Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Eficiencia de los principales fármacos utilizados como tratamiento de la hipercolesterolemia en atención primaria

P.J. Tárraga-López[a], A. Celada-Rodríguez[b], M. Cerdán-Oliver[c], J. Solera-Albero[d], J.M. Ocaña-López[d], M.A. López-Cara[e] y J. de Miguel-Clave[f]

[a]Médico de Atención Primaria. Zona 6. Albacete. España. Profesor Honorario de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid. España.
[b]Médico de Atención Primaria. Casas Ibáñez. Albacete. España.
[c]Médico de Atención Primaria Zona 4. Albacete. España.
[d]Médico de Atención Primaria. Alcaraz. Albacete. España.
[e]Médico de Atención Primaria. Tarazona. Albacete. España.
[f]Médico de Atención Primaria. Belmonte. Cuenca. España.

Objetivo. Realizar una evaluación económica de las principales estatinas utilizadas en pacientes hipercolesterolémicos en atención primaria.

Métodos. Diseño: el análisis de coste-efectividad se ha realizado mediante un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual en atención primaria (AP), según las recomendaciones de las sociedades científicas y recogido en el documento *Control de la hipercolesterolemia en España, 2000,* en pacientes hipercolesterolémicos (colesterol total [CT] > 240 mg/dl, cLDL >160 mg/dl).

Pacientes: se incluyó a un total de 161 pacientes (49,7% varones), con una edad de 64,98 ± 10,29 años (media ± desviación estándar), un 82,1% eran hipertensos, un 37,1% diabéticos y un 17,9% fumadores.

Intervenciones: 44 pacientes tomaron simvastatina 20 mg/día, 48 pacientes atorvastatina 10 mg/día, 37 pravastatina 20 mg/día y 32 fluvastatina 40 mg/día.

Resultados. A los 6 meses alcanzaron los objetivos terapéuticos de control de cLDL (de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis [SEA]-Consenso 2000 [Ministerio de Sanidad y Consumo, SEA, Sociedad Española de Cardiología, semFYC, SEMERGEN, SEMI, AES, SE de Geriatría y Gerontología...]) un 62,5% de los pacientes tratados con atorvastatina, un 45,5% de los tratados con simvastatina, un 43,8% de los tratados con fluvastatina y un 40,5% de los tratados con pravastatina. Representando un coste-efectividad de 436,79 euros para atorvastatina, 520,41 para fluvastatina, 543,33 para simvastatina y 702,17 para pravastatina.

Conclusiones. Todas la estatinas estudiadas han demostrado su efectividad para reducir el CT y el cLDL. Sin embargo, atorvastatina y fluvastatina han demostrado ser las más eficientes, al mostrar una mejor relación coste-efectividad.

Palabras clave:
Estatinas. Atención primaria. Coste-efectividad.

EFFICIENCY OF THE MAINLY-USED DRUGS IN THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN PRIMARY CARE

Objectives. To perform an economic evaluation of the principal statins used in patients with hypercholesterolemia in the primary care setting.

Design. A cost-effectiveness analysis was carried out by means of an open, randomized, prospective, intervention study under conditions of normal practice in primary care according to the recommendations of scientific societies reflected in the document "Control of hypercholesterolemia in Spain, 2000" in hypercholesterolemia patients (total cholesterol [TC] > 240 mg/dl and low-density lipoprotein [LDL] cholesterol > 160 mg/dl).

Patients. One hundred sixty-one patients were included (49.7% males) with a mean age of 64.9 years (mean ± standard deviation). A total of 82.1% were hypertens, 37.1% had diabetes and 17.9% were smokers.

Correspondencia: Dr. P.J. Tárraga López
C/ Arcángel San Gabriel, 23, 4 B. A.
02002 Albacete. España.
Correo electrónico: pedrotar@saludalia.com

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Interventions. Patients were allocated to simvastatin 20 mg/day (44 patients), atorvastatin 10 mg/day (48 patients), pravastatin 20 mg/day (37 patients) and fluvastatin 40 mg/day (32 patients).

Main results. At 6 months, the therapeutic objectives of LDL cholesterol control according to the recommendations of the "Spanish Society of Atherosclerosis (SSA)–Consensus 2000" [Health and Consume Ministery, SSA, Spanish Society of Cardiology, semFYC, SEMERGEN, AES, Spanish Society of Geriatry and Gerontology…] were reached by 62.5% of patients treated with atorvastatin, 45.5% of those receiving simvastatin, 43.8% of patients administered fluvastatin and 40.5% of those receiving pravastatin. Cost-effectiveness was 436.79 e for atorvastatin, 520.41 e for fluvastatin, 543.33 e for simvastatin and 702.17 e for pravastatin.

Conclusions. All the statins in our study were effective in reducing reduce TC and LDL cholesterol. Nevertheless atorvastatin and fluvastatin have a better cost-effectiveness ratio.

Key words:
Statins. Primary care. Cost-effectiveness.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen una de las causas principales de mortalidad, posiblemente la más importante en los países desarrollados. En 1992, las enfermedades del corazón figuraban en segundo lugar como causa de muerte en España, tras los tumores malignos, con una tasa de mortalidad de 191,8 por 100.000 habitantes, representando el 22,6% de los fallecimientos. Según los datos disponibles en 1997, la mortalidad por esta causa ha sufrido una clara disminución en nuestro país, principalmente debido a un descenso en la morbimortalidad por causa cerebrovascular, pero no así la debida a enfermedad coronaria, que sigue presentando cifras estables de morbimortalidad. Un estudio reciente estimaba que en España, en 1993, las enfermedades cardiovasculares eran las primeras en cuanto a gasto sanitario, incluyendo la atención primaria (AP), la atención hospitalaria y la atención farmacológica[1-7].

