipemiente, hasta el punto de que casi 4/5 pacientes tomaban ese tipo de fármacos, principalmente estatinas, en el momento de la entrevista.

El número y porcentaje de pacientes que, tras recibir tratamiento hipolipemiente, alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Número y porcentaje de pacientes con IAM que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico.

OBJETIVO	Simvastatina (132)		Atorvastatina (81)		Otras estatinas (35)		Dieta (21)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cCT < 175 mg/dl	105	79,5	65	80,2	30	85,7	15	71,4	4,662	0,180
cCT < 155 mg/dl	81	77,1*	46	70,8*	23	76,6*	7	46,7*	2,848	0,417

p: comparación de los grupos de tratamiento. Estadístico: prueba exacta de Fisher. * porcentaje calculado sobre el número de pacientes que alcanzan el objetivo cCT < 175 mg/dl. Otras estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina y rosuvastatina).

Los fármacos más prescritos fueron la simvastatina y la atorvastatina, ambas con una eficacia similar en cuanto a la consecución de objetivos lipídicos. Las diferencias halladas entre el tratamiento farmacológico y dietético, y entre las distintas estatinas utilizadas no fueron estadísticamente significativas para los dos objetivos marcados.

Los porcentajes de eficacia obtenidos en nuestro trabajo chocan con los resultados publicados en otros estudios como el DYSIS (González-Juanatey, Millán, Alegría et al., 2011), de prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria, tratados con estatinas en España, en los que, a pesar del tratamiento con estatinas, sólo una quinta parte de los pacientes logran los valores lipídicos normales o recomendados por las guías de práctica clínica, aunque los autores también afirman que en los pacientes con CI, se logran más frecuentemente los objetivos lipídicos recomendados con relación a los diabéticos sin CI y otros pacientes en alto riesgo cardiovascular (SCORE > 5%). Hay que tener en cuenta que en este estudio se incluyeron pacientes tratados con estatinas y de muy diverso riesgo cardiovascular mientras que en el nuestro todos los pacientes presentan un riesgo cardiovascular muy elevado.

En el registro EUROACTION (Wood et al., 2004; Wood et al., 2008), en el que se pretendía mejorar los resultados de control de los FRCV con un enfoque integral de prevención, los pacientes con cardiopatía coronaria en los que se hacía una intervención, los resultados mostraron que de un 71% de pacientes con cCT < 175 mg/dl se pasó a un 78% de pacientes tras la intervención, lo que está más en consonancia con los datos obtenidos en nuestra muestra.

En nuestro estudio se observa como a medida que el objetivo de reducción de colesterol es más ambicioso, los resultados obtenidos empeoran, de tal manera que, de los 269 pacientes tratados, sólo 157 (58,4%) alcanzan cifras de colesterol por debajo de 155 mg/dl. Esto, unido a los 54 pacientes (un 20,1%) que, tras un año de tratamiento, no redujeron sus niveles de colesterol por debajo de 175 mg/dl como marca la guía europea de prevención cardiovascular, del año 2008, hace imprescindible que se refuerce, sobre todo en este grupo de pacientes de alto riesgo el cumplimiento de los objetivos de control de los FRCV, sobre todo la dislipemia, mediante estrategias de prevención que ya han demostrado ser eficaces (Wood et al., 2004; Wood et al., 2008).

2.1.2 Control de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Realizamos la misma sistemática en la recogida de datos que con el colesterol total. El número y porcentaje de pacientes que, tras recibir tratamiento hipolipemiante, alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl se muestran en la tabla 16.

Tabla 17. Tratamiento específico y número de pacientes con IAM que alcanzaron el objetivo cLDL < 100 mg/dl al año del ingreso.

OBJETIVO	Simvastatina (132)		Atorvastatina (81)		Otras estatinas (35)		Dieta (21)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cLDL < 100 mg/dl	98	72,2	62	76,5	25	71,4	10	47,6	7,404	0,060
cLDL < 80 mg/dl	56	57,1*	34	54,8*	14	56,0*	3	30,0*	2,715	0,430

p: comparación de los grupos de tratamiento. Estadístico: prueba χ^2 . * porcentaje calculado sobre el número de pacientes que alcanzan el objetivo cLDL < 100 mg/dl. Otras estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina y rosuvastatina).

El control del RCV mediante estatinas en estudios controlados indica que, por cada mmol/l de concentración plasmática (39 mg/dl) que se reduzca el cLDL, se reducen aproximadamente un 23% los episodios de enfermedad coronaria (Cholesterol Treatment Trialists, 2010). Así mismo, el registro EUROASPIRE III (EUROASPIRE Study Group, 2009) demostró, frente al EUROASPIRE I (EUROASPIRE Study Group, 1997) y II (EUROASPIRE II Study Group, 2001), que el número de pacientes con cifras elevadas de colesterol se ha reducido a menos de la mitad y que el control lipídico ha ido mejorando gracias al tratamiento con estatinas. No es por tanto una sorpresa, que en nuestro estudio, el uso de estatinas supusiera el 92,2% del tratamiento total.

En nuestro estudio, un 72,5% de los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento consiguieron reducir sus niveles de cLDL a cifras inferiores a 100 mg/dl. El mayor porcentaje de éxito se lo llevaron los pacientes tratados con atorvastatina (76,5%), seguidos de simvastatina (72,2%), el resto de estatinas (71,4%) por último la dieta (47,6%), si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Comparando con otros estudios españoles publicados, encontramos disparidad en los resultados obtenidos. En el estudio DYSIS (González-Juanatey et al., 2011), de utilización de estatinas y publicado en el año 2011, sólo el 21,1% de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, alcanzaba los objetivos recomendados de cLDL. En el año 2009, el estudio COFRE (Marcosa, Robles, Barroso, & Sánchez, 2009), el control del LDL en el subgrupo de pacientes de muy alto riesgo fue solo del 28,9% a pesar de que las cifras de lípidos fueron inferiores a los de la población con menor riesgo. Nuestros resultados son más concordantes con los registros europeos como el EUROACTION (Wood et al., 2004; Wood et al., 2008), que muestra como tras una intervención en la prevención de pacientes coronarios, se mejora el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo cLDL < 100 mg/dl (de un 74% se pasó a un 81%). Si bien, es verdad que tanto el diseño como la muestra de los estudios comentados anteriormente es distinta, lo que

hace difícil la comparación de los resultados. Es importante resaltar que los resultados obtenidos en el registro EUROACTION (Wood et al., 2004; Wood et al., 2008), se consiguieron, disminuyendo el porcentaje de pacientes tratados con estatinas, un 67% tras intervención frente a un 86% inicial.

Como ocurrió también en el caso del colesterol plasmático total, el porcentaje de éxito disminuye considerablemente al intentar conseguir un objetivo más ambicioso, como es reducir el LDL por debajo de 80 mg/dl, tan sólo 107 de los pacientes tratados con dieta o estatinas (39,8%) consiguieron reducir sus niveles de cLDL a cifras inferiores a 80 mg/dl. Si además añadimos que, del total de pacientes tratados, 74, (un 27,5%), no consiguieron reducir sus niveles de cLDL por debajo de 100 mg/dl y que las guías más actuales de prevención cardiovascular, las del año 2011-2012, el objetivo que contempla, para los pacientes de muy alto riesgo, es la reducción de los niveles de LDL por debajo de 70 mg/dl, se hace imprescindible mejorar los resultados, ya sea mediante estrategias de prevención, optimización de tratamientos u otras medidas que puedan resultar eficaces.

De los resultados de nuestro estudio se deduce que el cumplimiento de los objetivos marcados por las guías, en cuanto al control de la dislipemia, parece ser aceptable, si bien un 20% de los pacientes no mejoraron. Además las nuevas recomendaciones establecen como objetivo deseable cifras más bajas de cLDL, más difíciles de alcanzar, por lo que es necesario un manejo más intensivo e integral en los pacientes de muy alto riesgo.

2.2 Enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico aterotrombótico)

Una de las principales preocupaciones ante un paciente que ha padecido un ictus o AIT es la posibilidad de que vuelva a sufrir un nuevo episodio vascular cerebral. Diferentes estudios han mostrado que este aumento del riesgo incluye igualmente la enfermedad coronaria o la muerte de causa vascular (Kaplan et al., 2005; Wu, Mc Laughlin, Lorenzetti, Hill, Manns, & Ghali, 2007).

Aunque tradicionalmente la hipercolesterolemia ha sido un factor de riesgo establecido para la enfermedad coronaria, la relación entre hipercolesterolemia e ictus no ha estado tan clara, y así, en las últimas décadas, varios estudios observacionales aumentaron la controversia al no encontrar una asociación clara entre hipercolesterolemia e ictus (Prospective Studies Collaboration, 1995; Vivancos-Mora & Gil-Nuñez, 2005). En estudios más recientes, en los que se han diferenciado los ictus isquémicos de los hemorrágicos, sí se ha demostrado una asociación entre ictus isquémico e hipercolesterolemia, como el Women's Polling Project (Horenstein, Smith, & Mosca, 2002), o más recientemente el Women's Health Study (Kurth et al., 2007), un estudio prospectivo en una cohorte de 27.937 mujeres, en el que se confirmó una relación directa e intensa entre ictus isquémico y valores sanguíneos de colesterol total ($p < 0,001$) y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ($p < 0,003$).

De los 161 pacientes diagnosticados de ictus isquémico aterotrombótico, entre los años 2006 a 2011, en el momento del ingreso, 74 pacientes (45,9%) presentaban cifras de concentración de colesterol ≥ 175 mg/dl y/o cLDL ≥ 100 mg/dl. Así mismo, el 28,6% tenían prescrito algún tratamiento hipolipemiante.

De forma global y tras la revisión de los controles lipídicos, utilizando las cifras analíticas al año del ingreso hospitalario, los resultados muestran que 38 pacientes (23,6%) de los 161 iniciales, presentaron cifras de concentración de colesterol ≥ 175 mg/dl y/o cLDL ≥ 100 mg/dl, lo que representa, una mejora del 22,4% en el control de la dislipemia con respecto a los datos iniciales al ingreso hospitalario. Sin embargo, estos resultados son, bajo nuestro punto de vista, insuficientes para un control adecuado de estos pacientes que son considerados de alto riesgo.

Al igual que con el IAM, se realizó un análisis del tratamiento (dietético o farmacológico) que recibieron al alta, 131 de los 161 pacientes diagnosticados de ictus isquémico aterotrombótico al ingreso, entre los años 2006 a 2011, en el Hospital Carmen y Severo Ochoa, del Área Sanitaria II de Asturias. Los datos se presentan en la tabla 22. Por otro lado, se comprobó si el tratamiento había sido eficaz para conseguir los objetivos marcados por la guía europea de prevención cardiovascular del 2008, que especifica, que para pacientes de alto riesgo, como son los pacientes que han sufrido un ictus isquémico, se debe conseguir una concentración de colesterol <175 mg/dl (cCT. <155 mg/dl si es posible) y un cLDL <100 mg/dl (cLDL <80 mg/dl si es posible). Para ello, se ha tenido en cuenta la analítica lipídica de control al año del ingreso hospitalario.

2.2.1 Control del colesterol plasmático total (CT)

De los 66 pacientes que presentaban una concentración de colesterol ≥ 175 mg/dl en el momento del ingreso, 17 pacientes (25,8%) estaban tratados previamente con dieta o algún fármaco hipolipemiente, mientras que los 49 pacientes restantes (74,2%) no tenían prescrito ningún tratamiento hipolipemiente.

Es comúnmente aceptable que tras un accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (ACV/AIT) el paciente debe iniciar tratamiento con estatinas, con objetivo de prevenir nuevos episodios, independientemente de sus niveles basales de colesterol (Claiborne, et al., 2006; Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus, 2008; Manktelow & Potter, 2009; National Stroke Foundation, 2010) ya que reduce el riesgo de recurrencia y de nuevos episodios vasculares (Amarenco, Labreuche, Lavalley, & Touboul, 2004; Baigent, et al., 2005; Briel, Studer, Glass, & Bucher, 2004; Cheung, Lau, Lau, & Kumana, 2004; Corvol, Bouzamondo, Sirol, Hulot, Sánchez, & Lechat, 2003; Feigin, Lawes, Bennett, & Anderson, 2003).

En nuestro estudio, a 45 de los 161 pacientes dados de alta tras el ictus isquémico, el 27,9%, no se les prescribió tratamiento con estatinas, incluso 30 pacientes, el 18,6% no recibieron tratamiento hipolipemiente alguno (ni dietético ni farmacológico), lo cual revela una deficiente práctica médica en este área. Sería razonable iniciar el tratamiento con dosis elevadas de estatinas, incluso en la etapa aguda de un ACV isquémico o AIT, con el fin de mejorar el pronóstico. Esto está apoyado por evidencias observacionales múltiples (Montaner, Chacón, Krupinski, Rubio, Millán, & Escudero, 2004) aunque faltan ensayos clínicos controlados que lo demuestren. En pacientes con un riesgo vascular elevado, como son estos, el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de presentar un ictus isquémico y otros episodios vasculares en población con o sin antecedentes de enfermedad vascular (Baigent, et al., 2005; BlueCross BlueChield Association, 2007). Además en aquellos con antecedentes de ictus isquémico o AIT, sin enfermedad coronaria previa, el tratamiento con estatinas

a dosis altas reduce el riesgo de recurrencia y de presentar otros episodios vasculares. No obstante, los efectos adversos son más frecuentes que con dosis más bajas (Cannon et al., 2006; Josan, Majumdar, & McAlister, 2008). En cuanto a otros fármacos hipolipemiantes, no hay suficiente evidencia sobre los beneficios vasculares en el ictus (Cooper et al., 2007).

Los datos de tratamiento dietético o farmacológico que recibieron al alta, 131 de los 161 pacientes diagnosticados al ingreso, entre los años 2006 a 2011, de ictus isquémico aterotrombótico, se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Tratamiento dietético y farmacológico al alta de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico.

	Número	Porcentaje
Dieta	15	11,45
Fármacos	116	88,55
Simvastatina	71	61,21
Atorvastatina	32	27,58
Pravastatina	2	1,72
Fluvastatina	8	6,89
Lovastatina	0	0
Rosuvastatina	2	1,72
Pitavastatina	1	0,86

En nuestro grupo de pacientes (IAM e ictus) las dos estatinas más utilizadas fueron la simvastatina y la atorvastatina, también han sido las más prescritas en España durante los últimos años (Agencia Española del Medicamento, 2014) y en el Área Sanitaria II de Asturias, como hemos demostrado más adelante en este estudio. Existe consenso en varias guías (Claiborne et al., 2006; Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus, 2008) basadas en los resultados de distintos ensayos clínicos (Amarenco et al., 2006; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002), en recomendar tanto el uso de atorvastatina, a dosis de 80 mg/día, como de simvastatina a 40 mg, en la prevención secundaria del ictus. Sin embargo, en nuestro estudio sólo en 1 de los 32 pacientes tratados con atorvastatina, se utilizó la dosis de 80 mg mientras que en 37 de 71 pacientes, se utilizó la dosis de 40 mg de simvastatina. El número y porcentaje de pacientes que, tras recibir tratamiento hipolipemiante, alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Tratamiento específico y número de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico que alcanzaron el objetivo cCT < 175 mg/dl al año del ingreso.

	Simvastatina (71)		Atorvastatina (32)		Otras estatinas (13)		Dieta (15)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
OBJETIVO	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cCT < 175 mg/dl	61	85,9	28	87,5	8	61,5	14	93,3	5,343	0,124
cCT < 155 mg/dl	41	67,2*	19	67,8*	4	50,0*	8	57,1*	1,569	0,691

p: comparación de los grupos de tratamiento. Estadístico: prueba exacta de Fisher. * porcentaje calculado sobre el número de pacientes que alcanzan el objetivo cCT < 175 mg/dl. Otras estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina y rosuvastatina).

Podemos ver como, de nuevo, la simvastatina y la atorvastatina son las estatinas que mejores resultados ofrecen para la consecución de los dos objetivos lipídicos planteados. Llama la atención que en 14 de 15 pacientes, un 93,3% el tratamiento dietético fue suficiente para reducir el colesterol a niveles < 175 mg/dl, si bien, hay que señalar que las diferencias encontradas entre los distintos tratamientos no fueron estadísticamente significativas.

Si comparamos los resultados obtenidos en el ictus isquémico con el IAM, en cuanto a la consecución del objetivo de reducción de los niveles de colesterol < 175 mg/dl, nos encontramos que, mientras con el tratamiento farmacológico el porcentaje de éxito es muy similar en ambas patologías, con el tratamiento dietético, se obtuvieron mejores resultados en el ictus isquémico frente al IAM, como se puede ver en la tabla 20.

Tabla 20. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cCT < 175 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.

	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento Dietético	Tratamiento (farmacológico + dietético)
IAM	80,64	71,43	79,92
ICTUS	83,62	93,33	84,73

Se observan tasas de éxito mejores en la consecución del objetivo de mejorar el perfil lipídico en el ictus isquémico aterotrombótico que en el IAM, sobre todo, por la eficacia del tratamiento dietético en el ictus.

En la tabla 21 se muestran los porcentajes de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cCT < 155 mg/dl en función del tratamiento instaurado tanto en el IAM como en el ictus isquémico calculado sobre el total de pacientes tratados, en el Área Sanitaria II de Asturias durante los años 2006-2011.

Tabla 21. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cCT < 155 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.

	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento Dietético	Tratamiento (farmacológico + dietético)
IAM	60,48	33,33	58,36
ICTUS	55,17	53,33	54,96

Como ocurrió también en el grupo de pacientes con IAM, el porcentaje de éxito disminuye considerablemente al intentar conseguir un objetivo más ambicioso, como es reducir el colesterol total por debajo de 155 mg/dl. Dado el alto riesgo cardiovascular de estos pacientes se hace imprescindible un enfoque sistemático, completo y multidisciplinario de la enfermedad cardiovascular, que aborde el control del estilo de vida y de los factores de riesgo, unido a un sistema de asistencia sanitaria que invierta en la prevención, nos parece fundamental para alcanzar dicho objetivo.

2.2.2 Control de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Existe cierto consenso en la Comunidad Científica en la necesidad de control de las cifras de LDL tras un ictus isquémico, las principales instituciones internacionales y de nuestro entorno coinciden en recomendar cifras inferiores a 100 mg/dl e incluso en algunos casos inferiores a 80 mg/dl. Para la obtención de estos objetivos, la guía de práctica clínica (Sacco et al., 2006) derivada del ensayo SPARCL (Amarenco et al., 2007), recomienda la administración de estatinas para la reducción intensa del nivel de lípidos en pacientes con ictus isquémico ateroesclerótico o AIT sin enfermedad coronaria conocida para reducir el riesgo de ictus y eventos cardiovasculares. El control del RCV mediante estatinas en estudios controlados indica que, por cada mmol/l de concentración plasmática (39 mg/dl) que se reduzca el cLDL, se reducen aproximadamente un 17% los episodios de enfermedad cerebrovascular (Cholesterol Treatment Trialists, 2010).

Del mismo modo que con el colesterol total, los datos de tratamiento dietético o farmacológico que recibieron al alta los 131 de los 161 pacientes que presentaban un cLDL > 100 mg/dl al ingreso, así como el número y porcentaje de pacientes que, tras recibir tratamiento hipolipemiente, alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Tratamiento específico y número de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico que alcanzaron el objetivo cLDL < 100 mg/dl al año del ingreso.

OBJETIVO	Simvastatina (71)		Atorvastatina (32)		Otras estatinas (13)		Dieta (15)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cLDL < 100 mg/dl	62	87,3	28	87,3	8	61,5	13	86,7	4,662	0,180
cLDL < 80 mg/dl	37	59,7*	14	50,0*	4	50,0*	10	76,9*	2,848	0,417

p: comparación de los grupos de tratamiento. Estadístico: prueba exacta de Fisher. * porcentaje calculado sobre el número de pacientes que alcanzan el objetivo cLDL < 100 mg/dl. Otras estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina y rosuvastatina).

Un 84,7% de los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento consiguieron reducir sus niveles de LDL a cifras inferiores a 100 mg/dl. El porcentaje de éxito fue similar entre atorvastatina, simvastatina y la dieta. Los porcentajes de éxito en reducir los niveles de LDL a cifras inferiores a 80 mg/dl disminuyeron en todo los grupos de tratamiento. Las diferencias de eficacia encontradas no fueron estadísticamente significativas para ninguno de los objetivos marcados.

Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos por otros grupos de investigación españoles, llama la atención el porcentaje de éxito alcanzado en nuestro estudio ya que, si observamos otros trabajos como el estudio IMPACTO (Álvarez-Sabín, Quintana, Hernández-Presa, Álvarez, Chaves, & Ribo, 2009), donde se evalúa las tasas de éxito en la consecución de los objetivos terapéuticos preventivos en pacientes que experimentaron un accidente cerebrovascular isquémico y el estudio ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011), del año 2011 y diseñado para conocer el grado de control de los FRCV tras un ictus, podemos comprobar lo poco que ha

mejorado el control de la dislipemia, del 13,9% de pacientes con cLDL < 100 mg/dl en el IMPACTO (Álvarez-Sabín et al., 2009) se pasa al 29,8% en el ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011), teniendo en cuenta además, que en este último, se incluyeron también pacientes con ictus hemorrágicos en los que la dislipemia no es un FRCV principal.

Del análisis de nuestros resultados referentes a la consecución del objetivo de cLDL < 100 mg/dl en el ictus isquémico con los del IAM, podemos decir que, tanto con el tratamiento farmacológico como con el dietético, el porcentaje de éxito es mayor en el ictus isquémico que en el IAM, como se puede ver en la tabla 23.

Tabla 23. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cLDL < 100 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.

	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento Dietético	Tratamiento (farmacológico + dietético)
IAM	74,59	47,62	72,5
ICTUS	84,48	86,67	84,73

Para ambas patologías, la simvastatina y la atorvastatina fueron las estatinas más prescritas, de tal forma que, al 86,8% de todos los pacientes tratados, se les instauró un tratamiento con una de ellas. Al igual que con el colesterol total, las tasas de éxito fueron mejores en el ictus isquémico aterotrombótico que en el IAM, sobre todo, por la eficacia del tratamiento dietético en el ictus. Que el nivel medio de cLDL en el momento del diagnóstico fuera más bajo en los pacientes con ictus isquémico ($97,6 \pm 32,4$) con respecto a los pacientes con IAM ($101,4 \pm 29,8$) puede justificar, en parte, las diferencias encontradas en cuanto al tratamiento dietético en este grupo de pacientes.

En la tabla 24 se muestran los porcentajes de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cLDL < 80 mg/dl en función del tratamiento instaurado tanto en el IAM como en el ictus isquémico calculado sobre el total de pacientes tratados, en el Área Sanitaria II de Asturias durante los años 2006-2011.

Tabla 24. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles objetivo de cLDL < 80 mg/dl en función del tratamiento instaurado y por patología.

	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento Dietético	Tratamiento (farmacológico + dietético)
IAM	41,94	14,28	39,77
ICTUS	48,27	66,67	50,38

El porcentaje de éxito disminuye considerablemente si comparamos el objetivo de reducir los niveles de cLDL por debajo de 100 mg/dl con el de 80 mg/dl para ambas patologías. Si tenemos en cuenta que las guías más actuales de prevención cardiovascular, las del año 2011-2012, el objetivo que contempla, para los pacientes de muy alto riesgo, es la reducción de los niveles de LDL por debajo de 70 mg/dl (Joep et al., 2012), los datos obtenidos estarían todavía más alejados de los ideales.

A pesar de la amplia difusión de las guías de consenso y de la mejora en el manejo de la hipercolesterolemia en los últimos años, sobre todo en pacientes de alto y muy alto riesgo, todavía estamos lejos de una situación ideal como demuestran los

estudios ICTUSCARE (Abellán Alemán et al., 2011) e IMPACTO (Álvarez-Sabín et al., 2009). De nuestro estudio no podemos extraer datos que permitan conocer por qué no se han logrado los objetivos marcados. Entre los citados por otros autores están: una mala utilización de los medicamentos, resistencia por parte de los médicos y de los pacientes a recibir terapia intensiva, una variabilidad interindividual en la respuesta, una cierta inercia terapéutica en el manejo de la patología, una respuesta limitada de los fármacos actuales, y en algunos casos, una percepción equivocada del grado de control de los pacientes (Millán et al., 2012; Montaner, Vidal, Molina, & Álvarez-Sabín, 2001; Palomeras et al., 2008).

A la vista de los resultados del control lipídico obtenidos tanto en el IAM como en el ictus isquémico aterotrombótico, nos parece necesario que, junto con el cumplimiento y la optimización del tratamiento hipolipemiante pautado, se realice un gran esfuerzo en las modificaciones del estilo de vida a través de una mejora en la educación de la población, en especial, la de mayor riesgo vascular con el fin de mejorar el control de los FRCV en general y la dislipemia en particular.

2.3 Eficacia y coste-efectividad de las estatinas en el control de la dislipemia.

En la tabla 25 se muestra el tratamiento recibido por 400 de los 461 pacientes dados de alta en el Hospital Carmen y Severo Ochoa, del Área Sanitaria II de Asturias, durante los años 2006-2011, tras ser ingresados con el diagnóstico de IAM o ictus isquémico aterotrombótico.

Tabla 25. Tratamiento dietético y farmacológico pautado al alta en pacientes con IAM e ictus isquémico aterotrombótico.

	Nº Pacientes	Porcentaje
<i>Dieta</i>	36	9
<i>Fármacos</i>	364	91
Simvastatina	203	55,76
Atorvastatina	113	31,04
Pravastatina	18	4,94
Fluvastatina	21	5,77
Lovastatina	0	0
Rosuvastatina	8	2,29
Pitavastatina	1	0,27

Tenemos que señalar que no hay ensayos clínicos que comparen la eficacia relativa entre las estatinas disponibles (O'Regan et al., 2008). Como podemos ver en la tabla 25, la simvastatina y la atorvastatina fueron las estatinas más prescritas para ambas patologías, de tal forma que, al 86,8% de todos los pacientes tratados, se les instauró un tratamiento con una de ellas. Nos centraremos por tanto en estas dos estatinas.

2.3.1. Eficacia de la simvastatina y atorvastatina en el control del colesterol total.

En las tablas 26, 27, 28 y 29 se muestran el número y porcentaje de pacientes tratados con simvastatina y atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico de IAM o ictus isquémico aterotrombótico para las distintas dosis utilizadas.

Tabla 26. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Simvastatina 10 mg (7)		Simvastatina 20 mg (48)		Simvastatina 40 mg (77)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cCT < 175 mg/dl	5	71,4	38	79,2	62	80,5	0,831	0,682
cCT < 155 mg/dl	3	42,8	28	58,3	50	64,9	4,089	0,133

p: comparación de las dosis de simvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

Tabla 27. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Simvastatina 10 mg (6)		Simvastatina 20 mg (28)		Simvastatina 40 mg (37)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cCT < 175 mg/dl	5	83,3	23	82,1	33	89,2	1,022	0,589
cCT < 155 mg/dl	3	50,0	15	53,6	23	62,2	0,824	0,705

p: comparación de las dosis de simvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

Tabla 28. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Atorvastatina 10 mg (1)		Atorvastatina 20 mg (24)		Atorvastatina 40 mg (52)		Atorvastatina 80 mg (4)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cCT < 175 mg/dl	0	0,0	20	83,3	41	78,8	4	100,0	0,833	1,000
cCT < 155 mg/dl	0	0,0	17	70,8	26	50,0	3	75,0	2,835	0,285

p: comparación de las dosis de atorvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

Tabla 29. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cCT < 175 mg/dl y cCT < 155 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Atorvastatina 10 mg (0)		Atorvastatina 20 mg (16)		Atorvastatina 40 mg (15)		Atorvastatina 80 mg (1)		Estadístico	p
	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
cCT < 175 mg/dl	0	0,0	13	81,3	14	93,3	1	100,0	0,833	1,000
cCT < 155 mg/dl	0	0,0	9	56,3	9	60,0	1	100,0	2,032	0,482

p: comparación de las dosis de atorvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

A la vista de los resultados, podemos afirmar que no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia de las distintas dosis de simvastatina y de atorvastatina. Si se aprecia que la gran mayoría de las prescripciones de ambas estatinas, corresponden a las dosis de 40 miligramos frente a otras más bajas, como recomiendan algunos estudios (Cannon et al., 2006; Josan et al., 2008). Llama la atención la escasa utilización de las dosis de 80 mg de atorvastatina, de hecho, sólo se utilizó en un pacientes con ictus, pese a que se trata de la dosis recomendada en la prevención secundaria del mismo (Amarenco et al., 2006), si bien es cierto que los efectos adversos son más frecuentes que con dosis más bajas (Cannon et al., 2006; Josan et al., 2008).

2.3.2 Eficacia de la simvastatina y atorvastatina en el control del cLDL.

En las tablas 30, 31, 32 y 33 se muestran el número y porcentaje de pacientes tratados con simvastatina y atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico de IAM o ictus isquémico aterotrombótico para las distintas dosis utilizadas.

Tabla 30. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Simvastatina 10 mg (7)		Simvastatina 20 mg (48)		Simvastatina 40 mg (77)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cLDL < 100 mg/dl	4	57,1	30	62,5	64	83,1	16,156	0,000
cLDL < 80 mg/dl	3	42,9	18	37,5	35	45,5	1,563	0,423

p: comparación de las dosis de simvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

Tabla 31. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con simvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Simvastatina 10 mg (6)		Simvastatina 20 mg (28)		Simvastatina 40 mg (37)		Estadístico	p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
cLDL < 100 mg/dl	6	100,0	24	85,7	32	85,5	0,831	0,682
cLDL < 80 mg/dl	4	66,7	13	46,4	20	54,1	4,089	0,133

p: comparación de las dosis de simvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

Tabla 32. Número y porcentaje de pacientes con IAM tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Atorvastatina 10 mg (1)		Atorvastatina 20 mg (24)		Atorvastatina 40 mg (52)		Atorvastatina 80 mg (4)		Estadístico	p
	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
cLDL < 100 mg/dl	0	0,0	21	87,5	39	75,0	2	50,0	6,077	0,079
cLDL < 80 mg/dl	0	0,0	12	50,0	21	40,4	1	25,0	0,352	1,000

p: comparación de las dosis de atorvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

Tabla 33. Número y porcentaje de pacientes con ictus isquémico aterotrombótico tratados con atorvastatina que alcanzaron el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y cLDL < 80 mg/dl al año del diagnóstico, en función de la dosis utilizada.

OBJETIVO	Atorvastatina 10 mg (0)		Atorvastatina 20 mg (16)		Atorvastatina 40 mg (15)		Atorvastatina 80 mg (1)		Estadístico	p
	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
cLDL < 100 mg/dl	0	0,0	13	81,2	14	93,3	1	100,0	0,833	1,000
cLDL < 80 mg/dl	0	0,0	5	31,3	9	60,0	0	0,0	2,352	0,285

p: comparación de las dosis de atorvastatina. Estadístico: prueba exacta de Fisher.

La dosis de 40 mg de simvastatina fue significativamente más eficaz que las dosis de 20 mg y 10 mg para la reducción del cLDL < 100 mg/dl en los pacientes con IAM. Para el resto, no se observaron diferencias significativas en la eficacia de las distintas dosis de simvastatina y atorvastatina.

2.3.3 Coste-efectividad de las estatinas en el control de la dislipemia.

La simvastatina y la atorvastatina fueron con diferencia las estatinas más prescritas. La simvastatina es, junto a pravastatina, la estatina que tiene un balance mejor entre beneficio y riesgo siendo además, la de coste más bajo, por lo que diferentes guías de práctica clínica las continúan recomendando como fármacos de primera línea. (Baena et al., 2009; Cooper et al., 2008).

En cuanto a la atorvastatina, se dispone de un estudio (Lachaine, Merikle, Tarride, Montpetit, & Rinfret, 2007) en el que se compara la utilización de simvastatina y atorvastatina (ambas en dosis de 10 a 80 mg/día) en prevención secundaria en una hipotética cohorte de pacientes dislipémicos con distintos niveles de riesgo cardiovascular, se concluye que el tratamiento con atorvastatina permitiría alcanzar los objetivos de LDL colesterol en más pacientes que el tratamiento con simvastatina pero con un incremento de coste anual de más de mil dólares por paciente tratado. En otra Guía de Práctica Clínica comentada anteriormente (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008) se realiza una evaluación de la implicación económica y social de los distintos tratamientos utilizados en el paciente con ACV, y respecto al tratamiento farmacológico de la dislipemia en prevención secundaria indica que la utilización de 40 miligramos/día de simvastatina resulta coste-efectiva en pacientes con alto riesgo cardiovascular y también en pacientes con riesgo anual de eventos vasculares graves \geq al 1%, independientemente de la edad de comienzo del tratamiento.

UTILIZACIÓN DE HIPOLIPEMIANTES

1. Análisis del consumo del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes)

En la tabla 34 se muestra la evolución del consumo de fármacos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, expresado en número de envases, PVP_{iva}, Dosis Habitante y día (DHD) y coste tratamiento día (CTD) durante los años 2006 a 2011.

Tabla 34. Evolución del consumo de medicamentos incluidos en el subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) expresado en número de envases, PVP_{iva}, DHD y CTD

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Envases subgrupo C10	35.924	41.805	48.082	52.492	62.029	56.909
PVP _{iva} (€)	255.038,41	192.821,64	463.312,97	639.561,35	280.564,97	264.474,20
DHD	141,62	173,11	212,37	151,39	165,59	170,52
CTD (€)	3,39	2,31	4,96	9,15	3,87	5,13

El consumo total expresado en número de envases durante los seis años de estudio ha sido de 297.241 envases mientras el coste en ese mismo periodo ha supuesto 2.095.773,54 €.

El número de envases se ha incrementado un 58,4% entre los años 2006 y 2011 mientras que el coste, para ese mismo periodo, experimentó un aumento del 3,7%.

En términos de DHD, el incremento entre los años 2006 y 2011 ha sido de un 20,4% mientras que el CTD, expresado en € constantes, lo hizo un 51,3%.

2. Análisis del consumo de los subgrupos químico-terapéuticos del subgrupo terapéutico C10.

En la tabla 35 se muestra los incrementos de consumo que experimentan los subgrupos químico-terapéuticos C10AA, C10AB, C10AC, C10AD, C10AX, C10BA, C10BX, entre 2006 y 2011, expresados en nº de envases, importe PVP_{iva}, DHD y CTD.

Tabla 35. Incrementos totales (%) de consumo de los subgrupos químico-terapéuticos C10AA, C10AB, C10AC, C10AX, C10BA y del subgrupo terapéutico C10, entre los años 2006 y 2011 y del subgrupo C10AD y C10BX entre los años 2009 y 2011.

	C10AA	C10AB	C10AC	C10AD	C10AX	C10BA	C10BX	C10
Envases	53,3	40,8	-38,2	187,5*	185,8	-	35,8*	58,4
Importe PVP _{iva} (€)	-10,3	-13,2	-42,7	50,0*	183,4	-	64,6*	3,7
DHD	14,4	53,4	-40,0	200,0*	219,9	-	40,4*	20,4
CTD(€)	41,2	-18,4	44,3	-47,1*	-9,2	-	-51,7*	51,3

*: Incremento total 2009-2011

2.1 Consumo en envases.

El subgrupo químico-terapéutico C10AA: Hipolipemiantes: inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (estatinas) es el de mayor consumo a lo largo de los 6 años de estudio con 269.268 envases, lo que representa el 90,5% del total de envases consumidos del subgrupo C10.

Aproximadamente el 99% del total de envases dispensados del subgrupo terapéutico C10 entre el 2006 y el 2011, está representado por tres subgrupos químico-terapéuticos, el C10AA: Hipolipemiantes: inhibidores de la HMG COA reductasa, el C10AB: Hipolipemiantes: Fibratos y el C10AX: otros agentes modificadores de los lípidos, que aumentan respectivamente un 53,3%, un 40,4% y un 185,8%, su consumo en los seis años de estudio.

El consumo en envases de estatinas experimenta un crecimiento del 53,3% entre los años 2006 y 2011 frente al 58,4% del total del subgrupo C10. Su consumo pasa de 33.206 a 50.896 envases. Desde el punto de vista farmacológico, pese a que los fármacos hipolipemiantes clásicos (fibratos, resinas de intercambio iónico o derivados del ácido nicotínico) llevaban comercializados desde hace ya décadas, uno de los mayores avances en cuanto al tratamiento de las dislipemias ha tenido lugar con la aparición de las estatinas a comienzos de los años noventa. Inicialmente estos medicamentos fueron cuestionados por su elevado coste y por la ausencia de ensayos clínicos que demostraran su efectividad en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Posteriormente, la mayoría de esas dudas han quedado despejadas y estos fármacos constituyen a día de hoy, junto con la dieta y el ejercicio físico, el pilar del tratamiento de las hiperlipidemias. Ya en un estudio de consumo de hipolipemiantes a nivel nacional entre los años 2000 y 2012 (Agencia Española del Medicamento, 2014) y en otro de la Comunidad de Murcia (Sánchez Martínez, Guillén Pérez et al, 2012) entre los años 2002 a 2006, las estatinas fueron con diferencia, los hipolipemiantes más dispensados. Nuestros datos no hacen más que corroborar la tendencia alcista en la utilización de estos fármacos.

La evolución del consumo en nº de envases de los diferentes subgrupos químico-terapéuticos pertenecientes al subgrupo terapéutico C10, durante los años 2006 a 2011, está recogida en la figura 9.

