

Eficacia y seguridad de la atorvastatina en la práctica médica habitual en España (estudio ZAR)

J. Chaves, C. Díaz, R. Aristegui, J.M. Sol, X. Masramón y G. Hernández,
en representación del grupo de estudio ZAR

Departamento I+D. División Médica. Pfizer, S.A. Madrid.

Fundamento. La hipercolesterolemia desempeña un importante papel en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. El beneficio de un estricto control lipídico ha sido puesto en evidencia con toda claridad tanto en estudios de prevención primaria como secundaria. Las sociedades científicas han establecido unas recomendaciones para el tratamiento de las concentraciones elevadas de colesterol en función de los factores de riesgo cardiovascular asociados. El grado de cumplimiento de estas recomendaciones dista bastante de lo deseable.

Pacientes y métodos. El estudio ZAR es un estudio de farmacovigilancia en 15.000 pacientes dislipémicos que analizó la eficacia y seguridad de la atorvastatina en las condiciones de la práctica médica habitual de la asistencia primaria en España.

Resultados. Los resultados del estudio demostraron la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en esta población (un 77% con ≥ 2 factores de riesgo o con antecedentes de cardiopatía isquémica), y la gravedad de su hipercolesterolemia, que requería reducciones medias de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de un 29% para conseguir los objetivos terapéuticos. El tratamiento con la dosis inicial (10 mg) de atorvastatina durante 12 semanas controló a la mayoría de estos pacientes (un 53%), consiguiendo unas reducciones medias del cLDL de un 30%. Asimismo, el tratamiento con atorvastatina disminuyó un 22% la concentración sérica de

triglicéridos. La concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) aumentó globalmente un 17% con el tratamiento, que fue tanto más eficaz cuanto más bajas eran las cifras basales, alcanzando aumentos de hasta un 61% en pacientes con un cHDL inicial inferior a 28 mg/dl. El perfil de seguridad de la atorvastatina fue excelente, notificándose reacciones adversas únicamente en el 0,5% de los pacientes.

Conclusión. Los resultados confirman la eficacia y seguridad de la atorvastatina en las condiciones habituales de prescripción en nuestra población.

Palabras clave:

Hipercolesterolemia. Lípidos. Fracciones lipídicas (cLDL, cHDL y triglicéridos). Atorvastatina. Farmacovigilancia. Atención primaria.

EFFICACY AND SAFETY OF ATORVASTATIN IN CURRENT MEDICAL PRACTICE IN SPAIN (ZAR STUDY)

Background. Hypercholesterolemia plays a significant role in the development of cardiovascular disease. The benefit provided by a strict lipid control has been clearly demonstrated in both primary and secondary prevention clinical trials. Scientific societies have established guidelines for the treatment of elevated cholesterol concentrations based on individual risk factors. However, we are still quite short of achieving recommended targets.

Patients and methods. The ZAR study was a pharmacovigilance study in 15,000 dyslipidemic patients that assessed the efficacy and safety of atorvastatin in current medical practice in the primary care setting in Spain.

Correspondencia: Dr. J.Chaves.
Departamento I+D. División Médica. Pfizer, S.A.
Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas. Madrid.
Correo electrónico: jose.chaves@pfizer.com

Results. The results of this study show that there is a high prevalence of cardiovascular risk factors in this population (77% with ≥ 2 risk factors or prior coronary heart disease), and that hypercholesterolemia usually is severe, requiring mean LDL cholesterol reductions of 29% to achieve therapeutic targets. Treatment with the initial dose (10 mg) of atorvastatin during 12 weeks controlled the majority of patients (53%), achieving mean LDL cholesterol reductions of 30%. Moreover, treatment with atorvastatin decreased serum triglyceride levels by 22%. Mean HDL cholesterol levels increased by an average 17%, and therapy was more efficacious when baseline HDL cholesterol levels were lower, reaching increases of up to 61% in patients with baseline HDL cholesterol lower than 28 mg/dl. An excellent safety profile was observed, with only 0.5 of patients having possibly related adverse events.

Conclusion. These results confirm the efficacy and safety of atorvastatin in current medical practice in our population.

Introducción

La enfermedad cardiovascular representa la primera causa de morbilidad en los países desarrollados y su incidencia está relacionada con las concentraciones plasmáticas de lípidos: colesterol total, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL), triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Numerosos estudios clínicos han demostrado de forma consistente que el tratamiento de la hipercolesterolemia con fármacos hipolipemiantes, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), disminuye la incidencia de episodios cardiovasculares y reduce la mortalidad total¹⁻⁶.

