

ANÁLISIS DE DECISIÓN CLÍNICA APLICADO A LA SELECCIÓN DE UN INHIBIDOR DE HIDROXIMETIL GLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA PARA SU INCLUSIÓN EN LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DE UN HOSPITAL GENERAL

Arias Muñoz, M.^a J., *Especialista en Farmacia Hospitalaria*; Márquez Ferrando, M., *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; Ruiz Martín de Villodres, C., *Residente II de Farmacia Hospitalaria*; Damas Fernández Fígares, M., *Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria*.

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Palabras clave:

Estatinas. Análisis de decisión. Selección de medicamentos. Atorvastatina. Cerivastatina. Fluvastatina. Lovastatina. Pravastatina. Simvastatina.

Resumen:

Con el fin de racionalizar su utilización intrahospitalaria se ha seleccionado a través de un análisis de decisión un inhibidor HMG-CoA reductasa en función de sus nuevas indicaciones para su inclusión dentro de la guía farmacoterapéutica de nuestro hospital. Para ello se realizó una revisión bibliográfica a fin de establecer los **criterios de selección** utilizados, a los que se les asignó un **valor de utilidad** que indica la importancia relativa de cada criterio con relación a los otros mediante una encuesta entre facultativos especialistas de área del hospital y un **valor de probabilidad** de cada estatina en función del grado de cumplimiento de los distintos criterios seleccionados. Por último, se realizó un **análisis de sensibilidad** que permite analizar en qué medida se afectan los resultados cuando variamos, dentro de unos márgenes, las variables que se presentan con grados de incertidumbre.

Como resultado de nuestro estudio obtenemos una mejor valoración de simvastatina (68,44), seguida de pravastatina (64,05), atorvastatina (60,45), lovastatina (56,33), fluvastatina (54,31) y

cerivastatina (52,68). En el análisis de sensibilidad, cuando modificamos los valores de probabilidad asignados para la máxima eficacia terapéutica de cada estatina en los cuatro criterios establecidos (descenso de c-total, descenso de c-LDL, aumento de c-HDL y descenso de TG), este resultado se mantiene, ya que estas variaciones no eran lo suficientemente importantes como para originar un cambio dentro de los intervalos previamente establecidos, aunque se observa una diferencia mínima entre la simvastatina y la pravastatina cuando el análisis de sensibilidad se realiza sobre el descenso de c-LDL, y siendo en todos los casos estos fármacos los que obtienen máxima puntuación, claramente diferenciados del resto.

ANALYSIS OF CLINICAL DECISIONS USED TO SELECT AN INHIBITOR OF HYDROXYMETHYL GLUTAMYL COENZYME A REDUCTASE FOR THE DRUG THERAPY GUIDE OF A GENERAL HOSPITAL

Key words:

Statins. Decision analysis. Selection of medications. Atorvastatin. Cerivastatin. Fluvastatin. Lovastatin. Pravastatin. Simvastatin.

Summary:

In order to rationalize hospital use, decision-making analysis was used to select an HMG-CoA reductase inhibitor to be included in the drug therapy guide of our hospital. A bibliographic review was made to **establish selection** criteria. A **utility value** indicating the relative importance of each cri-

Correspondencia: M.^a Jesús Arias Muñoz. Emperatriz Eugenia, 7, esc. A, 3.º B. 18002 Granada.

Fecha de recepción: 11-6-99

terion in relation to the others was assigned on the basis of the results of a survey of hospital specialists. Finally, each statin was assigned a **probability value** depending on its degree of compliance with selection criteria.

Finally, a **sensitivity analysis** was made to determine how the results were affected by modifying the variables that presented some degree of uncertainty within given margins.

The best assessment was obtained for simvastatin (68.44), followed by pravastatin (64.05), atorvastatin (60.45), lovastatin (56.33), fluvastatin (54.31) and cerivastatin (52.68). In the sensitivity analysis, after modifying the probability values for maximum therapeutic effectiveness of each statin for the four criteria established (decrease in total cholesterol, decrease in LDLc, increase in HDLc, and decrease in triglycerides), the results were unchanged because these variations were too small to originate modifications within established intervals. However, a minimal difference was observed between simvastatin and pravastatin in sensitivity analysis of decreased LDLc. In every case, these drugs obtained clearly better scores than the others.