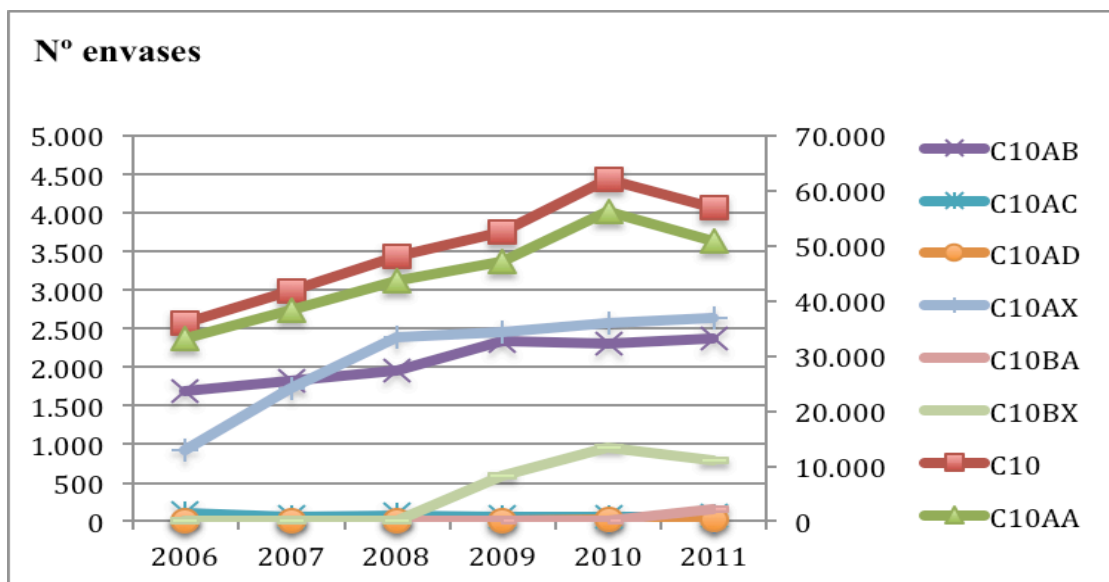


Figura 9. Evolución del consumo en nº de envases por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos de los subgrupos C10 (hipolipemiantes) y C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha

Los incrementos anuales en nº de envases de los subgrupos químico-

terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10 están recogidos en la tabla 36.

Tabla 36. Evolución del consumo en nº de envases de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	33.206	38.214	43.665	47.082	56.155	50.896
Incrementos anuales (%)	Base	15,1	14,3	7,8	19,3	-9,4
Cuota C10AA/C10 (%)	92	91	91	90	91	89
C10AB	1.687	1.818	1.947	2.330	2.303	2.368
Incrementos anuales (%)	Base	7,8	7,1	19,7	-1,2	2,8
Cuota C10AB/C10 (%)	4,7	4,4	4,1	4,4	3,7	4,2
C10AC	110	58	84	49	58	68
Incrementos anuales (%)	Base	-47,3	44,8	-41,7	18,4	17,2
Cuota C10AC/C10 (%)	0,31	0,14	0,17	0,09	0,09	0,12
C10AD	-	-	-	8	23	23
Incrementos anuales (%)	-	-	-	Base	187,5	0,0
Cuota C10AD/C10 (%)	-	-	-	0,02	0,06	0,05
C10AX	921	1.715	2.386	2.450	2.564	2.632
Incrementos anuales (%)	Base	86,2	39,1	2,7	4,7	2,7
Cuota C10AX/C10 (%)	2,56	4,10	4,96	4,67	4,13	4,62
C10BA	-	-	-	-	-	156
Incrementos anuales (%)	-	-	-	-	-	-
Cuota C10BA/C10 (%)	-	-	-	-	-	0,3
C10BX	-	-	-	581	949	789
Incrementos anuales (%)	-	-	-	Base	63,3	-16,9
Cuota C10BX/C10 (%)	-	-	-	1,11	1,5	1,4

A la vista de los datos obtenidos podemos observar como el comportamiento del subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) viene definido fundamentalmente por el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En la tablas 37 y 38 se recogen los resultados de esta prueba estadística. Tanto en el subgrupo C10AD como en el subgrupo C10BX no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 37. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador número de envases.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,958	0,803	Normal
C10AB (Fibratos)	0,799	0,058	Normal
C10AC (Resinas)	0,926	0,553	Normal
C10AD (Ácido nicotínico+laropiprant)	0,750	0,000	No Normal
C10AX (Otros)	0,976	0,929	Normal
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,750	0,000	No Normal

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 38. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo terapéutico C10.

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,93	0,866	4188,286	25,794	0,007	Aumenta
C10AB (Fibratos)	0,949	0,901	149,800	36,418	0,004	Aumenta
C10AC (Resinas)	0,583	0,34	-7,000	2,062	0,224	NS
C10AD (Ác nicotínico+laropiprant)	0,866	0,75	7,500	2**	***	*
C10AX (Otros)	0,892	0,795	319,029	15,523	0,017	Aumenta
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,584	0,341	104,000	1**	***	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

Como podemos ver en la tabla 38, el modelo de regresión lineal ajusta de forma satisfactoria el aumento del consumo de los subgrupos C10AA (estatinas), C10AB (fibratos) y C10AX (otros).

2.2 Consumo en PVP_{IVA}.

El subgrupo químico-terapéutico C10AA: estatinas es el de mayor gasto a lo largo de los 6 años de estudio con 1.816.575,41 €, lo que representa el 86,7% del importe total del subgrupo C10. Sin embargo, a pesar del aumento en el consumo de envases (53,3%), las estatinas disminuyeron su coste un 10,3%, por encima del subgrupo terapéutico que lo disminuyó en un 3,70%.

Si las estatinas son el subgrupo que mayor gasto representa dentro de los hipolipemiantes, el subgrupo que más aumenta sus costes es el C10AX: otros agentes modificadores de los lípidos que pasan de 12.194 € en 2006 a 37.608 € en 2011, lo que supone un incremento del 208,4%.

Durante el periodo de estudio, se puede observar como los costes, de la gran mayoría de los subgrupos, van aumentando hasta el año 2009 a partir del cual se produce un importante descenso motivado principalmente por la entrada en vigor de los Reales Decretos Ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico

con cargo al Sistema Nacional de Salud, y 8/2010 de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Así, se modifican el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores.

La evolución del consumo en PVPiva de los diferentes subgrupos químico-terapéuticos pertenecientes al subgrupo terapéutico C10, durante los años 2006 a 2011, está recogida en la figura 10.

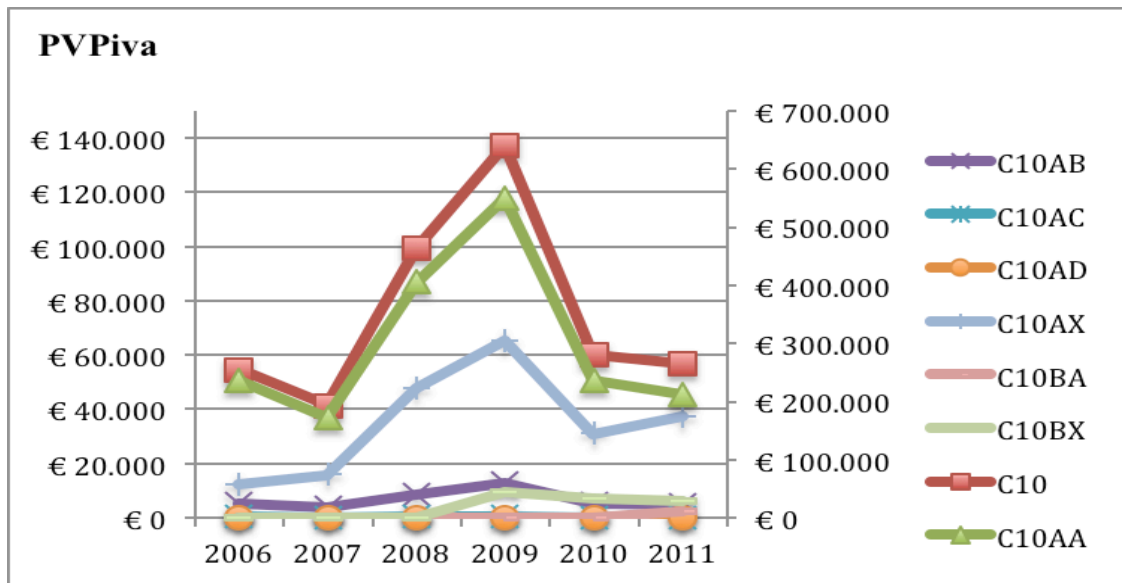


Figura 10. Evolución del consumo en PVPiva por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos de los subgrupos C10 (hipolipemiantes) y C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.

Los incrementos anuales en PVPiva de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10 están recogidos en la tabla 39

Tabla 39. Evolución del consumo en PVPiva de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	23.7144	17.2755	40.6164	55.1012	23.6758	21.2742
Incrementos anuales (%)	Base	-27,2	135,1	35,7	-57,0	-10,1
Cuota C10AA/C10 (%)	93,0	89,6	87,7	86,2	84,4	80,2
C10AB	5167	3836	8612	12895	5249	4879
Incrementos anuales (%)	Base	-25,7	124,5	49,7	-59,3	-7,0
Cuota C10AB/C10 (%)	2,0	2,0	1,9	2,0	1,9	1,8
C10AC	533	204	669	540	220	332
Incrementos anuales (%)	Base	-61,7	227,9	-19,3	-59,3	50,9
Cuota C10AC/C10 (%)	0,21	0,11	0,14	0,08	0,08	0,13
C10AD				172	251	258

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Incrementos anuales (%)				Base	46,25	2,56
Cuota C10AD/C10 (%)				0,03	0,09	0,10
C10AX	12.194	16.028	47.867	65.509	31.105	37.609
Incrementos anuales (%)	Base	31,4	198,7	36,9	-52,5	20,9
Cuota C10AX/C10 (%)	4,8	8,3	10,3	10,2	11,1	14,2
C10BA						2563
Incrementos anuales (%)						
Cuota C10BA/C10 (%)						1,2
C10BX				9.433	6.982	6.091
Incrementos anuales (%)				Base	-26,0	-12,8
Cuota C10BX/C10 (%)				1,5	2,5	2,3

Al igual que con el indicador nº de envases, el comportamiento del PVPiva del subgrupo C10 está determinado fundamentalmente por el subgrupo C10AA (estatinas). En las tablas 40 y 41 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador PVPiva

Tabla 40. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador PVPiva.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,837	0,124	Normal
C10AB (Fibratos)	0,819	0,086	Normal
C10AC (Resinas)	0,980	0,951	Normal
C10AD (Ácido nicotínico+laropirant)	0,750	0,000	No Normal
C10AX (Otros)	0,743	0,017	No Normal
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,750	0,000	No Normal

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 41. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo terapéutico C10.

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,332	0,11	-17354,724	0,494	0,521	NS
C10AB (Fibratos)	0,169	0,029	-198,399	0,118	0,749	NS
C10AC (Resinas)	0,674	0,454	-153,759	3,329	0,142	NS
C10AD (Ác nicotínico+laropirant)	0,766	0,586	283,69	3**	***	*
C10AX (Otros)	0,897	0,805	15429,109	8**	***	NS
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,335	0,112	1864,86	-3**	***	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

Durante los seis años de estudio, la mayoría de los subgrupos químico-terapéuticos están condicionado por la introducción en el año 2010 de las medidas para la contención del gasto sanitario, que ya comentamos anteriormente y que, desde nuestro punto de vista, son las responsables de que ningún subgrupo muestre un incremento o descenso lineal en el consumo de este indicador. Este hecho pone de manifiesto que en los estudios de utilización de medicamentos, donde en el periodo estudiado, se produzcan medidas que afecten al precio de los medicamentos, este indicador no será adecuado para predecir consumos futuros.

2.3 Consumo en DHD.

De nuevo son las estatinas el subgrupo que presenta un mayor consumo en DHD de todos los hipolipemiantes con 946,54 DHD. En concreto aumentó en los seis años estudiados, un 14,4% frente al 20,4% del subgrupo C10.

Ya es conocido que en España, el consumo en DHD del subgrupo C10 (hipolipemiantes) pasó de 9,68 DHD en 1992 a 87,4 DHD en 2006 y que ese incremento del consumo se debió básicamente a las estatinas (García del Pozo, Madurga & de Abajo, 2007; Siles et al., 2001). Para el año 2006, más del 93% (95,8% en nuestro caso) del consumo de hipolipemiantes fue en principios activos pertenecientes a este subgrupo químico-terapéutico. Por nuestra parte podemos afirmar que el incremento en la utilización de estatinas se mantiene en nuestra Área Sanitaria, en el 2006 (135,64 DHD) y se prolonga hasta el 2011(155,13 DHD). El enorme peso que ejercen las estatinas dentro de los hipolipemiantes se mantiene prácticamente constante durante los años 2006 al 2011 si bien el subgrupo C10AX y las asociaciones de estatinas con otros fármacos (subgrupos C10BA y C10BX) hacen que el porcentaje disminuya ligeramente pasando a representar el 91,3% de las DHD en el año 2011 frente al 95,8% del 2006. El descenso tan acusado de las DHD de las estatinas del año 2009 se debe al aumento de las DDD de todos sus principios activos.

En cuanto al resto de subgrupos, sólo disminuyen su consumo los secuestrantes de sales biliares (40%). Ya se sabía, que a nivel nacional, estos farmacos tuvieron una utilización relevante a comienzos de los años 90 y que su consumo ha descendido notablemente entre los años atorvastatina (García del Pozo, 2007). Los fibratos aumentan su consumo un 53,4% mientras que el C10AX: otros agentes modificadores de los lípidos aumentan un 220% su consumo en DHD. Tanto el subgrupo C10AD: Ácido nicotínico y derivados, como el subgrupo C10BX: Inhibidores de la HMG COA reductasa, otras combinaciones, que aparecen en el mercado en 2009 experimentan en el 2011 un aumento en su consumo del 200% y 40% respectivamente.

La evolución del consumo en DHD de los diferentes subgrupos químico-terapéuticos pertenecientes al subgrupo terapéutico C10, durante los años 2006 a 2011, está recogida en la figura 11.

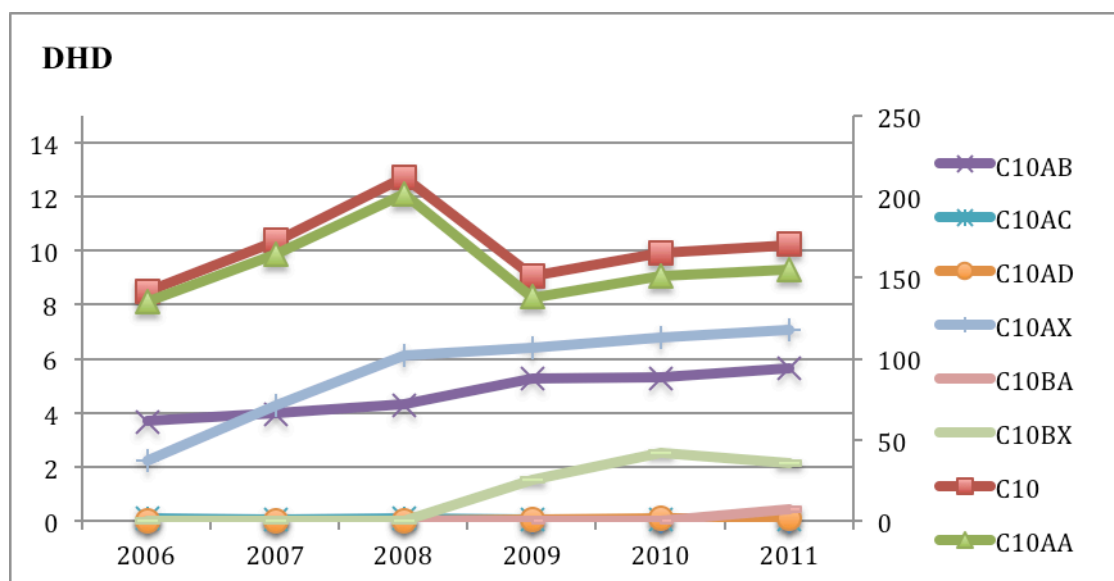


Figura 11. Evolución del consumo en DHD por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos de los subgrupos C10 (hipolipemiantes) y C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.

Los incrementos anuales en DHD de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10 están recogidos en la tabla 42.

Tabla 42. Evolución del consumo en DHD de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	135,6	164,8	201,9	138,2	150,9	155,1
Incrementos anuales (%)	Base	21,5	22,5	-31,6	9,2	2,8
Cuota C10AA/C10 (%)	95,8	95,2	95,1	91,3	91,1	91,0
C10AB	3,7	4,0	4,3	5,3	5,3	5,0
Incrementos anuales (%)	Base	7,90	8,08	22,89	0,38	6,63
Cuota C10AB/C10 (%)	2,6	2,3	2,0	3,5	3,2	3,3
C10AC	0,10	0,05	0,08	0,05	0,05	0,06
Incrementos anuales (%)	Base	-50,0	60,0	-37,5	0,0	20,0
Cuota C10AC/C10 (%)	0,07	0,03	0,04	0,03	0,03	0,04
C10AD				0,03	0,10	0,09
Incrementos anuales (%)				Base	233,3	-10,0
Cuota C10AD/C10 (%)				0,02	0,06	0,05
C10AX	2,2	4,3	6,1	6,4	6,8	7,1
Incrementos anuales (%)	Base	93,2	42,9	4,8	6,0	4,4
Cuota C10AX/C10 (%)	1,6	2,5	2,9	4,2	4,1	4,2
C10BA						0,42
Cuota C10BA/C10 (%)						0,25
C10BX				1,5	2,5	2,1
Incrementos anuales (%)				Base	66,2	-15,5
Cuota C10BX/C10 (%)				1,0	1,5	1,2

Como en los indicadores anteriores, el comportamiento del subgrupo C10 (hipolipemiantes) viene determinado fundamentalmente por el subgrupo C10AA (estatinas)

El estudio de regresión lineal correspondiente al indicador DHD se resume en la tabla 43 y 44.

Tabla 43. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,877	0,256	Normal
C10AB (Fibratos)	0,848	0,152	Normal
C10AC (Resinas)	0,928	0,561	Normal
C10AD (Ácido nicotínico+laropirant)	0,750	0,000	No Normal
C10AX (Otros)	0,976	0,932	Normal
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,750	0,000	No Normal

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 44. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo terapéutico C10.

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,018	0,000	-0,233	0,001	0,973	NS
C10AB (Fibratos)	0,970	0,941	0,421	64,136	0,001	Aumenta
C10AC (Resinas)	0,593	0,351	-0,007	2,168	0,215	NS
C10AD (Ác nicotínico+laropirant)	0,792	0,628	0,030	1**	***	*
C10AX (Otros)	0,915	0,838	0,917	20,648	0,01	Aumenta
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,605	0,366	0,305	1	***	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

A la vista de los resultados podemos observar como sólo los subgrupos C10AB (fibratos) y el C10AX (otros) presentan un incremento lineal en su consumo, llama la atención que ese mismo comportamiento no se produzca con el subgrupo C10AA (estatinas). Por esa razón hemos analizado si el incremento de las DDD de todas las estatinas del año 2009 pudo ser el responsable de ese comportamiento. Para ello, hemos recalculado los valores de las DHD utilizando las DDD del año 2006 para el conjunto de datos de los seis años de estudio y del mismo modo, utilizando las DDD del año 2009, manteniendo constante el resto de parámetros que definen el indicador DHD. El resultado que obtuvimos fue una relación lineal para el indicador DHD del subgrupo C10AA para los dos conjuntos de datos como podemos ver en las tablas 46 y 47, por lo que entendemos que el cambio en las DDD fue el responsable de que el subgrupo C10AA (estatinas) incrementase su consumo de forma no lineal entre los años 2006 a 2011.

Tabla 45. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 y 2009 para el periodo 2006-2011.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
C10AA (DDD ₂₀₀₆)	0,961	0,825	Normal
C10AA (DDD ₂₀₀₉)	0,918	0,493	Normal

Tabla 46. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 y 2009 para el periodo 2006-2011 del subgrupo terapéutico C10.

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
C10AA (DDD ₂₀₀₆)	0,967	0,936	32,332	58,474	0,002	Aumenta
C10AA (DDD ₂₀₀₉)	0,981	0,962	17,956	100,933	0,001	Aumenta

Tabla 47. Resultados de la regresión lineal múltiple para el indicador DHD del subgrupo terapéutico C10.

Principio activo	R	Pendiente años(m ₁)	Pendiente auxiliar(m ₂)	<i>P</i> auxiliar	Significado
C10AA (estatinas)	0,952	30,166	9,077	0,433	Pendientes iguales

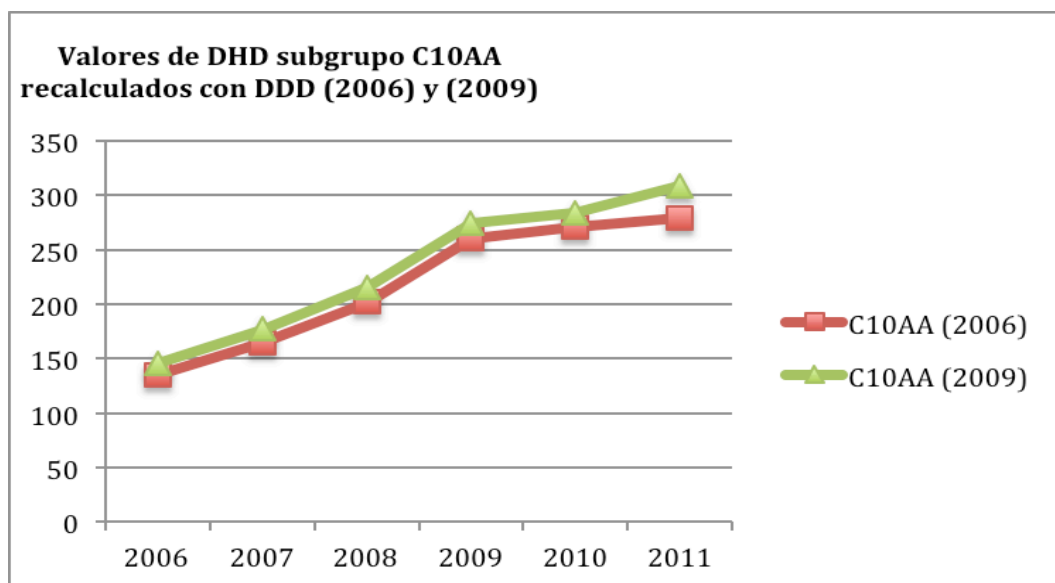


Figura 12. Evolución del consumo en DHD, del 2006 al 2011, del subgrupo C10AA (estatinas) con valores de DHD recalculados utilizando las DDD del año 2006 y del 2009.

2.4 Consumo en CTD.

Los subgrupos químico-terapéuticos que presentan un incremento mayor al del subgrupo C10 (25,9%) son el C10AA (estatinas) (41,2%) y el C10AC (resinas de intercambio iónico) (44,3%). Pasan respectivamente de 0,85 € y 0,97 € en 2006 a 1,20 € y 1,40 € en 2011. El CTD de ambos, en términos porcentuales, ha perdido representación sobre el total de hipolipemiantes, un 1,7% en el caso del subgrupo C10AA (estatinas) y un 1,3% en el caso del C10AC (resinas de intercambio iónico). Esto es producido por la aparición de nuevas moléculas y asociaciones que empiezan a

costrar protagonismo dentro del subgrupo C10.

Cabe destacar que los costes de todos los subgrupos químico-terapéuticos aumentan considerablemente desde el año 2006 hasta el año 2009, sin embargo, en el año 2010 con la aprobación de medidas de contención del gasto sanitario como fueron los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010, el CTD disminuye de manera importante para repuntar ligeramente en el año 2011.

La evolución del consumo en CTD de los diferentes subgrupos químico-terapéuticos pertenecientes al subgrupo terapéutico C10, durante los años 2006 a 2011, está recogida en la figura 5.

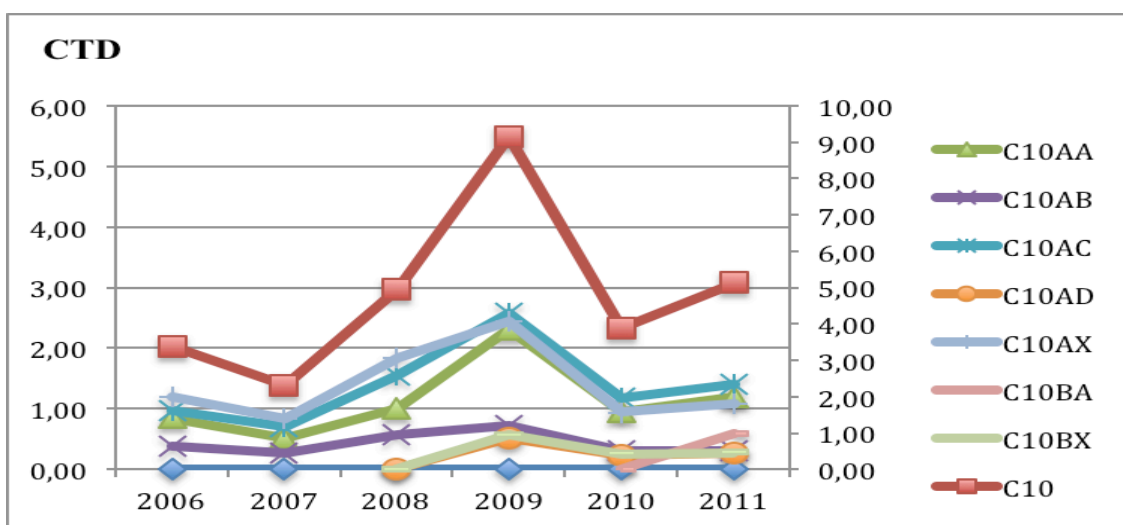


Figura 13 evolución del consumo en CTD por subgrupos químico-terapéuticos. Los datos del subgrupo C10 (hipolipemiantes) se corresponden con el eje de la derecha.

Los incrementos anuales en CTD de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10 están recogidos en la tabla 28.

Tabla 48. Evolución del consumo en CTD de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	0,9	0,5	1,0	2,3	1,0	1,2
Incrementos anuales (%)	Base	-40,0	98,0	129,7	-59,1	26,3
Cuota C10AA/C10 (%)	25,07	22,1	20,4	25,4	24,6	23,4
C10AB	0,38	0,26	0,57	0,72	0,31	0,31
Incrementos anuales (%)	Base	-31,6	119,2	26,3	-56,9	0,0
Cuota C10AB/C10 (%)	11,2	11,3	11,5	7,9	8,0	6,0
C10AC	1,0	0,7	1,5	2,6	1,2	1,4
Incrementos anuales (%)	Base	-27,8	121,4	66,5	-54,3	18,6
Cuota C10AC/C10 (%)	28,6	30,3	31,3	28,2	30,5	27,3
C10AD				0,5	0,2	0,3
Incrementos anuales (%)				Base	-54,9	17,4
Cuota C10AD/C10 (%)				5,6	5,9	5,3

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AX	1,2	0,8	1,8	2,4	0,9	1,1
Incrementos anuales (%)	Base	-29,4	117,9	33,3	-61,5	14,9
Cuota C10AX/C10 (%)	35,1	36,4	36,9	26,7	24,3	21,1
C10BA						0,59
Incrementos anuales (%)						
Cuota C10BA/C10 (%)						11,5
C10BX				0,6	0,3	0,3
Incrementos anuales (%)				Base	-55,2	7,7
Cuota C10BX/C10 (%)				6,3	6,7	5,5

Al contrario que en el resto de indicadores, el comportamiento del subgrupo C10 no está condicionado en su mayor parte por las estatinas (C10AA), si no que tanto el subgrupo secuestrantes de sales biliares (C10AC) como el subgrupo otros agentes modificadores de los lípidos (C10AX) presentan un comportamiento similar.

En las tablas 49 y 50 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador CTD.

Tabla 49. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los subgrupos químico-terapéuticos incluidos en el subgrupo terapéutico C10, del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,773	0,033	No Normal
C10AB (Fibratos)	0,860	0,191	Normal
C10AC (Resinas)	0,835	0,119	Normal
C10AD (Ácido nicotínico+laropirant)	0,750	0,000	No Normal
C10AX (Otros)	0,854	0,169	Normal
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,750	0,000	No Normal

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 50. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo terapéutico C10.

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
C10AA (Estatinas)	0,377	0,142	0,125	7**	***	NS
C10AB (Fibratos)	0,015	0,000	-0,001	0,001	0,978	NS
C10AC (Resinas)	0,378	0,143	0,132	0,665	0,46	NS
C10AD (Ác nicotínico+laropirant)	0,792	0,628	-0,120	-1**	***	*
C10AX (Otros)	0,031	0,001	0,010	0,004	0,954	NS
C10BA (Simvastatina+ezetimiba)	*	*	*	*	*	*
C10BX (Atorvastatina+amlodipino)	0,837	0,700	-0,150	-3**	***	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

A la vista de los resultados, no se produce incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador en ningún subgrupo químico-terapéutico. Bajo nuestro

punto de vista, pudo deberse a las medidas de contención del gasto sanitario que produjeron en el año 2010 un descenso muy importante en los costes. Probablemente la introducción de esta medida produce un efecto rápido en la disminución del CTD pero tan sólo a corto plazo como ha podido demostrar Gil et al. (2010) en un estudio sobre sostenibilidad financiera del sistema sanitario donde se afirmaba que “aplicando medidas de contención del gasto basadas en reducciones en los precios de los medicamentos, difícilmente contendrán el crecimiento del gasto sanitario en los próximos años, pues inciden muy poco sobre las causas de ese incremento” (p. 7). El resultado de dichas medidas ha sido siempre el mismo: una contención del gasto durante el año siguiente a la implantación y un nuevo crecimiento a partir del año siguiente.

3. Análisis del consumo de los principios activos del subgrupo terapéutico C10.

3.1. C10AA- Inhibidores de la HMG COA reductasa (estatinas).

Actualmente, las estatinas son el tratamiento de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, debido a su probada eficacia y su perfil de seguridad. Distintos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas reducen sustancialmente la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con y sin cardiopatía coronaria existente (Schachter, 2005).

Los ensayos clínicos con algunas estatinas han demostrado su utilidad en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. Sin embargo, la disminución de la morbimortalidad coronaria, cardiovascular y global en la prevención primaria (pacientes sin cardiopatía isquémica establecida) es mucho más controvertida (Solanas Saura, 2005).

La elección de la estatina más adecuada y de su dosis habitualmente viene determinada por el objetivo terapéutico, es decir, el descenso de c-LDL. Se aceptan como dosis equivalentes de las distintas estatinas aquellas que consiguen el mismo porcentaje de descenso en c-LDL, sin embargo, se trata de fármacos que difieren no sólo en su potencia, sino también en sus propiedades farmacocinéticas. Una evaluación de las peculiaridades farmacocinéticas de cada estatina permite disponer de criterios para su elección, ayudando a determinar qué estatina puede ser más apropiada para un paciente en función de sus características individuales y de los medicamentos que son coadministrados.

Se han publicado numerosos estudios comparativos de estatinas a nivel de seguridad y eficacia. La reducción de los eventos cardiovasculares y, en última instancia, de la mortalidad es el objetivo de la terapia con estatinas y la mejor medida de su eficacia. La mayoría de los estudios utilizan el porcentaje de reducción de C-LDL, por su relación con el RCV, como parámetro de medida más habitual a la hora de evaluar la eficacia y/o potencia de una determinada estatina (Juridique, Hutten, Langslet, McCrinde, Wiegman et al, 2010; Law, Wald, & Rudnicka, 2003). Los resultados de los estudios con mayor impacto permiten elaborar una propuesta de la posología de las diferentes estatinas que puede ser necesaria para reducir el c-LDL en un determinado valor porcentual (figura 14) (Brown et al., 2002; Edwards & Moore, 2003; García, Gulín, Sempere et al, 2011; Jones et al., 2003; Juridique et al., 2010; Law et al., 2003). No toda la literatura científica es unánime en el porcentaje de descenso de C-LDL que se puede obtener con cada dosis de cada estatina, por lo que esta tabla

expresa una estimación de datos que no necesariamente coincide con otras tablas similares descritas en la literatura científica.

	Descenso ≤ 19%	Descenso 20-23%	Descenso 24-28%	Descenso 29-35%	Descenso 36-41%	Descenso 42-46%	Descenso 47-50%	Descenso 51-54%	Descenso 55-57%	Descenso 58-62%
Atorvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Fluvastatina			20 mg	40 mg						
Lovastatina		10 mg	20 mg	40 mg						
Pitavastatina				1 mg	2 mg	4 mg				
Pravastatina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg						
Rosuvastatina					5 mg	10 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg	80 mg
Simvastatina		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg				

Figura 14. Porcentaje de descenso de c-LDL para cada dosis de estatina de García et al. 2011.

La elección de la estatina más adecuada ha de venir determinada por el nivel de C-LDL objetivo. Se recomienda administrarlas por la noche, ya que es cuando existe una mayor producción de colesterol endógeno (Grundy, 1994). Las distintas estatinas difieren en cuanto a la estructura química y las propiedades farmacocinéticas (McMillan, 1996). Si bien, la principal diferencia, según se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos, radica en su potencia hipolipemiente relativa (Hsu et al, 1995; McMillan, 1996). El uso de estatinas está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones inexplicables y persistentes de las transaminasas. (Grundy, 1994). Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con estatinas, con el cambio de dosis y con el cambio de fármaco. Durante el tratamiento se deben monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular. Siempre que se prescriba una estatina o se sustituya por otra es importante analizar los demás fármacos coadministrados, debido al riesgo de interacciones con relevancia clínica.

3.1.1 Consumo y evolución.

En la tabla 51 se muestra la evolución de los principales indicadores de consumo y gasto, del subgrupo químico-terapéutico C10AA: inhibidores de la HMG COA reductasa (estatinas) en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006-2011.

Tabla 51. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	IT
Envases	33.206	38.214	43.665	47.082	56.155	50.896	53,27
PVPiva(€)	237.144,37	172.754,87	406.164,33	551.012,25	236.757,95	212.741,64	-10,29
DHD	135,64	164,83	201,91	138,15	150,88	155,13	14,37
CTD (€)	0,85	0,51	1,01	2,32	0,95	1,2	41,18

IT: Incremento total 2006-2011.

3.1.1.1 Consumo en envases.

Las estatinas constituyen el grupo de medicamentos más importante dentro de los hipolipemiantes. Su consumo aumenta de manera constante en el periodo objeto de

este estudio donde termina representando el 90,5% del total de envases consumidos del subgrupo C10. Dentro del subgrupo C10AA destacan la atorvastatina y la simvastatina; con la circunstancia de que la segunda se encuentra en el mercado desde 1990 y la primera desde 1998. Entre ambos principios activos acumulan más de la mitad de todo el consumo en envases de hipolipemiantes (el 63,6% en 2006 y el 64,5% en 2011), lo que viene a confirmar datos ya conocidos (Agencia Española del Medicamento, 2014; Sánchez et al., 2012). Además, los cinco principios activos más consumidos son alguna de las siete estatinas que hay en el mercado: sólo la lovastatina y la pitavastatina, que salió al mercado en 2011, están por debajo de principios activos de otros subgrupos, siendo sobrepasada por el fenofibrato y el ezetimibe. La lovastatina y la pravastatina son las únicas estatinas que redujeron su consumo durante los seis años de estudio. Si bien la pravastatina aumentó su consumo desde el año 2006 al 2008, la aparición de la rosuvastatina en el año 2009, con una mayor potencia, y de la pitavastatina en el 2011, con un perfil de interacciones similar a la pravastatina, han propiciado que el consumo de ésta disminuya en favor de estas nuevas estatinas, fundamentalmente la rosuvastatina.

Los datos recogidos en la figura 15 nos permiten observar más detalladamente la evolución en el consumo de envases de todos los principios activos del subgrupo C10AA.

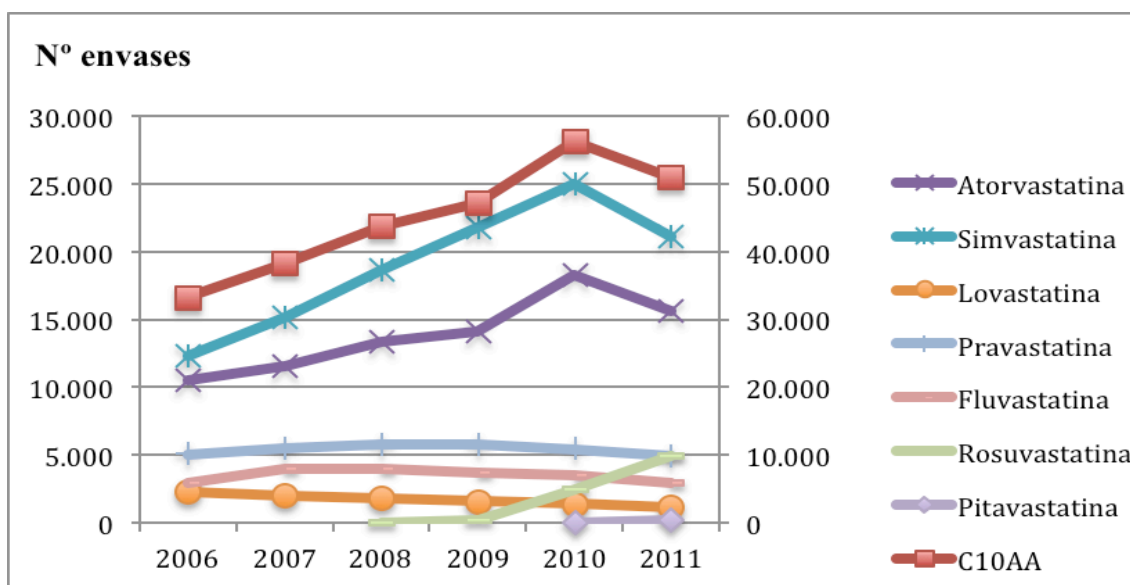


Figura 15 Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas). Los datos del subgrupo C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.