La hipercolesterolemia es una situación prevalente, cuya principal consecuencia es el desarrollo de ECV. La prevalencia de la hipercolesterolemia, considerada como una elevación de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL) por encima de 160 mg/dl, en nuestro país oscila entre el 17 y el 32%, dependiendo del sexo, la edad y la región considerada. Existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático y el desarrollo de ECV, que se acentúa cuando supera los valores plasmáticos de 200 mg/dl.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal, gradual y continua (sin umbral para el comienzo de esta relación) entre concentración plasmática de colesterol y mortalidad por cardiopatía coronaria, con independencia de la índole sociocultural o racial de la población afectada[5-11].

Las terapias disponibles para disminuir las cifras de colesterol total y cLDL son diversas, incluyendo entre otras cambios en la dieta, ejercicio físico y tratamientos farmacológicos, cada una de ellas con distintos niveles de efectividad y eficiencia. La evidencia científica disponible hasta el momento indica que los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), conocidos como estatinas, resultan un tratamiento seguro y eficaz de la hipercolesterolemia, tanto en la prevención primaria como en la secundaria de episodios cardiovasculares. La reducción del colesterol plasmático hasta los valores recomendados (objetivos terapéuticos) por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial o el Adult Treatment Panel II (ATP II) del National Colesterol Education Program, entre otros, se acompaña de un beneficio demostrado en la reducción de episodios cardiovasculares y disminución del riesgo de muerte por esta causa. Esta reducción se ha observado en todas las situaciones de hipercolesterolemia, tanto en pacientes con enfermedad coronaria (prevención secundaria) como en los que aún no se ha desarrollado (prevención primaria), según las principales conclusiones de los ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria realizados con estatinas en la última década[11-14].

Según las recomendaciones de las sociedades científicas que se recogen en el documento *Control de la hipercolesterolemia en España, 2000*, el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia está justificado cuando el riesgo de sufrir un episodio coronario, calculado con la ecuación de Framingham, es superior al 20% en 10 años y la concentración de cLDL supera los 115 mg/dl (Second Joint Task Force of European and other Societes on Coronary Prevention [SJTF]), o la concentración de cLDL es superior a (ATP II) 130 mg/dl en prevención secundaria o a 160 o 190 mg/dl en pre-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

vención primaria con 2 o más factores de riesgo asociados, respectivamente. En estas segundas recomendaciones, el objetivo de la reducción de cLDL se sitúa en una concentración inferior a 100 mg/dl en prevención secundaria, inferior a 130 mg/dl en prevención primaria con 2 o más factores de riesgo o presencia de diabetes mellitus, o inferior a 160 mg/dl en prevención primaria con menos de dos factores de riesgo[12-18].

En España los costes de la enfermedad cardiovascular son considerables. De hecho, el tratamiento de la ECV representa entre un 10 y un 15% del gasto sanitario. La prevención o la reducción del número de episodios cardiovasculares mediante el empleo de estatinas parece razonable e implica una reducción relevante de los costes para la sociedad derivados del tratamiento de las complicaciones de la hipercolesterolemia[12]. Sin embargo, los costes del tratamiento farmacológico de las dislipemias pueden ser elevados, representando la parte correspondiente a la adquisición de fármacos el componente más elevado, si excluimos los gastos derivados de las consecuencias de la enfermedad como hospitalizaciones, tratamiento de episodios cardiovasculares y reducción de productividad. Por tanto, se hace necesario adecuar las indicaciones del tratamiento con estatinas a las situaciones que deparen un mayor beneficio para el paciente y la sociedad, a la vez que se deben seguir criterios de uso racional de medicamentos en el tratamiento de las dislipemias, empleando aquellos fármacos que ofrezcan un perfil más eficiente de acuerdo con la reducción del colesterol requerida por el paciente. En España, en la actualidad se dispone de una completa variedad de estatinas (moléculas y presentaciones) que, aunque pertenezcan al mismo grupo terapéutico y posean el mismo mecanismo de acción —inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa— reducen en un porcentaje variable las concentraciones plasmáticas de colesterol, con unos costes de adquisición del fármaco completamente diferentes[12,16-25].

La farmacoeconomía permite comparar el coste y la efectividad de las diferentes estrategias de indicación de fármacos actuales y de sus alternativas, identificando las que son más coste-efectivas y orientando la toma de decisiones respecto a la prescripción, según criterios de efectividad y eficiencia terapéuticas. En este sentido, la evaluación económica tiene una función muy importante en la determinación de prioridades, siendo dentro de la evaluación económica los análisis de coste-efectividad los más útiles en farmacoeconomía, ya que son los que relacionan el coste terapéutico con su efectividad[21-25].

El objetivo del presente estudio ha sido realizar una evaluación económica del tratamiento de las estatinas más utilizadas en el ámbito de la AP.