Farm Hosp 2000;24(1):20-26

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (también conocidos como estatinas) son los fármacos hipolipemiantes más eficaces en reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL (c-LDL) y colesterol total (c-total), reduciendo también los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y aumentando los de colesterol HDL (c-HDL).

En la actualidad existen comercializados en nuestro país seis inhibidores de HMG-CoA reductasa (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina) con similar eficacia y perfil farmacoterapéutico, siendo algunas de reciente comercialización. La principal diferencia de estos fármacos radica en su potencia hipolipemiente relativa, no habiéndose observado diferencias a dosis equipotentes ni tampoco en su perfil de efectos adversos (1).

Entre los beneficios clínicos de las estatinas destacan la reducción de la mortalidad relacionada con la enfermedad cardíaca coronaria tanto en prevención primaria (pacientes sin enfermedad coronaria) como en prevención secundaria (pacientes con enfermedad coronaria o arterioesclerótica), retraso en la progresión de la enfermedad coronaria y disminución de los lípidos plasmáticos en pacientes con niveles elevados (2, 3).

La Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital planteó la necesidad de actualizar la selección una o dos estatinas en función de sus nuevas indicaciones para su inclusión dentro de la guía farmacoterapéu-

tica con el fin de racionalizar su utilización intrahospitalaria. La selección de medicamentos hecha de forma sistemática, siguiendo un método, minimiza la subjetividad y permite tomar decisiones de máxima eficiencia (4), por lo que el servicio de farmacia consideró la realización de un análisis de decisión como método eficaz para dicha selección.

El análisis de decisión se define como una aproximación sistemática *explícita, cuantitativa y prescriptiva* a la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre que ha sido aplicado con éxito para evaluar fármacos similares de cara a una eventual incorporación a un hospital para elegir entre dos opciones diferentes de tratamiento, e incluso para tratar o no una patología, en la evaluación de programas sanitarios y en evaluaciones farmacoeconómicas (5).

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica para establecer los **criterios de selección** utilizados en base a la efectividad del tratamiento hipolipemiente y de prevención cardiovascular, efecto en pacientes diabéticos, interacciones farmacológicas, efectos adversos, posología, presentaciones comerciales y coste del tratamiento/día.

A cada uno de estos criterios se les asignó un **valor de utilidad (VU)** que indica la importancia relativa de cada criterio con relación a los otros (6), para ello se realizó una encuesta entre un grupo de 24 facultativos especialistas de área del hospital directamente implicados en la prescripción y dispensación de estos fármacos, entre ellos 13 de medicina interna (54,1%), tres de la unidad de cuidados intensivos (12,5%), dos de endocrinología (8,3%), tres de cardiología (12,5%) y tres de farmacia (12,5%).

Cada criterio debía ser valorado con una puntuación del 0 al 10 en función de la importancia relativa que cada facultativo les asignaba. Se calculó la media de la puntuación de cada criterio con un intervalo de confianza del 95% y el porcentaje respecto a la puntuación total que se corresponde con el VU de cada uno (tabla 1).

Posteriormente se determina el **valor de probabilidad (VP)** de cada estatina en función del grado de cumplimiento de los distintos criterios seleccionados. Para ello y basándonos en otros análisis de decisión (6-9) hemos asignado una clave numérica con la que se puntuará del 1 al 100 los fármacos del estudio, esta clave tiene cuatro grados (1, 0,66, 0,33, 0) para la mayoría de los criterios seleccionados, con la salvedad de las interacciones y la experiencia en diabéticos en las que se utilizaron tres categorías (1, 0,5, 0) (tabla 2).