A la vista de los datos obtenidos podemos observar como el comportamiento del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) viene definido fundamentalmente por la simvastatina y la atorvastatina.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En la tablas 52 y 53 se recogen los resultados de esta prueba estadística. En el caso de la rosuvastatina no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 52. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador número de envases

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,980	0,954	Normal
Lovastatina	0,964	0,852	Normal
Pravastatina	0,872	0,236	Normal
Fluvastatina	0,887	0,303	Normal
Atorvastatina	0,879	0,263	Normal
Rosuvastatina	0,750	0,000	No Normal
Pitavastatina	*	*	*

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 53. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,882	0,777	2187,771	13,967	0,020	Aumenta
Lovastatina	0,999	0,998	-221,457	2488,286	0,000	Disminuye
Pravastatina	0,143	0,020	-27,657	0,083	0,788	NS
Fluvastatina	0,185	0,034	-45,200	0,142	0,725	NS
Atorvastatina	0,884	0,782	1319,829	14,368	0,019	Aumenta
Rosuvastatina	1,000	0,999	2361,000	3**	***	*
Pitavastatina	*	*	*	*	*	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

Como podemos ver en la tabla 53, el modelo de regresión lineal ajusta de forma satisfactoria el aumento del consumo de la simvastatina y la atorvastatina así como el descenso en el consumo de la lovastatina.

3.1.1.2 Consumo en PVP_{IVA}.

El principio activo que más gasto generó al SNS en el Área Sanitaria II de Asturias fue la atorvastatina con 1.036.333,02 €, lo que representa un 57,0% del gasto total en estatinas. Le siguen, la simvastatina, la pravastatina y la fluvastatina con el 13,5%, el 12,3% y el 11,9% del total respectivamente. Debe mencionarse el caso de la rosuvastatina, que sale al mercado en el año 2009 y que en tan sólo 3 años aumenta su consumo un 1.341%.

En la figura 16 podemos observar la evolución del consumo en PVP_{IVA} de todas las estatinas.

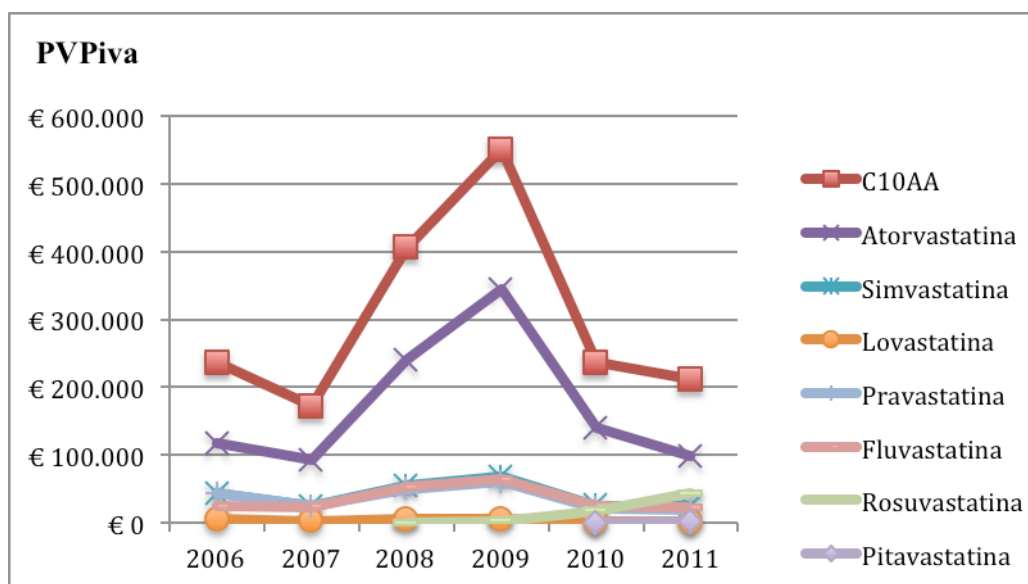


Figura 16. Evolución del consumo en PVP_{IVA} de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA.

En cuanto al importe PVP_{iva} se aprecia un aumento hasta el año 2009 y un fuerte descenso en el 2010, que se explica mediante la aparición de las EFG de atorvastatina y por las medidas de contención del gasto farmacéutico incluidas en los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 que afectan el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores. Así es interesante observar como a pesar del incremento del consumo de envases de simvastatina (71,3%) y atorvastatina (48,3%) durante los seis años del estudio, se ha producido un descenso en los costes de los mismos, un 46,1% para el caso de simvastatina y un 15,3% para la atorvastatina.

El comportamiento del PVP_{iva} del subgrupo C10AA (estatinas) está determinado fundamentalmente por la atorvastatina.

En las tablas 54 y 55 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador PVP_{iva}. En el caso de la fluvastatina y de la rosuvastatina no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 54. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo terapéutico C10AA (estatinas), del indicador PVP_{iva}.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,911	0,441	Normal
Lovastatina	0,981	0,957	Normal
Pravastatina	0,909	0,432	Normal
Fluvastatina	0,757	0,024	No Normal
Atorvastatina	0,839	0,129	Normal
Rosuvastatina	0,75	0,000	No Normal
Pitavastatina	*	*	*

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 55. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Simvastatina	0,251	0,063	-2513,524	0,268	0,632	NS
Lovastatina	0,691	0,478	-908,998	3,656	0,128	NS
Pravastatina	0,380	0,145	-3517,066	0,676	0,457	NS
Fluvastatina	0,022	0,000	215,142	-1**	***	NS
Atorvastatina	0,084	0,007	4485,003	0,028	0,875	NS
Rosuvastatina	0,991	0,981	20645,750	3**	***	*
Pitavastatina	*	*	*	*	*	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

La introducción en el año 2010 de las medidas para la contención del gasto sanitario, comentadas con anterioridad condicionan el comportamiento de todas las estatinas. Para nosotros, este hecho puede ser el responsable de que ninguna de ellas muestre un incremento o descenso lineal en el consumo de este indicador, lo que pone de manifiesto que en los estudios de utilización de medicamentos, donde en el periodo estudiado, se produzcan medidas que afecten al precio de los medicamentos, este indicador no será adecuado para predecir consumos futuros.

3.1.1.3 Consumo en DHD.

La estatina que presenta un mayor consumo es la simvastatina que pasa de 45,09 DHD en 2006 a 54,79 DHD en 2011, lo que representa un incremento del 21,5%. Si tenemos en cuenta el incremento del consumo sólo desde el año 2009, año que se comercializa la rosuvastatina, vemos que es ésta, la estatina que más aumenta con un 2.617%. Tanto la atorvastatina como la lovastatina, la fluvastatina y la pravastatina disminuyen sus DHD un 0,07%, un 2,5%, un 3,3% y un 3,3% respectivamente. La pitavastatina sale al mercado en el 2011 con un consumo de 0,68 DHD,

En la figura 17 se muestra la evolución del consumo expresado en términos de DHD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

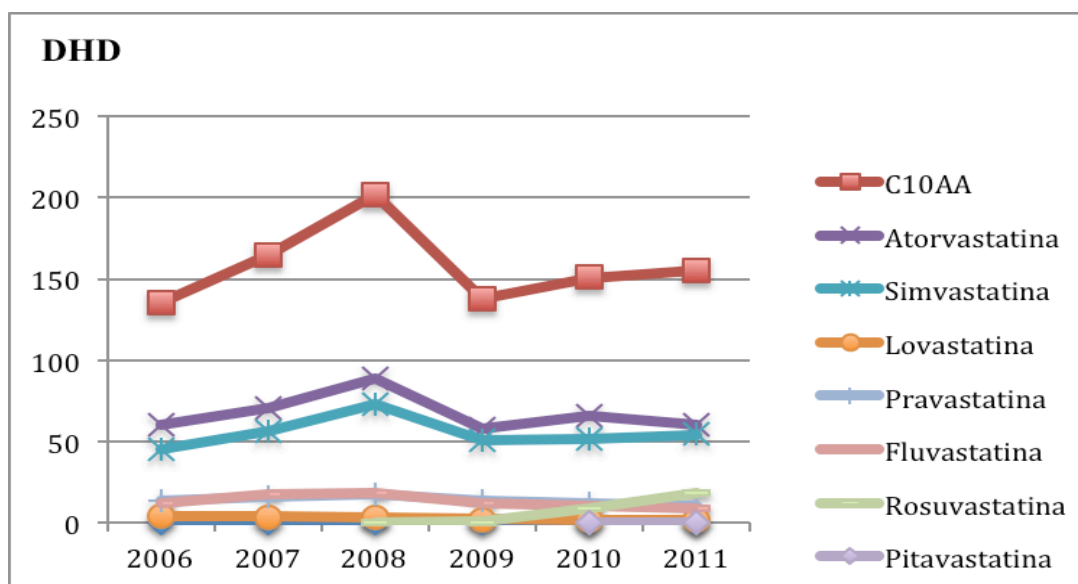


Figura 17. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA.

Por una parte se puede constatar que existe un crecimiento en el número de DHD desde el año 2006 hasta el 2008 al que le sigue un fuerte descenso en el año 2009 producido por el cambio de las DDD de la simvastatina (pasa de 15 a 30 mg), lovastatina, (de 30 a 45 mg), pravastatina (pasa de 20 a 30 mg), fluvastatina (de 40 a 60 mg) y atorvastatina (pasa de 10 a 20 mg); a partir de aquí, el consumo del subgrupo vuelve a aumentar hasta alcanzar en 2011, casi un 15% más que en 2006. También se pone de manifiesto que a medida que se introducen en el mercado nuevas estatinas (rosuvastatina en 2009 y pitavastatina en 2011) el consumo de pravastatina, fluvastatina y lovastatina se reduce en favor de aquellas. Será interesante ver lo que ocurre en los próximos años con esta evolución.

La tendencia al mayor consumo en DHD de la simvastatina y la atorvastatina que otras estatinas, ya se conocía en España desde el año 2006 donde su incremento desde 1998 fue del 445% en el caso de la simvastatina y de un 874% para la atorvastatina (García del Pozo, 2007). En nuestro estudio, el incremento desde el año 2006 hasta el 2008, año previo al cambio de DDD de las estatinas, fue del 62,8% para la simvastatina y del 47,4% para la atorvastatina. Si tenemos en cuenta los 6 años del estudio (de 2006 a 2011) y el cambio de las DDD (año 2009), el incremento fue del 21,5% para la simvastatina y del -0,12% para la atorvastatina.

Para hacernos una idea del cambio que supuso en las DHD de las estatinas la modificación de las DDD en el año 2009, basta con decir que el incremento en DHD, entre los años 2006 y 2011 hubiera sido del 106,9% si se hubieran mantenido las DDD del año 2006. Esto supone una diferencia del 92,5%, lo cual, pone de manifiesto que en los estudios de utilización de medicamentos en los que se producen cambios en los valores de DDD de los principios activos estudiados, el incremento o descenso en DHD podría verse falseado, sin embargo la existencia de estas modificaciones se cita como uno de los principales inconvenientes del Sistema ATC/DDD, y son inevitables a pesar de que se tenga un criterio restrictivo en cuanto a estos cambios (Siles et al., 2002).

La tabla 56 refleja los incrementos del consumo en DHD de todas las estatinas desde el año 2006 al 2011, tanto con la modificación de las DDD del año 2009 como sin ella.

Tabla 56. Incrementos del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) con y sin las modificadas en las DDD del año 2009.

	%Δ 11/06	%Δ 11/06*
Simvastatina	21,5	143,0
Lovastatina	-60,5	-40,7
Pravastatina	-23,1	15,3
Fluvastatina	-27,7	8,5
Atorvastatina	-0,12	99,8
Rosuvastatina	-	-
Pitavastatina	-	-

* Sin cambio en las DDD del año 2009

Como en los indicadores anteriores, el comportamiento del subgrupo C10AA (estatinas) viene determinado fundamentalmente por la simvastatina y la atorvastatina.

El estudio de regresión lineal correspondiente al indicador DHD se resume en la tabla 57. En el caso de la fluvastatina y de la rosuvastatina no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 57. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,843	0,138	Normal
Lovastatina	0,954	0,775	Normal
Pravastatina	0,928	0,565	Normal
Fluvastatina	0,972	0,907	No Normal
Atorvastatina	0,855	0,173	Normal
Rosuvastatina	0,75	0,000	No Normal
Pitavastatina	*	*	*

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 58. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,067	0,004	0,343	0,018	0,900	NS
Lovastatina	0,972	0,944	-0,567	67,527	0,001	Disminuye
Pravastatina	0,690	0,476	-0,951	3,634	0,129	NS
Fluvastatina	0,600	0,360	-1,247	-7**	***	NS
Atorvastatina	0,215	0,046	-1,321	0,194	0,682	NS
Rosuvastatina	1,000	0,999	8,810	3**	***	*
Pitavastatina	*	*	*	*	*	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación.

A la vista de los resultados podemos observar como únicamente la lovastatina presenta un comportamiento lineal en su consumo. Teniendo en cuenta que durante el estudio, en el año 2009, se produjo un aumento en las DDD de las estatinas, hemos investigado si dicho incremento pudo afectar al comportamiento lineal de las mismas. Para ello, hemos recalculado los valores de las DHD utilizando las DDD del año 2006 para todas las estatinas afectadas por dicha medida, durante los seis años de estudio y del mismo modo, utilizando las DDD del año 2009, manteniendo constante, eso sí, el resto de parámetros que definen el indicador DHD.

Como podemos ver en las tablas 59 a 63 y en las figuras 18 y 19, tenemos una relación lineal de ambos valores de DHD en los casos de simvastatina y atorvastatina. Por ello, entendemos que el cambio en las DDD fue la causante de que el incremento del consumo fuera no lineal entre los años 2006 a 2011. En la pravastatina y fluvastatina, entendemos que al no modificarse la condición de no linealidad de los datos, deben existir otros factores además de las DDD que justifiquen la ausencia de linealidad. En el caso de la lovastatina, el cambio en las DDD no modifica la tendencia, en todos los valores del indicador se manifiesta una disminución lineal del consumo.

Tabla 59. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) y de los principios activos incluidos en dicho subgrupo, del indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 para el periodo 2006-2011.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,846	0,145	Normal
Lovastatina	0,785	0,430	Normal
Pravastatina	0,952	0,753	Normal
Fluvastatina	0,868	0,219	Normal
Atorvastatina	0,918	0,493	Normal

Tabla 60. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2006 para el periodo 2006-2011 del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,964	0,929	14,080	52,321	0,002	Aumenta
Lovastatina	0,984	0,967	-0,333	119,005	0,000	Disminuye
Pravastatina	0,478	0,229	0,526	1,186	0,337	NS
Fluvastatina	0,003	0,000	0,005	0,000	0,995	NS
Atorvastatina	0,941	0,885	14,545	30,801	0,005	Aumenta

NS: no significativo.

Tabla 61. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,846	0,145	Normal
Lovastatina	0,793	0,051	Normal
Pravastatina	0,952	0,756	Normal
Fluvastatina	0,868	0,220	Normal
Atorvastatina	0,918	0,493	Normal

Tabla 62. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD recalculado utilizando las DDD del año 2009 para el periodo 2006-2011.

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Simvastatina	0,964	0,929	7,041	52,367	0,002	Aumenta
Lovastatina	0,984	0,967	-0,222	118,321	0,000	Disminuye
Pravastatina	0,478	0,229	0,351	1,186	0,337	NS
Fluvastatina	0,004	0,000	0,004	0,000	0,994	NS
Atorvastatina	0,941	0,885	7,273	30,800	0,005	Aumenta

NS: no significativo.

Tabla 63. Resultados de la regresión lineal múltiple para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Principio activo	R	Pendiente años(m ₁)	Pendiente auxiliar(m ₂)	P auxiliar	Significado
Simvastatina	0,925	17,427	-14,592	0,118	Pendientes iguales
Lovastatina	0,155	-0,43	-1,57	0,739	Pendientes iguales
Pravastatina	0,644	1,915	0,353	0,895	Pendientes iguales
Fluvastatina	0,480	1,257	-0,30	0,991	Pendientes iguales
Atorvastatina	0,903	18,842	-18,293	0,119	Pendientes iguales

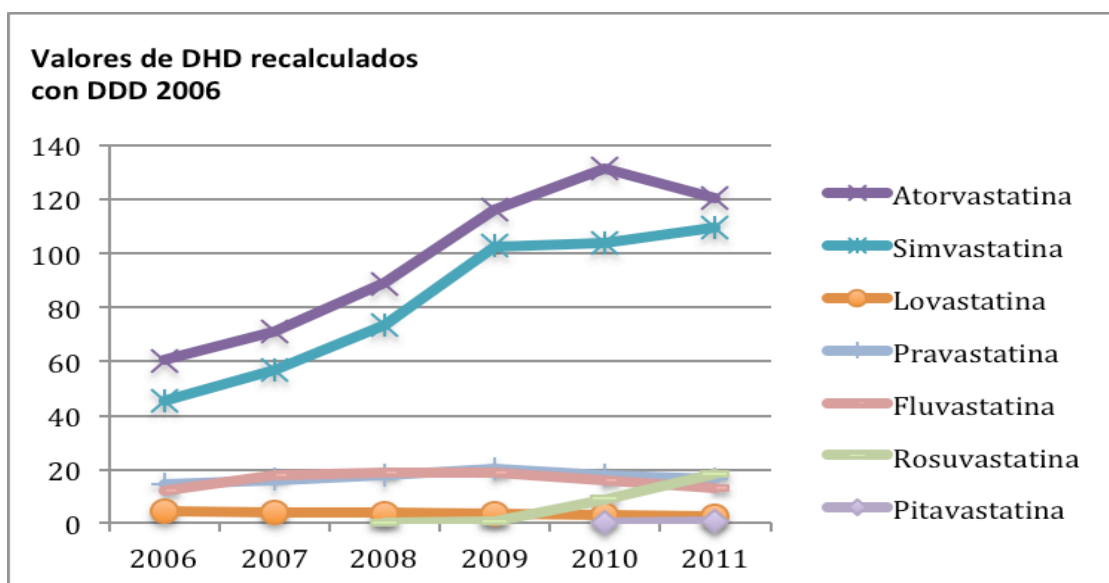


Figura 18. Evolución del consumo del indicador DHD de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) utilizando valores de DHD recalculados, utilizando las DDD del año 2006 para el conjunto de datos comprendidos entre los años 2006 a 2011.

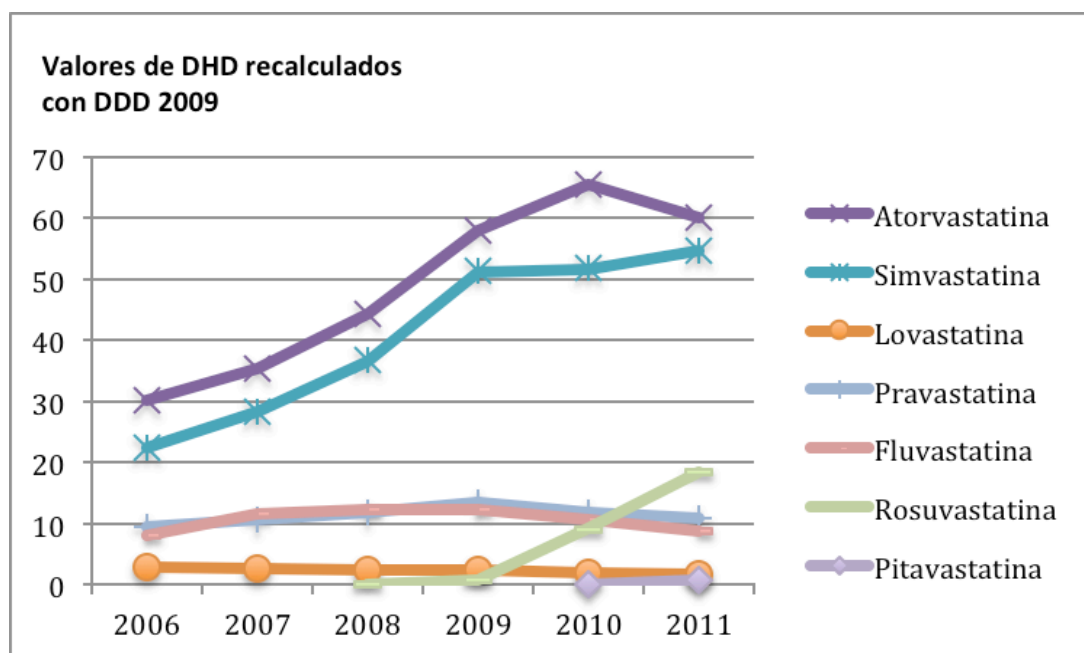


Figura 19. Evolución del consumo del indicador DHD de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas) utilizando valores de DHD recalculados, utilizando las DDD del año 2009 para el conjunto de datos comprendidos entre los años 2006 a 2011.

3.1.1.4 Consumo en CTD.

Las dos estatinas más utilizadas, la simvastatina y la atorvastatina disminuyeron sus CTD en el período estudiado un 55,6% y un 5,9% respectivamente. Es importante reseñar que en esa disminución, ha tenido una gran importancia las medidas aprobadas por el Gobierno en 2010 y que afectan a los precios de referencia y precios de EFG así como la salida al mercado de las EFG de atorvastatina. Por otro lado, la rosuvastatina, que salió al mercado en 2009, y la pitavastatina, que lo hizo en el 2011 representan el último año estudiado, el año 2011, el 41,7% del total del CTD de las estatinas.

Puede apreciarse, de forma general, como en el año 2009, debido a los incrementos de las DDD de las estatinas, se incrementan notablemente los CTD de las mismas, si bien con las posteriores medidas de contención del gasto farmacéutico, impulsadas en 2010, se produce un importante descenso en el CTD. La pitavastatina aparece en el mercado español en el año 2011 y es ajena a lo comentado anteriormente.

En la figura 20, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de CTD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AA.

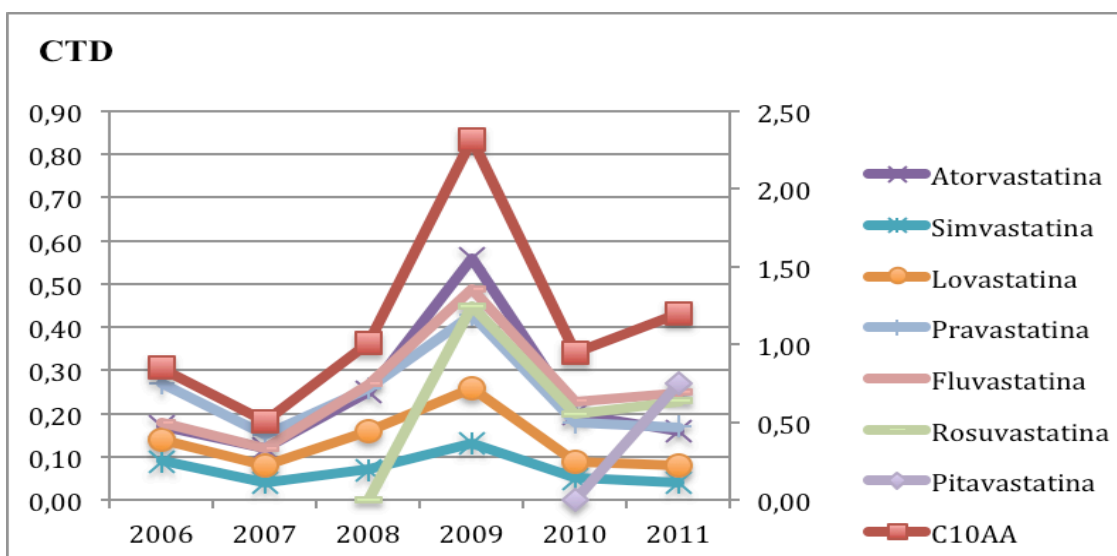


Figura 20. Evolución del consumo en CTD de los principios activos pertenecientes al subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas). Los datos del subgrupo C10AA (estatinas) se corresponden con el eje de la derecha.

Al contrario que en el resto de indicadores, el comportamiento del subgrupo C10AA (estatinas) no está condicionado en su mayor parte por la atorvastatina y la simvastatina, si no que todas las estatinas, a excepción de la rosuvastatina y la pitavastatina, presentan un comportamiento similar.

El estudio de regresión lineal correspondiente al indicador CTD (€ constantes) se resume en la tablas 64 y 65. En el caso de la atorvastatina y de la rosuvastatina no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 64. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas), del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Simvastatina	0,897	0,354	Normal
Lovastatina	0,855	0,172	Normal
Pravastatina	0,861	0,193	Normal
Fluvastatina	0,82	0,088	Normal
Atorvastatina	0,764	0,027	No Normal
Rosuvastatina	0,75	0,000	No Normal
Pitavastatina	*	*	*

* No calculado por número insuficiente de datos.

Tabla 65. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AA (estatinas).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Simvastatina	0,243	0,059	-0,005	0,251	0,643	NS
Lovastatina	0,130	0,017	-0,005	0,069	0,806	NS
Pravastatina	0,124	0,015	-0,007	0,062	0,816	NS
Fluvastatina	0,380	0,145	0,026	0,677	0,457	NS
Atorvastatina	0,166	0,028	0,014	1**	***	NS
Rosuvastatina	0,806	0,649	-0,110	-1**	***	*
Pitavastatina	*	*	*	*	*	*

NS: no significativo. * No calculado por número insuficiente de datos. ** Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. *** No se dispone de datos de p , sólo de una interpolación.

A la vista de los resultados, no se producen incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador en ningún principio activo. Bajo nuestro punto de vista, pudo deberse, por un lado, al efecto producido por el cambio en las DDD del año 2009, y por otro, a las medidas de contención del gasto sanitario que produjeron en el año 2010 un descenso muy importante en los costes.

Para estimar el impacto que pudo tener en el CTD las modificaciones en las DDD de las estatinas, hemos recalculado todos los valores de CTD, para los seis años de estudio, utilizando siempre las DDD del año 2006 y por otro lado, utilizando las DDD del año 2009 y así:

- Con las DDD del año 2006: el CTD del subgrupo C10AA se habría incrementado entre el 2006 al 2011 un 8,2% frente al 41,2% real. La evolución estimada para todas las estatinas viene reflejada en la figura 21.

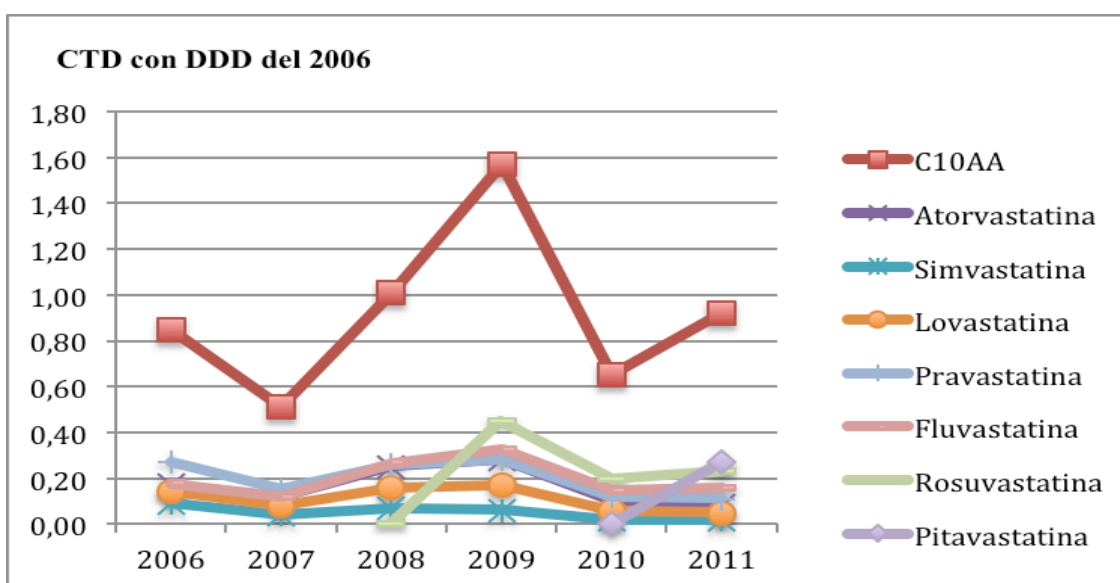


Figura 21. Evolución teórica del consumo en CTD de los principios activos incluidos en el subgrupo C10AA, entre el 2006 y el 2011, con las DDD del año 2006.

Vemos como el CTD de las distintas estatinas se reduciría notablemente de haberse mantenido las DDD del año 2006, en este sentido, los principios activos con más diferencia entre su CTD real y su CTD estimado con su DDD del 2006 serían la fluvastatina, la atorvastatina y la simvastatina que presentarían reducciones estimadas en sus CTD del 11,1%, el 52,9% y el 77,8% respectivamente.

- Con las DDD del año 2009: el CTD del subgrupo C10AA se habría reducido entre el 2006 al 2011 un 14,3%. La evolución estimada para todas las estatinas viene reflejada en la figura 22.

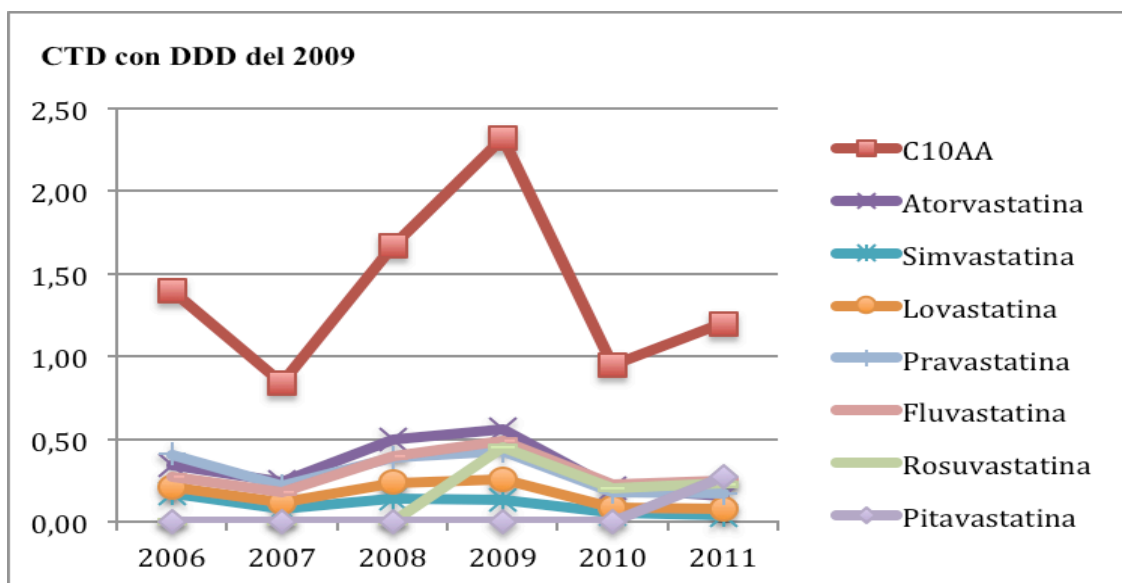


Figura 22. Evolución teórica del consumo en CTD de los principios activos incluidos en el subgrupo C10AA, entre el 2006 y el 2011, con las DDD del año 2006 y sin aplicar las medidas de contención del gasto farmacéutico del 2010 y 2011.

Utilizando las DDD de las estatinas del año 2009 para el conjunto de datos de nuestro estudio, observamos como el CTD de éstas se reduciría notablemente, así, los principios activos con más diferencia entre su CTD real y su CTD estimado con su DDD del 2009 serían la fluvastatina, la atorvastatina y la simvastatina que presentarían reducciones estimadas en sus CTD del 7,4%, el 52,9% y el 76,5% respectivamente.

A la vista de los resultados parece evidente que, con la aplicación de los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010, se ha corregido enormemente el impacto del mayor consumo de estatinas y del cambio en sus DDD, sin embargo tendremos que estar pendientes de la evolución en los próximos años ya que las políticas de contención del gasto sanitario basadas en la reducción de los precios de las especialidades farmacéuticas pueden solucionar a corto plazo problemas de financiación, sin embargo, a largo plazo, no han demostrado ser eficaces en la contención del gasto ya que no actúan sobre las causas de ese incremento. El resultado de dichas medidas ha sido siempre el mismo: una contención del gasto durante el año siguiente a la implantación y un nuevo crecimiento a partir del año siguiente (Gil et al., 2010). Además la eficacia de una determinada medida de contención del gasto farmacéutico debe evaluarse en el conjunto del gasto socio-sanitario, ya que su implantación puede tener repercusiones positivas o negativas sobre otras partidas de dicho gasto global (Whitaker & Sánchez, 2001).

3.1.2 Comparación del consumo de estatinas.

En nuestro estudio se observa claramente como aumenta el consumo de estatinas entre los años 2006 y 2011 si las variables de consumo analizadas son la DHD, el número de envases, o el CTD:

- La DHD pasa de 135,64 (año 2006) a 155,13 (año 2011).
- El número de envases pasa de 33.206 en 2006 a 50.896 en el año 2011.
- El CTD pasa de 0,85 € (año 2006) a 1,20 € (año 2011).

Sin embargo, este incremento no se mantiene si la variable de estudio es el PVPiva, así:

- El subgrupo C10AA disminuye su gasto, pasando de 237.144 € en 2006 a 212.741 € en el año 2011. Las causas de este descenso las podemos encontrar en los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 que afectan el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores y que afectan a todas las estatinas.

Las dos estatinas más consumidas en nuestro estudio fueron la simvastatina y la atorvastatina:

Simvastatina: estatina de potencia media que aporta las evidencias más robustas en la prevención de la morbilidad cardiovascular. Es, junto a pravastatina, la estatina que tiene un balance mejor entre beneficio y riesgo siendo la además, la de coste más bajo. Por este motivo, diferentes guías de práctica clínica las continúan recomendando como fármacos de primera línea. (Baena et al., 2009; Cooper et al., 2008).

Sufre como puede verse en la tabla 66 y en la figura 23 un importante aumento en su consumo y una disminución en sus costes motivada por la bajada de los precios de sus presentaciones en 2010.

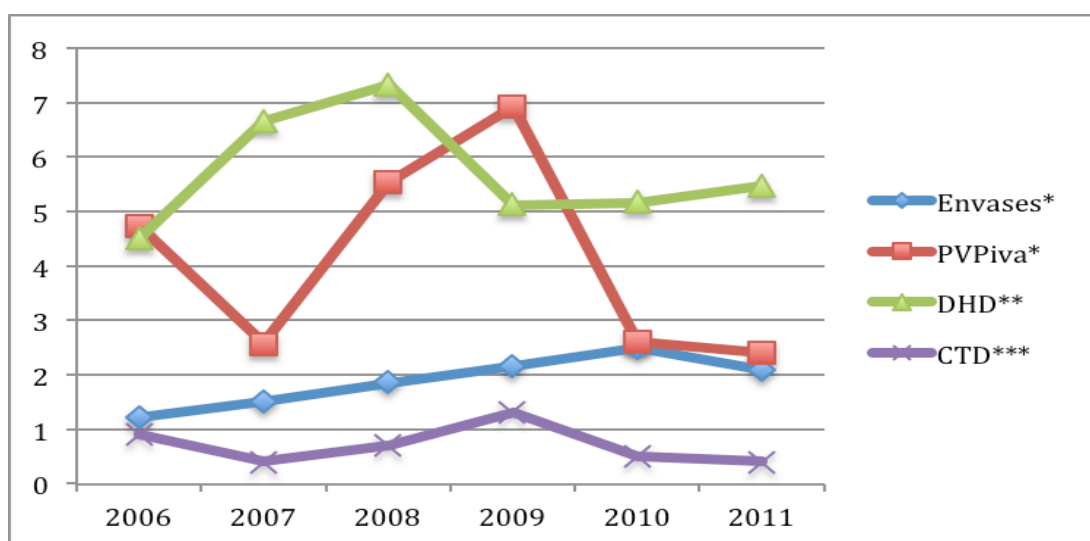


Figura 23. Evolución del consumo de la simvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10^4); ** (expresado por 10^1); *** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 66. Comparación de indicadores de consumo de la simvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	12.307	21.082
PVPiva(€)	44.735,43	24.120,31
DHD	45,09	54,79
CTD (€)	0,09	0,04

Atorvastatina: estatina sintética de elevada potencia. Durante el estudio, aumenta su consumo en nº de envases enormemente sin que ello se traduzca en un aumento de costes. La aparición de EFG y de medidas de contención del gasto sanitario han sido fundamentales para obtener estos resultados.

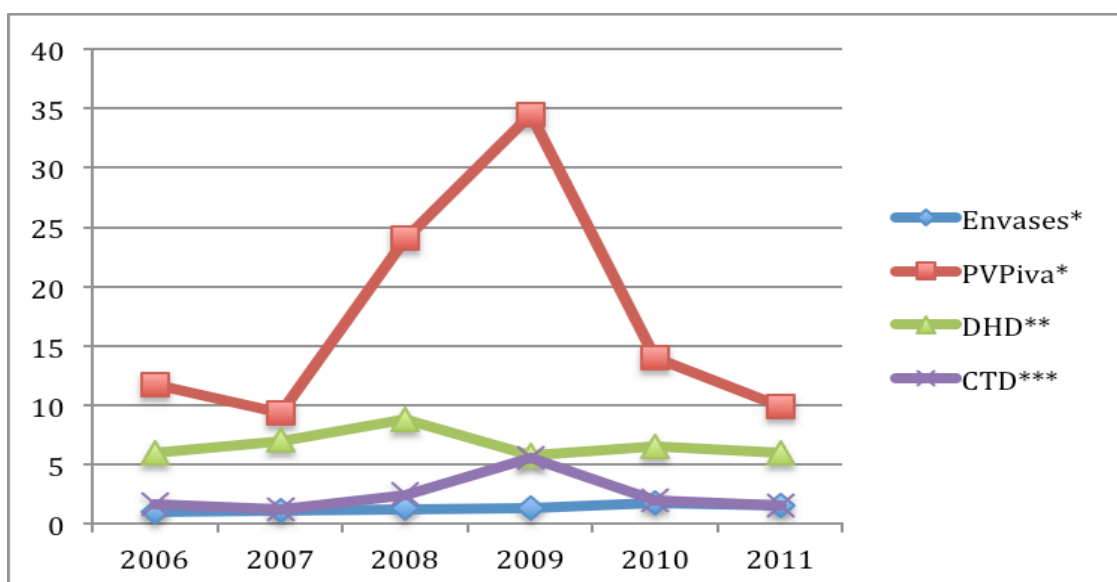


Figura 24. Evolución del consumo de la atorvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10^4); ** (expresado por 10^1); *** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 67. Comparación de indicadores de consumo de la atorvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	10.546	15.638
PVPiva(€)	117.203,97	99.316,66
DHD	60,18	60,11
CTD (€)	0,17	0,16

Con un consumo inferior a ambas encontramos:

Pravastatina: destaca por ser la estatina que menos interacciones ocasiona con otros fármacos, es junto a simvastatina, la que tiene un mejor balance entre beneficio y riesgo. Su consumo disminuye mínimamente a la vez que sus costes lo hacen de manera

importante. De nuevo la rebaja en los precios de las especialidades farmacéuticas del año 2010 puede ser la clave que lo justifica.