Material y métodos

Diseño del estudio

El análisis económico se ha realizado mediante un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual en AP según las recomendaciones de las sociedades científicas que se recogen en el documento *Control de la hipercolesterolemia en España, 2000,* con cuatro cohortes paralelas de pacientes hipercolesterolémicos con uno o más factores de riesgo cardiovascular, de 6 meses de duración. El estudio se realizó desde enero de 1999 a junio de 2000 en 5 centros de salud de Albacete y Cuenca.

Pacientes

Durante el período mencionado, se seleccionó pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que acudían a la consulta por primera vez con cifras de colesterol total (CT) ≥ 240 mg/dl, cLDL ≥ 160 mg/dl y que además presentaban uno o más factores de riesgo de ECV, sin episodios previos de ECV (prevención primaria) y que no mostraban contraindicación alguna para ser tratados con estatinas, según la correspondiente ficha técnica de los productos a estudio.

Intervenciones

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir simvastatina 20 mg/día, atorvastatina 10 mg/día, fluvastatina 40 mg/día y pravastatina 20 mg/día durante 6 meses. Se eligieron estas dosis por ser las recomendadas en toda la bibliografía médica consultada y por ser las más utilizadas en AP.

Obtención de datos y mediciones

La recogida de datos se realizó de acuerdo a lo establecido en el protocolo del estudio, mediante una hoja de recogida de datos en la que se incluía una primera visita al inicio del tratamiento, y otras dos sucesivas a los 3 y 6 meses, respectivamente. En todas las visitas se realizaba exploración física con determinación del peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cifras de presión arterial, y se solicitaba una analítica de sangre en la que se medía bioquímica sanguínea y perfil lipídico, que incluyó colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos. El cLDL se calculó con la fórmula de Friedewald, ya que los pacientes incluidos no presentaban triglicéridos superiores a 400 mg/dl. En las visitas de seguimiento se interrogó al paciente sobre la tolerancia al tratamiento en estudio. La valoración del cumplimiento de la dieta se hacía tanto a los 3 meses como a los 6, según criterio del médico tras interrogar al paciente. Todas las determinaciones analíticas se realizaron de forma centralizada en el Laboratorio Central del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. La efectividad de los tratamientos en estudio se evaluó por el criterio de lograr los objetivos terapéuticos de control recomendados en el documento *Control de la colesterolemia en España, 2000*, cLDL < 160 mg/dl en pacientes con uno o menos factores de riesgo cardiovascular o < de 130 mg/dl en pacientes con 2 o más factores de riesgo. A los 3 y 6 meses se calculó la reducción en porcentaje y en mg/dl, experimentada en todos los parámetros lipídicos.

Tras la reciente publicación de unas nuevas recomendaciones por parte del Adult Treatment Panel III (ATP III) en las que se modifica la estimación del riesgo cardiovascular y las

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1. Relación de los costes de los recursos sanitarios utilizados

Recurso	Coste unitario (euros)	Atorvastatina-10 (n = 48)	Simvastatina-20 (n = 44)	Pravastatina-20 (n = 37)	Fluvastatina-40 (n = 32)
Coste/día (PVP)[a]	–	1,05	0,98[d]	1,16	0,86
Total unidades consumidas de fármaco	–	7.924	6.832	5.936	4.956
Total visitas ambulatorias AP[b]	8,21	142	124	107	90
Total analíticas[c]	25,52	142	124	107	90

[a]Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Catálogo General de Colegios Farmacéuticos 2001 (CGCF); [b]coste de la visita de AP según tarifas del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (COMB); [c]incluye perfil lipídico; [d]precio de la presentación más barata disponible de simvastatina (genérico de simvastatina-20 EFG: 27,44 euros, presentación de 28 c); [b-c]número total de recursos consumidos en cada grupo de tratamiento en función del tamaño de la muestra (n) y la duración de la terapia.

características de intervención con respecto a las del documento *Control de la colesterolemia en España, 2000*, utilizado en el diseño de este estudio (disminuye el objetivo terapéutico a LDL < 100, en caso de enfermedad coronaria previa, diabetes mellitus tipo 2 o más de un factor de riesgo y un riesgo absoluto calculado igual o superior al 20% en 10 años), hemos visto interesante su aplicación y comparación a nuestro estudio[26].

Análisis farmacoeconómico

El análisis económico del presente estudio se ha realizado mediante un análisis de coste-efectividad (ACE) que relaciona la efectividad conseguida para cada una de las alternativas que se comparan con los costes asociados a su utilización. Para esta evaluación se han calculado, por una parte, los costes directos (médicos y no médicos) en que incurrieron los pacientes tratados con las estatinas en estudio y, por otra parte, la efectividad de los tratamientos de acuerdo con el criterio mencionado de lograr los objetivos terapéuticos. El ACE también fue realizado utilizando como medida de efectividad la reducción porcentual de cLDL al final del estudio. El análisis de efectividad se ha realizado siguiendo el criterio "por intención de tratar", incluyendo todos los pacientes reclutados en el estudio y utilizando el último valor disponible del perfil lipídico para el cálculo de la efectividad. Los costes se han obtenido de diferentes fuentes y publicaciones: los costes de adquisición de fármacos se han obtenido del *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* publicado por el Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos de 2001, obteniéndose un valor promedio de coste terapia/día para cada estatina a partir de los precios de las diferentes marcas comercializadas que contienen esos principios activos (el coste se ha calculado a precio de venta al público [PVP] de junio de 2000); el coste de la visita médica y de la analítica se ha obtenido de la base de datos Soikos actualizada al año 2000 y publicados en diferentes fuentes, y la hora de trabajo perdida se ha calculado a partir del salario mínimo interprofesional establecido por el Ministerio de Trabajo para 2000. Para el cálculo de los costes de las intervenciones se han realizado las siguientes asunciones:

– Considerar únicamente los costes directos siguientes: adquisiciones de fármaco, visitas médicas de AP, analítica general con perfil lipídico y pérdida de horas de trabajo para acudir a la consulta médica.

