

Hipercolesterolemia familiar heterocigota: estudio de utilización de estatinas en condiciones de práctica clínica

Manuel Portela Romero^a, Julio Pombo Romero^a, Rosendo Bugarín González^b y Margarita Tasende Souto^a

Objetivo. Comparar el perfil de utilización de las estatinas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) frente al del resto de la población tratada con estatinas.

Diseño. Estudio observacional, retrospectivo.

Emplazamiento. Servicio Gallego de Salud.

Participantes. Pacientes < 65 años tratados con estatinas.

Medicaciones principales. Variables en los pacientes HFH: número de casos, edad, sexo, estatinas utilizadas y dosis diaria definida consumida por paciente y día (DDD/paciente/día).

Variables en el resto de la población tratada con estatinas: número de pacientes, estatinas utilizadas y DDD/paciente/día.

Resultados. De 331 pacientes < 65 años con HFH, 185 eran varones (55,86%) y 146 mujeres (44,14%). La edad media fue 44,56 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 43,33-45,80), sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

Se encontraron importantes diferencias en el consumo medio de estatinas entre la población HFH y el resto de población < 65 años tratada con estatinas (3,03 DDD/paciente/día; IC del 95%, 2,70-3,36 frente a 1,33 DDD/paciente/día; IC del 95%, 1,16-1,40; $p < 0,001$). Estas diferencias están causadas por la atorvastatina: el 70% de los pacientes con HFH estaba tratado con atorvastatina (frente al 37,6% del resto de la población tratada con estatinas). También se evidencia la diferencia de consumo medio de atorvastatina entre HFH y el resto de la población tratada con estatinas (3,58 DDD/paciente/día; IC del 95%, 3,15-4,02 frente a 1,64 DDD/paciente/día; IC del 95%, 1,37-1,90; $p < 0,001$).

Conclusión. En la HFH, la DDD/paciente/día de estatinas duplica la del resto de población tratada con estatinas. El diferente patrón de utilización de la atorvastatina en la HFH es la principal causa de estos resultados.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Estatinas. Dosis diaria definida.

HETEROZYGOUS FAMILY HYPERCHOLESTEROLAEMIA: STUDY OF USE OF STATINS UNDER CLINICAL PRACTICE CONDITIONS

Objectives. To compare the use profile of statins in patients with clinical diagnosis of heterozygous family hypercholesterolaemia (HFH) and the use profile of the general population treated with statins.

Design. Retrospective, observational study.

Setting. Galician Health Service, Spain.

Participants. Patients under 65 years old treated with statins.

Main measurements. In patients with HFH: number of patients, age, gender, statins used and defined daily dose per patient and day (DDD/patient/day). Variables in the rest of the population treated with statins: number of patients, statins used and DDD/patient/day.

Results. In a sample of 331 under-65 patients with HFH, 185 were men (55.86%) and 146 women (44.14%). Their average age was 44.56 years old (95% CI, 43.33-45.80), without statistically significant differences between men and women. Relevant differences in the daily mean consumption (DDD/patient/day) of statins between the studied sample and the rest of the under-65 population treated with statins were found (3.03 DDD/patient/day [95% CI, 2.70-3.36] vs 1.33 DDD/patient/day [95% CI, 1.16-1.40]; $P < .001$). These differences were caused by atorvastatin: 70% of HFH patients were being treated with atorvastatin (versus 37.6% of the rest of the population treated with statins). Differences in daily mean consumption of atorvastatin between HFH and the rest of the statin-treated population were also found (3.58 DDD/patient/day [95% CI, 3.15-4.02] vs 1.64 DDD/patient/day [95% CI, 1.37-1.90]; $P < .001$).

Conclusions. The DDD/patient/day of statins in HFH patients is double that of the rest of the population treated with statins. The different pattern of use of atorvastatin in HFH is the main reason for these results.

Key words. Heterozygous family hypercholesterolaemia. Statins. Defined daily dose.

^aDirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consellería de Sanidade. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bDivisión de Asistencia Sanitaria. Servicio Galego de Saúde. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Correspondencia:
Dr. M. Portela Romero
Eduardo Pondal, 33, 1.º C.
15702 Santiago de Compostela.
A Coruña. España.
Correo electrónico:
manuel.portela.romero@sergas.es

Manuscrito recibido el 2-5-2005.
Manuscrito aceptado para su
publicación el 25-1-2006.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en España¹ y en la mayoría de los países desarrollados². El origen habitual de estas enfermedades es la arterioesclerosis. La mayor parte de las personas que las presentan tienen factores de riesgo cardiovascular que favorecen su desarrollo. Entre ellos destacan la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, la diabetes, la vida sedentaria o el tabaquismo³.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante, con una penetrancia de casi el 100%. El 50% de la descendencia de una persona afectada presentará este trastorno. La HF está considerada la alteración monogénica más frecuente en el ser humano. Se estima que uno de cada 500 sujetos es portador en su forma heterocigota⁴ y uno de cada millón en su forma homocigota. Se produce por una mutación del gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (rLDL)⁵, situado en la zona distal del brazo corto del cromosoma 19⁶. En los pacientes heterocigotos hay un aumento entre 2 a 3 veces de la concentración del colesterol plasmático, a expensas del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y en los homocigotos la elevación del cLDL es de 6 a 8 veces el de la población general⁷.

En la actualidad se conocen más de 850 mutaciones del gen del rLDL en individuos con HF procedentes de diversas poblaciones. En España se han reconocido más de 180 mutaciones causantes de HF⁸.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) presentan, además de las concentraciones plasmáticas elevadas de cLDL, xantomas tendinosos, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular prematura, en especial cardiopatía isquémica precoz⁹. Esto da lugar a que los pacientes con HFH tengan una mortalidad, ajustada por grupo de edad y sexo, 4-5 veces superior a la población general, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular¹⁰.

Aproximadamente el 75% de los varones con HF que no han sido tratados podrá desarrollar un infarto de miocardio alrededor de los 60 años de edad. Las mujeres también presentan infarto en edades tempranas, pero por lo general ocurren 10 años después que los varones¹¹.

Como consecuencia de su enfermedad, los pacientes con HF ven reducida su esperanza de vida en 20-30 años respecto a la población general.

En cuanto al tratamiento, los ensayos clínicos intervencionistas, sobre todo los que han utilizado inhibidores de la 3-hidroxi-3-etilglutaril coenzima A reductasa o estatinas, han puesto de manifiesto que la reducción del cLDL en pacientes hipercolesterolémicos retrasa el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas y reduce tanto la morbilidad como la mortalidad por causas cardiovasculares.

El objetivo de este estudio es comparar el patrón de utilización de las estatinas en pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) frente al resto de la población tratada con estatinas.

Método

Estudio observacional retrospectivo en el que se analizan las características demográficas y los datos de consumo de estatinas (grupo terapéutico ATC C10AA: hipolipemiantes inhibidores de la HMG-Coa reductasa) en pacientes < 65 años con diagnóstico de HFH. Los datos de consumo de estatinas del grupo con HFH se comparan con los del resto de población < 65 años tratados con estatinas.

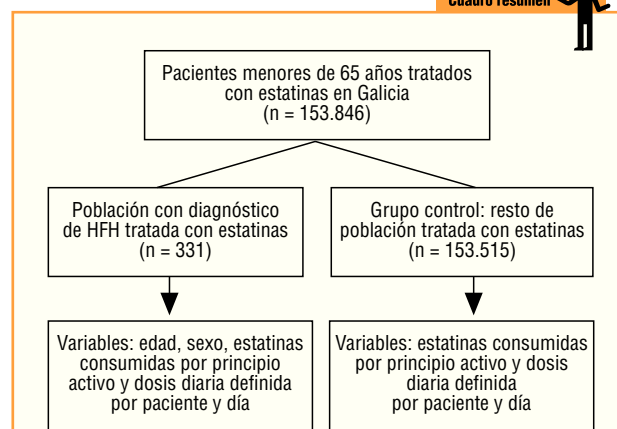
El ámbito de estudio es la Comunidad Autónoma de Galicia, con una población de 2.695.880 habitantes (censo del año 2001¹²) y el período analizado es el año 2004.