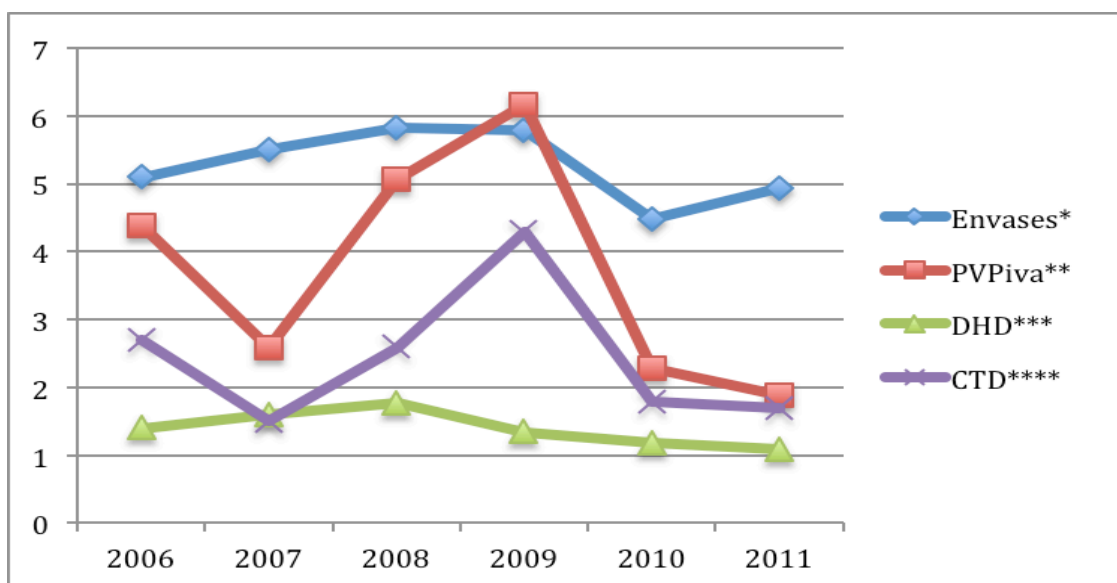


Figura 25. Evolución del consumo de la pravastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). *(expresado por 10^3); ** (expresado por 10^4); *** (expresado por 10^1); **** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 68. Comparación de indicadores de consumo de la pravastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	5.107	4.931
PVPiva (€)	43.925,50	18.982,12
DHD	14,13	10,86
CTD (€)	0,27	0,17

Fluvastatina: Los ensayos clínicos de fluvastatina son de pequeño tamaño, con un seguimiento más corto que en el caso otras estatinas (salvo lovastatina). En el ensayo LIPS, fluvastatina a dosis de 80 mg diarios no demuestra diferencias frente a placebo a los cuatro años en lo que respecta a la reducción de la mortalidad total o coronaria (Lee, et al., 2004).

Los consumos en cuanto a nº de envases y PVPiva de la fluvastatina son similares en los años 2006 y 2011. Las DHD disminuyen por su parte un 27,7% debido sobre todo al aumento de las DDD del año 2009, mientras que el CTD aumenta un 38,9% por el mismo motivo.

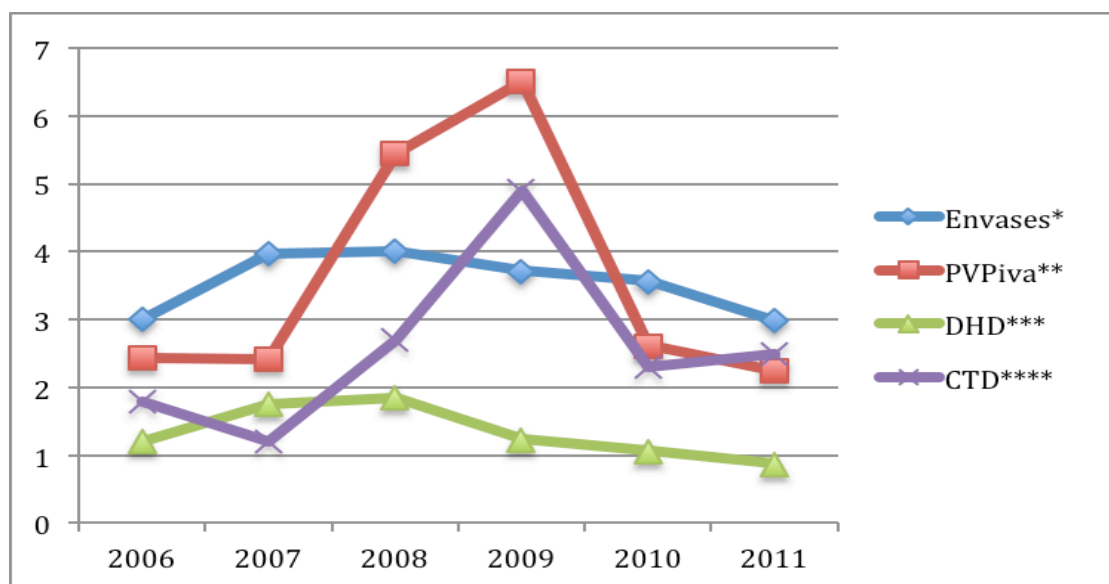


Figura 26. Evolución del consumo de la fluvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10^3); ** (expresado por 10^4); *** (expresado por 10^1); **** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 69. Comparación de indicadores de consumo de la fluvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	2.995	2.983
PVPiva	24.387,18	22.392,86
DHD	12,04	8,71
CTD (€)	0,18	0,25

Lovastatina: estatina de potencia similar a la simvastatina. En el ensayo AFCAPS/TextCAPS, con 6.605 pacientes que presentaban valores de colesterol moderadamente elevados y sin enfermedad coronaria, lovastatina a dosis de 20-40 mg diarios demuestra eficacia a los cinco años en la reducción de eventos coronarios mayores (la suma de IAM fatal o no fatal, angina inestable y muerte súbita coronaria) con una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 1,6%. Sin embargo, no demuestra diferencias frente a placebo en cuanto a la reducción de la mortalidad cardiovascular o total (Downs, Clearfield, Weis et al, 1998).

Se trata de la estatina que más ha disminuido su consumo durante los años de estudio.

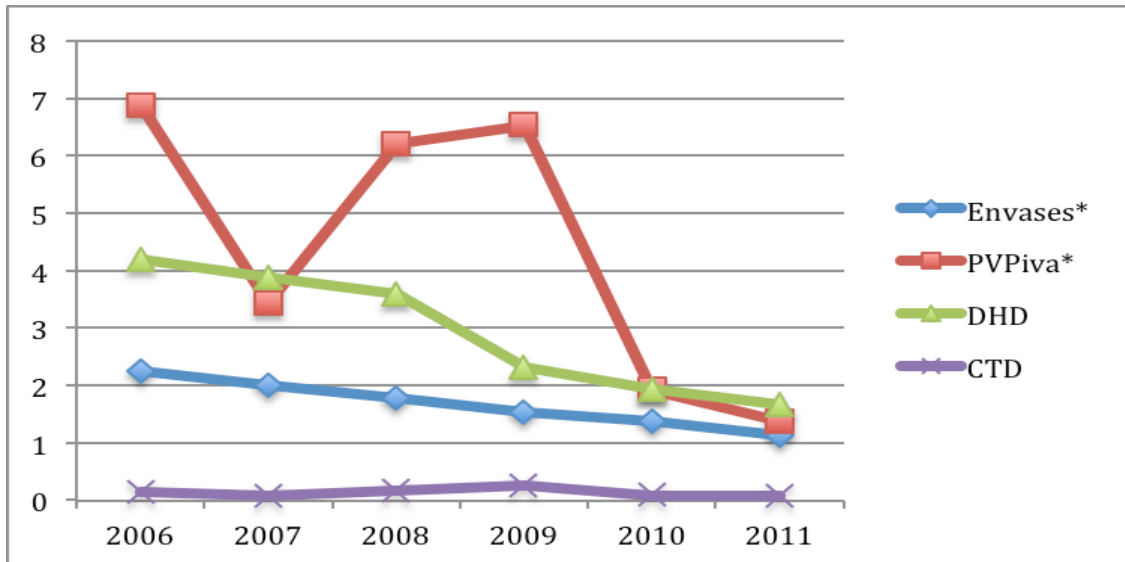


Figura 27. Evolución del consumo de lovastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10³)

Tabla 70. Comparación de indicadores de consumo de la lovastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Nº envases	2.251	1.132
PVPiva (€)	6.892,29	1.369,83
DHD	4,2	1,66
CTD (€)	0,14	0,08

Rosuvastatina: estatina de gran potencia y reciente aparición. Salió al mercado en el año 2009. Su elevada potencia, consigue reducir de manera importante la concentración de c-LDL con dosis relativamente bajas, le ha permitido desbancar a otras estatinas. El crecimiento de su consumo en los tres años de estudio ha sido espectacular, sin embargo no ha demostrado eficacia en pacientes hipercolesterolémicos, en términos de morbimorbilidad, como sí lo han hecho otras estatinas.

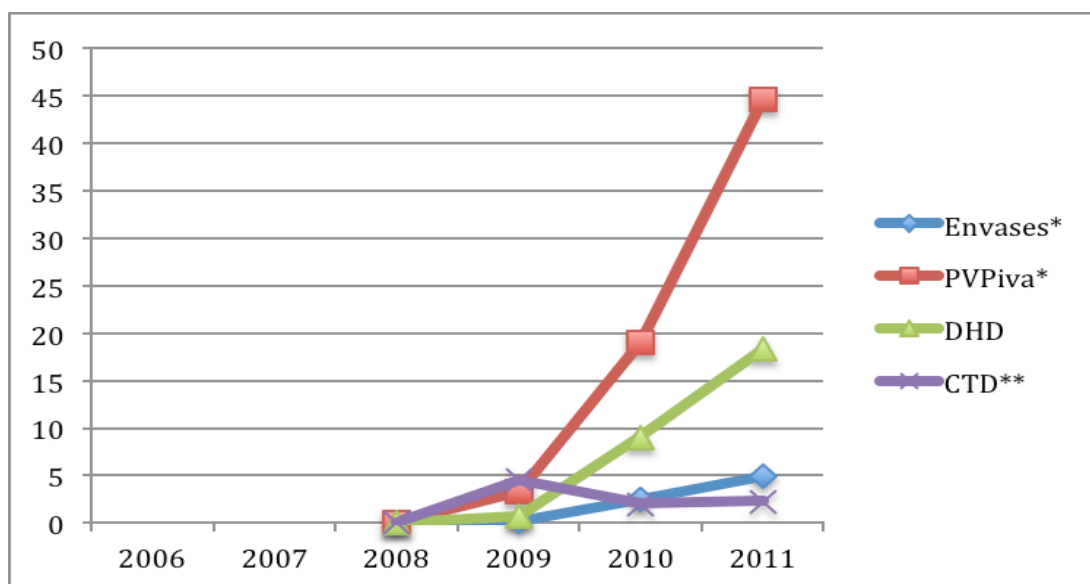


Figura 28. Evolución del consumo de la rosuvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10^3); ** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 71. Comparación de indicadores de consumo de la rosuvastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2009	2011
Nº envases	195	4.917
PVPiva (€)	3.316,57	44.608,07
DHD	0,7	18,32
CTD (€)	0,45	0,23

Pitavastatina: última estatina en salir al mercado y de gran potencia. Como la pravastatina, la pitavastatina es metabolizada mínimamente por el citocromo P450 y no parece que sea ni sustrato ni inhibidor de la glicoproteína P, lo cual podría ser una ventaja en pacientes sometidos a otros tratamientos que puedan interaccionar con las estatinas. Aún así, se han descrito interacciones significativas con la colchicina, la ciclosporina, el gemfibrozilo, macrólidos, la niacina, inhibidores de la proteasa, la rifamicina y el sildenafil, que obligarían a modificar la dosis o evitar la asociación (Alipza[®], 2012). Sólo disponemos de los datos de consumo del año de su comercialización, el 2011.

Tabla 72. Comparación de indicadores de consumo de la pitavastatina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2011
Envases	213
PVPiva (€)	1.951,79
DHD	0,68
CTD (€)	0,27

3.1.3 Valoración cualitativa del consumo (Indicadores de calidad).

3.1.3.1 Indicador específico de calidad en la prescripción de hipolipemiantes.

Medida de la prescripción de simvastatina (estatina de elección) frente al total de estatinas, seleccionada según los criterios de eficacia, seguridad conveniencia y coste (tabla 73) (Rigo Carratalá *et al.*, 2005).

$$\text{Indicador de Calidad (IC)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ envases simvastatina}}{\text{total envases inhibidores de la HMG-CoA reductasa}} \times 100$$

Tabla 73. Evolución del porcentaje de simvastatina con respecto al total de estatinas.

2006	2007	2008	2009	2010	2011
44,54	43,72	36,35	37,13	36,98	35,32

A lo largo de los años del estudio, el indicador evoluciona desfavorablemente, disminuyendo la utilización de simvastatina en beneficio de estatinas de más reciente comercialización.

3.1.3.2 Indicador de prescripción de genéricos en adultos

Como medida del consumo de medicamentos genéricos en pacientes adultos respecto al total de medicamentos. Es una medida de calidad de la prescripción ampliamente aceptada en toda la bibliografía consultada (Ansa, Agudo, Artaco, & Carnicero, 1996; Guerra & Crespo, 1994). Se ha calculado durante todos los años del estudio (2006-2011) tanto para la simvastatina (tabla 74), lovastatina (tabla 75) y pravastatina (tabla 76), y desde el 2010 para la atorvastatina (tabla 77).

$$\text{Indicador de Calidad (IC)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ envases EFG}}{\text{Total de envases prescritos}} \times 100$$

Tabla 74. Evolución del porcentaje de EFG de simvastatina.

2006	2007	2008	2009	2010	2011
57,0	65,3	72,8	79,2	84,3	88,0

De la simvastatina existe EFG desde el año 2001 mientras que de la atorvastatina sólo desde el 2010. El porcentaje de utilización de las EFG correspondientes a la simvastatina fue del 88,0% en 2011, mientras que en el caso de la atorvastatina fue del 34,3%.

Tabla 75. Evolución del porcentaje de EFG de lovastatina.

2006	2007	2008	2009	2010	2011
53,3	58,5	58,1	60,4	60,3	62,3

Observamos un constante aumento de especialidades genéricas de lovastatina a lo largo de los seis años de estudio.

Tabla 76. Evolución del porcentaje de EFG de pravastatina.

2006	2007	2008	2009	2010	2011
32,4	41,0	48,3	54,6	60,3	64,3

Espectacular el incremento en la utilización de genéricos de pravastatina llegando casi a duplicar su utilización entre el 2006 y el 2011.

Tabla 77. Evolución del porcentaje de EFG de atorvastatina.

2010	2011
15,6	34,3

Importante la evolución mostrada por el indicador en los dos primeros años de prescripción de EFG de atorvastatina, con un incremento notable en la utilización de las mismas ya que estamos hablando de la segunda estatina más prescrita con 18.270 envases en 2010 y 15.638 en 2011. Será interesante ver la tendencia que sigue en los próximos años.

3.1.4 Consideraciones más importantes del consumo.

1.- El consumo de estatinas (C10AA) en el Área Sanitaria II de Asturias, en el período 2006-2011, ha experimentado un crecimiento del 53,3% en número de envases, del 19,5% en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día y del 41,2% en el Coste Tratamiento y Día, mientras que redujo su PVPiva un 10,3%.

2.- El gasto generado por las estatinas disminuye su cuota de participación, en el grupo terapéutico de los hipolipemiantes (C10), del 93,0% (año 2006) al 80,4% (año 2011) en términos de PVPiva y del 25,0% (año 2006) al 23,4% (año 2011) si el indicador es el CTD.

3.- Existe un mantenimiento en la tendencia al consumo de estatinas, con una concentración en los principios activos simvastatina (54,8 DHD) y atorvastatina (60,1 DHD). Ambos principios activos acaparan el 74,1% de las DHD en el año 2011.

4.- El aumento en la utilización de estatinas unido a la introducción de nuevos principios activos no tiene un gran impacto, desde el punto de vista del gasto, debido a las políticas de contención del gasto sanitario incluidas en los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 que afectan el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores.

5.- En el año 2011, pitavastatina (0,27 €), fluvastatina (0,25 €), y rosuvastatina (0,23 €) suponen el 62,5% del CTD del subgrupo C10AA (estatinas), sin embargo sólo suponen un 32,4% del PVPiva total de dicho subgrupo.

6.- Los indicadores de calidad en la prescripción estudiados en estatinas ponen de manifiesto:

- La evolución desfavorable del indicador específico de prescripción de estatinas, del 44,5% (año 2006) al 35,3% (año 2011).
- La evolución positiva en la introducción de EFG de atorvastatina, que alcanzan un porcentaje de utilización del 34,3% en el año 2011.
- La gran utilización de rosuvastatina desde su salida al mercado en el año 2009

con un incremento del 2.421% en tres años, del 2009 al 2011.

7. Debe fomentarse una mayor utilización de simvastatina así como de EFG, con el fin de obtener una mayor racionalidad en el consumo.

3.2 C10AB - Fibratos.

El tratamiento farmacológico convencional de la hipertrigliceridemia son los fibratos que poseen un notable efecto de regulación lipídica, ya que pueden reducir los triglicéridos hasta un 50% y aumentar el cHDL hasta un 20%; su efecto sobre el cLDL es variable, aunque siempre modifican el patrón de LDL circulantes hacia formas menos densas con menor aterogenicidad. En promedio, el tratamiento con fibratos reduce los triglicéridos un 36% y aumenta el cHDL un 8% (Birjmohun, Hutten, Kastelein, & Stroes, 2005). Por ello, los fibratos están especialmente indicados en el tratamiento de la HTG aislada, la hiperlipidemia mixta y, especialmente, la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico y la diabetes.

Por otra parte, el tratamiento con fibratos se ha asociado con efectos adversos, en general leves, como molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas, incremento variable del riesgo de litiasis biliar y aumentos reversibles de las transaminasas. El riesgo de miotoxicidad grave en tratamientos combinados con estatinas es mínimo, excepto en el caso del gemfibrozilo, por su interacción a través de la vía metabólica de la glucuronidación, común para ambos fármacos (Corsini, Bellocosta, & Davidson, 2005).

Los casos de miopatía más grave, asociada con rabdomiólisis y grados variables de fallo renal, han ocurrido preferentemente en pacientes susceptibles que recibían dosis altas de estatinas junto con gemfibrozilo, pero se han observado raramente con la combinación estatina-fenofibrato (Jones & Davidson, 2005).

3.2.1 Evolución del consumo.

En la tabla 78 se muestra la evolución de los principales indicadores de consumo y gasto, del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos) en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006-2011.

Tabla 78. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico terapéutico C10AB (fibratos).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	IT(%)
Envases	1.687	1.818	1.947	2.330	2.303	2.368	40,4
PVPiva(€)	5.167,1	3.835,5	8.612,1	12.894,8	5.249,07	4.879,4	-5,6
DHD	3,7	4,0	4,3	5,3	5,3	5,6	53,4
CTD (€)	0,4	0,3	0,6	0,7	0,3	0,3	-18,4

IT: Incremento total 2006-2011.

3.2.1.1 Consumo en envases.

El principio activo que más incrementa su consumo es el fenofibrato que pasa de 670 envases en 2006 a 1.474 en 2011, lo que supone un incremento del 120%. Por otro lado, el gemfibrozilo apenas experimenta cambios (pasa de 773 envases en 2006 a 805 en 2011) mientras que el bezafibrato disminuye considerablemente su consumo (pasa de

249 en 2006 a 89 envases en 2011).

En cuanto a los envases genéricos, se puede reseñar que el gemfibrozilo fue prescrito de media, durante los 6 años de estudio, como EFG, un 52,6%, El fenofibrato un 2,0% (años 2010 y 2011), mientras que el bezafibrato carece de EFG.

Los datos recogidos en la figura 29 muestran la evolución en el consumo de envases de todos los principios activos del subgrupo C10AB.

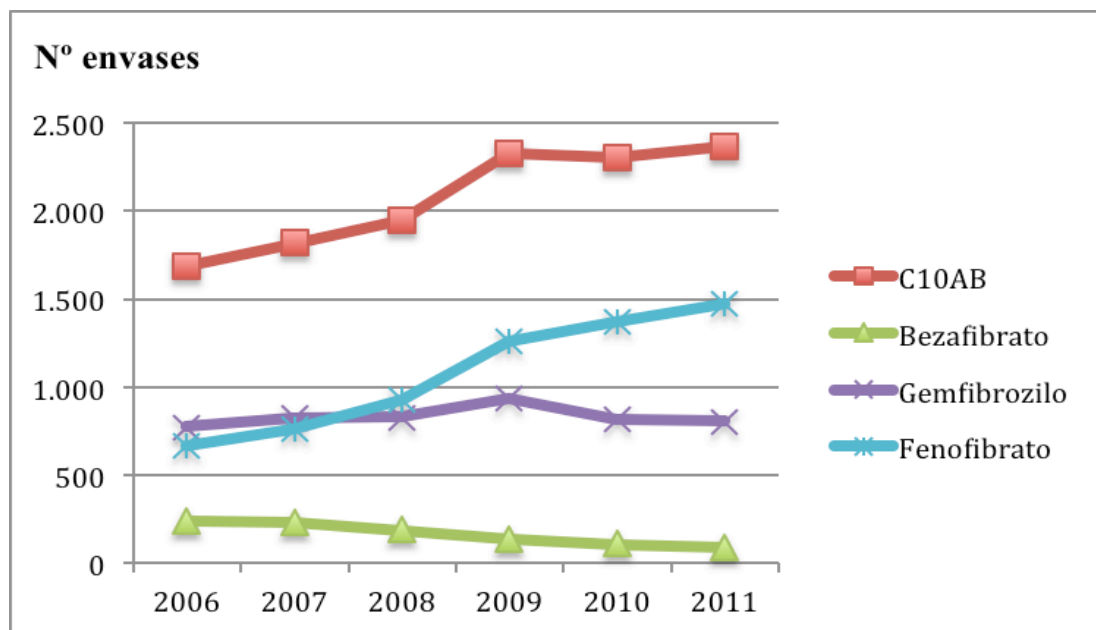


Figura 29. Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AB.

A la vista de los datos obtenidos podemos observar como el comportamiento del subgrupo terapéutico C10AB (fibratos) viene definido fundamentalmente por el fenofibrato.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En las tablas 79 y 80 se recogen los resultados de esta prueba estadística.

Tabla 79. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador número de envases.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Bezafibrato	0,971	0,898	Normal
Gemfibrozilo	0,972	0,906	Normal
Fenofibrato	0,856	0,177	Normal

Tabla 80. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Bezafibrato	0,987	0,975	-34,057	155,161	0,000	Disminuye
Gemfibrozilo	0,244	0,059	7,057	0,253	0,642	NS
Fenofibrato	0,983	0,967	176,800	115,497	0,000	Aumenta

NS: no significativo.

Como podemos ver en la tabla 80, el modelo de regresión lineal ajusta de forma satisfactoria el aumento en el consumo del fenofibrato, así como el descenso del bezafibrato.

3.2.1.2 Consumo en PVP_{IVA}.

Los fibratos que más gasto generaron durante los seis años de estudio fueron el fenofibrato con 19.193 € y el gemfibrozilo con 18.412 €. Estos dos principios activos pasan a representar el 88,1% del gasto del subgrupo en el año 2006 al 94,9% en el año 2011. Pese a que tanto el bezafibrato como el gemfibrozilo disminuyen su PVP_{IVA} un 59,3% y un 24,8% respectivamente del 2006 al 2011, se produce un importante incremento del consumo de fenofibrato (36,6%). La evolución viene reflejada en la figura 30.

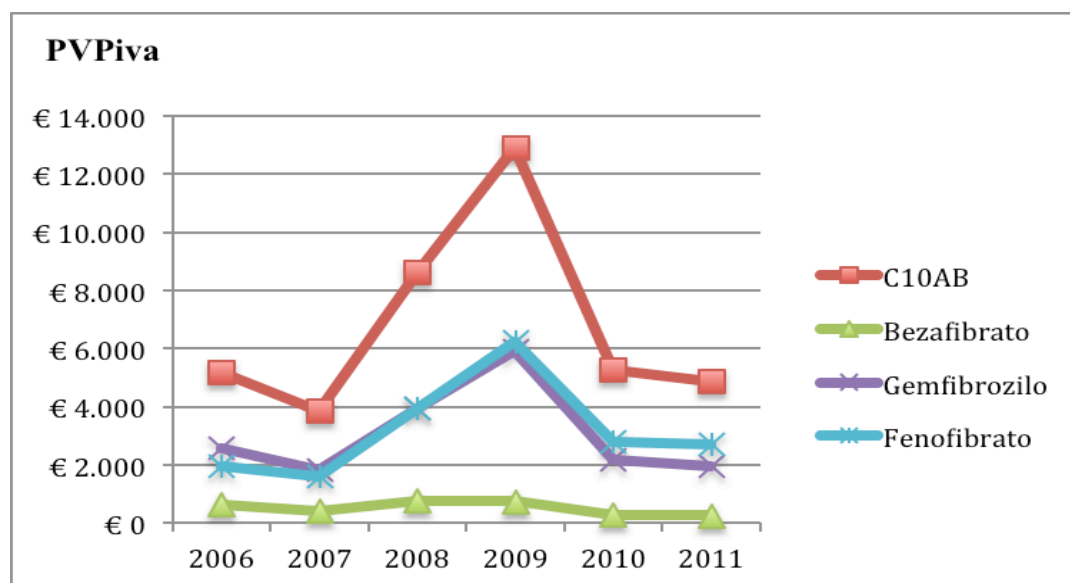


Figura 30. Evolución del consumo en PVP_{IVA} de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AB.

Al igual que con las estatinas, se aprecia un descenso en el PVP_{IVA}, de todos los fibratos, en el año 2010, que tiene su explicación en las medidas de contención del gasto farmacéutico y que afectan el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores. Así se puede ver como a pesar de un incremento del consumo en envases del 120% en el caso del fenofibrato, su PVP_{IVA} sólo aumentó un 36,6%. En cuanto al gemfibrozilo, de un aumento del 4,1% en el

consumo de envases, el PVPiva descendió, durante el estudio, un 24,8%.

El comportamiento del PVPiva del subgrupo C10AB (fibratos) está determinado fundamentalmente por el fenofibrato y el gemfibrozilo.

Tabla 81. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador PVPiva.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Bezafibrato	0,849	0,154	Normal
Gemfibrozilo	0,818	0,085	Normal
Fenofibrato	0,808	0,070	Normal

Tabla 82. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Bezafibrato	0,542	0,294	-65,573	1,667	0,266	NS
Gemfibrozilo	0,005	0,000	-4,431	0,000	0,992	NS
Fenofibrato	0,301	0,091	272,436	0,399	0,562	NS

NS: no significativo.

Durante los seis años de estudio, todos los fibratos están condicionados por la introducción en el año 2010 de los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 que supusieron una importante contención en el gasto farmacéutico y que ya han sido comentadas con anterioridad. Bajo nuestro punto de vista, dichas medidas pueden ser las responsables de que ningún principio activo muestre un incremento o descenso lineal en el consumo de este indicador.

3.2.1.3 Consumo en DHD.

Del mismo modo que en el consumo en número de envases, el fenofibrato y el gemfibrozilo experimentan crecimientos, en los seis años de estudio, en sus DHD, el primero un 129% y el segundo un 12,4%. Por último, el bezafibrato disminuye su consumo un 60,5%. Estos resultados están, en consonancia con los obtenidos a nivel nacional (Agencia Española del Medicamento, 2014).

En la figura 31 se muestra la evolución del consumo expresado en términos de DHD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AB.

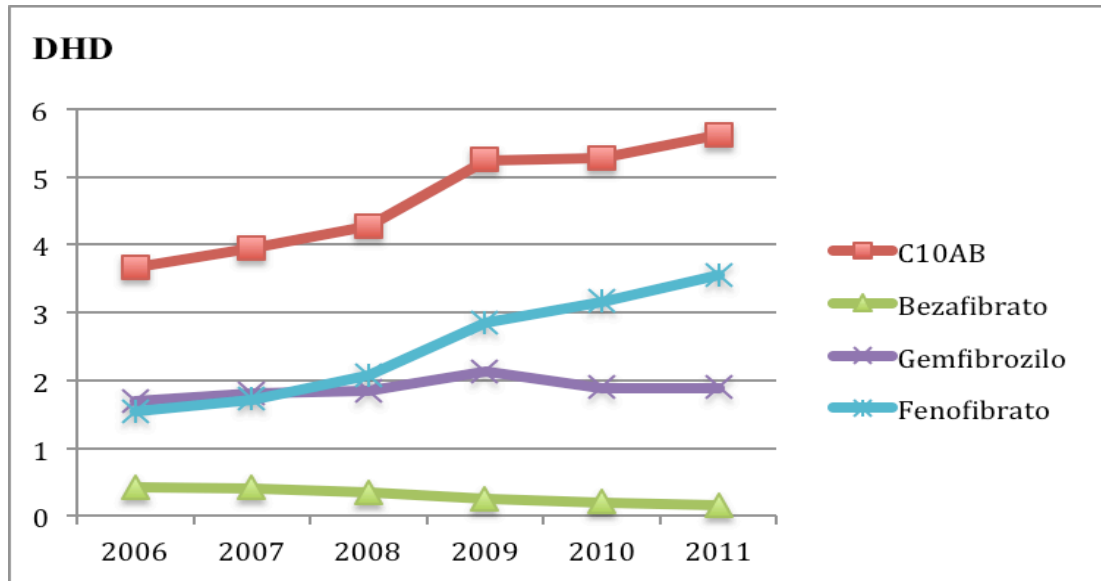


Figura 31. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AB.

Al contrario que el subgrupo C10AA que presentó un descenso acusado de las DHD en el año 2009 por el cambio de las DDD de las estatinas, los fibratos aumentan enormemente las DHD ese mismo año, principalmente por las subidas experimentadas por el fenofibrato y el gemfibrozilo a expensas del bezafibrato.

El análisis de cada principio activo y su comparación de consumo entre los años 2006 y 2011 ponen de manifiesto la evolución que ha experimentado este subgrupo terapéutico (figuras 32 y 33).

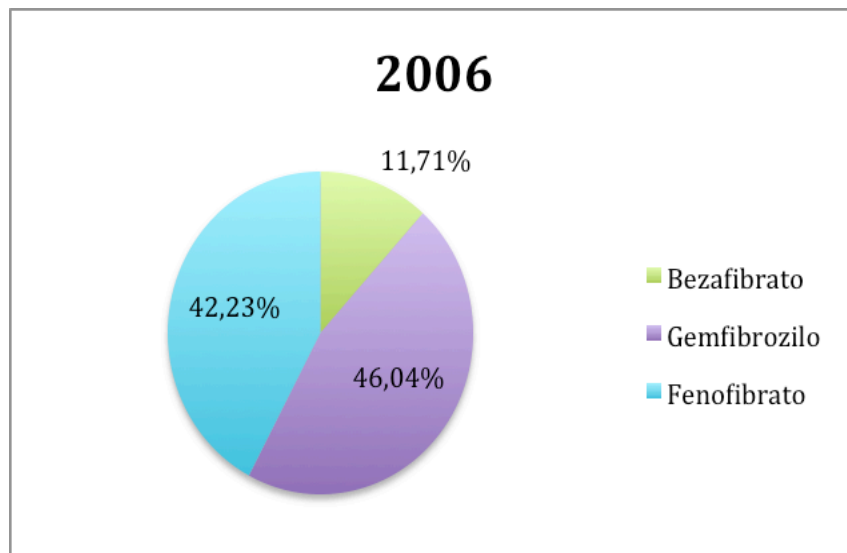


Figura 32. Utilización de fibratos (C10AB) en el año 2006 (expresado como DHD).

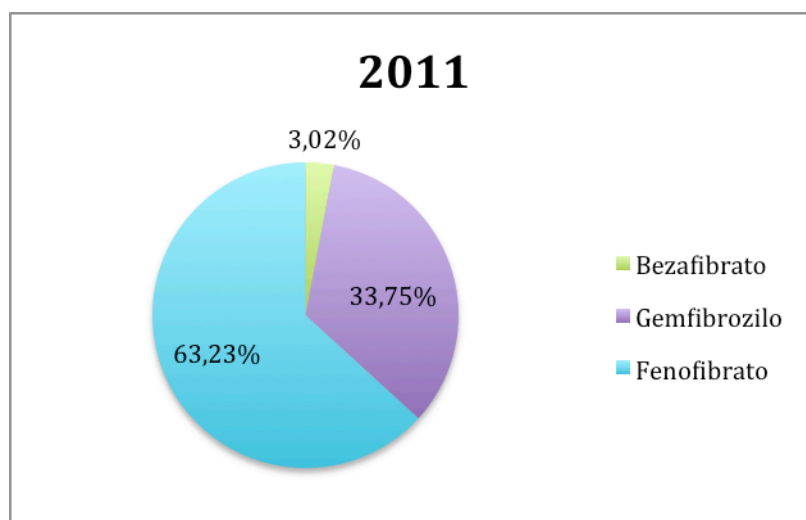


Figura 33. Utilización de fibratos (C10AB) en el año 2011 (expresado como DHD)

El comportamiento del subgrupo C10AB (fibratos) viene determinado fundamentalmente por el fenofibrato.

En las tablas 83 y 84 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador PVP_{iva}. En el caso del gemfibrozilo no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil

Tabla 83. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Bezafibrato	0,926	0,552	Normal
Gemfibrozilo	0,773	0,033	No Normal
Fenofibrato	0,939	0,648	Normal

Tabla 84. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Bezafibrato	0,985	0,969	-0,058	126,589	0,000	Disminuye
Gemfibrozilo	0,579	0,336	0,046	10*	<0,05*	Aumenta
Fenofibrato	0,986	0,972	0,433	138,656	0,000	Aumenta

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos.

A la vista de los resultados podemos observar como tanto el gemfibrozilo como el fenofibrato experimentan incrementos lineales en su consumo, mientras que el bezafibrato presenta un descenso lineal del mismo.

3.2.1.4 Consumo en CTD.

Tanto el gemfibrozilo como el fenofibrato disminuyen su CTD del 2006 al 2011 un 28,6% y un 36,4% respectivamente mientras que el bezafibrato aumenta un 7,7%.

El descenso en el CTD se hace evidente durante el años 2010 donde fueron aplicadas políticas de contención del gasto farmacéutico que afectaban tanto al precio del medicamento de marca como al de la EFG.

En la figura 34, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de CTD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AB.



Figura 34. Evolución del consumo en CTD de los principios activos del subgrupo químico-terapéuticos C10AB.

Al contrario que en el resto de indicadores, el comportamiento del CTD del subgrupo C10AB (fibratos) no está condicionado en su mayor parte por el fenofibrato, si no que tanto el gemfibrozilo como el bezafibrato presentan un comportamiento similar.

En las tablas 85 y 86 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador CTD

Tabla 85. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos), del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Bezafibrato	0,891	0,321	Normal
Gemfibrozilo	0,881	0,276	Normal
Fenofibrato	0,822	0,092	Normal

Tabla 86. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AB (fibratos).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Bezafibrato	0,172	0,030	0,006	0,122	0,745	NS
Gemfibrozilo	0,064	0,004	-0,002	0,016	0,904	NS
Fenofibrato	0,168	0,028	-0,005	0,116	0,751	NS

NS: no significativo.

A la vista de los resultados, no se produce incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador en ningún principio activo. Bajo nuestro punto de vista, pudo deberse a las medidas de contención del gasto sanitario que produjeron en el año 2010 un descenso muy importante en los costes y que como hemos comentado con anterioridad, difícilmente contendrán el crecimiento del gasto sanitario en los próximos años, pues inciden muy poco sobre las causas de ese incremento (Gil et al., 2010).

3.2.2 Comparación del consumo de fibratos.

La primera consecuencia del estudio es la observación de una tendencia al incremento del consumo de fibratos. Aumenta ligeramente el consumo de gemfibrozilo, disminuye el consumo de bezafibrato, y se produce un incremento importante en la utilización de fenofibrato. Nuestro estudio confirma la tendencia del consumo de estos fármacos que ya presentaban en España desde el año 1993 (García del Pozo, 2007).

Bezafibrato: fue el primer fibrato que salió al mercado. No ha demostrado diferencias en morbimortalidad coronaria frente a placebo a los 6 años, en un ensayo de prevención secundaria (THE BIP STUDY GROUP, 2000). El bezafibrato ha sido desplazado por el gemfibrozilo y el fenofibrato.