– Imputar a cada visita médica con su correspondiente analítica la producción de 4 h de pérdida de trabajo o el equivalente en el caso de no trabajadores y retirados, y dotarles de un coste semejante, de modo que pudiera valorarse económicamente el coste de las molestias ocasionadas por el control de la hipercolesterolemia.

– No incluir en el análisis de coste las posibles repercusiones de la cumplimentación de la dieta al no haber diferencias significativas entre las de un grupo y las del otro.

– No incluir en el análisis los costes de desplazamientos del paciente a la consulta por tener una extensa variación tanto intra como entre pacientes.

– No hubo costes directos asociados al tratamiento de los efectos secundarios de las estatinas.

– Incluir en el análisis de costes a los pacientes con pérdida de seguimiento antes de la segunda visita de seguimiento (3 meses), en razón de que cada uno de estos pacientes consume, al menos, 28 días de tratamiento (un envase), una visita médica con analítica y 4 h de trabajo perdidas.

El cálculo total de los costes de cada intervención terapéutica (tabla 1) se ha realizado a partir del cómputo total de recursos consumidos, obtenido mediante el sumatorio de:

(Días de tratamiento × coste/día unitario de cada estatina) +
+ número de visitas médicas + número de analíticas +
+ horas de trabajo perdidas

Una vez calculado el coste total de cada rama terapéutica, se ha obtenido el coste por paciente, dividiendo aquél por el total de pacientes asignados a uno u otro tratamiento.

El ACE ha incluido el cálculo de la relación coste/efectividad promedio para cada estatina con la fórmula:

coste × paciente/efectividad

A partir de la relación coste/efectividad se ha realizado un análisis incremental para conocer el coste adicional que implica pasar de una alternativa menos coste-efectiva a la más eficiente mediante:

$$\frac{\text{Coste intervención opción A} - \text{coste intervención opción B}}{\text{Efectividad opción A} - \text{efectividad opción B}}$$

Para disminuir el nivel de incertidumbre que puede generar la medida de efectividad alcanzada en este análisis, se ha repetido el ACE utilizando como medida de efectividad el porcentaje de reducción del cLDL al final del estudio. Asimismo, se ha realizado un análisis de sensibilidad, con ambas medidas de efectividad, utilizando el intervalo de confianza (IC) del 95% de aquéllas, de modo que se pudiera incrementar la robustez de las conclusiones.

Análisis estadístico

Con toda la información obtenida se generó una base de datos en el paquete informático DBASE IV, que permitió un primer

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2. Principales características demográficas y de los parámetros de perfil lipídico de los pacientes participantes en el estudio

	Grupo atorvastatina	Grupo simvastatina	Grupo fluvastatina	Grupo pravastatina
N	47	40	29	34
Edad (años)	63,47 ± 10,16	66,75 ± 8,19	62,28 ± 11,07	67,29 ± 11,48
Sexo (% varones)	46,8	42,5	62,1	51,4
IMC (kg/m^2)	29,53 ± 4,47	28,42 ± 2,67	28,40 ± 3,38	28,56 ± 3,6
Hipertensión (%)	63,8	60	78,3	84,5
PAS (mmHg)	144,11 ± 13,0	142,9 ± 15,4	148 ± 19,06	145,60 ± 17,05
PAD (mmHg)	83,19 ± 7,46	83,9 ± 8,3	84,45 ± 10,49	82,03 ± 8,83
Diabetes (%)	40,4	42,5	37,9	25,7
Tabaquismo (%)	14,9	17,5	27,6	14,3
Alcohol (%)	23,4	17,5	27,6	8,6
Colesterol total (mg/dl)	295,1 ± 36,3	279,7 ± 24,1	289,62 ± 44,6	263,51 ± 20,73
cLDL (mg/dl)	201,0 ± 38,8	192,4 ± 33,3	182,62 ± 32,78	175,8 ± 28,55
cHDL (mg/dl)	56,7 ± 15,7	56,4 ± 15	61,21 ± 21,14	47,37 ± 10,21
Triglicéridos	183,68 ± 88,27	154,5 ± 86,57	179,83 ± 67,05	155,91 ± 59,47

Tabla 3. Porcentaje de reducción a los 3 meses del estudio de los parámetros del perfil lipídico

Parámetro	Atorvastatina	Simvastatina	Fluvastatina	Pravastatina
Colesterol total	–21,5 ± 13,2%	–16,4 ± 14,2%	–11,58 ± 12,76%	–14,02 ± 11,41%
cLDL	–25,7 ± 18,1%	–19,8 ± 25,5%	–11,53 ± 18,01%	–11,48 ± 14,96%
cHDL	1,3 ± 24,9%	4,1 ± 30,1%	–3,11 ± 22,34%	7,84 ± 18,30%
Triglicéridos	–14,6 ± 38,1%	–0,5 ± 35,6%	–4,57 ± 37,54%	–8,90 ± 20,35%

Todos los valores lipidicos, excepto cHDL, descienden significativamente en comparación con los valores basales, siendo el descenso significativamente mayor en atorvastatina.