La población estudiada es la de los pacientes < 65 años con diagnóstico clínico de certeza de HFH y que están siendo tratados con estatinas. El diagnóstico clínico de certeza de HFH exige una puntuación ≥ 8 según los criterios diagnósticos del programa cooperativo MEDPED, coordinado por la Organización Mundial de la Salud¹³ y con el perfil lipídico de la población española (estudio DRECE)¹⁴ (tablas 1 y 2) y que están siendo tratados con estatinas.

El diagnóstico clínico de HFH fue realizado tanto por médicos de familia de atención primaria como por médicos de atención especializada.

Todos los pacientes < 65 años con diagnóstico de HFH y tratados con estatinas son incluidos en el registro informatizado de prescripciones, que se encuentra centralizado en la Dirección

Material y métodos
 Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, donde se analizan las características demográficas y datos de consumo de estatinas en pacientes menores de 65 años con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota. Estos datos de consumo son comparados con los del resto de la población menor de 65 años tratada con estatinas.

TABLA 1 Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota

	Puntuación
Historia familiar	
1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
2. Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1
3. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
4. Niño menor de 18 años con cLDL > percentil 95	2
Historia personal	
1. Antecedentes de cardiopatía coronaria precoz	2
2. Antecedentes enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1
Examen físico	
1. Xantomas	6
2. Arco corneal (< 45 años)	4
Análítica con valores normales de triglicéridos	
1. cLDL > 330 mg/dl	8
2. cLDL 250-329 mg/dl	5
3. cLDL 190-249 mg/dl	3
4. cLDL 155-189 mg/dl	1
Diagnóstico de HFH	
Cierto: 8 puntos	
Probable: 6-7 puntos	
Posible: 3-5 puntos	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Fuente: WHO¹³.

General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia. Dicho registro se creó el 1 de enero del año 2004, fecha en la que entró en vigor la normativa estatal que reduce la aportación económica de los pacientes < 65 años con HFH en el pago de los tratamientos con estatinas, que pasaron de «aportación normal» a «aportación reducida»¹⁵.

Los datos de consumo del resto de la población < 65 años tratada con estatinas en Galicia se han obtenido de la base de datos SIAC-PF de la Consellería de Sanidade, relativa a la prestación farmacéutica en receta médica oficial con cargo al Servicio Gallego de Salud.

Las variables recogidas en la muestra de pacientes con HFH fueron: edad, sexo, estatinas utilizadas (por principio activo) y la dosis diaria definida consumida por paciente y día (DDD/paciente/día) durante el año 2004.

En el resto de la población < 65 años en tratamiento con estatinas, las variables recogidas fueron: estatinas utilizadas (por principio activo) y la DDD/paciente/día durante el año 2004.

La unidad de DDD de cada estatina se obtuvo del Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS¹⁶ (tabla 3).

Análisis estadístico

Se elaboraron bases de datos en los programas Business Objects, Excel 5.0 y SPSS 12.0. Se calcularon los estadísticos descriptivos y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% para las variables objeto de estudio. Se contrastaron hipótesis de igualdad sobre los parámetros de estudio entre subgrupos de la

TABLA 2 Percentil 95 de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad para la población española

Edad (años)	Mujeres (mg/ml)	Varones (mg/ml)
5-12	140	145
13-19	128	143
20-29	171	163
30-39	198	166
40-49	200	191
50-59	201	211

Fuente: Gómez Gerique et al¹⁴.