Las Sociedades internacionales y nacionales han redactado diferentes documentos de consenso para establecer las concentraciones de cLDL a partir de las cuales sería necesario instaurar tratamiento farmacológico, en función del número y potencia de los factores de riesgo cardiovascular, así como los objetivos a alcanzar por el tratamiento⁷⁻¹⁰. Conseguir estos objetivos es fundamental para lograr el beneficio clínico demostrado en los estudios. Aunque cada vez hay más conciencia del problema que representa el control del riesgo cardiovascular, todavía existe un vacío importante entre la medicina basada en la evidencia y la práctica clínica, tanto en prevención secundaria como en primaria. Numerosos estudios europeos ponen de manifiesto la alta tasa de prevalencia de pacientes hipercoleste-

rolémicos que, o bien no reciben ningún tipo de tratamiento hipolipemiente, o recibéndolo están mal controlados¹¹⁻¹⁶.

La atorvastatina, inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa, consigue ya a partir de su dosis inicial (10 mg) reducciones de cLDL mayores al 40%, alcanzando a la dosis máxima (80 mg) disminuciones superiores al 60%¹⁷. Este efecto sobre el cLDL es superior al demostrado con otras estatinas a dosis equivalentes¹⁷⁻²⁰. Esta superior eficacia de la atorvastatina respecto a otras estatinas se traduce en una mejora en el control de los objetivos terapéuticos, tanto en prevención primaria como en secundaria²¹⁻²³.

El interés de un estudio de farmacovigilancia radica en el análisis de la efectividad terapéutica de un fármaco en las condiciones de la práctica médica habitual. El estudio ZAR pretende investigar si los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con la atorvastatina son reproducibles en un número mucho mayor de pacientes, en diferentes poblaciones y en las condiciones habituales de prescripción en España.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se estudiaron un total de 15.000 pacientes mayores de 20 años, representativos de todas las comunidades autónomas de España, con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, en los que previamente su médico había considerado oportuno el tratamiento farmacológico con atorvastatina a dosis de 10 mg/día. Las características basales de los pacientes estudiados se muestran en la tabla 1. La edad media fue de 59 ± 11 años, el 54% eran mujeres y el número medio de factores de riesgo asociados fue de $2,4 \pm 1,2$; el factor de riesgo asociado más prevalente fue la hipertensión arterial, en un 42%, seguido de la obesidad en un 26% y de la diabetes en un 21%. Sólo el 4% de los pacientes no presentaba ningún factor de riesgo, mientras que en un 77% se asociaban 2 o más, o ya estaban diagnosticados de enfermedad cardiovascular.

Únicamente el 7% de los pacientes tomaba previamente medicación hipolipemiente. El resto de fármacos empleados concomitantemente fueron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (25%), antagonistas del calcio (13%), diuréticos (11%) y bloqueadores beta (8%). Las concentraciones medias basales de lípidos (tabla 1) ponen en evidencia la gravedad de la dislipemia de estos pacientes.

Diseño del estudio

El estudio ZAR es un estudio de farmacovigilancia en el que el seguimiento de los pacientes se realizó de forma ambulatoria. Se siguieron todas las disposiciones legales vigentes en España, así como las directrices internacionales en relación con los estudios de farmacovigilancia y buena práctica clínica^{24,25}.

El estudio se realizó entre los meses de noviembre de 1997 y marzo de 1998, recogiendo datos de unos 3.000 médicos. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con atorvastatina, 10 mg/día, evaluándose la respuesta después de 12 semanas en

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Pacientes (n = 15.000)
Edad (años, $\bar{X} \pm DE$)	59 $\pm$ 11
IMC ($\bar{X} \pm DE$)	28 $\pm$ 4
Factores de riesgo cardiovascular (n, $\bar{X} \pm DE$)	2,4 $\pm$ 1,2
Varón (%)	46
Mujer posmenopáusica (%)	76*
Diabetes (%)	21
HTA (%)	42
Tabaquismo (%)	24
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²) (%)	26
Antecedentes familiares ECV (%)	22
Antecedentes personales ECV (%)	12
cHDL < 35 mg/dl (%)	17
Lípidos (mg/dl, $\bar{X} \pm DE$)	
Colesterol total	290 $\pm$ 40
cLDL	200 $\pm$ 40
Triglicéridos	210 $\pm$ 124
cHDL	47 $\pm$ 15
N.º factores riesgo (%)	
0	4
1	18
2	28
> 2	37
Enfermedad cardiovascular	12

IMC: índice de masa corporal; $\bar{X} \pm DE$: media $\pm$ desviación estándar; ECV: enfermedad cardiovascular.