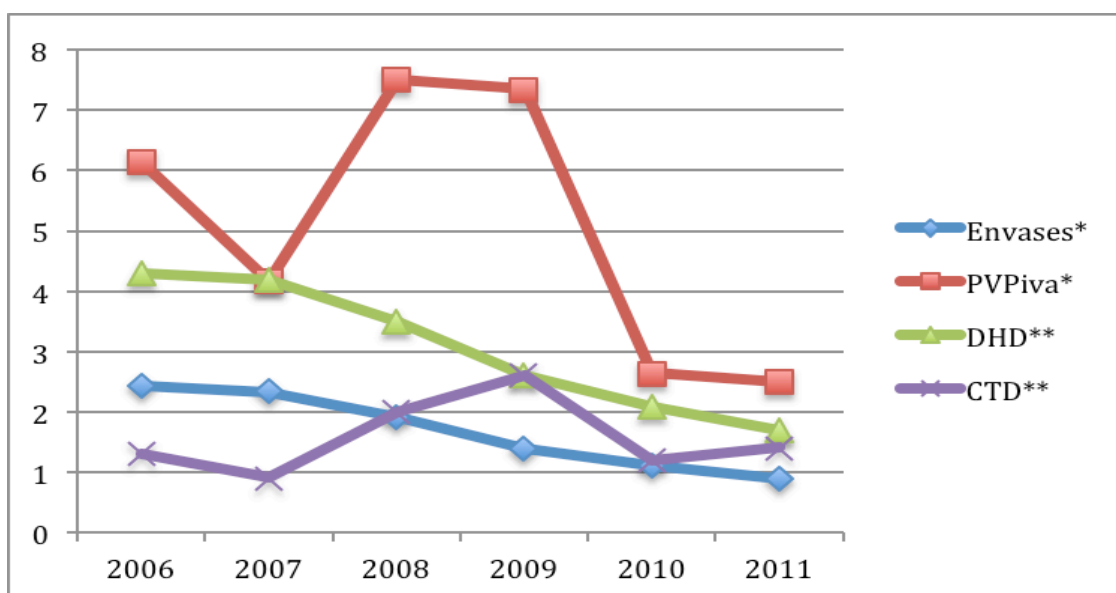


Figura 35. Evolución del consumo del bezafibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10²); ** (expresado por 10¹).

Tabla 87. Comparación de indicadores de consumo del bezafibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	244	89
PVPiva	614,14	250,28
DHD	0,43	0,17
CTD (€)	0,13	0,14

Gemfibrozilo: es el fibrato para el cual existen mayores evidencias de eficacia en cuanto a reducción de la morbimortalidad coronaria, tanto en prevención primaria, como en prevención secundaria. Compite con las estatinas por el catabolismo hepático en mayor medida que otros fibratos, lo que determina un potencial superior de interacciones farmacocinéticas y mayor riesgo de rabdomiólisis (Corsini et al., 2005). Pese a que su consumo en envases y en DHD aumenta, su PVPiva disminuye, al igual que su CTD, lo que puede estar en relación con las medidas de contención del gasto farmacéutico impulsadas en el año 2010.

Tabla 88. Comparación de indicadores de consumo del principio activo gemfibrozilo.

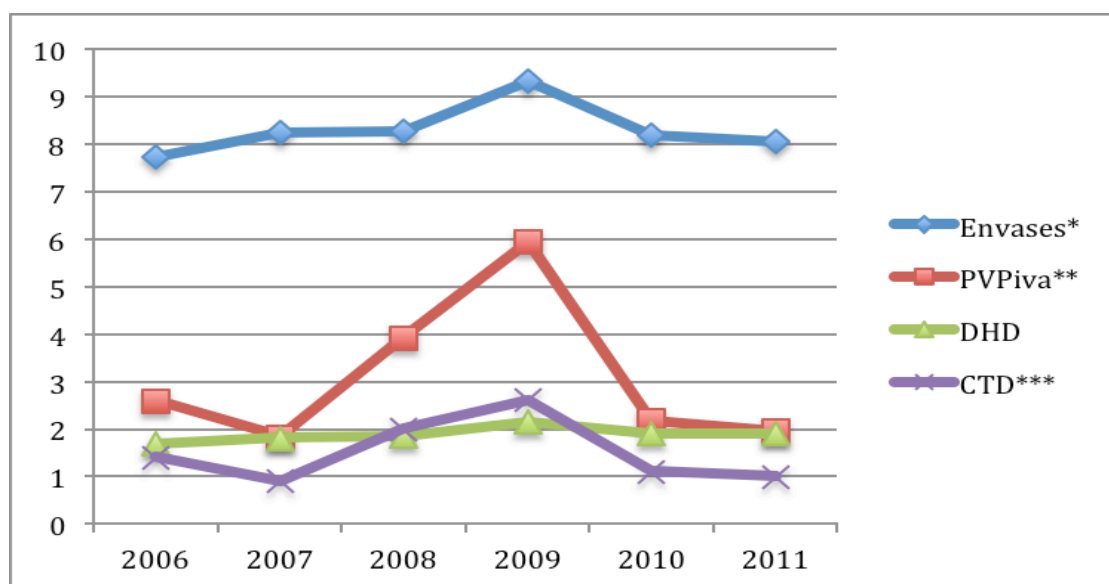
Figura 36. Comparación de indicadores de consumo del gemfibrozilo en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10^2); ** (expresado por 10^3); *** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 89. Comparación de indicadores de consumo del gemfibrozilo en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	773	805
PVPiva	2589,92	1948,67
DHD	1,69	1,9
CTD (€)	0,14	0,10

Fenofibrato: carece de efecto protector demostrado para prevenir las mortalidad coronaria aunque se considera que protege contra el infarto de miocardio no fatal y la necesidad de revascularización coronaria (Anónimo, 2007). Es el fármaco mas

económico del grupo y el que experimenta un crecimiento más importante en el consumo, ya que multiplica por 2,2 el número de envases y las DHD entre los años 2006 y 2011, mientras que su PVPiva sólo aumenta 1,36 veces por las rebajas en los precios de adquisición del año 2010.

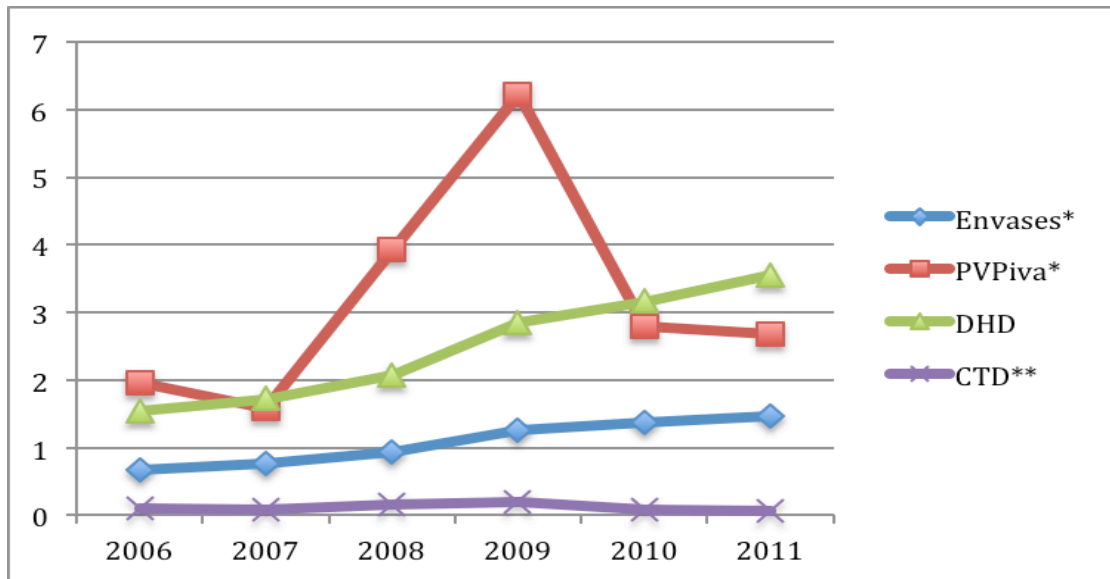


Figura 37. Comparación de indicadores de consumo del fenofibrato en el Área Sanitaria II de Asturias * (expresado por 10³); ** (expresado por 10⁻¹).

Tabla 90. Comparación de indicadores de consumo del fenofibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	670	1474
PVPiva	1963,02	2680,48
DHD	1,55	3,56
CTD (€)	0,11	0,07

3.2.3 Valoración cualitativa del consumo (Indicadores de calidad).

3.2.3.1 Indicador de prescripción de genéricos en adultos

Como medida del consumo de medicamentos genéricos en pacientes adultos respecto al total de medicamentos. Se ha calculado durante todos los años del estudio (2006-2011) para el gemfibrozilo (tabla 91), y desde el 2009 para el fenofibrato (tabla 92).

$$\text{Indicador de Calidad (IC)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ envases EFG}}{\text{Total de envases prescritos}} \times 100$$

Tabla 91. Evolución del porcentaje de EFG de gemfibrozilo.

2006	2007	2008	2009	2010	2011
54,7	51,7	53,4	56	49,5	50,2

Pocas variaciones en la utilización de EFG de gemfibrozilo (oscila aprox. 5%), si bien se observa una pequeña disminución en los dos últimos años.

Tabla 92. Evolución del porcentaje de EFG de fenofibrato.

2009	2010	2011
1,2	1,96	1,97

Escasa la utilización de EFG de fenofibrato durante los tres primeros años de su salida al mercado. Será interesante seguir su comportamiento en el futuro.

3.2.4 Consideraciones más importantes del consumo.

1.- La variación en el consumo de los fibratos, medido en DHD, ha experimentado un crecimiento entre los años 2006 y 2011 del 53,4%.

2.- El gasto experimenta una disminución del 5,6% en PVPiva y del 18,4% en términos de CTD producida por las medidas de contención del gasto farmacéutico impulsadas por el gobierno en el año 2010.

3.- En términos de PVPiva, la cuota de participación de los fibratos en el conjunto de hipolipemiantes disminuye entre los años 2006 a 2011 un 8,9%.

4.- El fenofibrato se convierte en el principal fibrato consumido entre los años 2006 y 2011 con un incremento del 129,7% de su DHD mientras que el bezafibrato disminuye un 60,5%.

5.- La evolución del consumo y gasto del subgrupo químico-terapéutico C10AB está determinado por el fenofibrato y las modificaciones en el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores.

6.- La introducción de especialidades farmacéuticas genéricas del principio activo fenofibrato no ha alcanzado el grado de implantación deseado, en relación al resto de fármacos genéricos y del gemfibrozilo en el Área Sanitaria II de Asturias.

3.3 C10AC - Secuestrantes de sales biliares.

Los secuestrantes de sales biliares o resinas de intercambio iónico actúan impidiendo la reabsorción intestinal de ácidos biliares, aumentando la eliminación de colesterol. Producen un descenso del LDL plasmático. Están indicadas en la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia mixta, como alternativa a las estatinas o en combinación con ellas. Estos fármacos, generalmente, incrementan leve o moderadamente los niveles de cHDL y tienden a elevar los TG (Pyörälä et al., 1994). Son de elección en niños y embarazadas.

Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal: dispepsia, flatulencia y estreñimiento. Son leves pero bastante frecuentes y pueden dificultar el cumplimiento, por lo que se recomienda la administración del fármaco en varias tomas al día y con abundante líquido, con el fin de atenuarlos. Raramente pueden provocar colestitis y hemorroides (Flórez, 1997). Dado que interfieren el proceso de absorción intestinal, pueden provocar esteatorrea y déficit de determinados nutrientes: vitamina A, D, E o K, y ácido fólico. Pueden interactuar con numerosos fármacos a nivel de la absorción intestinal (digoxina, anticoagulantes orales, hormonas tiroideas,...), por lo que se recomienda administrarlas una hora antes o cuatro horas después de cualquier otro medicamento (Malloy et al., 1998).

3.3.1 Consumo y evolución.

En la tabla 93 se muestra la evolución de los principales indicadores de consumo y gasto, del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico) en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006-2011.

Tabla 93. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	IT (%)
Envases	110	58	84	49	58	68	-38,2
PVPiva(€)	532,9	203,6	669,2	540,3	219,9	332,3	37,7
DHD	0,1	0,05	0,08	0,05	0,05	0,05	-40,0
CTD(€)	1,0	0,7	1,6	2,6	1,2	1,4	44,3

IT: Incremento total 2006-2011.

3.3.1.1 Consumo en envases.

El consumo en envases de los secuestrantes de sales biliares experimenta un retroceso del 38,2% entre los años 2006 y 2011. El principio activo responsable del descenso en el consumo es la colestiramina que pasa de 99 envases en 2006 a 20 en 2011. Por otro lado, el colestipol pasa de 11 envases en 2006 a 40 en 2011. Por último el Colextran que salió al mercado en 2009 pasa de 1 envase en dicho año a 8 en 2011. Los secuestrantes de sales biliares no disponen de especialidades farmacéuticas genéricas en el mercado.

Los datos recogidos en la figura 38 nos permiten observar más detalladamente la evolución en el consumo de envases de todos los principios activos del subgrupo C10AA.

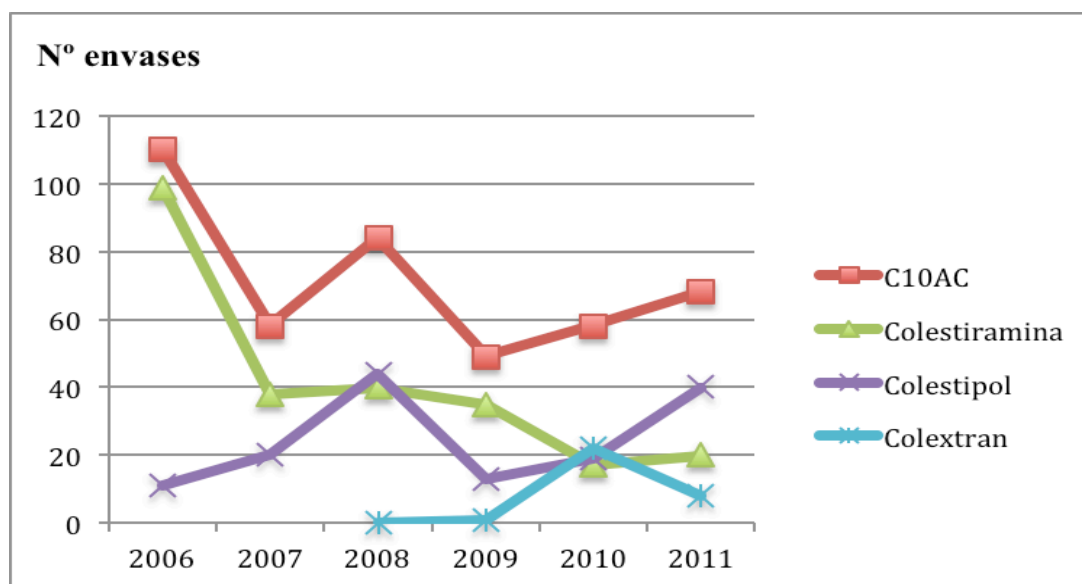


Figura 38. Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En las tablas 94 y 95 se recogen los resultados de esta prueba estadística. En el caso del colestran no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 94. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), del indicador número de envases.

Principio activo	Estadístico	p	Significado
Colestiramina	0,986	0,978	Normal
Colestipol	0,934	0,608	Normal
Colextran	0,750	0,000	No Normal

Tabla 95. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).

Principio activo	R	R^2	m	F	p	Significado
Colestiramina	0,832	0,692	-13,229	8,987	0,040	Disminuye
Colestipol	0,423	0,179	3,171	0,870	0,404	NS
Colextran	0,327	0,107	3,500	1*	**	***

NS: no significativo. * Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de p , sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Como podemos ver en la tabla 95, el modelo de regresión lineal ajusta de forma satisfactoria los datos de consumo de la colestiramina.

3.3.1.2 Consumo en PVP_{IVA} .

En el periodo estudiado, del año 2006 al 2011, la colestiramina reduce su PVP_{IVA} en 342,62 €, un 69,6%, mientras que el colestipol aumenta en 119,13 €, un 295,8%. El

PVP_{IVA} del colextran pasa de 5,39 € en 2009 a 22,85 € en 2011.

En la figura 39 podemos observar la evolución del consumo en PVP_{IVA} de todos los secuestrantes de sales biliares.

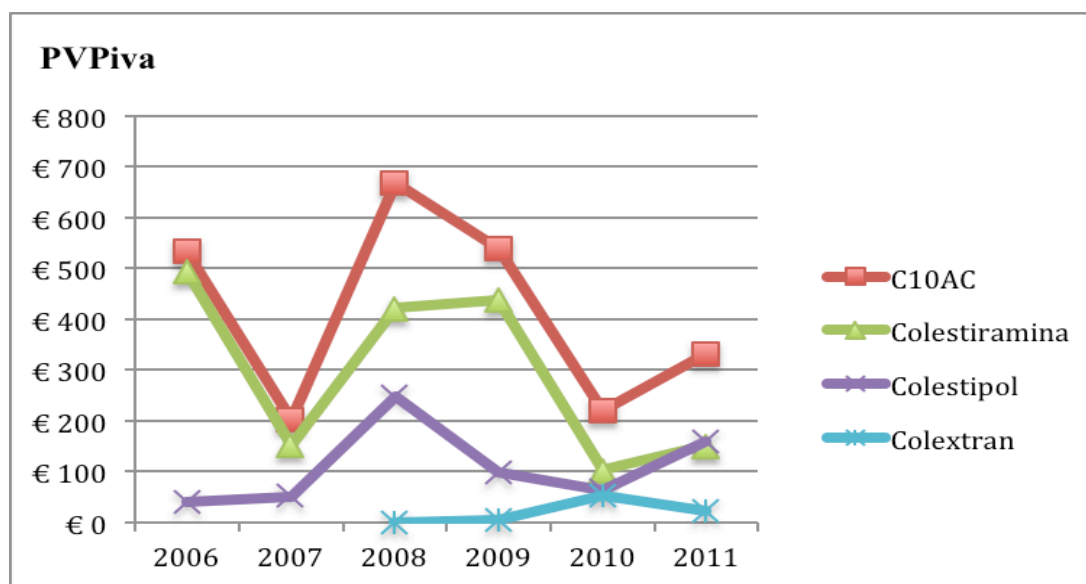


Figura 39. Evolución del consumo en PVPiva de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.

Al igual que con las estatinas y los fibratos, se aprecia un descenso en el PVPiva, de la colestiramina y el colestipol, en el año 2010, que tiene su explicación en las medidas de contención del gasto farmacéutico y que afectan el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores. El colextran pese a que también se ve afectado por dicha normativa, aumenta su PVPiva en el año 2010 por el gran incremento en su consumo dicho año, si bien estamos hablando de un fármaco con un uso muy reducido en el conjunto de hipolipemiantes.

El comportamiento del PVPiva del subgrupo C10AC (resinas de intercambio iónico) está determinado fundamentalmente por la colestiramina.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En la tablas 96 y 97 se recogen los resultados de esta prueba estadística. En el caso del colextran no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 96. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), del indicador PVPiva.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Colestiramina	0,963	0,839	Normal
Colestipol	0,806	0,066	Normal
Colextran	0,75	0,000	No Normal

Tabla 97. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Colestiramina	0,562	0,316	-52,714	1,848	0,246	NS
Colestipol	0,322	0,103	13,766	0,462	0,534	NS
Colextran	0,359	0,129	8,730	1*	**	***

NS: no significativo. * Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de p, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Al igual que en los subgrupos anteriores, las medidas de contención del gasto sanitario impulsadas en el 2010 tienen un reflejo directo en los costes de los secuestrantes de sales biliares. Bajo nuestro punto de vista, dichas medidas junto con los consumos erráticos de la colestiramina y el colestipol son los responsables de que ningún principio activo muestre un incremento o descenso lineal en el consumo de este indicador.

3.3.1.3 Consumo en DHD.

El consumo en DHD de los secuestrantes de sales biliares disminuyó un 40% frente al crecimiento del 20,0% del subgrupo C10. Pasa a representar el 0,03% de las DHD en el año 2011 frente al 0,07% del 2006. Llama la atención la enorme oscilación en los valores de DHD del subgrupo C10AC a lo largo de los años y la gran diferencia de comportamiento entre los secuestrantes de sales biliares con su subgrupo terapéutico principal, si bien se trata de un subgrupo químico-terapéutico poco representativo dentro del subgrupo C10.

La colestiramina es el secuestrante que más contribuye al descenso de las DHD del subgrupo C10AC ya que se reduce un 77,8% entre los años 2006-2011. El colestipol aumenta un 200%. El colextran pasa de 0,02 DHD en 2010 a 0,01 DHD en 2011. Si comparamos nuestros resultados con los del resto de España, encontramos que en el Área Sanitaria II de Asturias se consume más colestipol y menos de colestiramina que la media nacional (Agencia Española del Medicamento, 2014).

En la figura 40, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de DHD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).

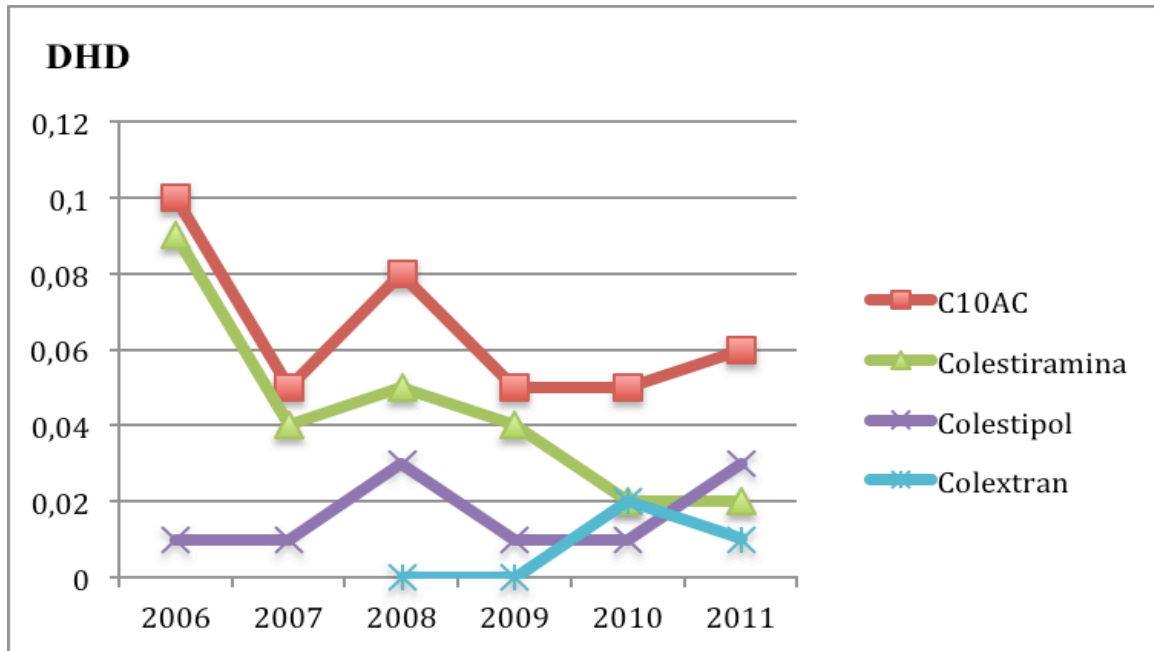


Figura 40. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.

En las figuras 41 y 42 se pone de manifiesto la pérdida de protagonismo de la colestiramina a favor del colestipol y del colextran una vez lanzado al mercado.

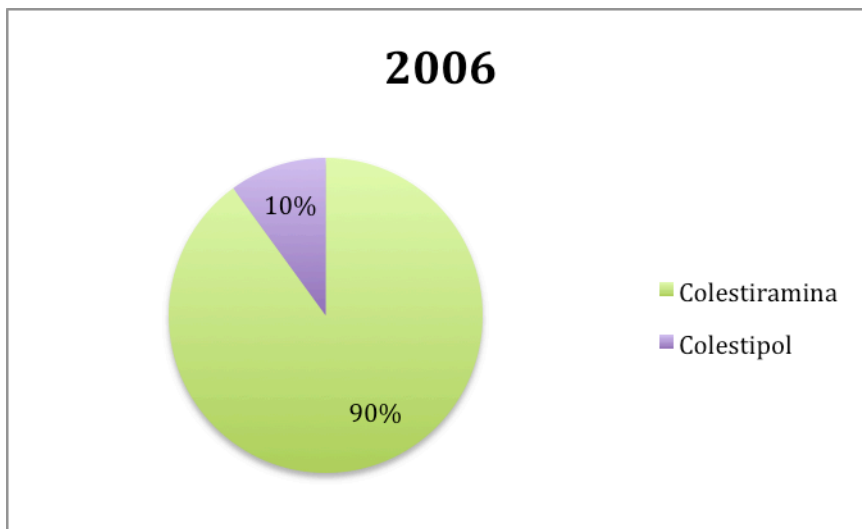


Figura 41. Utilización de secuestrantes de sales biliares (C10AC) en el año 2006 (expresado como DHD)

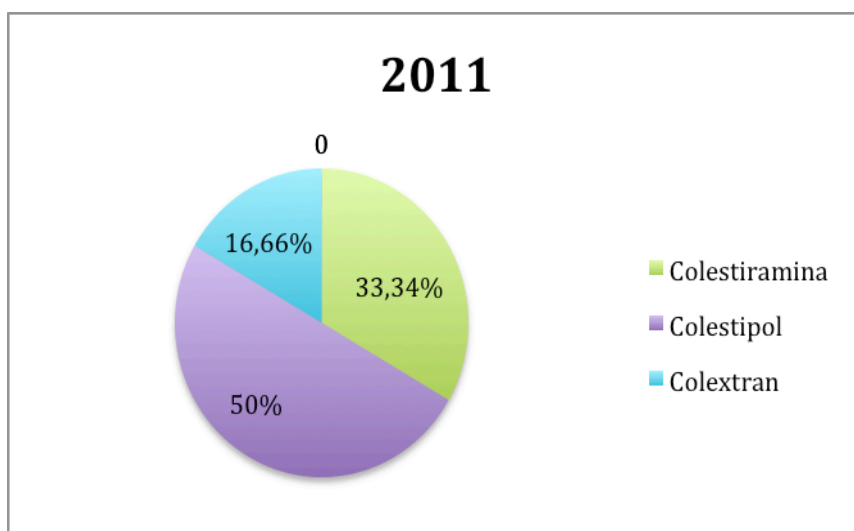


Figura 42. Utilización de secuestrantes de sales biliares (C10AC) en el año 2011 (expresado como DHD)

El estudio de regresión lineal correspondiente al indicador DHD se resume en las tablas 98 y 99. En el caso del colestran no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 98. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Colestiramina	0,962	0,838	Normal
Colestipol	0,935	0,623	Normal
Colextran	0,75	0,000	No Normal

Tabla 99. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Colestiramina	0,869	0,756	-0,012	12,393	0,024	Disminuye
Colestipol	0,414	0,171	0,002	0,828	0,414	NS
Colextran	0,000	0,000	0,000	0,000*	**	***

NS: no significativo. * Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

A la vista de los resultados podemos observar como únicamente la colestiramina y presenta un comportamiento lineal en su consumo.

3.3.1.4 Consumo en CTD.

El subgrupo químico-terapéutico de los secuestrantes de sales biliares experimenta un aumento en los costes del 44,3%. Pasa así de 0,97 € de CTD en 2006 a 1,40 € de CTD en 2011. Esto es debido al desvío de la prescripción de la colestiramina al colestipol y por la salida al mercado del colestran en 2009.

Tanto la colestiramina como el colestipol aumentan su CTD del 2006 al 2011 un 20,8% y un 8,2% respectivamente mientras que el colextran disminuye su CTD de 0,54 € en 2009 a 0,29 € en 2011.

En la figura 43, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de CTD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AC

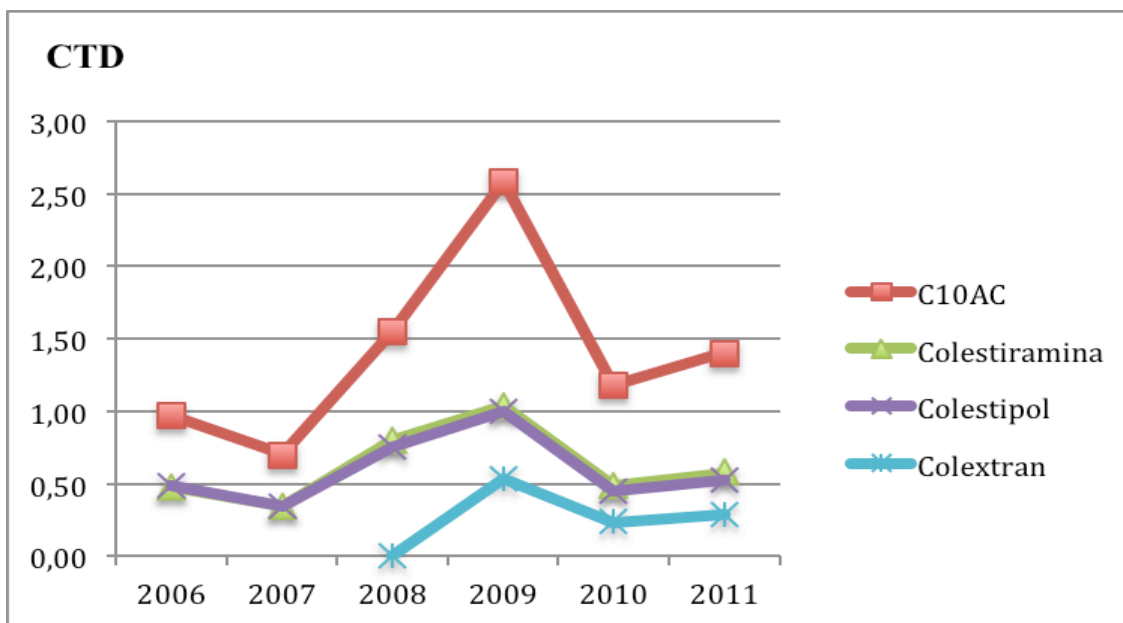


Figura 43. Evolución del consumo en CTD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AC.

Pese a las medidas de contención del gasto sanitario impulsadas por el gobierno en 2010 vemos como los CTD del subgrupo de las resinas de intercambio iónico aumentan y esto es debido a la mayor utilización de la presentación de 4 gramos frente a la de 3 gramos de la colestiramina, a la salida en el mercado del colextran en el 2009 y al mayor protagonismo en el consumo del colestipol desde el año 2006. Por tanto, aunque el PVPiva se ve disminuido directamente por la bajada de precios de las presentaciones farmacológicas, existen otras variables que afectan a los costes diarios, como los mg por presentación, que hacen que el CTD aumente.

En las tablas 100 y 101 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador CTD.

Tabla 100 Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas), del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Colestiramina	0,874	0,242	Normal
Colestipol	0,878	0,260	Normal
Colextran	0,75	0,000	No Normal

Tabla 101. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD envases del subgrupo químico-terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Colestiramina	0,245	0,060	0,033	0,256	0,640	NS
Colestipol	0,168	0,028	0,021	0,116	0,750	NS
Colextran	0,778	0,605	-0,125	-1*	**	***

NS: no significativo. * Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de p, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

A la vista de los resultados, no se producen incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador en ningún principio activo. De nuevo las medidas de contención del gasto sanitario, reflejadas en los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 y que trajeron consigo un descenso muy importante en los costes, pudieron contribuir, desde nuestro punto de vista, a tal efecto.

3.3.2 Comparación del consumo de los secuestrantes de sales biliares.

Colestiramina es la única resina que ha demostrado reducir la morbilidad coronaria frente a placebo a los 7 años en un ensayo de prevención primaria (Anónimo, 1984). También está indicada en el prurito producido por obstrucción biliar. Disminuye su consumo, en los seis años de estudio, en todos sus indicadores exceptuando el CTD que aumenta debido al descenso tan acusado en el número de envases en relación al PVPiva, y al mayor ratio de utilización de la presentación comercial de 4 gramos en comparación con la de 3 gramos, en el 2011 con respecto al 2006.

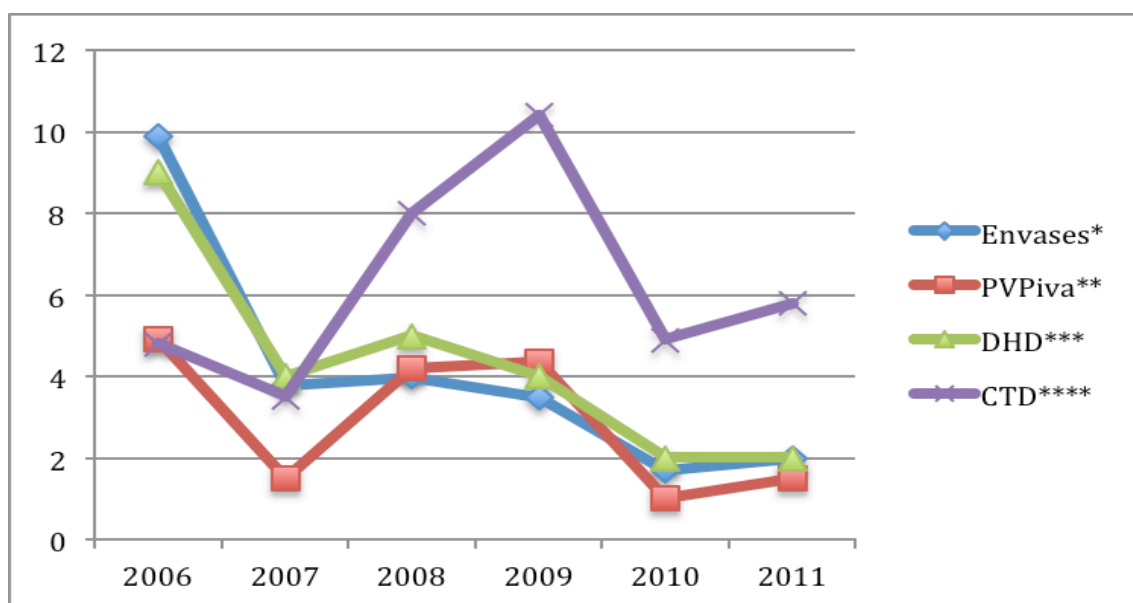


Figura 44. Evolución del consumo de la colestiramina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10¹); ** (expresado por 10²); *** (expresado por 10⁻²); **** (expresado por 10⁻¹).

Tabla 102. Comparación de indicadores de consumo de la colestiramina en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	99	20
PVPiva	492,62	150,00
DHD	0,09	0,02
CTD (€)	0,48	0,58

Colestipol: resina de intercambio aniónico similar a colestiramina. Selectiva en cuanto a disminución del LDL colesterol, si bien, aumenta los triglicéridos. han sido ampliamente utilizados, mostrando su eficacia en la reducción selectiva del colesterol, sin reducir los niveles de TG, y seguridad tras su uso a largo plazo (Talbert, 1997). Están indicados en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y en la hiperlipidemia primaria mixta en combinación con fármacos que reduzcan los niveles de TG (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013). No se conoce su eficacia en la disminución de enfermedad cardiovascular en pacientes de riesgo. En nuestro estudio aumenta su consumo en todos los indicadores si bien es poco representativo dentro del total de fármacos hipolipemiantes.

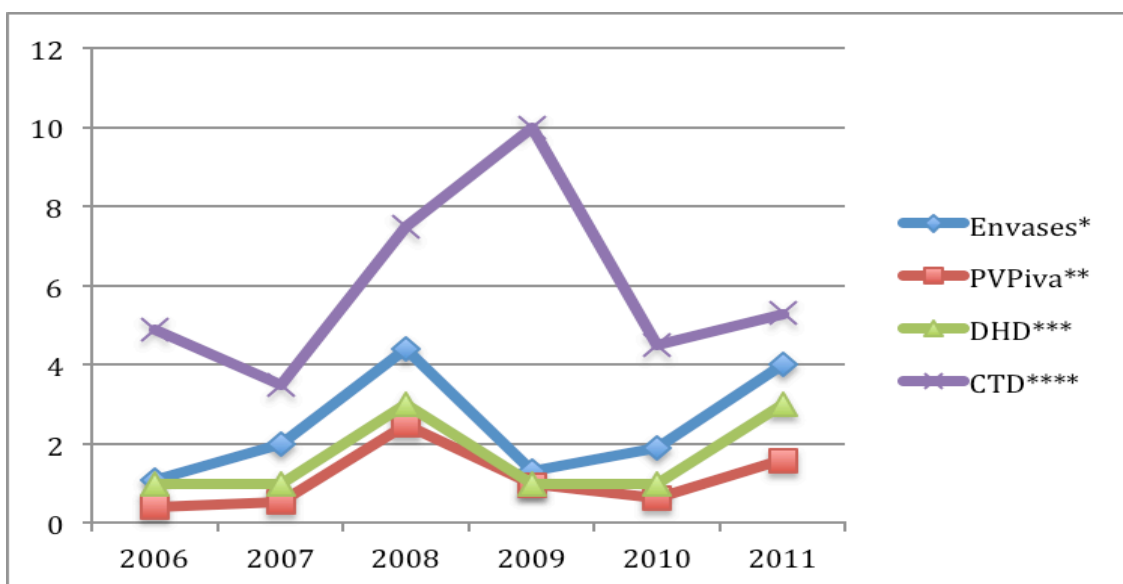


Figura 45. Evolución del consumo del colestipol en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10^1); ** (expresado por 10^2); *** (expresado por 10^{-2}); **** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 103. Comparación de indicadores de consumo del colestipol en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	11	40
PVPiva	40,28	159,41
DHD	0,01	0,03
CTD (€)	0,49	0,53

Colextran: se comercializa en el año 2009 y por tanto carece de la experiencia clínica del resto de secuestrantes de sales biliares. En nuestro estudio representa el

16,7% de las DHD del subgrupo C10AC (resinas de intercambio iónico) en el año 2011, si bien hablamos de un consumo pequeño tanto del principio activo como del subgrupo químico-terapéutico, comparado con el total de hipolipemiantes.