Tabla 4. Porcentaje de reducción a los 6 meses del estudio de los parámetros del perfil lipídico

Parámetro	Atorvastatina	Simvastatina	Fluvastatina	Pravastatina
Colesterol total	–23,8 ± 13,9%	–22,8 ± 10,8%	–18,74 ± 11%	–18,09 ± 9,2%
cLDL	–29,6 ± 18,6%	–26,1 ± 18,3%	–18,02 ± 13,72%	–16,48 ± 22,76%
cHDL	2,4 ± 28,8%	–0,6 ± 30,0%	–5,9 ± 24,80%	10,54 ± 18,79%
Triglicéridos	–13,0 ± 36,9%	–15,4 ± 27,8%	–14,87 ± 33,67%	–10,70 ± 21,42%

Todos los valores lipídicos, excepto cHDL descienden significativamente en comparación con los valores basales.

análisis y depuración de los datos hasta obtener un fichero limpio. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 8 en un PC Toshiba Tecra 500. El análisis incluyó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, dispersión, distribución de frecuencias y proporciones y ajustes a Gauss mediante el test Kolmogorov-Smirnov. El análisis de homogeneidad basal entre las intervenciones se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no normales, la t de Student para grupos independientes normales y la prueba de Fisher o χ^2 para variables cualitativas dicotómicas. El análisis de significación se realizó mediante un modelo múltiple de la variancia para datos pareados con covariables (centro, sexo y colesterol total en la comparación de esta variable) y utilizando el valor con F de significación por Hotelling y el valor lambda de Wilks. En las variables con F significativo se realizaron comparaciones mediante el test Dunnet entre el valor basal y las mediciones de seguimiento, y la prueba de Bonferroni o la de Wald-Wolfowitz para las comparaciones puntuales entre grupos. La efectividad medida como porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos se ha comparado mediante la prueba χ^2 corregida. En todas las pruebas se ha aceptado como significativa una $p < 0,005$.

Resultados

Durante el período de referencia, se seleccionó a un total de 161 pacientes que cumplían con los criterios de selección, con las siguientes características basales: 49,7% varones y 50,3% mujeres; edad 66,75 ± 8,19 años (media ± desviación estándar), e IMC de 28,42 ± 2,67 kg/m^2. En la tabla 2 se muestran las características basales de los pacientes separados según asignación a cada grupo de tratamiento. Todos los grupos eran homogéneos en todas las variables excepto en el CT de los grupos con atorvastatina y fluvastatina, en los que las cifras eran significativamen-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 5. Coste, efectividad y relación coste-efectividad

	Atorvastatina-10 (n = 48)	Fluvastatina-40 (n = 32)	Simvastatina-20 (n = 44)	Pravastatina-20 (n = 37)
Coste/paciente	272,99	227,94	247,22	284,38
Efectividad según objetivos SEA-Consenso 2000[a]	62,5%	43,8%	45,5%	40,5%
Relación coste/efectividad	436,79	520,41	543,33	702,17

Todos los costes se expresan en euros de 2001.
[a]Expresado como porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de control del cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la SEA-Consenso 2000 (Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Cardiología, semFYC, SEMERGEN, SEMI, AES, SE de Geriatría y Gerontología, etc.).

Tabla 6. Coste, efectividad y relación coste-efectividad según ATP III

	Atorvastatina-10 (n = 48)	Fluvastatina-40 (n = 32)	Simvastatina-20 (n = 44)	Pravastatina-20 (n = 37)
Coste/paciente	272,99	227,94	247,22	284,38
Efectividad según objetivos ATP III	58,7%	40,1%	41,5%	38,5%
Relación coste-efectividad	466,22	568,51	595,69	702,17

Todos los costes se expresan en euros de 2001.
[a]Expresado como porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de control del cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la ATP III[26].

te más elevadas que en los otros dos. De los 161 pacientes seleccionados, 10 abandonaron el tratamiento antes de su finalización sin causa justificada: uno del grupo de atorvastatina, 4 del de simvastatina, 2 del de fluvastatina y 3 del de pravastatina. No se produjeron abandonos por efectos adversos. El cumplimiento de la dieta fue del 56% a los 3 meses y del 51,2% a los 6 meses. Todos los tratamientos redujeron de forma significativa los valores de CT, cLDL y triglicéridos a los 6 meses ($p < 0,001$), sin que se observara una modificación estadísticamente significativa de las cifras de cHDL, que se mantuvieron estables a lo largo del estudio. Atorvastatina 10 mg redujo las concentraciones de CT, cLDL y triglicéridos de forma significativamente más rápida (3 meses) que las otras, aunque en la reducción final atorvastatina y simvastatina presentaron cifras similares y superiores a pravastatina y fluvastatina (tablas 3 y 4). Estas disminuciones permitieron que un 62,5% de los pacientes tratados con atorvastatina, un 43,8% de los tratados con fluvastatina, un 45,5% de los tratados con simvastatina y un 40,5% de los tratados con pravastatina alcanzaran los objetivos terapéuticos de la SEA-Consenso 2000 a los 6 meses de tratamiento, sin detectarse diferencias significativas entre los grupos. Finalmente, atorvastatina redujo las concentraciones de triglicéridos de forma significativamente superior a los otros tres tratamientos (tabla 4).