*Porcentaje de mujeres posmenopáusicas referido al número total de mujeres.

función de sus factores de riesgo basales, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)^{9,10}. Se consideraron como factores de riesgo cardiovascular: sexo varón, posmenopausia, diabetes, hipertensión arterial (presión arterial > 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo), tabaquismo actual, obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (en familiares varones de menos de 55 años o mujeres de menos de 65), y cHDL < 35 mg/dl. Los criterios lipídicos para entrar en el estudio fueron los recomendados por la SEA^{9,10}. El parámetro primario de eficacia fue el porcentaje de pacientes controlados a los 3 meses tras el tratamiento, estratificados según sus factores de riesgo cardiovascular, considerando como control los criterios de la SEA de 1994: con colesterol total 200-300 mg/dl, cLDL inferior a 175 mg/dl si el paciente no tenía ningún factor de riesgo asociado, inferior a 155 mg/dl si tenía un factor de riesgo no lipídico o cHDL menos de 35 mg/dl, < 135 mg/dl con 2 o más factores de

riesgo, un factor de riesgo grave o colesterol total superior a 300 mg/dl, y < 100 mg/dl si el paciente estaba diagnosticado de enfermedad cardiovascular. La seguridad del tratamiento se evaluó mediante exploración física periódica y la detección de efectos inesperados o adversos que pudieran ser atribuibles al fármaco administrado. La exploración física incluía la toma de la presión arterial, el peso y talla, aunque no estaba limitada a esto, en función de los posibles signos y síntomas que el paciente refiriese o su médico detectase. Esta información servía también para la recogida de los episodios cardiovasculares y otros acontecimientos adversos. Se registraba también información sobre medicación concomitante. Los análisis recomendados para el control de los efectos del tratamiento incluían el perfil lipídico (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos); cualquier otro análisis adicional se realizó en función del criterio médico y de la evaluación que se hiciese de los signos y síntomas encontrados en cada paciente.

Análisis estadístico

El análisis de eficacia se hizo por intención de tratar en todos los individuos de los que se disponían datos en la visita a los 3 meses, incluyendo a los 612 pacientes (4,1%) mal incluidos al inicio. No se utilizó ningún criterio de imputación de datos incompletos en el análisis de eficacia de los pacientes que no acudieron a la visita final. Se realizó una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student o bien un análisis de la variancia, y para las variables cualitativas la prueba de la χ^2 o el test de Fisher, según fuera más apropiado. La tendencia lineal se analizó realizando una prueba ANOVA con contrastes polinómicos. Se calculó el coeficiente de correlación y de regresión entre las variables numéricas para analizar su asociación. Para considerar el resultado en un parámetro como significativo, tenían que observarse tanto diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$ bilateral) como clínicamente relevantes (mayores o iguales al 10%).

Resultados

De acuerdo con los datos basales de los pacientes de la tabla 1, para alcanzar los objetivos del tratamiento hipolipemiante sería necesaria una reducción media global del cLDL de un 29%, que se incrementaría hasta un 45% para los pacientes en prevención secundaria. Una distribución que agrupa a los pacientes en función de sus cifras basales de cLDL demuestra que el 60% de aquellos en prevención primaria necesitarían reducciones $\geq 30\%$ para lograr un cLDL < 135 mg/dl, mientras que el

Tabla 2. Distribución muestral agrupada por rangos de valores de cLDL y porcentajes de reducción necesarios para conseguir alcanzar los objetivos terapéuticos (cLDL < 135 mg/dl para pacientes de alto riesgo en prevención primaria y < 100 mg/dl en prevención secundaria)

cLDL basal (mg/dl)	Prevalencia: prevención primaria. Alto riesgo (66%, n = 9.866) (%)	Reducción requerida cLDL (< 135 mg/dl) (%)	Prevalencia: prevención secundaria (12%, n = 1.775) (%)	Reducción requerida cLDL (< 100 mg/dl) (%)
135-160	8	0-15	16	25-40
160-190	32	15-30	38	40-50
190-220	35	30-40	28	50-55
220-250	16	40-50	12	55-60
> 250	9	> 50	6	> 60