La efectividad del tratamiento (descenso del colesterol total, descenso del colesterol LDL, aumento del colesterol HDL y descenso de triglicéridos) se valoró en función del porcentaje de cambio conseguido a las dosis usuales; del mismo modo se valoró la prevención coronaria, tanto primaria como secundaria, con valor máximo para aquellas estatinas con indicación aproba-

Tabla 1. Valor de utilidad adjudicado a cada criterio mediante la encuesta

Criterios	Media	IC 95%	Valor utilidad (VU)
Descenso c-total	8,05	7,24-8,86	5,76
Descenso c-LDL	8,55	7,45-9,65	6,12
Aumento c-HDL	7,45	6,07-8,83	5,33
Descenso TG	6,05	4,89-7,21	4,33
Prevención primaria	7,30	5,80-8,80	5,22
Prevención secundaria ..	8,15	7,45-8,85	5,83
Diabetes	7,45	6,34-8,56	5,33
I. ciclosporina	5,50	4,03-6,97	3,94
I. ácido clofíbrico	4,80	3,52-6,08	3,43
I. cumarínicos	6,55	5,08-8,02	4,69
I. resinas	5,35	3,84-6,86	3,83
I. digoxina	7,05	5,61-8,49	5,04
I. alimentos	6,15	4,44-7,86	4,40
Miopatía	6,05	4,55-7,55	4,33
Cataratas	4,80	3,32-6,28	3,43
Elevación enzimas	6,70	5,44-7,96	4,79
Insuficiencia renal	6,70	5,12-8,28	4,79
Alteraciones digestivas ..	6,40	5,16-7,64	4,58
Posología	7,25	5,74-8,76	5,19
Presentación comercial ..	6,75	5,18-8,32	4,83
Coste del tratamiento	6,70	5,13-8,27	4,75

da para dicho uso, valorándose el resto en función de la existencia o no de ensayos clínicos u otros estudios de prevención coronaria. El efecto en diabéticos se valoró en función de la experiencia clínica o número de estudios realizados con estos pacientes. Para la valoración de las interacciones con otros fármacos tales como los cumarínicos, resinas de intercambio iónico, ácido clofíbrico, ciclosporina, digoxina o alimentos se puntuó en función de que fueran significativas, moderadas o no significativas. Los efectos adversos se clasificaron en excepcionales (<<1%), raros (<1%), ocasionales (1-9%) y frecuentes (10-25%). Dado que la selección se realiza con vistas a su utilización intrahospitalaria, consideramos el máximo valor para la presentación comercial en envase clínico y dosis unitaria, puntuando en menor escala según se presentara sólo en dosis unitaria, envase clínico o envase normal y sin dosis unitaria. En cuanto al coste tratamiento/día, utilizamos para su cálculo dosis equipotentes considerando como tales aquellas que provocan una disminución entre el 20-40% del colesterol LDL (1) y el precio de venta del laboratorio (PVL) de la presentación comercial más económica del mercado según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (tabla 3).

Para la asignación del VP a cada uno de los inhibidores de HMG-CoA reductasa se realizaron búsquedas bibliográficas de los últimos años en bases de datos tales como MedLine, The Cochrane Library y Micromedex; asimismo se utilizó información suministrada por el CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Infor-

Tabla 2. Valores de probabilidad de cada criterio

Criterios	Clave	Valor
Eficacia terapéutica		
— Descenso c-total:		
• > 35%	+++	1
• 25-35%	++	0,66
• 15-25%	+	0,33
• < 15%	0	0
— Descenso c-LDL:		
• > 35%	+++	1
• 30-35%	++	0,66
• 25-30%	+	0,33
• < 25%	0	0
— Aumento c-HDL:		
• > 15%	+++	1
• 10-15%	++	0,66
• 5-10%	+	0,33
• < 5%	0	0
— Descenso TG:		
• > 35%	+++	1
• 30-35%	++	0,66
• 25-30%	+	0,33
• < 25%	0	0
Prevención coronaria		
— Primaria.	Indicación aprobada.	1
— Secundaria.	Ensayos clínicos.	0,66
	Otros estudios.	0,33
	Otros.	0
Efecto en diabéticos		
	Con experiencia.	1
	Poca experiencia.	0,5
	Sin experiencia.	0
Interacciones		
— Ciclosporina.	Significativas.	0
— Ác. clofíbrico.	Moderadas.	0,5
— Cumarínicos.	No significativas.	1
— Resinas.		
— Digoxina.		
— Alimentos.		
Efectos adversos		
— Miopatía.	Excepcionales (<<1%).	1
— Cataratas.	Raras (<1%).	0,66
— Elevación enzimas.	Ocasionales (1-9%).	0,33
— Insuficiencia renal.	Frecuentes (10-25%).	0
— Alt. digestivas.		
Posología		
	Cada 24 h.	1
	Cada 12 h.	0,66
	Cada 8 h.	0,33
	Cada 6 h.	0
Presentación comercial		
	Dosis unitaria y EC.	1
	Dosis unitaria.	0,66
	EC.	0,33
	Normal.	0
Coste del tratamiento		
	< 100 pesetas.	1
	100-150 pesetas.	0,66
	150-200 pesetas.	0,33
	> 200 pesetas.	0