En la tabla 5 se muestran los costes totales de cada intervención y los costes por paciente. El porcentaje del coste correspondiente a la adquisición de los fármacos representó las dos terceras partes de los costes totales y fueron semejantes en ambos grupos. Las ramas de atorvastatina y pravastatina fueron superiores a las otras dos, pero al calcular la relación coste-efectividad, atorvastatina 10 mg alcanzó los objetivos terapéuticos de la SEA-Consenso 2000 con 436,8 euros por paciente y resultó más coste-efectiva que las otras (tabla 5).

Al aplicar los objetivos terapéuticos de control de cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la ATP III[26], disminuyeron los porcentajes de pacientes que alcanzan los objetivos y por tanto aumentó la relación coste-efectividad (tabla 6).

El análisis coste-efectividad realizado con el porcentaje de reducción de cLDL al final del tratamiento arrojó unos resultados concordantes con los anteriores, siendo las opciones de simvastatina y atorvastatina las que presentan mejor relación coste-efectividad (10,71 y 11,51 euros por unidad porcentual de cLDL respectivamente), mientras que fluvastatina (12,64 euros) y pravastatina (17,26 euros) tuvieron peor relación. También se realizó un análisis incremental entre las 4 estatinas (tabla 7).

Se ha realizado un análisis de sensibilidad para minimizar el nivel de incertidumbre que puede suponer la variabilidad de respuesta tanto del porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos como el de reducción de cLDL. Este análisis se ha realizado incluyendo como medida de la efectividad los límites superior e inferior del IC del 95% de ambos métodos usados para medir la efectividad de los tratamientos hipolipemiantes en estudio, y los resulta-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 7. Relación coste-efectividad de atorvastatina respecto a las otras estatinas y análisis incremental de emplear el régimen más efectivo (atorvastatina) respecto a cada uno de los otros tratamientos

	Atorvastatina-10 (n = 48)	Fluvastatina-40 (n = 32)	Simvastatina-20 (n = 44)	Pravastatina-20 (n = 37)
Coste total de la terapia	13.103,73	7.294,02	10.977,47	10.522,07
Coste adquisición del tratamiento (% sobre el total)	63	58	62	66
Coste/paciente	272,99	227,94	247,22	284,38
Efectividad según objetivos SEA-Consenso 2000[a]	62,5%	43,8%	45,5%	40,5%
Relación coste-efectividad	436,79	520,41	543,33	702,17
Análisis incremental[b] (de la estatina de la columna sobre atorvastatina)	–	240,94	151,64	–51,75
Efectividad (%) de reducción de cLDL	23,7%	18,0%	23,1%	16,5%
Relación coste-efectividad[c]	11,51	12,64	10,71	17,26
Análisis incremental[b] (de la estatina de la columna sobre atorvastatina)	–	7,92	41,05	–1,57

Todos los costes se expresan en euros de 2001.
[a]Expresado como porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de control del cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la SEA-Consenso 2000 (Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Cardiología, semFYC, SEMERGEN, SEMI, AES, SE de Geriatría y Gerontología, etc.); [b]representa el coste adicional por paciente, o por unidad porcentual, que supone pasar de la opción menos coste-efectiva a la más eficiente para alcanzar el mismo nivel de efectividad; [c]expresado como euros por unidad porcentual de cLDL reducido.

dos encontrados fueron totalmente concordantes con el análisis previo sobre los valores promedio: independientemente de que la efectividad adopte el valor superior e inferior del intervalo, atorvastatina 10 mg continuó siendo la más eficiente como tratamiento hipolipemiante.

Discusión

La mortalidad por ECV ha empezado a disminuir en los países desarrollados debido, fundamentalmente, a la reducción de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares. Esto podría explicarse por el mejor control y tratamiento de los factores conocidos como de riesgo cardiovascular, las medidas dietéticas y por el tratamiento activo con fármacos para tratar la hipercolesterolemia; el grupo más prescrito, a pesar de su coste inicial, son las estatinas[1-9,27]. Estos fármacos tienen una excepcional baja incidencia de reacciones adversas, son cómodos de utilizar dada su posología simple (una administración al día) y han demostrado reducir las complicaciones cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria[18,19,24,26].

Si tenemos en cuenta que el porcentaje de pacientes con concentraciones de colesterol elevadas que existe en nuestro país es alto, podemos pensar que el coste para la sociedad de tratar a todos estos sujetos podría llegar a ser enorme y, por tanto, se hace indispensable una selección racional de los recursos sanitarios a utilizar a la hora de iniciar un tratamiento reductor del colesterol con estatinas. Dado este criterio de eficiencia, parece razonable pensar que la pauta a seguir en el momento de elegir una estatina para tratar la hipercolesterolemia debe basarse, por un lado, en el objetivo terapéutico de control que necesite cada paciente según sus valores iniciales de cLDL y los factores de riesgo presentes en el momento del diagnóstico y, por otro, en la disponibilidad de una variedad de estatinas con diferentes potencias reductoras de cLDL y distintos costes de adquisición. En los últimos años ha surgido en el mercado farmacéutico un arsenal de estatinas que reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol con efectividad variable. Por otra parte, la AP en España se encuentra en un período de cambios, incorporándose a estas funciones tanto de prevención y promoción de salud como de diagnóstico y tratamiento precoces. Pero todas estas actividades consumen recursos y éstos son cada vez mas limitados; por tanto, el concepto que tiende a dominar es el de eficiencia, entendiéndose como tal la capacidad para lograr unos resultados en relación con los recursos consumidos, es decir, obtener los mayores resultados al coste más razonable posible[12,14,27,27-30].