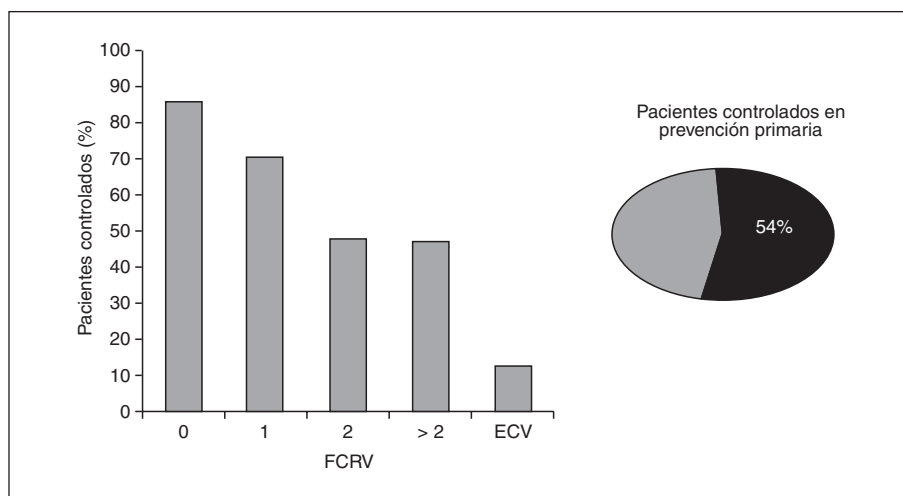


Figura 1. Porcentaje de pacientes controlados a las 12 semanas de tratamiento en función de sus factores de riesgo cardiovascular. Menos del 3% de los pacientes fue tratado con dosis de 20 mg/día. FCRV: factores de riesgo cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

84% de los pacientes con enfermedad coronaria previa precisarían reducciones $\geq 40\%$ para lograr un cLDL < 100 mg/dl (tabla 2).

Al correlacionar las cifras lipídicas basales con el número y tipo de factores de riesgo cardiovascular se apreció que el cLDL basal no se asociaba con ninguno de ellos; por ejemplo, los valores iniciales de cLDL fueron de 199 mg/dl en los varones y de 201 mg/dl en las mujeres. Sin embargo, aceptando una diferencia $\geq 10\%$ como clínicamente relevante, con una significación estadística de $p < 0,001$, se observó una asociación directa entre la trigliceridemia basal y algunos factores de riesgo: sexo (mayores cifras en varones que en mujeres, 224 mg/dl frente a 198 mg/dl), diabetes (238 mg/dl frente a 203 mg/dl en no diabéticos), consumo de tabaco (231 mg/dl frente a 204 mg/dl en no fumadores), obesidad (227 mg/dl frente a 204 mg/dl en no obesos) y cHDL < 35 mg/dl (257 mg/dl frente a 201 mg/dl en individuos con cHDL ≥ 35 mg/dl). Asimismo, también había una asociación inversa entre las cifras basales de cHDL y determinados factores de riesgo, como el sexo (valores más bajos en varones; 44 frente a 49,4 mg/dl) y tabaco (43,1 frente a 48,1 mg/dl).

Al inicio del estudio un 4,1% de los pacientes ($n = 612$) estaban mal incluidos ya que sus valores de cLDL estaban por debajo de las cifras de corte para recomendar la intervención y, por tanto, fueron considerados como pacientes controlados. De los 15.000 pacientes que iniciaron el estudio, en la visita final a los 3 meses se disponía de datos de 9.099 pacientes (61%). De manera general, a los 3 meses de tratamiento se lograron controlar las cifras de cLDL en un 49% de los participantes. Dicho valor se incrementó hasta un 54% para los individuos en prevención primaria, que representaban