Tabla 3. Coste tratamiento/día considerando dosis equipotentes

	Dosis (mg)	Descenso c-LDL (%)	Coste/tratamiento (pesetas)
Atorvastatina	10	35-40	198
Cerivastatina	0,2	30	198
Fluvastatina	40	25-30	155
Lovastatina	20	25-30	104
Pravastatina	20	25-30	211
Simvastatina	10	25-30	102

mación de Medicamentos), tales como los boletines terapéuticos y las fichas de novedad terapéutica, el Catálogo de Especialidades del Colegio de Farmacéuticos y la ficha técnica de cada una de ellas (10-39).

Tal y como se recoge en la tabla 4, la valoración final de cada estatina se corresponde con la suma del VU*VP para cada criterio. Obtenemos de este modo un dato objetivo y cuantificable de la diferencia de los distintos fármacos estudiados en función de criterios de selección previamente valorados por un grupo de expertos de nuestro hospital.

Por último, y para completar el análisis de decisión, realizamos un **análisis de sensibilidad** que permite analizar en qué medida se afectan los resultados cuando variamos dentro de unos márgenes las variables que se presentan con grados de incertidumbre (5). Se pueden

modificar tanto los valores de probabilidad como los de utilidad, siendo posible variar sólo un criterio o más de uno en cada análisis. En nuestro estudio hemos modificado los valores de probabilidad que se le asignarían a cada estatina si tomásemos los valores de máxima eficacia descrita en la bibliografía consultada, ya que ha sido en estos criterios donde hemos encontrado más diversidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior el VU se estableció en base a los resultados de la encuesta llevada a cabo entre distintos facultativos médicos del hospital con especialidades directamente implicadas en la prescripción de estos fármacos. Encontramos bastante homogeneidad en la valoración de los criterios relacionados con la eficacia del tratamiento (descenso de c-total, descenso de c-LDL, aumento de c-HDL y descenso de TG) y la prevención secundaria de cardiopatía coronaria; sin embargo, en la valoración de otros criterios como las reacciones adversas o las interacciones con otros fármacos se encontró bastante disparidad con un grado de valoración de los distintos criterios entre 0 y 10.

Dada esta disparidad observada en la encuesta decidimos recalcular los VU (tabla 5) de dichos criterios utilizando el límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95% de la media de puntuación de los especialistas de nuestro hospital en aquellos criterios que