Los estudios farmacoeconómicos existentes demuestran que la prevención secundaria de la hipercolesterolemia es más coste-efectiva que la prevención primaria; sin embargo, cada vez más se acepta que esta prevención, sobre todo en aquellos pacientes con riesgo elevado de presentar un episodio coronario, está plenamente justificada que se realice con tratamiento farmacológico, y tiene un coste equiparable a otras intervenciones sanitarias[31-43].

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

El espíritu más agresivo del ATP III en cuanto al control de los factores de riesgo cardiovascular lógicamente aumenta los costes por paciente del tratamiento farmacológico (más de 30 euros por paciente), que debería compensarse con una disminución de los episodios cardiovasculares y la mortalidad por esta causa[26].

Llegado este momento, se plantea la pregunta, ¿merece la pena disminuir más los factores de riesgo aumentando los costes farmacológicos?

La atención a las enfermedades cardiovasculares fue responsable en 1993 del 15% de los costes sanitarios totales; además estas enfermedades dan cuenta del 14% de la productividad perdida por mortalidad prematura en nuestro país. En cuanto al consumo de medicamentos los hipolipemiantes han representado un sustancial crecimiento del gasto farmacéutico (27 millones de euros de 1987 a 427 millones en el 2000)[42].

No obstante, si con los objetivos más severos marcados para reducir los factores de riesgo cardiovascular, en estas nuevas recomendaciones se consiguiesen reducir los más de 5 millones de estancias hospitalarias o disminuir los más de 132.000 muertos que causan estas enfermedades, la balanza se equilibraría notablemente a favor de la disminución del gasto sanitario[42].

Aunque nuestro estudio presenta ciertas limitaciones (corta duración, muestra pequeña), refleja bastante bien la conducta hipolipemiante más extendida en el ámbito de la AP y, por tanto, lo que ocurre en la "vida real" del médico de AP, que es muy distante de lo que se puede observar en los ensayos clínicos. Los resultados observados coinciden con otras publicaciones que han demostrado que las 4 estatinas cumplen el objetivo primario de cualquier fármaco hipolipemiante, que es disminuir las cifras totales de los principales parámetros lipídicos. Así, podemos observar cómo la atorvastatina tiene un efecto más potente y rápido, siendo mayor la disminución de CT, cLDL y triglicéridos a los 3 meses, para asemejarse a los 6 meses con las otras estatinas, momento en el que no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Una vez conocido que una dosis de 10 mg de atorvastatina es semejante a 20 de simvastatina, 20 de pravastatina y 40 de fluvastatina como tratamiento hipolipemiante, nos interesaba conocer la relación coste-efectividad de los 4 fármacos para determinar cuál tenía mejor relación coste-efectividad.

En nuestro estudio podemos afirmar que la atorvastatina 10 mg (con una relación coste-efectividad de 436,8 euros por paciente que alcanza los objetivos terapéuticos) es más eficiente que fluvastatina (con una relación de 520,41 euros), simvastatina (con una relación de 543,33 euros) y pravastatina (con una relación de 702,17 euros).

¿Qué fármacos debemos utilizar para el tratamiento de la hipercolesterolemia, los más baratos o los más eficaces? Nuestra respuesta sería ni unos ni otros: ¡los más eficientes!

Coincidiendo con Gómez Gerique[12], opinamos que los resultados encontrados en este estudio deberían traducirse en la clínica diaria en la selección de la molécula y presentación más coste-efectiva, según la necesidad de cada paciente de reducción de cLDL proyectada para alcanzar objetivos terapéuticos y la potencia reductora de este parámetro que presenta cada molécula. De nada sirve utilizar la estatina con menos coste de adquisición si no permite alcanzar el descenso de cLDL requerido por la situación particular de cada paciente. Nuestra recomendación, por tanto, se basa en la individualización de la terapia reductora de colesterol de acuerdo con la estrategia de tratar para conseguir objetivos terapéuticos y de la manera que, desde un punto de vista farmacoeconómico, sea la más eficiente posible[43-45].

Bibliografía

1. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World Health Stat Q 1938;41:155-78.
2. García Gil C, Cortés M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados, 1970-1980. Med Clin (Barc) 1989;93:790-8.
3. World Health Organization. World Health Statistics Annual 1990. Ginebra: WHO, 1991.
4. Olalla MT, Almazán J, Sierra MJ, Medrano MJ. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón. Bol Epidemiol Semanal 1996;4:213-9.
5. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rodríguez Pérez P, Martín-Moreno JM, Villar F. Recent coronary heart disease mortality trends in Spain. Int J Epidemiol 1990:19:761-2.
6. Banegas JR, Rodríguez F, Villar F, Del Rey J. Perspectiva epidemiológica del riesgo en España. Iberoamerican J Epidemiol 1996;1:40-5.
7. Villar E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas. Med Clin (Barc) 1998;110:321-7.
8. Kannel WB. Factores de riesgo en la enfermedad coronaria. Experiencia del seguimiento durante tres décadas del estudio Framingham. Arteriosclerosis 1989:1:77-86.
9. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970;41:186-98.
10. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga para Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis 2000;12:125-52.
11. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994;89:1329-445.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