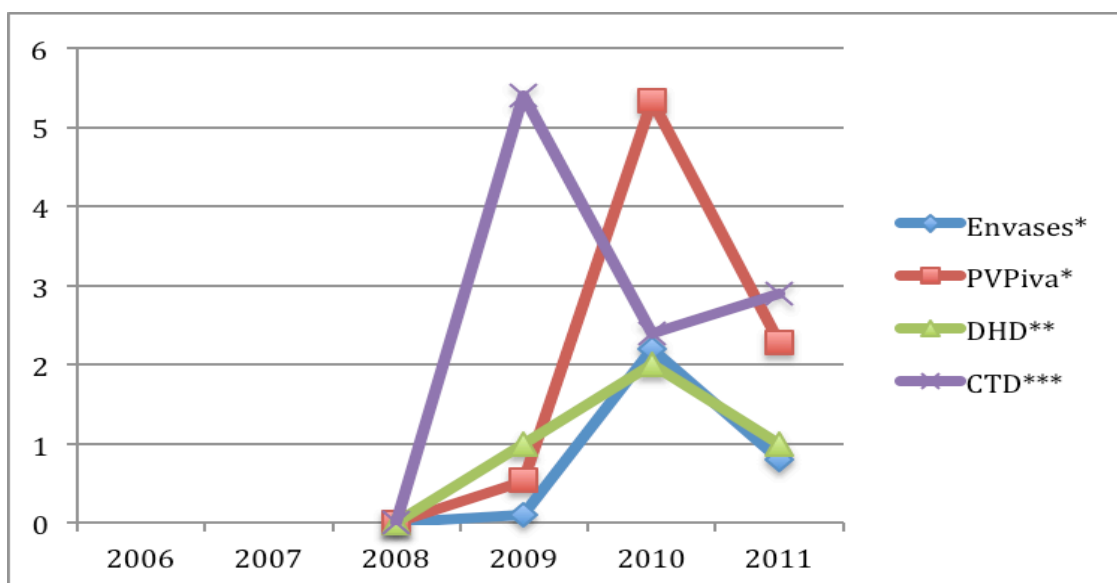


Figura 46. Evolución del consumo del bezafibrato en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10^1); ** (expresado por 10^2); *** (expresado por 10^1).

Tabla 104. Comparación de indicadores de consumo del colextran en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2009	2011
Envases	1	8
PVPiva	5,39	22,85
DHD	0	0,01
CTD (€)	0,54	0,29

3.3.3 Valoración cualitativa del consumo.

Consideramos de interés:

- La disminución en la utilización de las resinas de intercambio iónico.
- La salida al mercado de un nuevo principio activo, como es el colextran en el año 2009.

3.3.4 Consideraciones más importantes del consumo.

1.- En el subgrupo terapéutico C10AC (resinas de intercambio iónico), se produce un descenso del consumo en DDD por 1.000 habitantes y día, entre los años 2006 y 2011, del 40,0%, en este mismo período el gasto en CTD se incrementó el 44,3%.

2.- El colestipol es el fármaco que en mayor medida contribuye al consumo y gasto en el subgrupo terapéutico, suponiendo en 2011 el 58,8% del número de envases y el 48,0% del PVPiva.

3. La cuota de participación del consumo de las resinas de intercambio iónico (C10AC) en el total de hipolipemiantes (C10) disminuye entre 2006 (0,07%) y 2011 (0,03%), también pierde cuota en cuanto al gasto, en términos de CTD, en relación al grupo terapéutico C10 al pasar del 28,6% (año 2006) al 27,3% (año 2011).

4.- Pese a la reducción en el precio de las especialidades farmacéuticas del 2010, vemos como el CTD del subgrupo de las resinas de intercambio iónico aumenta debido a la salida del colextran en el año 2009 y a una mayor utilización del colestipol y de la presentación de 4 gramos de la colestiramina.

3.4 C10AD - Ácido nicotínico y derivados.

El ácido nicotínico (niacina) es una vitamina hidrosoluble del grupo B que, en dosis farmacológicas de 1 a 5 g al día, reduce el cLDL y los TG, y aumenta el cHDL (McKenney, 2004), lo cual lo hace un fármaco muy atractivo en la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico y la diabetes. Un reciente metaanálisis de estudios clínicos indica que, en promedio, el ácido nicotínico reduce los TG un 20% y aumenta el cHDL un 16% (Birjmohun et al., 2005).

3.4.1 Consumo y evolución.

En la tabla 105 se muestra la evolución de los principales indicadores de consumo y gasto, del subgrupo químico-terapéutico C10AD en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006-2011.

Tabla 105. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10AD.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	IT (%)
Envases	-	-	-	8	23	23	54,0
PVPiva(€)	-	-	-	171,9	251,5	257,9	50,0
DHD	-	-	-	0,03	0,1	0,09	300,0
CTD (€)	-	-	-	0,5	0,2	0,3	-47,1

IT: Incremento total 2009-2011.

3.4.1.1 Consumo en envases.

El único representante del subgrupo es la asociación de ácido nicotínico y laropiprant. El consumo en envases comienza en el año 2009, que tomaremos como base, con 8 envases y aumenta hasta los 23 en 2011. Esta asociación es la de menor consumo a lo largo de los 6 años de estudio con 54 envases. Representa el 0,015% del total de envases del subgrupo terapéutico C10 en 2009 y el 0,04% en 2011.

La evolución de los consumos de la asociación de ácido nicotínico y laropiprant durante los años 2009-2011 están recogidos en la figura 47.

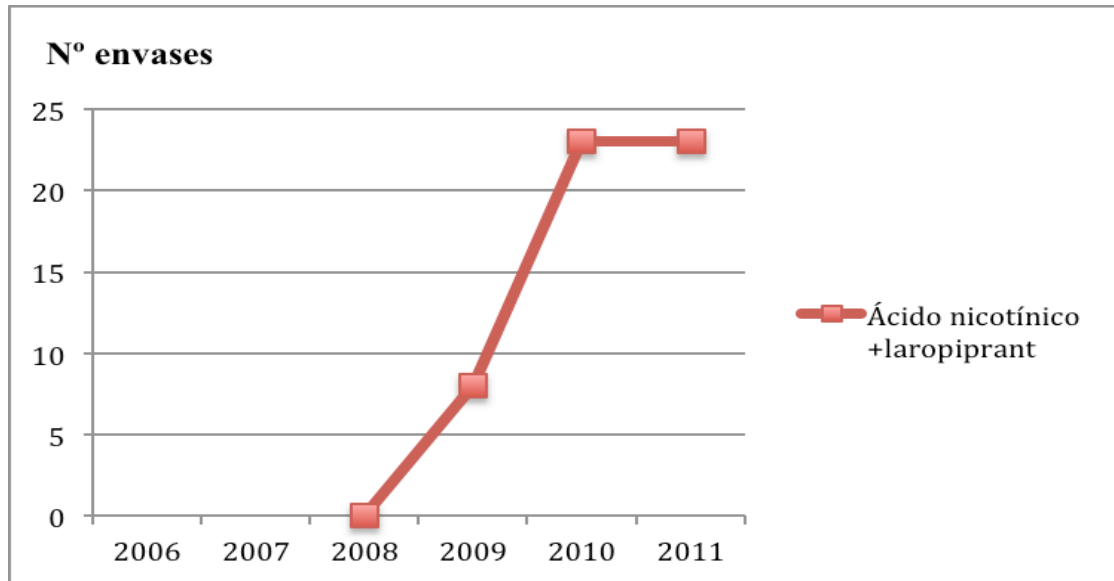


Figura 47. Evolución del consumo en N° de envases de la asociación ácido nicotínico y laropirant.

Para el estudio de la regresión lineal no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 106. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación ácido nicotínico + laropirant incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant), del indicador número de envases.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Ácido nicotínico+laropirant	0,750	0,000	No Normal

Tabla 107. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Ácido nicotínico+laropirant	0,866	0,750	7,500	2,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Como podemos ver en la tabla 107, el modelo de regresión lineal no ajusta de forma satisfactoria los datos de consumo.

3.4.1.2 Consumo en PVP_{IVA}.

La asociación de ácido nicotínico y laropirant aumentó su coste durante los años 2009-2011 un 50,0%, por encima del subgrupo terapéutico que, para ese mismo periodo, disminuyó un 58,7%.

En la figura 48 podemos ver los incrementos anuales de la asociación de ácido nicotínico y laropirant durante los años 2009-2011.

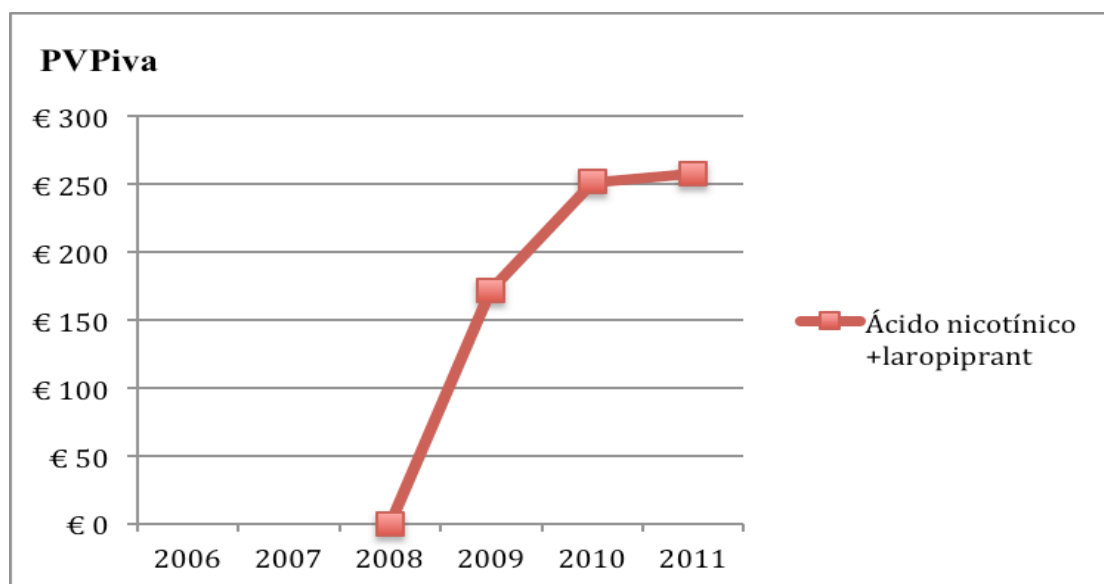


Figura 48. Evolución del consumo en PVPiva de la asociación ácido nicotínico y laropirant.

Al igual que con el indicador número de envases, para el estudio de regresión lineal no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 108. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant), del indicador PVPiva.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Ácido nicotínico+laropirant	0,750	0,000	No Normal

Tabla 109. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant)-

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Ácido nicotínico+laropirant	0,898	0,806	42,985	3,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Pese a que sólo disponemos en nuestro estudio de tres datos de consumo (2009-2011), el comportamiento del ácido nicotínico + laropirant durante ese tiempo se ha visto condicionado por la introducción en el año 2010 de los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 que supusieron una importante contención en el gasto farmacéutico y que ya han sido comentadas con anterioridad. Bajo nuestro punto de vista, dichas medidas son las responsables de que esta asociación muestre un incremento o descenso lineal en el consumo de este indicador.

3.4.1.3 Consumo en DHD.

El consumo en DHD aumentó un 200% frente al crecimiento del 12,7% del total de hipolipemiantes. Si tenemos en cuenta que en España, en el año 2011, esta

asociación tuvo un consumo de 0,13 DHD y en el Área Sanitaria II de Asturias de 0,09 DHD, nos damos cuenta que pese al gran incremento experimentado, todavía no se han alcanzado los niveles de consumo a nivel nacional (Agencia Española del Medicamento, 2014). En nuestro estudio, el ácido nicotínico + laropirant pasa a representar el 0,03% de las DHD en el año 2011 frente al 0,07% del 2006.

La evolución de los consumos de la asociación de ácido nicotínico y laropirant durante los años 2009-2011 están recogidos en la figura 49.

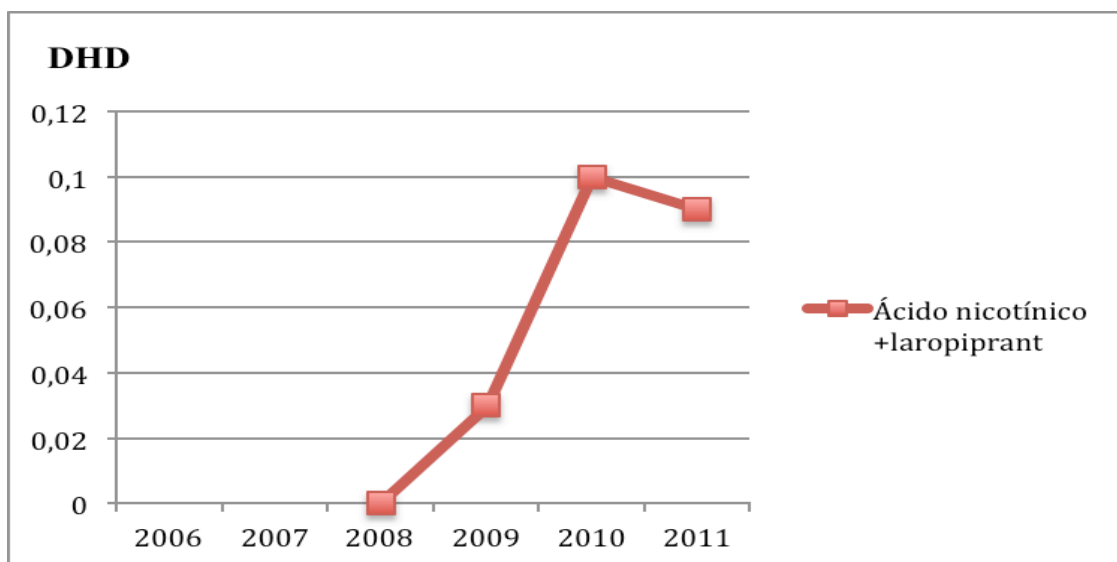


Figura 49. Evolución del consumo en DHD de la asociación ácido nicotínico y laropirant.

Pese al gran incremento experimentado por el subgrupo químico-terapéutico C10AD en los tres años hay que tener en cuenta que se trata de un subgrupo químico-terapéutico poco representativo dentro del subgrupo terapéutico C10.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En las tablas 110 a 111 se recogen los resultados de esta prueba estadística. Tampoco en este caso se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 110. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación ácido nicotínico + laropirant incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AD, del indicador número DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Ácido nicotínico+laropirant	0,750	0,000	No Normal

Tabla 111. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropirant).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Ácido nicotínico+laropirant	0,792	0,628	0,030	1,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

A la vista de los resultados el modelo de regresión lineal no ajusta de forma satisfactoria los datos de consumo.

3.4.1.4 Consumo en CTD.

El subgrupo químico-terapéutico C10AD disminuye su CTD desde el año 2009 hasta el 2011 un 47,1%.

El CTD, en términos porcentuales, ha pasado de representar el 2,3% del coste total del subgrupo terapéutico C10 en 2009, al 2,2% en 2011, lo que supone una disminución del 4,3%.

En la figura 50 podemos ver los incrementos anuales de la asociación de ácido nicotínico y laropiprant durante los años 2009-2011.

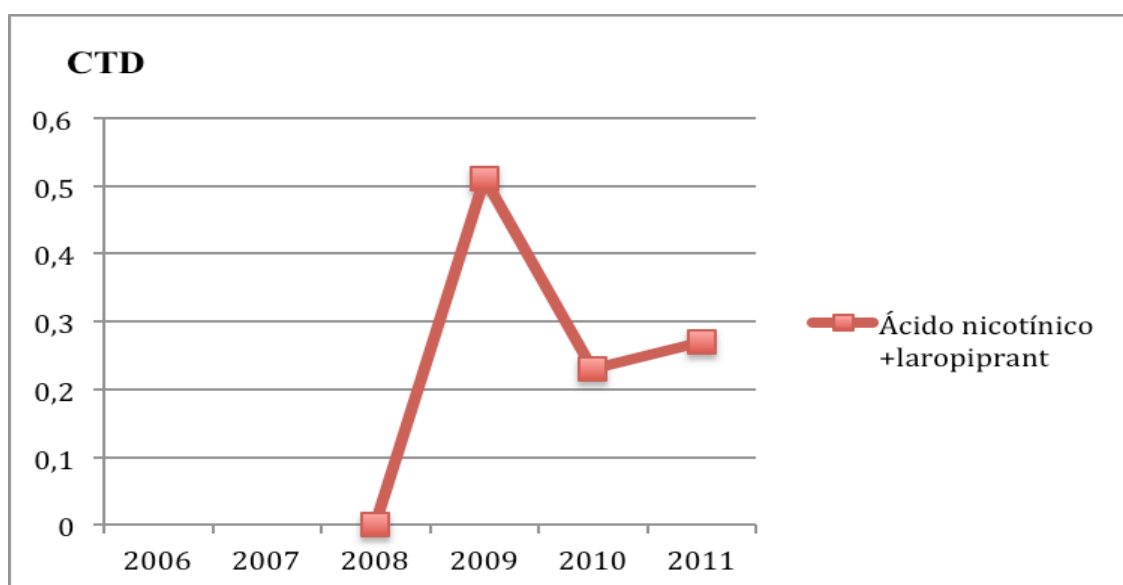


Figura 50. Evolución del consumo en CTD de la asociación ácido nicotínico y laropiprant.

Se puede observar como las medidas de contención del gasto sanitario del año 2010 también repercuten en el CTD del ácido nicotínico y laropiprant, si bien, éste representa muy poco en el total de hipolipemiantes (C10).

Al igual que con los indicadores anteriores, para el estudio de regresión lineal no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 112. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropiprant), del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	p	Significado
Ácido nicotínico+laropiprant	0,750	0,000	No Normal

Tabla 113. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido nicotínico + laropiprant).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Ácido nicotínico+laropiprant	0,792	0,628	-0,120	-1,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de p , sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

A la vista de los resultados, no se producen incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador para esta asociación.

3.4.2 Comparación del consumo del ácido nicotínico y derivados.

Desde su salida al mercado en el año 2009 y hasta el 2011, la combinación de ácido nicotínico de liberación modificada + laropiprant ha experimentado un crecimiento importante en el número de envases y en DHD. No obstante, con las medidas de contención del gasto farmacéutico impulsadas en el 2010, se consiguió que el incremento en el gasto de dicha especialidad, tanto en PVPiva como en CTD se redujera de manera significativa. Así, pese al descenso en el gasto producido por la reducción en los precios de las especialidades farmacéuticas desde el 2010, el crecimiento en el consumo de envases es tan elevado que el cociente PVPiva/nº de DDD, es decir el CTD, en 2009 supera al del 2011. Lo cual hace plantearnos, si, los datos obtenidos en cuanto a CTD y PVPiva pueden ser extrapolables ya que, creemos que cuando se aplican políticas de contención del gasto farmacéutico que incluyen reducciones en los precios de los medicamentos, y el consumo en envases se dispara, dichos datos deben tratarse por separado ya que su comportamiento difiere notablemente. No hay que olvidar que el PVPiva es un indicador del gasto y el CTD un indicador de eficiencia.

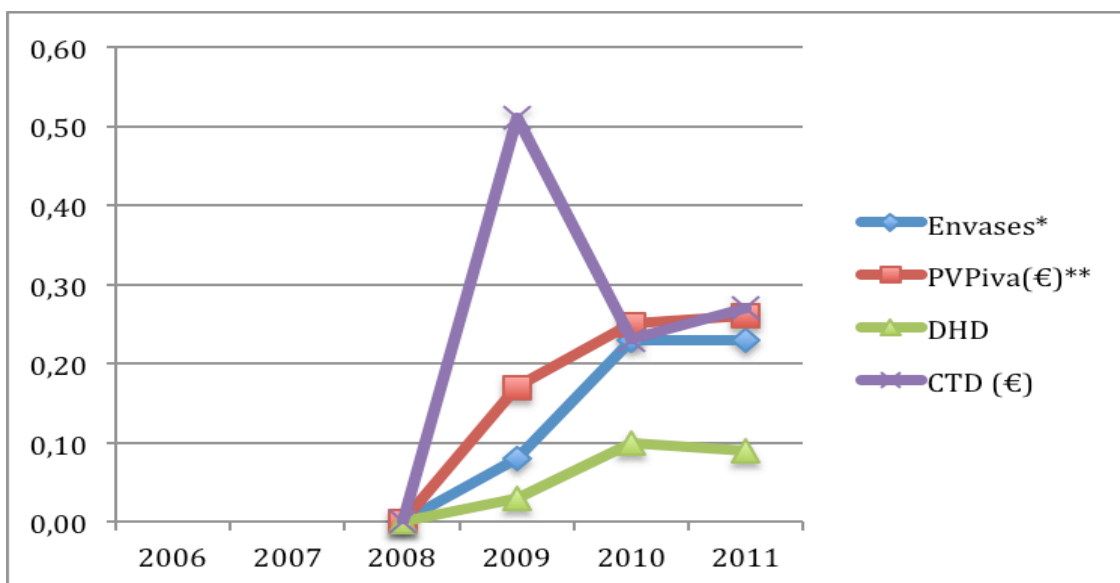


Figura 51. Evolución del consumo del ácido nicotínico + laropiprant. en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10^2); ** (expresado por 10^3).

Tabla 114. Evolución del consumo del ácido nicotínico + laropirant en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2009	2011
Envases	8	23
PVPiva(€)	171,93	257,90
DHD	0,03	0,09
CTD (€)	0,51	0,27

3.4.3 Valoración cualitativa del consumo.

No se dispone de datos de eficacia de reducción de morbimortalidad de la combinación ácido nicotínico de liberación modificada + laropirant frente a placebo, o ácido nicotínico, estatinas o fibratos en pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria. Sí hay datos de eficacia del ácido nicotínico en monoterapia, en forma no retardada, que muestran un modesto efecto beneficioso en la reducción de la incidencia de IAM recurrentes no mortales en pacientes con antecedentes de IAM; además, diversos estudios, con limitaciones metodológicas, del ácido nicotínico en monoterapia o en combinación con otros fármacos (resinas o estatinas) han mostrado cierto efecto favorable sobre la aterosclerosis, frenando su evolución y, en algunos casos, logrando la regresión de las lesiones, y sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares, establecidas como variables secundarias (Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi, 2009).

Aunque la asociación de laropirant al ácido nicotínico de liberación modificada reduce los sofocos asociados al ácido nicotínico y que se ha descrito una reducción superior del LDL-c al asociar el tratamiento a una estatina (a diferentes dosis) en un único ensayo, no se dispone de datos comparativos frente a dosis altas de estatinas, ni a combinaciones de tratamientos considerados de referencia, se recomienda seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea para estos pacientes: estatina o fibratos, por disponerse de más datos de eficacia y seguridad a largo plazo (Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi, 2009).

A la vista de los datos obtenidos del análisis cuantitativo, la utilización de la combinación de ácido nicotínico de liberación modificada + laropirant ha sido muy poco relevante, lo que no hace más que corroborar su posición secundaria en la actual terapéutica hipolipemiente.

3.4.4 Consideraciones más importantes del consumo.

1.- El consumo de ácido nicotínico y laropirant (C10AD) en el Área Sanitaria II de Asturias, en el período 2009-2011, ha experimentado un crecimiento del 187,5% en número de envases, del 200% en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día y del 50% en PVPiva, mientras que redujo su Coste Tratamiento y Día un 47,1%.

3.5. C10AX - Otros agentes modificadores de los lípidos.

El subgrupo químico-terapéutico C10AX está formado por los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, el ezetimibe y la sulodexida.

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (icosapento/doconexento, EPA/DHA) fueron autorizados en forma de cápsulas de gelatina blanda de administración oral (Omacor[®]) en el año 2003.

Estos lípidos están presentes en diversos tipos de pescados, por lo que una dieta con un adecuado aporte de pescado puede proporcionar una cantidad similar de EPA/DHA a la proporcionada por el tratamiento con Omacor[®].

Su mecanismo de acción no es del todo conocido: a corto plazo se sabe que disminuyen la concentración plasmática de triglicéridos y que aumentan el HDL de forma ligera en pacientes con hipertrigliceridemia, y también el LDL. Sin embargo se desconoce el efecto final sobre los lípidos plasmáticos tras un año de tratamiento. Sus indicaciones clínicas son las siguientes:

- En hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada: tipo IV en monoterapia y tipo IIb/III, añadido a estatinas, si el control de triglicéridos es insuficiente.
- Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria, tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia.

Los datos de eficacia en la prevención secundaria del IAM no nos permiten valorar su utilidad en el tratamiento de los pacientes post-infartados en nuestro medio, para los cuales siguen siendo de elección las estatinas. Los datos de eficacia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia son escasos e inferiores a los de gemfibrozilo, con el agravante del desconocimiento de la seguridad a largo plazo de las dosis autorizadas de EPA/DHA para esta indicación. En estos pacientes siguen siendo de elección el ejercicio físico asociado a una restricción de grasas saturadas en la dieta, con o sin fibratos (Área de Evaluación de Medicamentos del Principado de Asturias, 2006; Centro Andaluz de Información de Medicamentos-CAIDME, 2006; Comité de Redacción de Sacylme, 2006; GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

El ezetimibe fue autorizado en el año 2004 y es el primer fármaco de un nuevo grupo que inhibe la absorción intestinal de colesterol por un mecanismo aún no bien conocido, reduciendo el LDL un 18% aproximadamente. Sus indicaciones clínicas son las siguientes:

- En hipercolesterolemia primaria: como tratamiento adyuvante a la dieta en los siguientes casos:
 - administrado concomitantemente con una estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.
 - en monoterapia en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.
- En hipercolesterolemia familiar homocigótica como tratamiento adyuvante a la dieta y administrado concomitantemente con una estatina.

En todas ellas la dosis recomendada de ezetimiba es siempre de 10 mg diarios; en caso de asociarse a una estatina, ésta debe continuarse a la dosis de inicio habitual de la misma o bien continuar con la dosis más alta previamente establecida.

Los ensayos clínicos de ezetimiba se realizaron con dosis de 10 mg diarios y frente a placebo, tanto en monoterapia como asociada a estatinas, y son de corta duración (6 meses como máximo) por lo que se desconocen datos de eficacia a largo plazo, imprescindibles en este tipo de enfermedades, que requieren tratamiento crónico con hipolipemiantes.

En los ensayos clínicos no se han tenido en cuenta criterios de riesgo cardiovascular a la hora de incluir a los sujetos en los mismos. Además, las variables de valoración medidas son siempre subrogadas y referentes a la modificación del perfil lipídico; en ningún estudio se ha evaluado la reducción de la morbimortalidad por causa cardiovascular (Comité de Redacción de Sacylime, 2004; Servicio de Prestaciones del Servicio Navarro de Salud, 2005; UK Medicines Information, 2009).

La sulodexida es un polisacárido análogo de la heparina que reduce básicamente los niveles de triglicéridos y de VLDL. Reduce levemente los niveles de colesterol y LDL, y no tiene efecto significativo sobre los de HDL. Actúa liberando una lipoproteinlipasa ligada a los tejidos, que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL. Está indicado en el tratamiento de la aterosclerosis cerebral, coronaria y periférica (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013).

3.5.1 Consumo y evolución.

En la tabla 115 se muestra la evolución de los principales indicadores de consumo y gasto, del subgrupo químico-terapéutico C10AX en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006-2011.

Tabla 115. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéuticos C10AX.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	IT (%)
Envases	921	1.715	2.386	2.450	2.564	2.632	185,8
PVPiva(€)	12.194,1	16.027,7	47.867,3	65.509,0	31.105,0	37.608,6	208,4
DHD	2,2	4,3	6,1	6,4	6,8	7,1	219,9
CTD (€)	1,2	0,8	1,8	2,4	0,9	1,1	-9,2

IT: Incremento total 2006-2011.

3.5.1.1 Consumo en envases.

El consumo en envases del subgrupo químico-terapéutico C10AX experimenta un crecimiento del 185,8% entre los años 2006 y 2011. Su consumo pasa de 921 envases en 2006 a 2.632 en 2011. El principio activo responsable de este crecimiento es el ezetimibe que pasa de 846 envases en 2006 a 2.357 en 2011. También aumentan su consumo los triglicéridos omega-3, pasando de 31 envases en 2006 a 251 envases en 2011. Por otro lado, la sulodexida disminuye su consumo pasando de 44 envases en 2006 a 24 en 2011.

El subgrupo químico-terapéutico C10AX, que no dispone de especialidades

farmacéuticas genéricas en el mercado, es el segundo de mayor consumo a lo largo de los 6 años de estudio con 12.668 envases, lo que representa el 4,3% del total de envases de hipolipemiantes consumidos.

En la figura 52, se muestra la evolución del consumo expresado en envases de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AX.

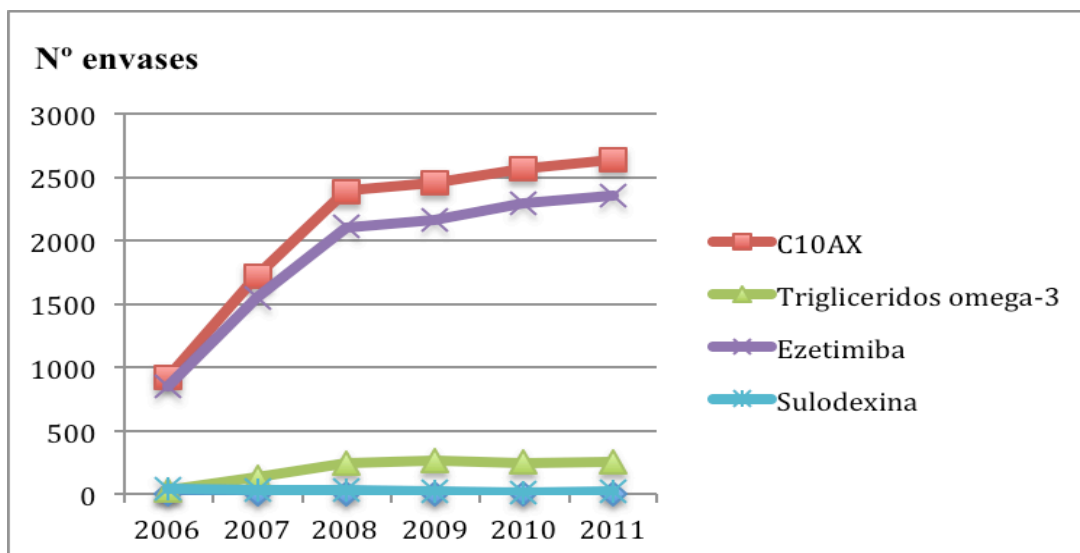


Figura 52. Evolución del consumo en número de envases de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.

El ezetimibe con 11.316 envases consumidos durante los seis años de estudio es el quinto hipolipemiante en número de envases y el hipolipemiante no estatínico que más se consume.

A la vista de los datos obtenidos podemos observar como el comportamiento del subgrupo terapéutico C10AX (otros) viene definido fundamentalmente por el ezetimibe.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En la tablas 116 y 117 se recogen los resultados de esta prueba estadística.

Tabla 116. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), del indicador número de envases.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Triglicéridos omega-3	0,939	0,654	Normal
Ezetimiba	0,971	0,897	Normal
Sulodexida	0,889	0,370	Normal

Tabla 117. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Triglicéridos omega-3	0,828	0,686	41,857	8,726	0,042	Aumenta
Ezetimiba	0,900	0,811	281,657	17,144	0,014	Aumenta
Sulodexida	0,881	0,776	-4,486	13,895	0,020	Disminuye

Como podemos ver en la tabla 117, el modelo de regresión lineal ajusta de forma satisfactoria los datos de consumo de todos los principios activos y si se producía un aumento, un descenso o el consumo no variaba.

3.5.1.2 Consumo en PVP_{IVA}.

El principal responsable del aumento del coste en 25.414,5 € (un 208,4%) del subgrupo químico-terapéutico C10AX, en los 6 años de estudio, es el ezetimibe que incrementó su coste en 23.849,8 €, un 202,30%, mientras que los triglicéridos omega-3 lo hacen en 1.647,3 €, un 810,6%. En cambio la sulodexida reduce su PVP_{IVA} en 82,6 €, lo que supone un descenso del 41,0%.

En la figura 53, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de PVP_{IVA} de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AX.

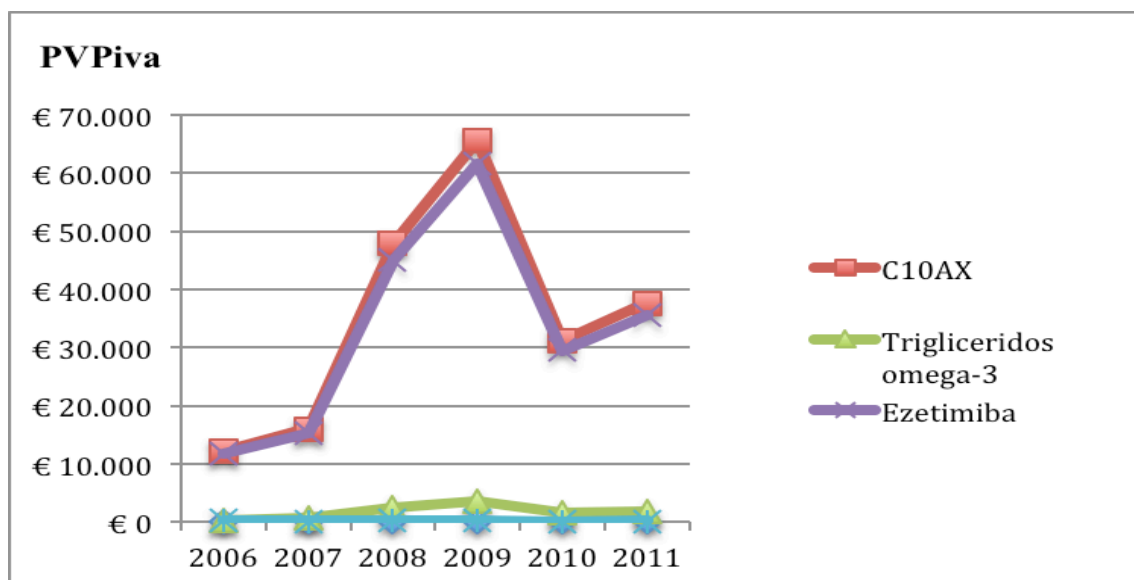


Figura 53. Evolución del consumo en PVP_{IVA} de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.

Al igual que con otros hipolipemiantes, se aprecia un descenso en el PVP_{IVA}, de los tres principios activos pertenecientes al subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), en el año 2010, que tiene su explicación en las medidas de contención del gasto farmacéutico y que afectan el sistema de precios de referencia, los precios de los medicamentos genéricos, los precios máximos para medicamentos de síntomas menores y los precios de medicamentos innovadores.

De la misma manera que con el indicador número de envases, el

comportamiento del PVPiva del subgrupo C10AX (otros) está determinado fundamentalmente por el ezetimibe.

En las tablas 118 y 119 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador PVPiva. En el caso de los triglicéridos omega-3 y del ezetimibe no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 118. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo terapéutico C10AX del indicador PVPiva.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Triglicéridos omega-3	0,736	0,015	No Normal
Ezetimiba	0,744	0,017	No Normal
Sulodexida	0,924	0,533	Normal

Tabla 119. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Triglicéridos omega-3	0,518	0,268	341,868	7,000*	**	***
Ezetimiba	0,509	0,259	5099,932	7,000*	**	***
Sulodexida	0,455	0,207	-14,763	1,046	0,364	NS

NS: no significativo. * Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Durante los seis años de estudio, todos los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros) están condicionados por la introducción en el año 2010 de los Reales Decretos Ley 4/2010 y 8/2010 que supusieron una importante contención en el gasto farmacéutico. Bajo nuestro punto de vista, dichas medidas son las responsables de que ningún principio activo muestre un incremento o descenso lineal en el consumo de este indicador.

3.5.1.3 Consumo en DHD.

El incremento total de consumo que experimenta el subgrupo terapéutico C10AX, entre 2006 y 2011, es del 219,9%, muy superior al que se produce en el grupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) que fue del 20,0%.

El ezetimibe es el representante del subgrupo que más contribuye al aumento de las DHD ya que aumenta un 203,8% entre los años 2006-2011, un incremento mayor que a nivel nacional, que para ese mismo periodo, fue del 168% (Agencia Española del Medicamento, 2014). Si comparamos con otras comunidades que tienen publicado el dato, el ezetimibe, en el Área Sanitaria II de Asturias es, 1,7 veces mayor que el alcanzado, por ejemplo, en la Región de Murcia en el año 2011 (Sánchez et al., 2012).

Los triglicéridos omega-3 pasan de 0,001 DHD en 2006 a 0,02 DHD en 2011 y la sulodexida se mantiene igual en 0,04 DHD.

En la figura 54, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de DHD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AX.



Figura 54. Evolución del consumo en DHD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.

En las figuras 55 y 56 se pone de manifiesto el enorme peso del ezetimibe en el subgrupo C10AX al igual que aumenta el protagonismo de los triglicéridos omega-3.