TABLA 3 Dosis diaria definida del grupo terapéutico ATC C10AA: hipolipidemiantes inhibidores de la HMG-Coa reductasa

Código ATC	Principio activo	DDD
C10AA01	Simvastatina	15 mg
C10AA02	Lovastatina	30 mg
C10AA03	Pravastatina	20 mg
C10AA04	Fluvastatina	40 mg
C10AA05	Atorvastatina	10 mg

DDD: dosis diaria definida. Fuente: Who¹⁶.

TABLA 4 Resumen de datos del estudio. Población con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota

	Varón (IC del 95%)	Mujer (IC del 95%)	Total
Número de pacientes HFH	185	146	331
Edad (años)	44,38 (42,72-46,03)	44,80 (42,94-46,67)	44,56
DDD/paciente/día	3,22 (2,71-3,71)	2,83 (2,38-3,27)	3,03
% tratados atorvastatina	68,54%	71,60%	70,00
DDD/paciente/día atorvastatina	3,9 (3,26-4,54)	3,26 (2,68-3,84)	3,58
% tratados simvastatina	12,36%	11,11%	11,76
DDD/paciente/día simvastatina	1,82 (1,25-2,39)	1,85 (1,24-2,47)	1,83
% tratados fluvastatina	10,11%	4,94%	7,65
DDD/paciente/día fluvastatina	1,78 (1,44-2,12)	2	1,85
% tratados pravastatina	8,99%	12,35%	10,59
DDD/paciente/día pravastatina	1,56 (1,04-2,08)	1,55 (1,12-1,98)	1,56

DDD: dosis diaria definida; IC: intervalo de confianza; HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota.

muestra (grupos etario y sexo) mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes con un IC del 95%.

Resultados

El número de pacientes < 65 años en Galicia tratados con estatinas durante el año 2004 fue de 153.846.

El resumen de resultados en el grupo HFH se muestra en la tabla 4.

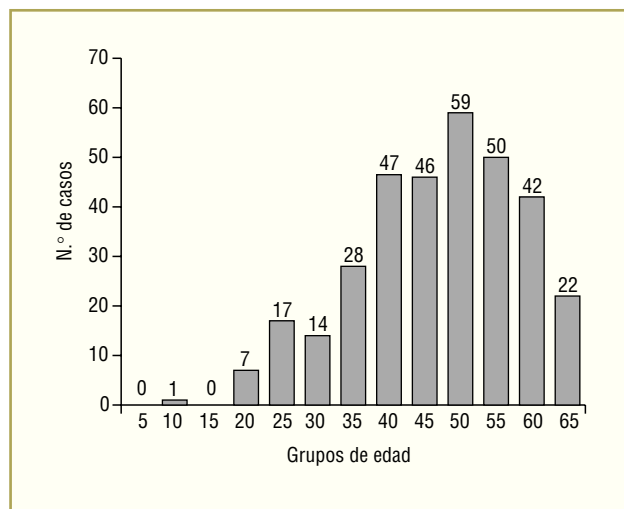


FIGURA 1 Distribución por edades de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

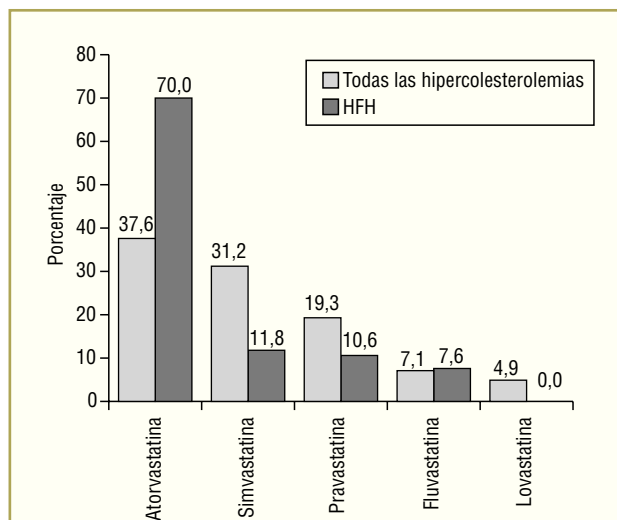


FIGURA 3 Distribución de pacientes por estatina utilizada.