12. Gómez Jerique JA. Evaluación farmacoeconómica de la reducción de cholesterol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en la hipercolesterolemia. Clin Invest Arteriosclerosis 2001;13:241-53.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after cardiac infarctions in patiens with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
15. Grundy SM. Statin trials on goals of cholesterol lowering therapy. Circulation 1998;97:1436-9.
16. Plaza I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casanovas Lengua F, et al. Control de la Colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2000;53:815-37.
17. Pinto Sala X. Factores que condicionan la efectividad y las indicaciones de las estatinas en prevención cardiovascular. Aten Primaria 1999;23:228-34.
18. Johannenson M, Jonsson B, Kjekshus J, et al. Simvastatin cost-effective in secondary prevention. Scrip Mag 1995;2013:30.
19. Schwartz JS, Boccuzzi SJ, Murray JF, et al. Cost effectiveness of LDL-c reduction in Medicare managed care cHDL patients: implication from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (AS) [abstracs n.° 767-2]. J Am Coll Cardiol 1997:29(Suppl):226.
20. Reckless JPD. Cost implications of lipid lowering treatments. Pharmacoeconomics 1994:6:310-23.
21. Goldmar L, Garber AM, Grover SA, Hlatky MA. Cost effectiveness of assessment and management of risk factors. J Am Coll Cardiol 1996;27:964-1047.
22. Working Group on Acute Purchasing. Statin therapy/HMG CoA reductase inhibitor treatment in the prevention of coronary heart disease. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research University of Sheffield, 1996.
23. Banegas JR, Villar F, Martín-Moreno JM, Rodíguez Artalejo F, González J. Relevancia de la mortalidad por enfermedades circulatorias en España. Rev Clin Esp 1992:190:321-7.
24. Ashraf T, Hay JW, Pitt B, et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease [comments]. Am J Cardiol 1996;78:409-14.
25. Johanneson M, Jonsson B. Kjekshus J, et al. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group [comments]. N Engl J Med 1997:336:332-6.
26. Nacional Institute of Health.Third Report of the Nacional Colesterol Education Program (NCEP). Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Edición española. Barcelona, 2001.
27. Szucs D. Utilización de recursos en el tratamiento de las dislipemias. Pharmacoeconomics 1998;14(Suppl 3):11-8.
28. Mc Kenney JM. Coste del tratamiento de la dislipemia con la utilización de las directrices del National Cholesterol Education Program (NCEP). Pharmacoecenomics 1998;14(Suppl 3):19-30.
29. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. Rev San Hig Pub 1993;67:419-55.
30. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, por los investigadores del estudo CURVES. Estudio comparativo de la relación dosis-eficacia de atorvastatina frente a simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina en pacientes con hipercolesterolemia (estudio CURves). Am J Cardiol 1998;81:582-7.
31. Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos. Madrid: Luzán 5, 1994.
32. Sacristán JA, Soto J, Galende S. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. Med Clin (Barc) 1994;103:143-9.
33. Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada al campo de los medicamentos. Características y metodología. En: Sacristán J, Badía X, Rovira J, editores. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores Médicos, 1995; p. 31-47.
34. Drumond MF, Stoddent GL, Torrance GN. Análisis de coste. Método para la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Madrid: Díaz de Santos, 1993; p. 61-90.
35 Martens L, Ruthen F, Erkelens D, Ascoop C. Clinical benefits and cost-effectiveness of lowering serum cholesterol leveIs: the case of simvastatin and cholestyramine in the Netherlands. Am J Cardiol 1990; 65:27F-32E.
36. Black D, Davidson M, Noren M, Bakker-Arkema R, et al. Cost effectiveness of treatment to National Cholesterol Education Panel (NCEP) targets with HMG-CoA reductase inhibitors. Pharmacoeconomics 1997;12:278-35.
37. Nash D. Alcanzar los objetivos del "National Cholesterol Education Program" (NCEP) sobre el colesterol en la práctica clínica: comparación de lovastatina y fluvastatina en la prevención primaria. Am J Cardiol 1996;78(Suppl 6A):26-31. Edición española.
38. Downs J, Clearfield M, Weis S, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. J Am Med Assoc 1998;279:1615-22.
39. Hilleman D, Heineman S, Foral P. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study Pharmacotherapy 2000;20:819-22.
40. Hilleman D, Phillips J, Mohiuddin S, Ryschon K, Pedersen O. A population based treat-to-target pharmacoeconomic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia. Clin Ther 1999;21:536-62.
41. Cox E, Griffis D. Critical evaluation of a cost-effectiveness analysis of four HMG-CoA reductase inhibitors. Formulary 1999;34:1041-7.
42. XVI Congreso Nacional Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella. Mayo, 2003
43. Cobos A, Jovell A, García-Altés A, García-Closas R, Serra L. Which statin is most efficient for the treatment of hypercholesterolemia? A cost-effectiveness analysis. Clin Ther 1999;21:1924-36.
44. Huse D, Russell M, Miller J, et al. Cost-effectiveness of statins. Am J Cardiol 1998;52:1357-63.
45. Badia X, Russo P, Attanasio E. A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the surrogate marker cost-efficacy (SmaC) Study. Clin Ther 1999;21:1788-96.