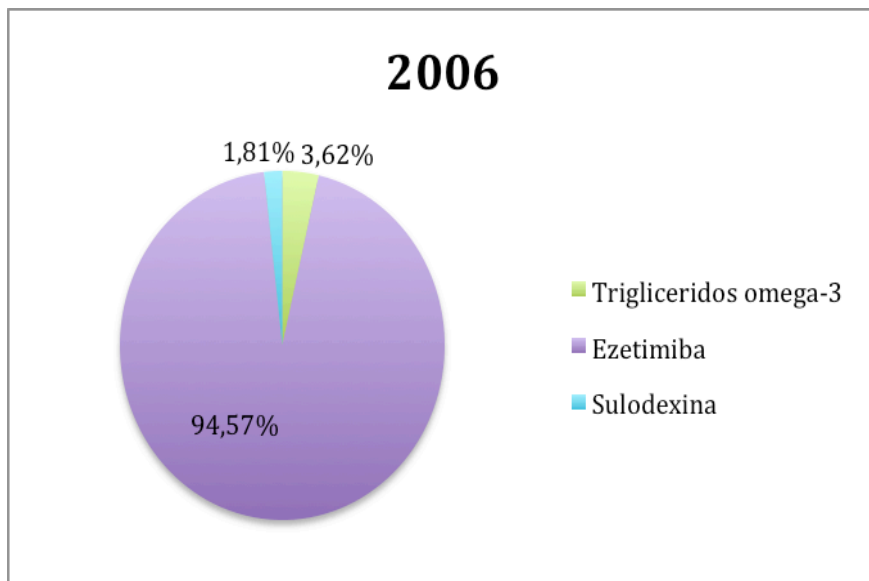


Figura 55. Utilización de los principios activos del subgrupo C10AX en el año 2006 (expresado como DHD)

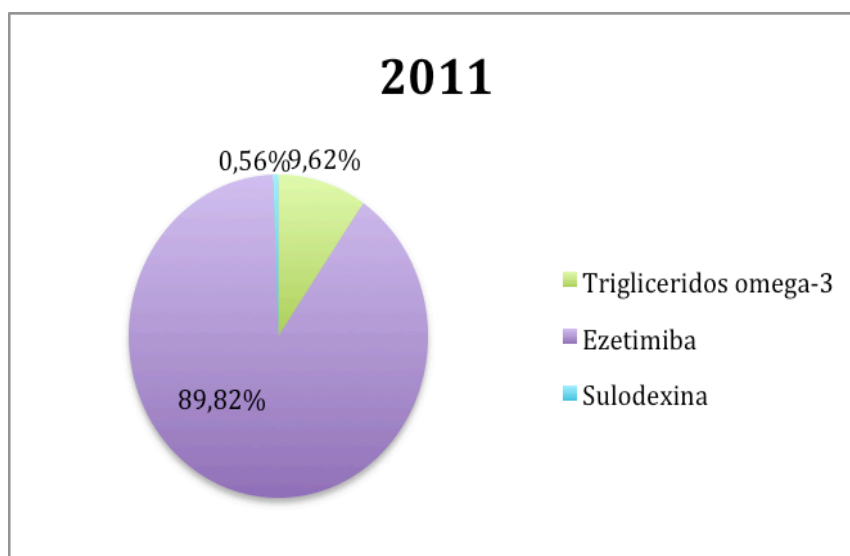


Figura 56. Utilización de los principios activos del subgrupo C10AX en el año 2011 (expresado como DHD)

El comportamiento del subgrupo C10AX (otros) viene determinado fundamentalmente por el ezetimibe.

El estudio de regresión lineal correspondiente al indicador DHD se resume en la tablas 120 y 121.

Tabla 120. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Triglicéridos omega-3	0,93	0,584	Normal
Ezetimiba	0,974	0,920	Normal
Sulodexida	0,909	0,427	Normal

Tabla 121. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Triglicéridos omega-3	0,852	0,726	0,115	10,606	0,031	Aumenta
Ezetimiba	0,922	0,849	0,802	22,547	0,009	Aumenta
Sulodexida	0,071	0,005	0,000	0,020	0,894	NS

NS: no significativo.

A la vista de los resultados podemos observar como únicamente tanto los triglicéridos omega-3 como el ezetimibe presentan un comportamiento lineal en su consumo.

3.5.1.4 Consumo en CTD.

El subgrupo químico-terapéutico C10AX experimenta un descenso en los costes

del 9,2%. Pasa así de 1,19 € de CTD en 2006 a 1,08 € de CTD en 2011.

El ezetimibe es el fármaco que más contribuye al CTD del subgrupo C10AX, en 2006 ya representaba el 42% del CTD y en 2011 pasa a ser del 50%.

La sulodexida es el único principio activo del subgrupo que reduce su CTD desde los 0,46 € en 2006 a 0,28 € en 2011. Por su parte el ezetimibe aumenta un 8%, de 0,50 € en 2006 pasa a 0,54 € en 2011 mientras que los triglicéridos omega-3 aumentan un 13,0%, desde los 0,23 € en 2006 hasta los 0,26 € en 2011.

En la figura 57, se muestra la evolución del consumo expresado en términos de CTD de todos los principios activos correspondientes al subgrupo químico-terapéutico C10AX.

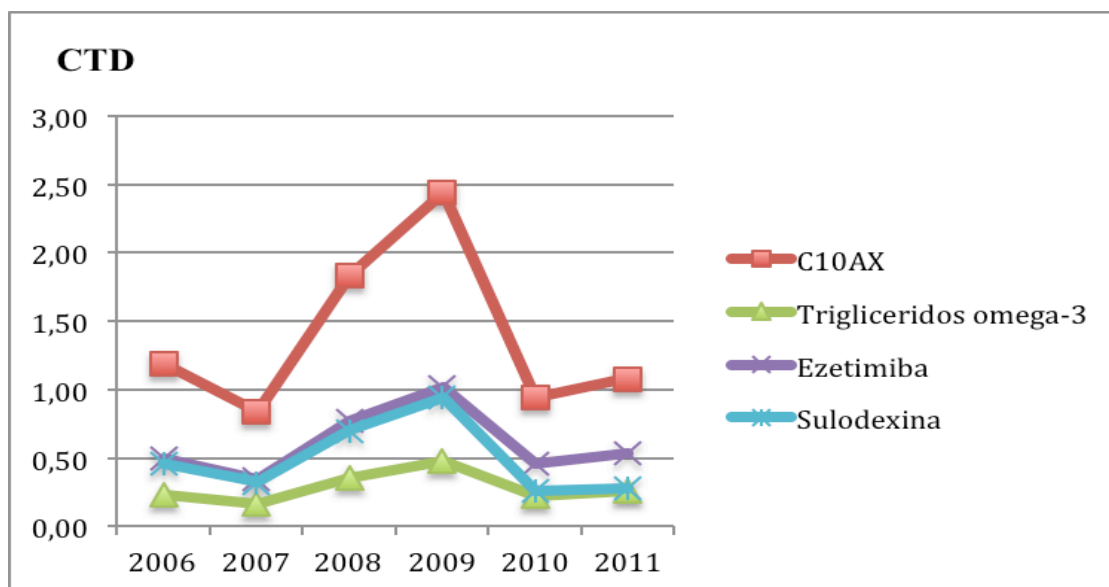


Figura 57. Evolución del consumo en CTD de los principios activos del subgrupo químico-terapéutico C10AX.

Al contrario que en el resto de indicadores, el comportamiento del CTD del subgrupo C10AX (otros) no está condicionado en su mayor parte por el ezetimibe, si no que tanto los triglicéridos omega-3 como la sulodexida presentan un comportamiento similar.

En las tablas 122 y 123 se resumen los datos del estudio de regresión lineal correspondientes al indicador CTD

Tabla 122. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros), del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Triglicéridos omega-3	0,869	0,224	Normal
Ezetimiba	0,884	0,286	Normal
Sulodexida	0,817	0,083	Normal

Tabla 123. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10AX (otros).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Triglicéridos omega-3	0,197	0,039	0,012	0,162	0,708	NS
Ezetimiba	0,170	0,029	0,022	0,119	0,747	NS
Sulodexida	0,164	0,027	-0,024	0,111	0,756	NS

NS: no significativo.

A la vista de los resultados, no se produce incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador en ningún principio activo. De nuevo, pensamos que pudo deberse a las medidas de contención del gasto sanitario que, en el año 2010, produjeron un descenso muy importante en los costes. Como hemos mencionado ya con otros principios activos afectados también por dichas medidas, la rebaja en los precios de los medicamentos produce un efecto rápido en la disminución del CTD pero tan sólo a corto plazo como ha podido demostrar Gil et al (2010). En dicho estudio demuestran que aplicando medidas de contención del gasto basadas en reducciones en los precios de los medicamentos, difícilmente se podrá contener el crecimiento del gasto sanitario en los próximos años, pues inciden muy poco sobre las causas de ese incremento. El resultado de dichas medidas ha sido siempre el mismo: una contención del gasto durante el año siguiente a la implantación y un nuevo crecimiento a partir del año siguiente, como ocurre también en nuestro estudio.

3.5.2 Comparación del consumo de otros agentes modificadores de lípidos.

Triglicéridos omega-3: aumenta enormemente su consumo durante el periodo estudiado. Mientras que en 2006 su DHD era superior al DHD nacional (0,08 frente a 0,02) (García del Pozo et al., 2007), en el año 2011, su DHD era inferior al encontrado, por ejemplo, en la Región de Murcia (0,68 frente a 3,32) (Sánchez et al., 2012). Teniendo en cuenta que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 parecen tan eficaces como los fibratos para reducir las concentraciones de triglicéridos y aparentemente más eficaces que éstos para reducir la mortalidad total, su utilización combinada con estatinas parece la mejor elección en pacientes en los que se deben controlar las concentraciones de colesterol y triglicéridos (Durrington et al., 2001).

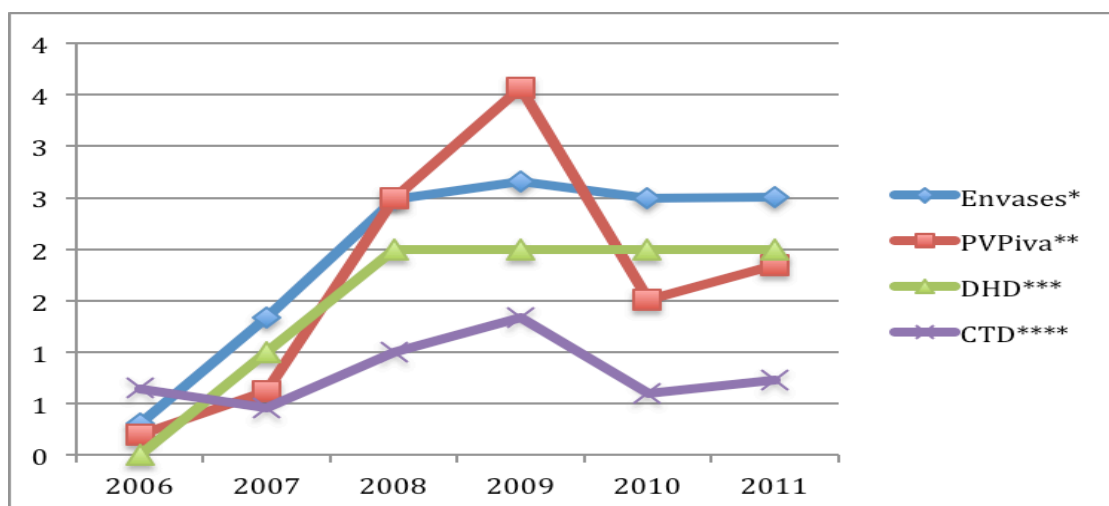


Figura 58. Evolución del consumo de los triglicéridos omega-3 en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).* (expresado por 10^2); ** (expresado por 10^3); *** (expresado por 10^{-2}); **** (expresado por 10^{-1}).

Tabla 124. Evolución del consumo de los triglicéridos omega-3 en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	31	251
PVPiva	203,21	1850,48
DHD	0,08	0,68
CTD (€)	0,23	0,26

Ezetimibe: al igual que con los triglicéridos omega-3, aumenta espectacularmente su consumo en los seis años de estudio. Su DHD en el año 2006 es un 20,8% mayor que el de España (García del Pozo et al., 2007), mientras que en el año 2011 lo es un 86% (Agencia Española del Medicamento, 2014). Su innovador mecanismo de acción y la posibilidad de asociación con estatitas sin riesgo de toxicidad, son a nuestro juicio los responsables del gran consumo y crecimiento durante los últimos años.

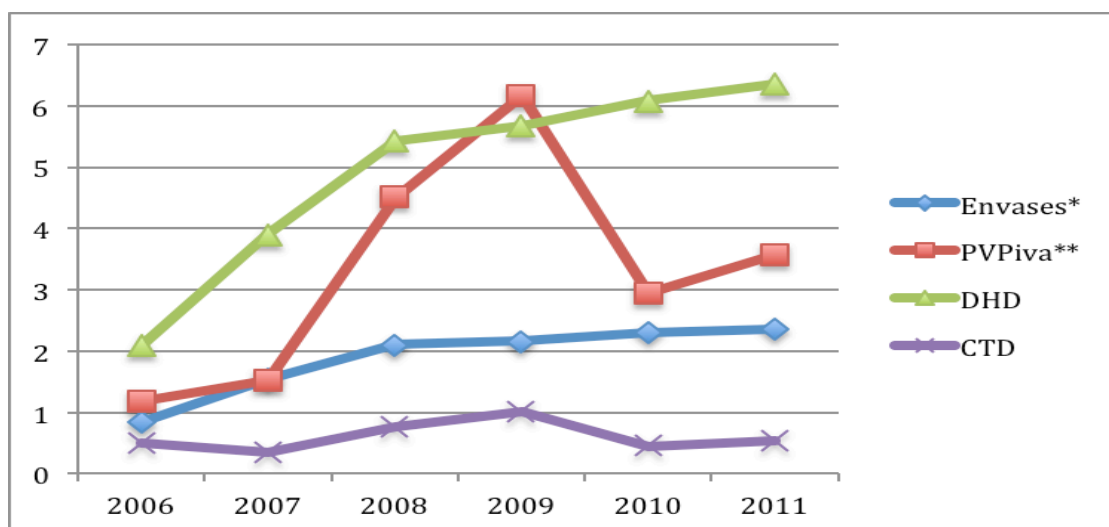


Figura 59. Evolución del consumo del ezetimibe en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10^2); ** (expresado por 10^3).

Tabla 125. Evolución del consumo del ezetimibe en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	846	2357
PVPiva	11789,42	35639,23
DHD	2,09	6,35
CTD (€)	0,50	0,54

Sulodexida: es el fármaco menos consumido del grupo. Su consumo es irrelevante.

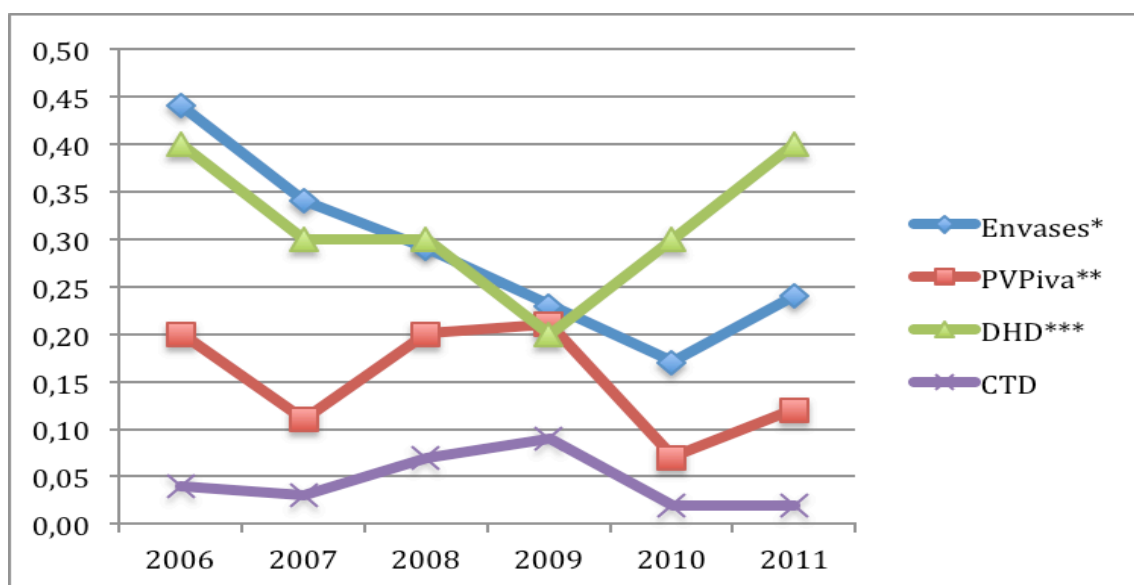


Figura 60. Evolución del consumo de la sulodexida en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).
* (expresado por 10^2); ** (expresado por 10^3); *** (expresado por 10^1).

Tabla 126. Evolución del consumo de la sulodexida en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2006	2011
Envases	44	24
PVPiva	201,43	118,87
DHD	0,04	0,04
CTD (€)	0,46	0,28

3.5.3 Valoración cualitativa del consumo.

En el periodo de este estudio, se producen importantes novedades en cuanto a la utilización de fármacos incluidos en el subgrupo C10AX, así:

- Se consolida el ezetimibe como principal alternativa o asociado a las estatinas contra la hipercolesterolemia, debido sobre todo a razones de seguridad.
- Se produce un incremento en la utilización de los triglicéridos omega-3 constituyéndose estos como la alternativa a los fibratos (C10AB) para el control de la

hipertrigliceridemia.

3.5.4 Consideraciones más importantes del consumo.

1. El subgrupo terapéutico de otros agentes modificadores de lípidos (C10AX), experimentó un crecimiento, entre los años 2006 y 2011, en términos de DDD por 1.000 habitantes y día del 219,9%.

2. El ezetimibe es la clave para entender la evolución del consumo y gasto en el subgrupo terapéutico C10AC, dicho principio activo en el año 2011 supone el 89,8% de las DHD y el 94,8% del PVP_{IVA}.

3. Entre los años 2006 y 2011 se produce una disminución en la utilización de la sulodexida a favor de los triglicéridos omega-3.

4. El incremento en la utilización de fármacos pertenecientes al subgrupo C10AX no se traduce en un incremento del CTD como consecuencia de la efectividad de las medidas de control del gasto farmacéutico.

3.6 C10BA - Inhibidores de la HMG COA reductasa con otros modificadores de lípidos.

La asociación de simvastatina (estatina) y ezetimibe (inhibidor de la absorción de colesterol) está indicada en el tratamiento complementario de la dieta en la hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta en pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola y en pacientes ya tratados con una estatina y ezetimibe.

3.6.1 Consumo y evolución.

3.6.1.1 Consumo en envases.

El subgrupo químico-terapéutico C10BA está formado únicamente por la asociación de simvastatina y ezetimibe. Su comercialización se inició en el año 2010 aunque en el Área Sanitaria II de Asturias se empezó a utilizar hasta el año 2011 por lo que sólo disponemos del dato de 156 envases consumidos en dicho año.

3.6.1.2 Consumo en PVP_{IVA}.

La asociación de simvastatina y ezetimibe representó un coste en el único año del estudio (2011) de 2.563,5 €. Esto representa un 1,0% del total del coste del subgrupo terapéutico C10. La suma del importe por separado a sus principios activos no modifica en gran medida la posición de ambos dentro del subgrupo C10 (hipolipemiantes).

3.6.1.3 Consumo en DHD.

La asociación de simvastatina y ezetimibe presentó en el año 2011 un consumo en el Área Sanitaria II de Asturias de 0,42 DHD, mientras que a nivel nacional fue de 0,60 DHD (Agencia Española del Medicamento, 2014). Esta asociación supuso en el área estudiada, el 0,3% del total de DHD de los hipolipemiantes. El valor de DHD de esta asociación difícilmente nos podrá informar de la estimación de pacientes no controlados sólo con estatina y a los que es necesario asociar un inhibidor de la absorción de colesterol para el control de la dislipemia ya que, de momento, sólo esta comercializada la asociación con una estatina.

3.6.1.4 Consumo en CTD.

El subgrupo químico-terapéutico C10BA presenta durante el único y último año de estudio un CTD de 0,59 € igual al CTD de la simvastatina + el CTD del ezetimibe por separado. Esto representa el 4,8% del total del subgrupo terapéutico C10.

3.6.2 Valoración cualitativa del consumo.

La principal aportación de la asociación de estos dos principios activos es la mejora en la posología (1 comprimido al día en lugar de dos) lo que puede contribuir a una mejora en la adherencia al tratamiento de los pacientes.

3.7 C10BX - Inhibidores de la HMG COA reductasa, otras combinaciones.

La asociación de atorvastatina + amlodipino está indicada en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, con tres factores de riesgo cardiovascular concomitantes, con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, cuando el uso de amlodipino y una dosis baja de atorvastatina se considere adecuado de acuerdo con las actuales guías terapéuticas.

3.7.1 Consumo y evolución

En la tabla 127 se muestra la evolución de los principales indicadores de consumo y gasto, del subgrupo químico-terapéutico C10BX en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006-2011.

Tabla 127. Evolución de los indicadores de consumo del subgrupo químico-terapéutico C10BX.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	IT (%)
Envases	-	-	-	581	949	789	35,8
PVPiva	-	-	-	9.433,0	6.981,6	6.090,9	-35,4
DHD	-	-	-	1,5	2,5	2,1	40,4
CTD (€)	-	-	-	0,58	0,26	0,28	-51,7

IT: Incremento total 2009-2011.

3.7.1.1 Consumo en envases.

La asociación de atorvastatina + amlodipino constituye todo el subgrupo químico-terapéutico C10BX que experimenta un crecimiento del 36% entre los años 2009 y 2011. Su consumo pasa de 581 envases en 2006 a 789 en 2011. Dicho grupo es

el cuarto de mayor consumo a lo largo de los 6 años de estudio con 2.319 envases, lo que representa el 0,8% del total de envases consumidos del subgrupo químico-terapéutico.

En la figura 61 podemos ver los incrementos anuales de la asociación de atorvastatina + amlodipino durante los años 2009-2011.



Figura 61. Evolución del consumo en N° de envases de la asociación atorvastatina + amlodipino.

Para el estudio de la regresión lineal no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 128. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de los principios activos incluidos en el subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino), del indicador número de envases.

Principio activo	Estadístico	p	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,750	0,000	No Normal

Tabla 129. Resultados de la regresión lineal para el indicador número de envases del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,584	0,341	104,000	1,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de p, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Como podemos ver en la tabla 129, el modelo de regresión lineal no ajusta de forma satisfactoria los datos de consumo, si bien es verdad que sólo disponemos de tres datos (2009-2011) de consumo.

3.7.1.2 Consumo en PVP_{IVA}.

El subgrupo químico-terapéutico C10BX disminuyó su coste durante los años 2009-2011 un 35,4%, por debajo del subgrupo terapéutico que, para ese mismo periodo, lo hizo un 58,7%.

La evolución de los consumos de la asociación de atorvastatina + amlodipino durante los años 2009-2011 están recogidos en la figura 62.

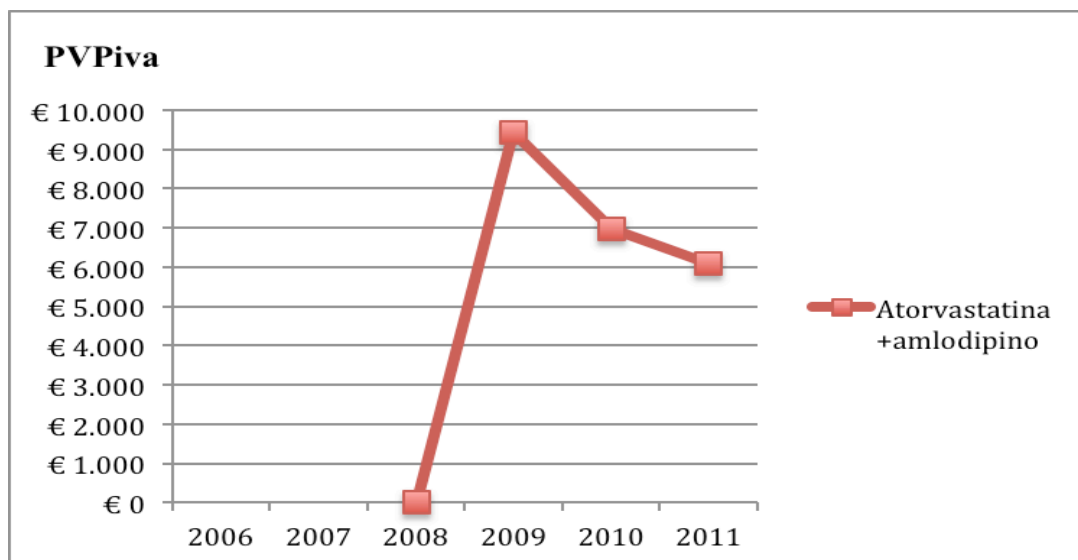


Figura 62. Evolución del consumo en PVPiva de la asociación atorvastatina + amlodipino.

Al igual que con el indicador número de envases, para el estudio de regresión lineal no se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 130. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino), del indicador PVPiva.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,750	0,000	No Normal

Tabla 131. Resultados de la regresión lineal para el indicador PVPiva del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,335	0,112	1864,86	-3,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

Como podemos ver, no se producen incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador para la asociación atorvastatina + amlodipino.

3.7.1.3 Consumo en DHD.

El consumo en DHD aumentó un 40,4% frente al crecimiento del 12,7% del subgrupo C10 durante los años 2009-2011. Pasa a representar el 1,4% de las DHD en el año 2011 frente al 1% del 2009. Si comparamos con los datos disponibles de consumo en España, en el año 2011 esta asociación registró un consumo de 0,75 DHD por las 2,12 DHD del Área Sanitaria II de Asturias, lo que representa un 185% más (Agencia Española del Medicamento, 2014).

Pese al gran incremento experimentado por el subgrupo químico-terapéutico C10BX en los tres años hay que tener en cuenta que se trata de un subgrupo químico-terapéutico poco representativo dentro del total de hipolipemiantes.

La evolución de los consumos de la asociación de atorvastatina + amlodipino durante los años 2009-2011 están recogidos en la figura 63.

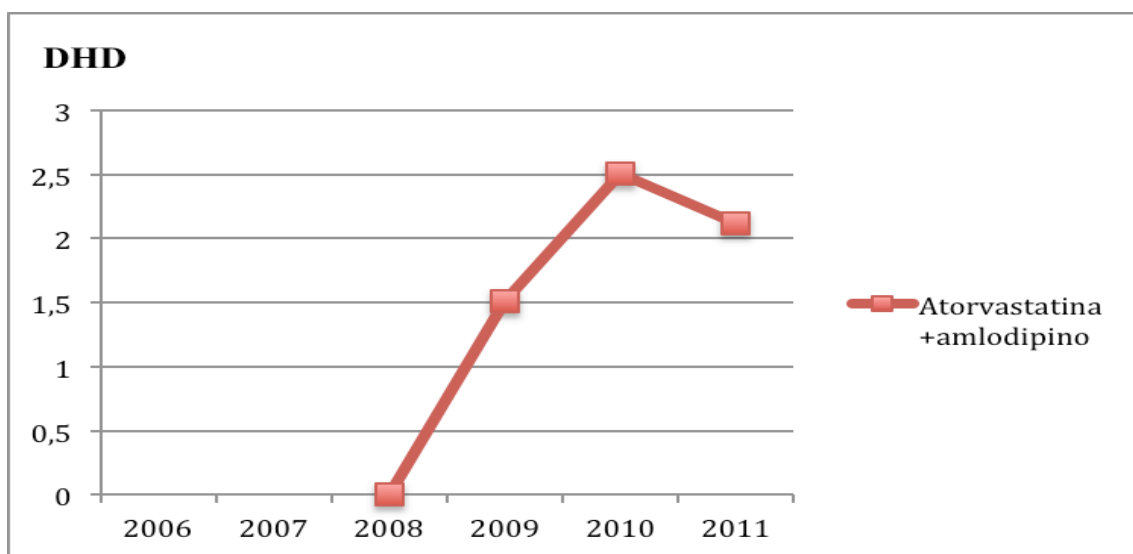


Figura 63. Evolución del consumo en DHD de la asociación atorvastatina + amlodipino.

Para el estudio de la regresión lineal realizamos el correspondiente análisis de la varianza (ANOVA). En la tablas 132 y 133 se recogen los resultados de esta prueba estadística. Tampoco en este caso se realizó el ANOVA al no obtenerse residuos normales, sino que se llevó a cabo el contraste no paramétrico C de Theil.

Tabla 132. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (ácido atorvastatina + amlodipino), del indicador DHD.

Principio activo	Estadístico	p	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,750	0,000	No Normal

Tabla 133. Resultados de la regresión lineal para el indicador DHD del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).

Principio activo	R	R ²	m	F	p	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,605	0,366	0,305	1,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de p, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

A la vista de los resultados, el modelo de regresión lineal no ajusta, de forma satisfactoria, los únicos tres datos de consumo de los que disponemos.

3.7.1.4 Consumo en CTD.

El subgrupo químico-terapéutico C10BX reduce su CTD desde el año 2009 hasta el 2011 un 51,7%, pasa de 0,58 € a 0,28 €.

El CTD, en términos porcentuales, ha pasado de representar el 2,6% del coste total del subgrupo terapéutico C10 en 2009, al 2,3% en 2011, lo que supone una disminución del 14,4%.

En la figura 64 podemos ver los incrementos anuales de la asociación de atorvastatina + amlodipino durante los años 2009-2011.



Figura 64. Evolución del consumo en CTD de la asociación atorvastatina + amlodipino.

Se puede observar como las medidas de contención del gasto sanitario del año 2010 también repercuten en el CTD de la atorvastatina + amlodipino.

Tabla 134. Resultados de la prueba de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para residuos estandarizados de la asociación incluida en el subgrupo químico-terapéutico C10AD (atorvastatina + amlodipino), del indicador CTD.

Principio activo	Estadístico	<i>p</i>	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,750	0,000	No Normal

Tabla 135. Resultados de la regresión lineal para el indicador CTD del subgrupo químico-terapéutico C10BX (atorvastatina + amlodipino).

Principio activo	R	R ²	m	F	<i>p</i>	Significado
Atorvastatina+amlodipino	0,837	0,700	-0,150	-3,000*	**	***

* Valores obtenidos con el contraste no paramétrico C de Theil, al no haber obtenido residuos normales y no poder aplicar el ANOVA paramétrico como en el resto de los casos. ** No se dispone de datos de *p*, sólo de una interpolación. *** No calculado por número insuficiente de datos.

A la vista de los resultados, no se producen incrementos ni descensos lineales en el consumo de este indicador para esta asociación.

3.7.2 Comparación del consumo entre 2009 y 2011.

Desde su salida al mercado en el año 2009 y hasta el 2011, la combinación de atorvastatina + amlodipino ha experimentado un crecimiento importante en el número de envases de un 35,8% y de un 40,4% en la DHD. Con las medidas de contención del gasto farmacéutico impulsadas en el 2010, se consiguió no sólo que no se incrementase el gasto de dicha especialidad (PVPiva), sino que se redujera un 35,4% para ese mismo periodo de tiempo, así como el CTD, que se vio disminuido un 51,7%.

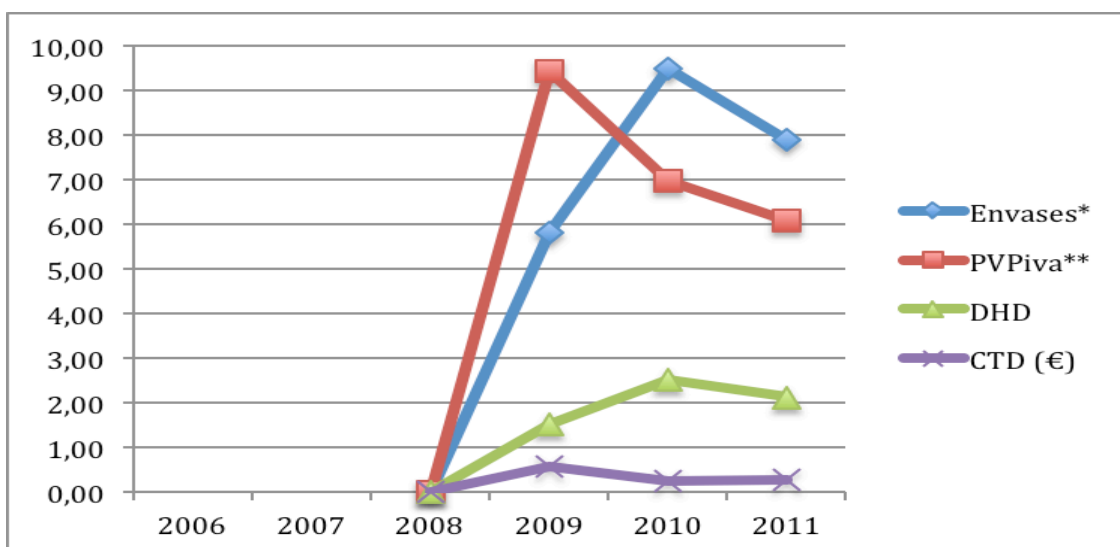


Figura 65. Evolución del consumo de la atorvastatina + amlodipino en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011). * (expresado por 10^{-2}); ** (expresado por 10^{-3}).

Tabla 136. Evolución del consumo de la atorvastatina + amlodipino en el Área Sanitaria II de Asturias (2006-2011).

	2009	2011
Envases	581	789
PVPiva(€)	9433,04	6090,94
DHD	1,51	2,12
CTD (€)	0,58	0,28

3.7.3 Valoración cualitativa del consumo.

Teniendo en cuenta que no hay evidencias concluyentes que apoyen que la asociación de atorvastatina + amlodipino reduce el riesgo cardiovascular en pacientes en prevención primaria con niveles de colesterol no elevados, podemos afirmar que la asociación de amlodipino con atorvastatina a dosis fijas no supone un avance terapéutico.

Podemos citar como ventaja, que la formulación en un único comprimido tiene

el potencial para mejorar la adherencia y disminuir los costes de prescripción, sin embargo, también presenta las desventajas potenciales de las combinaciones a dosis fijas como son la reducción de la flexibilidad en la dosis, la exposición a terapias que quizás no sean necesarias y la posibilidad de incrementar los efectos adversos.

3.7.4 Consideraciones más importantes del consumo de atorvastatina + amlodipino.

1.- El consumo de atorvastatina + amlodipino (C10BX) en el Área Sanitaria II de Asturias, en el período 2009-2011, ha experimentado un crecimiento del 35,8% en número de envases, del 40,4% en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día, mientras que redujo un 35,4% su PVPiva y un 51,7% su Coste Tratamiento y Día.

CONCLUSIONES

1. Existe un perfil de factores de riesgo distinto según la presentación clínica de la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan mayor prevalencia de dislipemia, tabaquismo y una edad menor, mientras que el ictus isquémico aterotrombótico se asocia más, aunque no de forma significativa, con la hipertensión y el sexo femenino.
2. Las mujeres tienen un perfil de riesgo cardiovascular más adverso que los hombres, con mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, obesidad y una mayor edad, pero con menor prevalencia de tabaquismo.
3. Los pacientes de muy alto riesgo que alcanzan los objetivos lipídicos más ambiciosos (cCT < 155 mg/dl, cLDL < 80 mg/dl) propuestos por la guía europea de prevención cardiovascular, tras un año del diagnóstico, fue bajo, oscilando entre el 40 y el 58% en el infarto agudo de miocardio y entre el 50 y el 55% en el ictus isquémico aterotrombótico.
4. Los pacientes de muy alto riesgo que alcanzan los objetivos lipídicos menos estrictos (cCT < 175 mg/dl, cLDL < 100 mg/dl) propuestos por la guía europea de prevención cardiovascular, tras un año del diagnóstico, oscilaron entre el 73 y el 80% en el infarto agudo de miocardio, mientras que en el ictus isquémico aterotrombótico fue del 85%.
5. En el tratamiento farmacológico, la simvastatina a la dosis diaria de 40 mg fue más eficaz que a las dosis de 20 mg y 10 mg en la reducción de los niveles de cLDL < 100 mg/dl en pacientes con infarto agudo de miocardio. Por otra parte, las dosis mayores de simvastatina (40 mg) y atorvastatina (80mg), frente a las inferiores, aunque mejoran los objetivos de reducción del cCT < 175 mg/dl y < 155 mg/dl, tanto en el infarto agudo de miocardio como en el ictus isquémico aterotrombótico, pero no lo hacen de forma significativa.
6. El consumo de fármacos del subgrupo terapéutico C10 (hipolipemiantes) en el Área Sanitaria II de Asturias, entre los años 2006 y 2011, se incrementó en los cuatro indicadores estudiados: un 58,4% en número de envases, un 3,7% en PVPiva, un 20,4% en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) y un 51,3% en coste tratamiento día (CTD).
7. El consumo en términos de DHD se debió principalmente al subgrupo químico-terapéutico C10AA (Estatinas), con un 91%, siendo el incremento en el periodo de estudio del 14,4%.
8. El consumo en términos de CTD se repartió de forma más uniforme entre los subgrupos químico-terapéuticos: C10AC (Secuestrantes de sales biliares) 27,3%, C10AA (Estatinas) 23,4%, y C10AX (Otros agentes modificadores de lípidos) 21,1%; siendo los incrementos en el periodo de estudio del 44,3%, 41,2%, y del -9,2% respectivamente.
9. En general, en los diferentes subgrupos químico-terapéuticos, existe una tendencia a la concentración del consumo, en número de envases y DHD, en uno o dos principios activos. Es el caso de simvastatina y atorvastatina en C10AA (Estatinas), fenofibrato y gemfibrozilo en C10AB (Fibratos), o ezetimibe en C10AX (Otros agentes modificadores de lípidos).

10. La simvastatina y la atorvastatina fueron los fármacos hipolipemiantes más consumidos, en términos de número de envases y DHD así como también los más prescritos en prevención secundaria del infarto agudo de miocardio y del ictus isquémico aterotrombótico, durante los años 2006 a 2011 en el Área Sanitaria II de Asturias.

11. Los indicadores específicos de calidad en la prescripción reflejan un progresivo alejamiento en la idoneidad del uso racional de estatinas y un bajo consumo de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) en principios activos como atorvastatina y fenofibrato, en comparación con el resto de estatinas y fibratos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Presentamos los resultados de un registro retrospectivo de los datos existentes en las historias clínicas hospitalarias, lo que nos permite tener una visión bastante exacta de cuál es la práctica clínica diaria en este campo en nuestro país, pero que nos impide extraer conclusiones de otro tipo o de mayor alcance. También se ven limitadas las comparaciones con otros registros, excepto con aquellos practicados con la misma metodología.