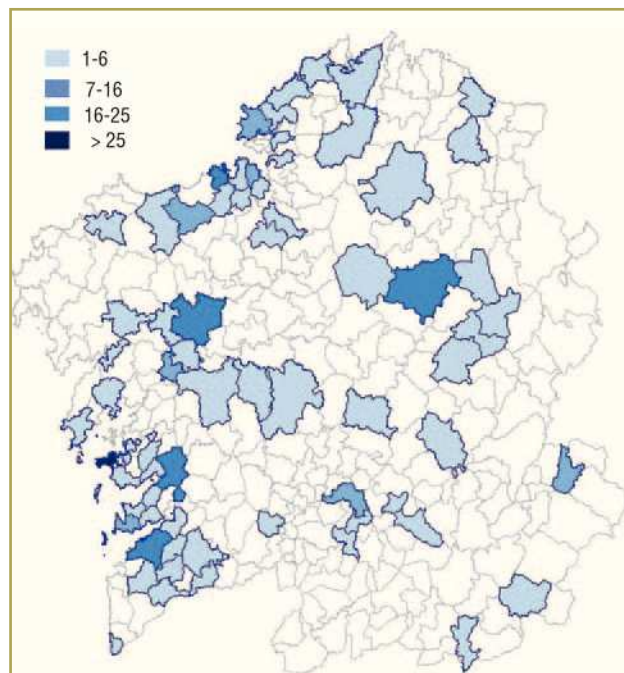


FIGURA 2 Distribución geográfica de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

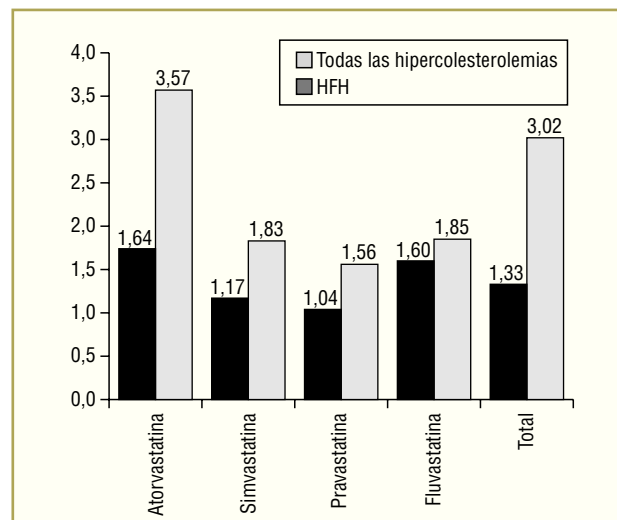


FIGURA 4 Consumo medio diario de estatinas en dosis diaria definida.

El número de pacientes < 65 años con diagnóstico de HFH incluidos en el registro informatizado de prescripciones del Servicio Gallego de Salud, desde su creación (1 de enero de 2004) hasta el 31 de diciembre de 2004, fue de 331, de los cuales 185 eran varones (55,86%) y 146 muje-

res (44,14%). La edad media de los pacientes fue 44,56 años (IC del 95%, 43,33-45,80), sin diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres. En el figura 1 se recoge la distribución por edades de la muestra y en el figura 2 la distribución geográfica de los casos de HFH en Galicia.

En el figura 3 aparece la distribución de los pacientes por estatina utilizada, tanto en el grupo con HFH como en el resto de la población tratada con estatinas. Se aprecia que en el grupo con HFH, el 70% de los pacientes estaba sien-

do tratado con atorvastatina (frente al 37,6% del resto de la población tratada con estatinas), el 11,76% con simvastatina (frente al 31,2% del resto de la población), el 11,59% con pravastatina (frente al 19,3% del resto de la población), el 7,65% con fluvastatina (frente al 7,1% del resto de la población) y el 0% con lovastatina (frente al 4,9% del resto de la población).