Tabla 4. Valoración final de las estatinas

Criterios	VU	Atorv.	Ceriv.	Fluv.	Lov.	Prav.	Simv.						
Descenso c-total	5,76	1,00	5,76	0,33	1,90	0,33	1,90	0,33	1,90	0,33	1,90	0,66	3,80
Descenso c-LDL	6,12	1,00	6,12	0,66	4,04	0,33	2,02	0,33	2,02	0,33	2,02	1,00	6,12
Aumento c-HDL	5,33	0,33	1,76	0,00	0,00	0,33	1,76	0,33	1,76	0,33	1,76	0,33	1,76
Descenso TG	4,33	0,66	2,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	1,43	0,33	1,43	0,33	1,43
P. primaria	5,22	0,33	1,72	0,33	1,72	0,33	1,72	0,66	3,45	1,00	5,22	0,33	1,72
P. secundaria	5,83	0,33	1,92	0,33	1,92	0,33	1,92	0,66	3,85	1,00	5,83	1,00	5,83
Diabetes	5,33	0,50	2,67	0,00	0,00	1,00	5,33	0,50	2,67	1,00	5,33	1,00	5,33
I. ciclosporina	3,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	1,97	0,00	0,00	0,50	1,97	1,00	3,94
I. ácido clofibrico	3,43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
I. cumarínicos	4,69	1,00	4,69	1,00	4,69	0,50	2,35	0,50	2,35	1,00	4,69	0,50	2,35
I. resinas	3,83	0,50	1,92	0,50	1,92	0,50	1,92	0,50	1,92	0,50	1,92	0,50	1,92
I. digoxina	5,04	0,50	2,52	1,00	5,04	1,00	5,04	1,00	5,04	1,00	5,04	0,50	2,52
I. alimentos	4,4	1,00	4,40	1,00	4,40	1,00	4,40	1,00	4,40	1,00	4,40	1,00	4,40
Miopatía	4,33	0,66	2,86	1,00	4,33	1,00	4,33	0,66	2,86	0,66	2,86	0,66	2,86
Cataratas	3,43	1,00	3,43	1,00	3,43	1,00	3,43	1,00	3,43	1,00	3,43	1,00	3,43
Elevación enzimas	4,79	0,33	1,58	0,66	3,16	0,66	3,16	0,33	1,58	0,33	1,58	0,33	1,58
Insuficiencia renal	4,79	1,00	4,79	1,00	4,79	1,00	4,79	1,00	4,79	1,00	4,79	1,00	4,79
Alt. digestivas	4,58	0,33	1,51	1,00	4,58	0,33	1,51	0,33	1,51	0,33	1,51	0,33	1,51
Posología	5,19	1,00	5,19	1,00	5,19	1,00	5,19	0,66	3,43	1,00	5,19	1,00	5,19
Presentación comercial	4,83	0,66	3,19	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	4,83	0,66	3,19	1,00	4,83
Coste del tratamiento ..	4,75	0,33	1,57	0,33	1,57	0,33	1,57	0,66	3,14	0,00	0,00	0,66	3,14
			69,45		52,68		54,31		56,33		64,05		68,44

Tabla 5. Valor de utilidad recalculado

Criterios	P. primaria		Interacciones		R. adversas		P. comercial	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Descenso c-total	5,82	5,70	6,15	5,42	6,07	5,48	5,83	5,70
Descenso c-LDL	6,18	6,05	6,53	5,75	6,44	5,82	6,19	6,05
Aumento c-HDL	5,39	5,27	5,69	5,01	5,61	5,07	5,39	5,27
Descenso TG	4,38	4,28	4,62	4,07	4,56	4,12	4,38	4,28
P. primaria	4,20	6,23	5,58	4,91	5,50	4,97	5,28	5,17
P. secundaria	5,90	5,77	6,23	5,48	6,14	5,55	5,90	5,77
Diabetes	5,39	5,27	5,69	5,01	5,61	5,07	5,39	5,27
I. ciclosporina	3,98	3,89	3,08	4,69	4,14	3,75	3,98	3,89
I. ácido clofbrico	3,47	3,40	2,69	4,09	3,62	3,27	3,47	3,40
I. cumarínicos	4,74	4,64	3,88	5,40	4,94	4,46	4,74	4,63
I. resinas	3,87	3,79	2,93	4,62	4,03	3,64	3,87	3,79
I. digoxina	5,10	4,99	4,29	5,71	5,31	4,80	5,10	4,99
I. alimentos	4,45	4,35	3,39	5,29	4,63	4,19	4,45	4,35
Miopatía	4,38	4,28	4,62	4,07	3,43	5,14	4,38	4,28
Cataratas	3,47	3,40	3,67	3,23	2,50	4,28	3,47	3,40
Elevación enzimas	4,85	4,74	5,12	4,51	4,10	5,42	4,85	4,74
Insuficiencia renal	4,85	4,74	5,12	4,51	3,86	5,64	4,85	4,74
Alt. digestivas	4,63	4,53	4,89	4,31	3,89	5,20	4,63	4,53
Posología	5,24	5,13	5,54	4,88	5,46	4,94	5,25	5,13
Presentación comercial	4,88	4,78	5,16	4,54	5,09	4,60	3,75	5,89
Coste del tratamiento ..	4,85	4,74	5,12	4,51	5,05	4,56	4,85	4,74

presentaban mayor intervalo de confianza (prevención primaria, todas las interacciones, todos los efectos adversos y la presentación comercial) y la consiguiente valoración final de cada fármaco para estas cuatro posibles variaciones, no habiendo encontrado diferencias significativas en ninguno de ellos, por lo que concluimos que los VU usados en nuestro estudio son válidos (tabla 6).