Para el estudio de utilización de hipolipemiantes se ha considerado exclusivamente el consumo de medicamentos hipolipemiantes con cargo al Sistema Nacional de Salud en el ámbito de la Atención Primaria. No se incluye por tanto, el consumo intrahospitalario, el consumo privado o a cargo de otras entidades aseguradoras, y el consumo de medicamentos sin receta o excluidos de la financiación por el Sistema Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFIA

Álvarez-Sabín J, Quintana M, Hernández-Presa, et al. Therapeutic interventions and success in risk factor control for secondary prevention of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:460-5.

Área de Evaluación de Medicamentos del Principado de Asturias. Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3. Oviedo: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias, 2006.

Abellán J, et al. Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España. Estudio ICTUSCARE. *Med Clin.* 2011;136:329-35.

Adult Treatment Panel II. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993;269:3015-23.

Adult Treatment Panel III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection. *JAMA* 2001;285:2486-97.

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Alipza[®], Ficha técnica. 2012 [acceso 13 de junio de 2013]. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73058/FT_73058.pdf

Agencia Española del Medicamento. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España (2000-2012). 2014 [acceso 19 de abril de 2014]. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>

Alfárez N, Puche F, De la Revilla L. Estudio de las prescripciones farmacéuticas en el Centro de Salud de la Cartuja. *Aten Prim.* 1985;2:17-20.

Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedad cardiovascular en la mujer: por qué ahora? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:259-63.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med.* 2006;335:549-59.

Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8:453-63.

Amarenco P, Goldstein L, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-204.

Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32:13-61.

Andersen K, Andersen Z, Olsen T. Age- and genderspecific prevalence of cardiovascular risk factors in 40 102 patients with first-ever ischemic stroke: a nationwide Danish study. *Stroke* 2010;41:2768-74.

Anderson K, Wilson P, Odell P, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.

Anitskchow N, Chalатов S. Über experimentelle cholesterinase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl Allg Pathol Anat* 1913; 24: 1.

Ansa I, Agudo C, Artacoz M, et al. Utilidad de la prescripción de genéricos en la contención del gasto en prestación farmacéutica. Análisis en la Comunidad Foral de Navarra. *Aten Prim.* 1996;17:411-4.

Anónimo. Guidelines for DDD. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines, 1991.

Anónimo. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251 (3) : 351-64.

Anónimo. Tratamiento de la dislipidemia del síndrome metabólico. Papel de los fibratos. Facultad de Medicina. Caracas: UCV, 2007.

Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, et al. Vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurologica Scandinava*, 2002;102:264-70.

Arboix A, Sánchez E, Balcells M. Factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular aguda: estudio comparativo entre el infarto y la hemorragia cerebral en 1.702 pacientes. *Med Clin.* 2001;116:89-91.

Arboix A, Solá E, Castillo M, et al. Comparación del perfil de factores de riesgo cerebrovascular entre accidentes isquémicos transitorios e infartos cerebrales. *Med Clin.* 2003;121:292-4.

Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo, J. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol.* 2012;54:385-396.

Assman G, Schulte H, Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated Lipoprotein/a/ are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996;77:1179-84.

Badimon J, Fuster V, Chesebro J, et al. Coronary Atherosclerosis: a multifactorial disease. *Circulation* 1993; 87: 113-116.

Baena J, Barcelo E, Ciurana R, et al. Colesterol i risc coronari. Guies de pràctica clínic i material docent núm. 1. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009.

Baena-Díez J, García-Lareo M, Poza-Abad M, et al. Estimación del riesgo cardiovascular global a partir del riesgo coronario. Estudio de cohortes. *Med Clin.* 2006;127:8-10.

Baigent C, Keech A, Kearney P, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

- Baigent C, Keech A, Kearney P, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología del ictus en España. principales factores de riesgo relacionados. *Hipertensión* 2005;22:5-13.
- Barter P, Rye K. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996;121:1-12.
- Berliner J, Heinecke J. The role of oxidized lipoproteins in the atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:700-27.
- Bhatt D, Steg P, Olman E, et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
- Birjmohun R, Hutten B, Kastelein J, et al. Efficacy and safety of high-density cholesterol increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am Coll Cardiol.* 2005;45:185-197.
- Blue Cross Blue Chield Association. The Efficacy and Safety of Statins in the Elderly. 2007 [acceso 20 de junio de 2013]. Disponible en URL: http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/21/21_12.pdf
- Bongard V, Cambou J, Leizorovicz A, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and drug use in 14 544 French patients with a history of myocardial infarction, ischemic stroke and/or peripheral arterial disease. *Eur J of Cardiovasc Prev and Rehab.* 2004;11:394-402.
- Bousser M. Stroke in women. *Circulation* 1999;99:463-7.
- Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
- Briel M, Schwartz G, Thompson P, et al. Effects of Early Treatment With Statins on Short term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes: Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;295:2046-56.
- Briel M, Studer M, Glass T, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;117:596-606.
- British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91:1-52.
- Brochier M, Arwidson P. Coronary heart risk factors in women. *Eur Heart J* 1998;Suppl A:45-52.
- Brown R, Whisnant J, Sicks J, et al. Stroke incidence, prevalence and survival. Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
- Brown W, Bays H, Hassman D, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J.* 2002;144:1036-43.

Calvo Pita C y Grupo de Trabajo de Dislipemias de la Guía farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares. Tratamiento de las dislipemias. Guía farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares. 2007 [acceso 13 de junio de 2013]. Disponible en URL: <http://www.elcomprimido.com/GFIB/dislipemias.htm>

Cambou J, Grenier O, Ferrieres J, et al. Use of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndromes treated medically or with coronary angioplasty: results from the nationwide French PREVENIR survey. *Heart* 2002;88:159-62.

Cannon C, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.

Cannon C, Steinberg B, Murphy S, Mega J, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-45.

Capellá D. Drug utilization studies: methods and uses. Descriptive tools and analysis. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993.

Caro J, Hlittich W, Mac Guire A, et al. The West of Scotland Coronary Prevention Study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *Br Med J*. 1997;315:1577-82.

Casado D. Los efectos del envejecimiento demográfico sobre el gasto sanitario: mitos y realidades. *Gac sanit*. 2000;15:154-63.

Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos-CAIDME. Ficha de Novedad Terapéutica Número 2: Icosapento/Doconexento. Escuela Andaluza de Salud Pública 2006 [acceso 18 de mayo de 2013]. Disponible en URL: http://www.juntadeandalucia.es/epescuelasaludpublica/web/documentos/FNT/00009752_documento.pdf

Cheung B, Lauder I, Lau C, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:640-51.

Chobanian A, Bakris G, Black, H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

Cholesterol Treatment Trialists'(CTT). Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

Claiborne S, Nguyen-Huynh M, Schwarz M, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol*. 2006;60:301-13.

Colhoum H, Betteridge D, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS), multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:385-696.

- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- Collins R, Peto R, Armitage J. Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract.* 2002;56:53-6.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. *Lancet* 1990;335:827-38.
- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Ácido Nicotínico/Laropiprant, nueva asociación. 2009 [acceso 10 de abril de 2013]. Disponible en URL: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/acido_nicotinico_laropiprant_informe_c.pdf
- Comité de Redacción de Sacylime. Sacylime N°1: Ezetimiba. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. 2004 [acceso 13 de junio de 2013]. Disponible en URL: <http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1169925353089&idContent=9898>
- Comité de Redacción de Sacylime. EPA/DHA: ácidos grasos omega-3. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León 2006 [acceso 13 de junio de 2013]. Disponible en URL: <http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1169225178456&idContent=9898>
- Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Londres: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
- Cooper A, Nherera L, Robson J, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Cardiovascular Risk Assessment: the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2007.
- Corsini A, Bellosta S, Davidson M. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol.* 2005;96:44-9.
- Corvol J, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2003;163:669-76.
- Cullen P, Schulte H, Assman G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J.* 1998;19:1632-41.
- Culver A, Ockene I, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012;172:144-52.
- Dahlof B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Dawber T, Meadors G, Moore F. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. National Institute of Health, 1968.

Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT - Base de Datos del Medicamento. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013.

De Lemos J, Blazing M, Wiviott S, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.

De Velasco J, Cosín J, López-Sendón J, et al. Use of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndromes treated medically or with coronary angioplasty: results from the nationwide French PREVENIR survey. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:406-15.

De Velasco J, Llargués E, Fito R, et al. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:158-68.

De Velasco J, Cosín J, López-Sendón J, et al. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.

Despres J, Moorjani S, Lupien P, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.

Díez-Tejedor E, Soler R. Concepto y clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Barcelona: Prous Science, 1999.

Digirolamo M, Schlant R. Hurst. 2º Edition. Ed.Toray, 1981.

Downs J, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.

Durrington P, Bhatnagar D, Mackness M, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001;85:544-8.

Edwards J, Moore R. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract.* 2003;4-18.

Engel A, Siderius P. The consumption of drugs: report on a study 1966-1967; documento EURO 3101. WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1968.

EUROASPIRE Study Group, European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J.* 1997;18:1569-82.

EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001;357:995-1001.

- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
- EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- Evans L, Spelman M. The problem of no non-compliance with drug therapy. *Drugs* 1983;25:63-5.
- Feigin V, Lawes C, Bennett D, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2:43-53.
- Feigin V, Rinkel G, Lawes C, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-80.
- Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos Metodológicos de los Estudios de Utilización de Medicamentos. Manual práctico. 2003. [acceso 10 de febrero de 2013]. Disponible en URL: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/fundamentoseum.pdf>
- Flórez, J. Fármacos hipolipoproteínicos. Control de la obesidad. *Farmacología humana* 3ª ed (págs. 945-61). Barcelona: Masson, S.A., 1997.
- Franco O, Steyerberg E, Hu F, et al. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1145-51.
- Fruchart J, Sacks F, Hermans M, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:1-34.
- Fuster V, Lewis A. Mechanism leading to myocardial infarction: in sights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
- Fuster V, Badimon J, Chesebro J. The pathogenesis of coronaryartery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:242-50.
- Gagné C, Bays H, Weiss S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
- Galván G. Medicina basada en la evidencia como soporte de la terapia antihipertensiva farmacológica. *Cardiovasc Risk factors*. 2001;10:219-75.
- García del Pozo J, Madurga M, de Abajo, F. Utilización de hipolipemiantes en España (1992-2006). Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2007.
- García-Nuñez C, Sáez J, García-Nuñez J, et al. El fumador pasivo como factor de riesgo cerebrovascular. *Rev Neurol*. 2007;45:577-81.
- García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, et al. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2011; 36:97-108.
- Gens Y, Kodama T, Hansson G. Differential expressions of scavenger receptor isoforms during monocyte-macrophage differentiation and foam cellformation. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:798-806.

- Georgieva, R, Gil Extremera, B. Treatment of diabetic dyslipemia. *General Med. (Bulg)* 2002;4:29-32.
- Gil R, Gil-Núñez A. Factores de riesgo del ictus isquémico. *Rev Neurol.* 2000;31:314-23.
- Gil B, Maldonado A, Soto J, et al. Pautas terapéuticas de la hipertensión en el siglo XXI. *Rev Clin Esp.* 2002;202:46-52.
- Gil M, Marrugat J, Sala J, et al. Relationship of Therapeutic Improvements and 28-Day Case Fatality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction Between 1978 and 1993 in the REGICOR Study, Gerona, Spain. *Circulation* 1999;99:1767-73.
- Gil V, Barrubés J, et al. La sostenibilidad financiera del sistema sanitario: 10 medidas estructurales para afrontar las causas del crecimiento del gasto. Barcelona: Antares Consulting S.A., 2010.
- Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel, R. Diagnóstico y prevención secundaria del infarto cerebral en España. estudio DIAPRESIC. *Med Clin.* 2008;131:765-9.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
- Goldstein L, Adams R, Alberts M, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *AHA/ASA Guideline Circ.* 2006;113:873-923.
- González-Juanatey J, Millán J, Alegría E, et al. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.
- Gordon D, Rifkind B. High density lipoprotein, the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321:1311-6.
- Gorelick P, Sacco R, Smith D, et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-20.
- Greenland P, Knoll M, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:891-97.
- Grundy S. National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation* 1994;89:1329-445.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for health care professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;95:1683-5.
- Grundy S. United States cholesterol guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density lipoprotein-lowering therapy. *Am J Cardiol.* 2001;88:23j-7j.
- Grupo de Coordinación Farmacéutica Interorganismos (CFI). Informe sobre los logros OMS. 2007 [acceso 8 de agosto de 2013]. Disponible en URL: <http://www.who.int/medicines/publications/BiennialReport0607SP.pdf>
- Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de

- Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, 2008.
- Guerra F, Crespo B. Prescripción de genéricos. *Aten Primaria*. 1994;13:223-4.
- Gutiérrez J. Ictus isquémico. Factores de riesgo y estrategias de prevención. *Angiología* 1998;1:21-8.
- Hafner S, Lehto S, Rännemä T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Hankey G, Eikelboom J, van Bockxmeer F, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793-9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. (MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360: 2-3.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. A randomised placebo-control trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Hebert P, Gaziano J, Chan, K, et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
- Heuschmann P, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009;40:1557-63.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine A, et al. On behalf of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
- HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Horenstein R, Smith D, Mosca L. Cholesterol predicts Stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863-8.
- Hsu I, et al. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother*. 1995;29:743-59.
- Idris I, Thomson G, Sharma, J, et al. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Prac*. 2006;60:48-56.
- Iglesias G, Rodríguez J, Barriales V. Factores de riesgo coronario. *Medicina Clínica* 1995;104:142-47.
- Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, et al. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived from cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest*. 1993;92:2814-20.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Madrid: INE, 2002.
- INSALUD. (1988). Estudios de utilización de medicamentos (I). Serie farmacia. Madrid: INSALUD.

Iñesta García A. Genéricos: evolución y medidas que pueden favorecer el aumento de su prescripción y uso en el Sistema Nacional de Salud. *ReES*. 2008;7:106-10.

Iñesta A. Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. En: INSALUD. Estudios de utilización de medicamentos (I). Madrid: INSALUD, 1988:35-42.

Iñesta A. Estudios de utilización de medicamentos, pasado, presente y futuro. Jerez de la Frontera: SEFAP, 1996.

Jacobs E, Thun M, Apicella L. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med*. 1999;159:2413-8.

Jacobson T, Schein J, Williamson A, et al. Maximizing the cost-effectiveness of lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 1998;158:1977-89.

Joep P, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65: 937-66.

Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1997;336:332-6.

Jones P, Davidson M. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005:120-2.

Jones P, Davidson M, Stein E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.

Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou H, et al. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol*. 1995;38:45-50.

Josan K, Majumdar S, McAlister F. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.

Juridique H, Hutten B, Langslet G, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1121-6.

Kaplan R, Tirschwell D, Longstreth W, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic Stroke in the elderly. *Neurology* 2005;65:835-42.

Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62:1558-62.

Kearney P, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase C, et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:119-26.

Keys A. Seven countries. A multivariate study of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.

Khan B, Parthasarathy S, Alexander R, et al. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1-gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1995;95:1262-70.

- Khot U, Khot M, Baizer C, et al. Prevalence of conventional risk factors in patient with coronary heart disease. *JAMA* 2004;290:898-904.
- Kolestky S, Roland C, Rivera-Velez J. Rapid acceleration of atherosclerosis in hypertensive rats on a high fat diet. *Exp Mol Pathol* 1968;9:322.
- Kumar V, Abul K, Nelson F & Aster J. Blood vessels: Atherosclerosis. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Chicago: Elsevier, 2009.
- Kurth T, Everett B, Buring J, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556-62.
- Lachaine J, Merikle E, Tarride J, et al. A model for assessing the cost-effectiveness of atorvastatin and simvastatin in achieving Canadian low-density lipoprotein cholesterol targets. *Clin Ther.* 2007;29:519-28.
- Laporte J, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. [acceso 10 de febrero de 2013]. Disponible en URL: <http://icf.uab.es/pem/docs/cap1.pdf>
- Laporte J, Capella D, Porta M, et al. Calidad del consumo de medicamentos en España en los últimos diez años. *Arch Farmacol Toxicol* 1983;9:83-7.
- Laporte J, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16:301-4.
- LaRosa J, Grundy S, Waters D, et al. For the Treating to New Targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
- Law M, Wald N, Rudnicka A. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423-7.
- Lee C, de Feyter P, et al. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS). *Heart* 2004;90:1156-61.
- Liao D, Myers R, Hunt S, et al. Familial history of stroke and stroke risk: The Family Heart Study. *Stroke* 1997;28:1908-12.
- Liem A, Van Boven A, Vegger N, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2002;23:1931-7.
- Lobos J. Et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp de salud Pública.* 2008;82:581-616.
- López V, Fernández J, García Rubira J, et al. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Importancia de la actuación desde la especialidad de cardiología. *Clín. Cardiovasc.* 2000;18:11-8.
- López-Virella M, Virella G. Modified lipoproteins, cytokines and macrovascular disease in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996;28:347-54.
- Lyons T, Jemkins A. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:174-80.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.

Malloy M, et al. Aggressive medical therapy for the prevention and treatment of coronary artery disease. *Dis Month*. 1998;44:1-40.

Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.

Manktelow B, Potter J. 2009. Intervenciones en el tratamiento de los lípidos séricos para prevenir la recurrencia de accidentes cerebrovasculares. 2009 [acceso 20 de junio de 2013]. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>.

Marcosa G, Robles N, Barroso S, et al. Control de la dislipemia y uso de hipolipemiantes en Extremadura: resultados del estudio de Control de Factores de Riesgo de Extremadura (Estudio COFRE). *Clin Invest Arterioscl*. 2009;21:56-61.

Marqués-Vidal P, Cambou J, Ferrieres J, et al. Distribution and prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez des patients coronariens: étude Prévenir. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94:673-80.

Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.

Masiá R, Pena A, Marrugat J, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health*. 1998;707-15.

Mata M, Casas J, Amat J, et al. Intervención de mejora de la calidad farmacológica continuada en un centro de atención primaria. *Aten Prim*. 1991;8:947-52.

Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med*. 2006;442.

McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*. 2004;164:697-705.

McMillan K. Considerations in the formulary selection of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm*. 1996;53:2206-14.

Medrano M, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp de Salud Pública*. 2006;80:5-15.

Medrano M, Cerrato E, Boix R, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin*. 2005;124:606-12.

Mendenhall W, Sincich T. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias, 5ª ed. Madrid: Pearson Prentice Hall, 1997.

Millán J, Alegría E, Álvarez-Sala L, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). *Clin Invest Arterioscl* 2012;24:102-7.

Montaner J, Chacón P, Krupinski J, et al. Safety and efficacy of statin in acute phase of ischemic stroke: the MISTICS Trial. *Stroke* 2004;35:293.

Montaner J, Vidal C, Molina C, et al. Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: A local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:581-6.

- Moreno V, García-Raso A, et al. Factores de riesgo vascular en pacientes con ictus isquémico. Distribución según edad, sexo y subtipo de ictus. *Rev Neurol*. 2008;46:593-8.
- Morin-Martín M, González R, Gil-Nuñez A, et al. El ictus en la mujer. *Epidemiología hospitalaria en España*. *Rev Neurol*. 2003;37:701-5.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. National clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London: Royal College of Physicians, 2008.
- National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010. Melbourne: National Health and Medical Research Council, 2010.
- O'Regan C, Wu P, Arora P, et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008;121:24-33.
- Organización Mundial de la Salud. Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de Salud. Ginebra: Action Programme on Essential Drugs, 1993.
- Organización Mundial de la Salud. Metodología del Centro de la OMS para Estadísticas de Medicamentos. 2004 [acceso 10 de agosto de 2013]. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
- Packard C, Ford I, Robertson M, et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 2005;112:3058-65.
- Padwal R, Hemmelgarn B, Khan, N, et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 1- Blood pressure measurement diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*. 2008;24:455-63.
- Palm F, Urbanek C, Rose S, et al. Stroke incidence and survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke* 2010;41:1865-70.
- Palomeras E, Fossas P, Quintana M, et al. Emergency perception and other variables associated with extra-hospital delay in stroke patients in the Maresme region (Spain). *Eur J Neurol*. 2008;15:329-35.
- Pedersen T, Olsson A, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidences of major coronary heart disease events in the 4S Study. *Circulation* 1998;97:1453-60.
- Plumacher R, Zayda, Ferrer-Ocando, et al. Enfermedades cerebrovasculares en pacientes con anemia falciforme. *Invest. Clin*. 2004;45:43-51.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-53.
- Psaty B, Lumley T, Furberg C, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.

- Pyörälä K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15:1300-31.
- Pyörälä K, Pedersen T, Kjershus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patient with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-20.
- Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:937.e1-e66.
- Rajavashisth T, Quiao J, Tripathi S, et al. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 1998;101:2702-10.
- Real Decreto Ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE nº 75 de 27 de marzo de 2010.
- Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE nº 126 de 24 de mayo de 2010.
- Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:19-28.
- Ricarte J, Benounna H, Velarde C, et al. Diferencias entre prescripción y dispensación de genéricos en atención primaria. La excepción como regla. *GS*. 2007;21:404-6.
- Rigo F, Frontera G, Llobera J, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1411-9.
- Rigotti N, Pasternak R. Cigarette smoking and coronary heart disease. *Cardiol Clin North Am*. 1996;14:51-68.
- Rigueira A, Arcos P, Gómez M, et al. Un sistema de indicadores de calidad de prescripción farmacéutica en Atención Primaria desarrollado por médicos prescriptores. *Aten Prim*. 2003;32:460-5.
- Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas J, García Colmenero C, Rey Calero J. Consumption of alcoholic beverages and subjective health in Spain. *J Epidemiol Community Health*. 2001:648-52.
- Rodríguez Cumplido D, Pujol Salud, J, Vallano Ferraz A. Guía de investigación clínica en Atención Primaria. 2008 [acceso 10 de agosto de 2013]. Disponible en URL: <http://w3.icf.uab.es/ficf/es/pub/IAP/GuiaInvestigacionClinicaAP/GICAPcapitulo-7.pdf>
- Rosenson R, Tangney C. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998;279:1643-50.
- Ross R, Fuster V. La patogenia de la arteriosclerosis. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria. Barcelona: Springer-VerlagIberica S.A., 1997.
- Sánchez D, Guillén J, et al. Variabilidad en el consumo de fármacos hipolipemiantes en la Región de Murcia en 2011. *Boletín Epidemiológico de Murcia* 2012;32: 85-9.
- Sacco R, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals

- from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006;37:577-617.
- Sacco R, Benjamin E, Broderick J, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997;28:1507-17.
- Sacco R, Benson R, Kargman D, et al. Highdensity lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The Northern Manhattan Stroke study. *JAMA* 2001;285:2729-35.
- Sacks F, Pfeffer M, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med*. 1996;339:1349-57.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. *European Health Journal* 1997:1231-48.
- Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, et al. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia study. *European Heart Journal*. 2005;26:505-15.
- Santos-Lasaola S, López J, Iniguez C, et al. Diabetes mellitus e ictus. *Rev Neurol*. 2000;31:14-6.
- Sata M, Walsh K. Oxidized LDL activates Fas-mediated Endothelial Cell Apoptosis. *J Clin Invest*. 1998;102:1682-9.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005:117-25.
- Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- Sclavo M. Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences. *Ital Heart J*. 2001;2:125-41.
- Selvin E, Coresh J, Golden S, et al. Glycemic control 15 and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6.
- Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:445-51.
- Serrano P, Casanovas J, Ferreira I. Impacto de las distintas estrategias en prevención cardiovascular. *Cardiovasc Risk Factors*. 2000;9:250-8.
- Servicio de Prestaciones del Servicio Navarro de Salud. Ezetimibe un nuevo hipocolesterolemiante. 2005 [acceso 13 de junio de 2013]. Disponible en URL: http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_2.pdf
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

- Shahar E, Chambless L, Rosamond W, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623-631.
- Shepherd J, Cobbe S, Isles C, Ross A, Macfarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298:789-94.
- Siles M, Goldaracena M, et al. Consumo de hipolipemiantes en España 1987-2000. *Rev Esp de Salud Pública*. 2001;75:129-42.
- Siles M, Ávila L, et al. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD. Instituto Nacional de la Salud 2002:18-50.
- Siles M, Goldaracena M, et al. Consumo de hipolipemiantes en España 1987-2000. *Rev Esp Salud Pública*. 2001;75:129-42.
- Smithells W. Thalidomide and malformations in Liverpool. *Lancet* 1992;1:1270-73.
- Sociedad Española de Cardiología y la Fundación Española del Corazón. Informe de la salud cardiovascular en España en el contexto europeo. Madrid: SEC, 2008
- Sociedad Gallega de Cardiología. Recomendaciones de la Sociedad Gallega de Cardiología en el uso de estatinas. 2013 [acceso 21 de enero de 2014]. Disponible en URL: http://www.sogacar.com/web/pdf/Documento_Estatinas_SOGACAR_2013.pdf
- Solanas P. Uso de las estatinas en prevención primaria. 2005 [acceso 15 de junio de 2013]. Disponible en URL: <http://www.cedimcat.info/html/es/dir1516/esbit405.pdf>
- Speirs L. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;1:303-5.
- Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
- Strydom H, Chandler A, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council On Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
- Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 2011; 3 (Suppl E): 11-6.
- Stone N, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Update: Adjustments and Options. *Am J Cardiol* 2005; 96 (4A): 53E-59E.
- Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2011;35:124-8.
- Talbert R. Hyperlipidemia. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 3rd ed (págs. 459-89). Stamford: Appleton & Lange, 1997.
- Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, et al. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001;104:2892-7.

- Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- Tegos T, Kalodiki E, Daskalopoulou S, et al. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors: part I of III. *Angiology* 2000;51:793-808.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560.
- THE BIP STUDY GROUP. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease, the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
- The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Surgeon General. 2004 [acceso 10 de febrero de 2013]. Disponible en URL: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/smokingconsequences/index.html>
- The 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.
- Thompson P, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004;148:e2.
- Thrombull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on mayor cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
- Tirschwell D, Smith N, Heckbert S, et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patients subgroups. *Neurology* 2004;63:1868-75.
- Torralba M, Gilabert A, Peláez J, et al. Implantación de medicamentos genéricos (EFG) en españa y Cataluña: posibilidades de ahorro. *Aten Prim*. 2000;26:38-51.
- Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13:581-98.
- Tunstall-Pedoe H, Brown C, Woodward M, et al. Passive smoking by self report and serum nicotine and the prevalence of respiratory and coronary heart disease in the Scottish Heart Health Study. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49:139-43.
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on mayor cardiovascular events in individuals with or without diabetes mellitus: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1410-9.
- UK Medicines Information. New Medicines Profile N°5: (ezetimibe/simvastatin). 2009 [acceso 13 de junio de 2013]. Disponible en URL: <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/InegyNMP0705.pdf>
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.

Vallano Ferraz A, Arnau J. Estudios de utilización de medicamentos. 1999 [acceso 8 de agosto de 2013]. Disponible en URL: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/medicamentosysalud/mysv3n27277.pdf>

Vasan R, Larson M, Leip E, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-6.

Vasan R, Massaro J, Wilson P, et al. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular diseases: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;105:48-53.

Vila A, Llor C, Clanchet T, et al. Análisis del valor intrínseco y potencial de uso farmacológico de las prescripciones efectuadas en un CAP. *Aten Prim*. 1991;8:98.

Villar F, Banegas J. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Madrid: Ergon, 2003.

Virchow R. Phlogose und thromboseimgefasssystem. *Gesammelte Abhandlungen zu rrwissenschaftlichen Medicin* 1856:458-63.

Vivancos-Mora J, Gil-Nuñez A. Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:53-67.

Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.

Waters, D, Ho J, DeMicco D, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1535.

West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the WOSCOPS Study. *Circulation* 1998;97:1440-1445.

Whitaker D, Sánchez P. Diagnóstico y perspectivas del gasto farmacéutico en España. Madrid: National Economic Research Associates (NERA), 2001.

WHO. Global status report on noncommunicable diseases. World Health Organization. Geneva: WHO library Cataloguing-in-Publication Data, 2010.

Wickramatillake H, Gun R, Ryan P. Carbon monoxide exposures in Australian workplaces could precipitate myocardial ischaemia in smoking workers with coronary artery disease. *Aust N Z J Public Health*. 1998;22:389-93.

Wilmer W, Hebert L, Lewis E, et al. Remission of nephritic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of people in the captopril study. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:308-14.

Wong N, López V, L'Italien G, et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med*. 2007;167:2431-6.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.

Wood D, Kotseva K, Jennings C, et al. on behalf of the EUROACTION Study Group. EUROACTION: A European Society of Cardiology demonstration project in preventive cardiology. *Eur Heart J.* 2004;6:J3-J15.

Wood D, Kotseva K, Connolly S, et al. on behalf of the EUROACTION Study Group. Nursecoordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.

World Health Organization. Important Initiative in Rational Drug Use. Geneva: WHO, 1996.

Wu C, Mc Laughlin K, Lorenzetti D, et al. Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:2417-22.

ANEXOS

Anexo I. Consumo de subgrupos químico-terapéuticos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en número de envases y ordenados por años.

Subgrupo químico-terapéutico / Subgrupo terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	33206	38214	43665	47082	56155	50896
C10AB	1687	1818	1947	2330	2303	2368
C10AC	110	58	84	49	58	68
C10AD				8	23	23
C10AX	921	1715	2386	2450	2564	2632
C10BA						156
C10BX				581	949	789
<i>Total C10</i>	35924	41805	48082	52500	62052	56932

Anexo II. Consumo de subgrupos químico-terapéuticos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en PVPiva (€ constantes) y ordenados por años.

Subgrupo químico-terapéutico / Subgrupo terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	237144,36	172754,86	406164,33	551012,25	236757,95	212741,76
C10AB	5167,07	3835,50	8612,14	12894,84	5249,06	4879,43
C10AC	532,91	203,57	669,22	540,29	219,84	332,26
C10AD				171,93	251,45	257,90
C10AX	12194,06	16027,68	47867,28	65509,01	31105,01	37608,58
C10BA						2563,53
C10BX				9433,04	6981,64	6090,88
<i>Total C10</i>	255038,40	192821,61	463312,95	639561,37	280564,96	264474,34

Anexo III. Consumo de subgrupos químico-terapéuticos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en DHD y ordenados por años.

Subgrupo químico-terapéutico / Subgrupo terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	135,64	164,83	201,91	138,15	150,88	155,13
C10AB	3,67	3,96	4,28	5,26	5,28	5,63
C10AC	0,10	0,05	0,08	0,05	0,05	0,06
C10AD				0,03	0,10	0,09
C10AX	2,21	4,27	6,10	6,39	6,77	7,07
C10BA						0,42
C10BX				1,51	2,51	2,12
<i>Total C10</i>	141,62	173,11	212,37	151,39	165,59	170,52

Anexo IV. Consumo de subgrupos químico-terapéuticos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en CTD (€ constantes) y ordenados por años.

Subgrupo químico-terapéutico / Subgrupo terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C10AA	0,85	0,51	1,01	2,32	0,95	1,20
C10AB	0,38	0,26	0,57	0,72	0,31	0,31
C10AC	0,97	0,70	1,55	2,58	1,18	1,40
C10AD			0,00	0,51	0,23	0,27
C10AX	1,19	0,84	1,83	2,44	0,94	1,08
C10BA						0,59
C10BX				0,58	0,26	0,28
<i>Total C10</i>	3,39	2,31	4,96	9,15	3,87	5,13

Anexo V. Consumo de principios activos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en número de envases y ordenados por subgrupos químico-terapéuticos y años.

Principio activo/subgrupo químico-terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Simvastatina	12.307	15.124	18.665	21.740	24.998	21.082
Lovastatina	2.251	2.011	1.789	1.547	1.373	1.132
Pravastatina	5.107	5.505	5.835	5.795	5.489	4.931
Fluvastatina	2.995	3.973	4.008	3.710	3.565	2.983
Atorvastatina	10.546	11.601	13.368	14.095	18.270	15.638
Rosuvastatina				195	2460	4917
Pitavastatina						213
<i>C10AA</i>						
Bezafibrato	244	234	191	140	112	89
Gemfibrozilo	773	824	828	933	818	805
Fenofibrato	670	760	928	1257	1373	1474
<i>C10AB</i>						
Colestiramina	99	38	40	35	17	20
Colestipol	11	20	44	13	19	40
Colextran				1	22	8
<i>C10AC</i>						
Ácido Nicotínico + Laropiprant				8	23	23
<i>C10AD</i>						
Triglicéridos omega3	31	134	249	266	250	251
Ezetimibe	846	1547	2108	2161	2297	2357
Sulodexida	44	34	29	23	17	24
<i>C10AX</i>						
Simvastatina + ezetimibe						156
<i>C10BA</i>						
Atorvastatina + amlodipino				581	949	789
<i>C10BX</i>						

Anexo VI. Coste de principios activos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en PVPIVA (€ constantes) y ordenados por subgrupos químico-terapéuticos y años (continuación).

Principio activo/subgrupo químico-terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Simvastatina	44.735,43	25.700,16	55.292,70	69.254,05	26.080,46	24.120,31
Lovastatina	6.892,29	3.446,07	6.212,01	6.547,34	1.933,42	1.369,83
Pravastatina	43.925,50	25.938,58	50.775,15	61.752,37	22.819,37	18.982,12
Fluvastatina	24.387,18	24.138,16	53.480,09	65.033,63	2.620,84	22.392,86
Atorvastatina	117.203,97	93.531,90	240.404,38	345.108,29	140.767,82	99.316,66
Rosuvastatina				3316,57	19036,04	44608,07
Pitavastatina						1951,79
<i>C10AA</i>						
Bezafibrato	614,14	417,41	750,85	734,99	264,11	250,28
Gemfibrozilo	2.589,92	1.835,04	3.926,80	5.927,17	2.185,31	1.948,67
Fenofibrato	1.963,02	1.583,06	3.934,49	6.232,68	2.799,65	2.680,48
<i>C10AB</i>						
Colestiramina	492,62	151,45	420,80	437,03	102,08	150,00
Colestipol	40,28	52,12	248,42	97,86	64,36	159,41
Colextran				5,39	53,41	22,85
<i>C10AC</i>						
Ácido Nicotínico + Laropiprant				171,93	251,45	257,90
<i>C10AD</i>						
Triglicéridos omega3	203,21	623,10	2508,68	3573,27	1511,25	1850,48
Ezetimibe	11.789,42	15.294,48	45.155,12	61.720,56	29.522,19	35.639,23
Sulodexida	201,43	110,11	203,48	215,18	71,57	118,87
<i>C10AX</i>						
Simvastatina + ezetimibe						2563,45
<i>C10BA</i>						
Atorvastatina + amlodipino				9433,04	6981,64	6090,94
<i>C10BX</i>						

Anexo VII. Consumo de principios activos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en DHD (DDD por 1000 habitantes/día) y ordenados por subgrupos químico-terapéuticos y años.

Principio activo/subgrupo químico-terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Simvastatina	45,09	56,63	73,4	51,29	51,84	54,79
Lovastatina	4,2	3,89	3,6	2,32	1,93	1,66
Pravastatina	14,13	16,08	17,77	13,48	11,87	10,86
Fluvastatina	12,04	17,57	18,45	12,36	10,6	8,71
Atorvastatina	60,18	70,66	88,69	58	65,59	60,11
Rosuvastatina				0,7	9,05	18,32
Pitavastatina						0,68
<i>C10AA</i>						
Bezafibrato	0,43	0,42	0,35	0,26	0,21	0,17
Gemfibrozilo	0,43	0,42	0,35	0,26	0,21	0,17
Fenofibrato	1,55	1,73	2,08	2,86	3,17	3,56
<i>C10AB</i>						
Colestiramina	0,09	0,04	0,05	0,04	0,02	0,02
Colestipol	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,03
Colextran				0,001	0,02	0,01
<i>C10AC</i>						
Ácido Nicotínico + Laropiprant				0,03	0,1	0,09
<i>C10AD</i>						
Triglicéridos omega3	0,08	0,34	0,64	0,7	0,66	0,68
Ezetimibe	2,09	3,9	5,43	5,67	6,08	6,35
Sulodexida	0,04	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04
<i>C10AX</i>						
Simvastatina + ezetimibe						0,42
<i>C10BA</i>						
Atorvastatina + amlodipino				1,51	2,51	2,12
<i>C10BX</i>						

Anexo VIII. Coste de principios activos del subgrupo terapéutico C10 (Hipolipemiantes) expresado en CTD (coste tratamiento/día) (€ constantes) y ordenados por subgrupos químico-terapéuticos y años.

Principio activo/subgrupo químico-terapéutico	Año					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Simvastatina	0,09	0,04	0,07	0,13	0,05	0,04
Lovastatina	0,14	0,08	0,16	0,26	0,09	0,08
Pravastatina	0,27	0,15	0,26	0,43	0,18	0,17
Fluvastatina	0,18	0,12	0,27	0,49	0,23	0,25
Atorvastatina	0,17	0,12	0,25	0,56	0,20	0,16
Rosuvastatina				0,45	0,20	0,23
Pitavastatina						0,27
<i>C10AA</i>						
Bezafibrato	0,13	0,09	0,20	0,26	0,12	0,14
Gemfibrozilo	0,14	0,09	0,20	0,26	0,11	0,10
Fenofibrato	0,11	0,08	0,17	0,20	0,08	0,07
<i>C10AB</i>						
Colestiramina	0,48	0,35	0,80	1,04	0,49	0,58
Colestipol	0,49	0,35	0,75	1,00	0,45	0,53
Colextran				0,54	0,24	0,29
<i>C10AC</i>						
Ácido Nicotínico + Laropiprant				0,51	0,23	0,27
<i>C10AD</i>						
Triglicéridos omega3	0,23	0,17	0,36	0,48	0,22	0,26
Ezetimibe	0,50	0,35	0,77	1,02	0,46	0,54
Sulodexida	0,46	0,32	0,70	0,94	0,26	0,28
<i>C10AX</i>						
Simvastatina + ezetimibe						0,59
<i>C10BA</i>						
Atorvastatina + amlodipino				0,58	0,26	0,28
<i>C10BX</i>						