No se apreciaron diferencias, ni por edades ni por sexo, en la distribución de los pacientes por estatina utilizada dentro del grupo con HFH.

La figura 4 indica el consumo medio diario por paciente (DDD/paciente/día) del grupo con HFH y del resto de la población tratada con estatinas. Se encontraron diferencias en el consumo medio de estatinas entre la población HFH y el resto de la población (3,02 DDD/paciente/día; IC del 95%, 2,7-3,36 frente a 1,33 DDD/paciente/día; IC del 95%, 1,16-1,40; $p < 0,01$). Al desagregar el consumo de estatinas por principio activo se aprecia que solamente hay diferencias relevantes en el consumo medio de atorvastatina entre la muestra estudiada y el resto de la población tratada con estatinas (3,57 DDD/paciente/día; IC del 95%, 3,15-4,02 frente a 1,64 DDD/paciente/día; IC del 95%, 1,37-1,9; $p < 0,01$).

No se apreciaron diferencias, ni por edades ni por sexo, en el consumo medio diario por paciente de estatinas dentro del grupo con HFH.

Discusión

En nuestro estudio, los datos de consumo de estatinas en el grupo HFH, constituido por pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, indican que en esta población se utilizan las estatinas en una dosis media más alta que en el resto de la población en tratamiento con estatinas. Esta dosis media más alta de estatinas en el grupo HFH está causada casi exclusivamente por el patrón de utilización de la atorvastatina, ya que tanto el porcentaje de prescripción de esta estatina como la dosis media diaria de ésta en el grupo HFH duplican las cifras que se obtienen en el resto de la población tratada con estatinas. Este patrón de utilización de las estatinas es homogéneo dentro del grupo HFH, ya que no se encontraron diferencias en este grupo al desagregar a los pacientes por edades y sexos.

Los datos obtenidos en este estudio no han podido ser contrastados con otras fuentes bibliográficas, ya que no se encontraron referencias publicadas de otros estudios de utilización de estatinas en pacientes con diagnóstico de HFH en la práctica clínica.

A pesar de no encontrar este tipo de estudios, en la actualidad hay numerosas evidencias científicas consistentes que nos indican que la reducción del colesterol en pacientes con alto riesgo de eventos coronarios isquémicos reduce sustancialmente el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales. En el

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- Se estima que la prevalencia real de la HFH es una de cada 500 personas.
- En estos pacientes, la ausencia de un diagnóstico y tratamiento precoces se asocia con un acortamiento de la esperanza de vida en torno a 20-30 años.
- El tratamiento hipolipidemiante de elección son las estatinas.

Qué aporta este estudio

- Conocimiento, en nuestro medio, de la utilización de las estatinas en la población general < 65 años y, dentro de esta población, en un subgrupo de muy alto riesgo, como es el afectado por la HFH.
- El consumo de estatinas, expresado en DDD/paciente/día, en el grupo afectado por la HFH duplica al consumo del resto de la población < 65 años en tratamiento hipolipidemiante con estatinas.
- No se aprecian diferencias, por edad y sexo, en el consumo medio diario por paciente de estatinas, dentro del grupo con HFH.
- Entre las diferentes estatinas, la atorvastatina es la más utilizada en los pacientes con HFH.

año 2004, el comité coordinador del NCEP publicó nuevas recomendaciones en para el tratamiento del paciente con riesgo cardiovascular¹⁷, la más destacable de las cuales es la indicación de intensificar la reducción de las concentraciones objetivo de cLDL de < 100 mg/ml a < 70 mg/ml en determinados pacientes considerados de muy alto riesgo cardiovascular. También hay que destacar que, en abril de 2005, el estudio TNT proporcionó evidencias de que el tratamiento con altas dosis (80 mg/día) de atorvastatina reducía con mayor eficacia los eventos cardiovasculares que la dosis estándar de pravastatina (40 mg/día) o de atorvastatina (10 mg/día).