Sin embargo, el hecho de que hayamos establecido dicho VU de acuerdo con la opinión de un grupo de expertos de nuestro hospital en principio limita la utilidad del análisis de decisión nuestro medio, aunque creemos que se puede hacer extensivo a cualquier otro hospital de similares características.

Como resultado de nuestro análisis obtenemos una mejor valoración de simvastatina con puntuación final de 68,44, seguida de pravastatina (64,05), atorvastatina

(60,45), lovastatina (56,33), fluvastatina (54,31) y cerivastatina (52,68) (tabla 4).

En el análisis de sensibilidad cuando modificamos los valores de probabilidad asignados para la máxima eficacia terapéutica de cada estatina en los cuatro criterios establecidos (descenso de c-total, descenso de c-LDL, aumento de c-HDL y descenso de TG) este resultado se mantiene (tabla 7), ya que estas variaciones no eran lo suficientemente importantes como para originar un cambio dentro de los intervalos previamente establecidos, aunque se observa una diferencia mínima entre la simvastatina y la pravastatina cuando el análisis de sensibilidad se realiza sobre el descenso de c-LDL y siendo en todos los casos estos fármacos los que obtienen máxima puntuación, claramente diferenciados del resto.

Dada la escasa diferencia encontrada en cuanto a la valoración de simvastatina y de pravastatina, y una vez

Tabla 6. Valoración final con VU recalculados

Criterios	Prevención primaria		Interacciones		Reacciones adversas		Presentación comercial	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Atorvastatina	60,77	60,16	61,01	60	60	60,87	60,41	60,53
Cerivastatina	52,93	52,48	52,17	53,19	50,5	54,67	53,31	52,12
Fluvastatina	54,58	54,08	53,91	54,71	52,83	55,66	54,95	53,73
Lovastatina	56,28	56,46	56,65	56,13	55,68	56,97	55,87	56,86
Pravastatina	63,69	64,43	63,74	64,35	63,78	64,29	64,04	64,09
Simvastatina	68,87	68,07	68,99	68,01	68,42	68,49	68,12	68,83

Tabla 7. Análisis de sensibilidad

	Atorvas- tatina	Cerivas- tatina	Fluvas- tatina	Lovas- tatina	Pravas- tatina	Simvas- tatina
c-total	60,45	54,48	54,31	60,19	65,95	70,4
c-LDL	60,45	54,76	56,33	60,43	68,15	68,44
c-HDL	62,21	54,44	54,31	56,33	64,05	70,2
TG	60,45	55,54	55,74	56,33	64,05	68,44