Es lógico deducir que el diferente patrón de utilización de las estatinas entre el grupo HFH y el resto de la población que observamos en nuestro trabajo esté causado por las referidas recomendaciones de la NCEP y las recientes evidencias sobre el tratamiento hipolipidemiante intensivo con estatinas en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

En el estudio no se han podido incluir tratamientos hipolipidémicos coadyuvantes a las estatinas (resinas, fibratos, ezetimiba), en los pacientes con HFH, ya que actualmente no se está realizando de forma sistemática el registro de la medicación concomitante, sea hipolipidémico o no, de este grupo de pacientes en nuestra comunidad autónoma.

Sería de gran interés el estudio de la introducción en la práctica clínica de las novedades terapéuticas coadyuvantes en el control de la hipercolesterolemia y objetivar su influencia, tanto en el tratamiento de las dislipidemias como en los resultados de salud, especialmente cuando en la actualidad no hay evidencias acerca de la mejor estrategia farmacoterapéutica (balance riesgo/beneficio) de reducción de la morbimortalidad (aumentar la dosis de estatina frente a la asociación de tratamiento coadyuvante a la estatina). Una propuesta factible para resolver esta incertidumbre terapéutica sería el diseño y el desarrollo de estudios clínicos en atención primaria que proporcionaran datos tanto de eficacia referida a beneficio terapéutico (reducción de la morbimortalidad) como de seguridad (especialmente rabiomólisis) en condiciones de práctica clínica de las distintas alternativas terapéuticas hipolipidémicas, ya sea en monoterapia o en terapia combinada.

En este estudio, la muestra de pacientes con HFH fue menor de la esperada. A pesar de que se desconoce la prevalencia real de la HFH en Galicia, si asumimos una frecuencia del 0,2% (1:500), la población afectada en nuestra comunidad podría alcanzar una cifra entre 4.500 y 5.500 pacientes. Aunque el registro de pacientes HFH tiene la limitación de que sólo incluye a los < 65 años tratados con estatinas, la gran diferencia entre el número de pacientes registrados ($n = 331$) y el esperado ($n = 4.500-5.500$) sugiere que la HFH es una enfermedad infradiagnosticada en nuestra comunidad, por lo que sería necesario realizar un estudio de prevalencia de la HFH para poder adoptar medidas preventivas, preferentemente desde la atención primaria, en una enfermedad como la HFH que acorta la esperanza de vida de 20 a 30 años respecto a la población general.

Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística Defunciones según la Causa de Muerte, 1992. Tomo I. Resultados Básicos. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1995.
- Dodu SRA. Emergence of cardiovascular disease developing countries. *Cardiology*. 1988;75:56-64.
- Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;94:1434-503.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: Mc-Graw-Hill; 1995. p. 1981-2030.
- Hobs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992;1:445-6.
- Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science*. 1983;228:815-22.
- Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973;70:2804-8.
- Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Genética de la hipercolesterolemia familiar [en línea]. 2005 [accedido Mar 2005] Disponible en :<http://www.colesterolfamiliar.com/n/cgi-bin/ver.asp?opcion=0202>.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: Mc-Graw-Hill; 2001. p. 2863-913.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-15.
- Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Enfermedad coronaria [en línea] [accedido Abr 2005]. Disponible en: <http://www.colesterolfamiliar.com/n/cgi-bin/ver.asp?opcion=010301>
- Instituto Nacional de Estadística [en línea] 2001 [accedido Mar 2005]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
- WHO. Human Genetics Program. Familial hypercholesterolemia, a global perspectiva. Geneva: WHO; 1999.
- Gómez Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya T, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.
- Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Boletín Oficial del Estado, número 264, de 4 de Noviembre de 2003.
- Who Collaborating Centre for drug statistics methodology [en línea] 2005. [accedido 23 Mar 2005]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
- Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al, 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.