presentados los resultados en la Comisión de Farmacia y Terapéutica, se decidió la inclusión de la pravastatina, la exclusión de la lovastatina y mantener la simvastatina dentro de la guía farmacoterapéutica del hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductases inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366-84.
- McMillan K. Considerations in the formulary selection of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:2206-14.
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
- Matínez Bengoechea MJ, Viniegra A, Saiz C, Arana A, Ibarra O, García MG. Criterios de selección de medicamentos para su inclusión en una guía farmacoterapéutica. Elección y ponderación. *Farm Hosp* 1996;20:605.
- Anónimo. Análisis de decisión clínica. *Noticias Farmacoterapéuticas* 1994;7(3.^{er} trimestre):5-7.
- Hervás Leyva G, Espínola García E, Luque Infantes R, Santos Hernández O, Sanjurjo Sáez M, Requena Cartula T. Análisis de decisión en la selección de un 5-nitroimidazol para la profilaxis y tratamiento de infecciones por anaerobios. *Farm Hosp* 1993;17:145-8.
- Martínez Martínez L, Haro D, Veiras P, González E, Varela J, Padrón C. Selección de un inhibidor de la síntesis de colesterol mediante un análisis de decisión. XLII Congreso de la SEFH; 1997.
- Tuneu Valls L, Sanz Mazó M, Alba Aranda G, García Peláez M, Bonal de Falgas J. Análisis de decisión clínica para la elección de un inhibidor de la HMG-Co A reductasa para la guía farmacoterapéutica del hospital. *Aten Farm* 1999;24-6.
- Rodilla F, Colomina J, Magraner J, Ferriols F, Ruiz MJ. Evaluación de la cefepima mediante el análisis de decisión clínica. Comparación con cefalosporinas de tercera generación. *Farmacéutico Hospitales* 1995; 62:13-6.
- Anónimo. Hipolipemiantes de elección. *Medical Letter* (ed. esp.) 1999;XXI:9-14.
- Smith Sidney C. Review of recent clinical trials of lipid lowering in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80(8B):10-3.
- Wilde MI, Spencer CM. Tratamiento de las dislipidemias. *Dis Manage Health Outcomes* 1998;3:293-313.
- Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998;97:1436-9.
- Lea AP, McTavish D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997;53:828-47.
- Jones P, Kafonek S, Laurora Y, Hunnighake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin *versus* simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
- Simons LA. Comparison of atorvastatin alone *versus* simvastatin ± cholestyramine in the management of severe primary hypercholesterolemia (the six cities study). *Aust N Z J Med* 1998;28:327-33.
- Wolffenbuttel BH, Mahla G, Muller D, Pentrup A, Black DM. Efficacy and safety of a new cholesterol synthesis inhibitor, atorvastatin, in comparison with simvastatin and pravastatin, in subjects with hypercholesterolemia. *Neth J Med* 1998;52:131-7.
- Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin *versus* simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997;80:39-44.
- Davidson M, McKenney J, Stein E, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin *versus* lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I. *Am J Cardiol* 1997;79: 1475-81.
- Stein EA. Extending therapy options in treating lipid disorders. *Drugs* 1998;56:25-31.
- Anónimo. Cerivastatina para la hipercolesterolemia. *Medical Letter* (ed. esp.) 1998;XX:27-8.
- Sasaki J, Arakawa K, Yamamoto K, Kobori S, Ageta M, Kono S. A long term comparative trial of cerivastatin sodium, a new HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1998;20:539-48.
- Muck W, Ritter W, Frey R, Wetzelsberger N, Lucker PW, Kuhlmann J. Influence of cholestyramine in the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:250-4.
- Davignon J, Hanefeld M, Nakaya N, Hunninghake DB, Insull W Jr, Ose L. Clinical efficacy and safety of cerivastatin: summary of pivotal phase IIb/III studies. *Am J Cardiol* 1998;82(4B):32J-9J.
- Knopp RH, Frohlich J, Jokubaitis LA, Dawson K, Broyles FE, Gómez Coronado D. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Am J Med* 1994;96(6A):69-78.
- Deslypere JP. Clinical implications of the biopharmaceutical properties of fluvastatin. *Am J Cardiol* 1994;73:12-7.
- Appel S, Rufenacht T, Kalafsky G, et al. Lack of interaction between fluvastatin and oral hypoglycemic agents in healthy subjects and in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1995; 76:29-32.

28. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Prevención primaria de los eventos coronarios agudos con lovastatina en varones y mujeres con concentraciones promedio de colesterol. Resultados del AFCAPS/TexCAPS. JAMA (ed. esp.) 1998;7:305-14.
29. Jover E, Aranda JL, Nogues X, Del Palacio A, Rubies-Prat J. Multicenter comparative study on safety, tolerance, and effectiveness of lovastatin combined or not with cholestyramine, and gemfibrozil combined or not with cholestyramine in the treatment of primary hypercholesterolemia. Med Clí (Barc) 1996;106:776-9.
30. Bell DS. A comparison of lovastatin, and HMG-CoA reductases inhibitor, with gemfibrozil, a fibrinic acid derivative, in the treatment of patients with diabetic dyslipidemia. Clin Ther 1995;17:901-10.
31. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic-Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
34. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 1998;97:1440-5.
35. Raskin P, Gand OP, Schwartz S, et al. Efficacy and safety of pravastatin in the treatment of patients with type I or type II diabetes mellitus and hypercholesterolemia. Am J Med 1995;99:362-9.
36. Krempf M, Berthezene F, Wemeau JL, et al. Efficacy of low dose pravastatin in patients with mild hyperlipidemia associated with type II diabetes mellitus. Diabetes Metab 1997;23:131-6.
37. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). Lancet 1994;344:1383-9.
38. Plosker GL, McTavish D. Simvastatin. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolemia. Drugs 1995;50:334-63.
39. Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, et al. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. A multicenter comparison study. Diabetes Care 1998;21:477-81.