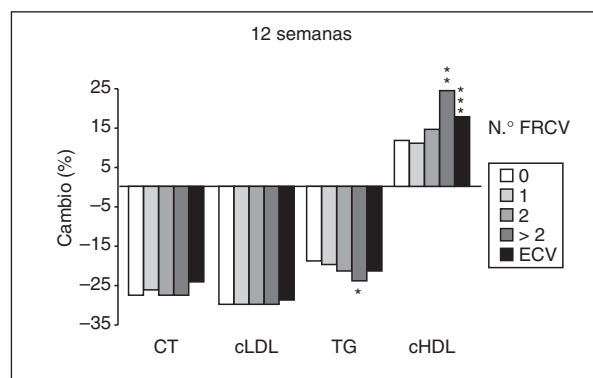


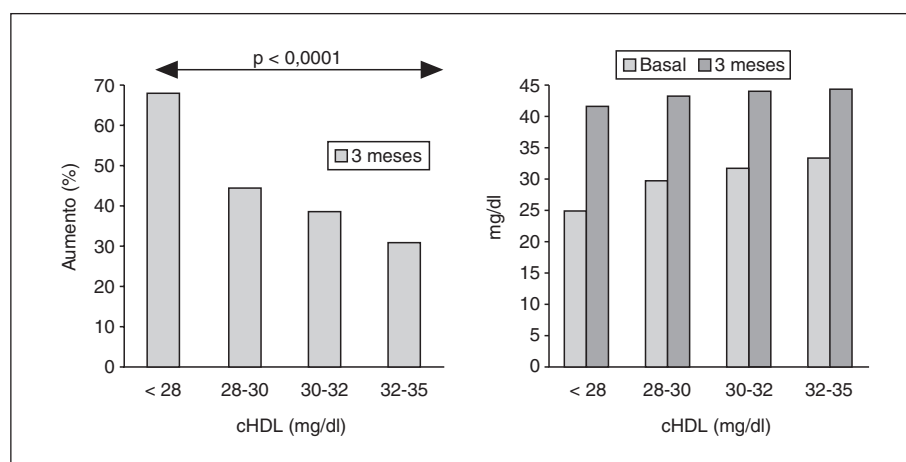
Figura 2. Porcentajes de cambio de los valores lipídicos respecto a los valores basales en función del número de factores de riesgo asociados, a las 12 semanas de tratamiento. Todos los resultados son significativos clínica y estadísticamente respecto al valor basal ($p < 0,0001$), las diferencias entre grupos de riesgo se muestran al pie de la figura. FCRV: factores de riesgo cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular. * $p \leq 0,01$; ** $p < 0,0001$; *** $p \leq 0,01$ frente a 0 y un factor de riesgo.

un 88% de la población estudiada. Respecto a los pacientes en prevención secundaria, con la dosis inicial de 10 mg de atorvastatina se consiguió un buen control lipídico (cLDL < 100 mg/dl) en el 12% (fig. 1). Menos de un 3% de los pacientes que continuaron el tratamiento hasta las 12 semanas aumentaron la dosis a 20 mg/día.

El análisis de los porcentajes de cambio de cada uno de los valores lipídicos respecto al valor basal (fig. 2) reveló que a las 12 semanas se lograron variaciones significativas ($p < 0,001$), alcanzando reducciones del 27% del colesterol total, el 30% del cLDL (media de 138 mg/dl) y el 22% de los triglicéridos, y un aumento del cHDL del 17%.

Es especialmente destacable que el aumento del cHDL se produjo de manera selectiva y en relación

Figura 3. Análisis de los cambios respecto a los valores basales de cHDL en los pacientes con cHDL ≤ 35 mg/dl, analizados por cuartiles (ordenados de menor a mayor n = 551, n = 631, n = 636 y n = 605 pacientes, respectivamente), tras 12 semanas de tratamiento.



inversa a sus cifras basales. En la figura 3a se muestra que los pacientes que presentaban unas concentraciones de cHDL iniciales más bajas (< 35 mg/dl) fueron aquellos en los que más se incrementaron los valores al final del tratamiento (media de un 40%, y hasta un 61% en los pacientes con cHDL basal inferior a 28 mg/dl), alcanzándose al final en todos los grupos de riesgo valores medios por encima de 39 mg/dl (fig. 3b).

Se realizó un análisis de algunas subpoblaciones consideradas de alto riesgo, como los diabéticos, hipertensos, mayores de 65 años (un 30% de los participantes) y pacientes con dislipemia mixta (42%). También se estudiaron por separado varones y mujeres, y en las mujeres las pre y posmenopáusicas. Los resultados revelaron que las cifras de cLDL se redujeron de manera similar en cada una de las poblaciones (fig. 4). Algo parecido ocurrió con los valores de triglicéridos, exceptuando la subpoblación con dislipemia mixta, en la que el porcentaje de cambio fue significativamente mayor que en los individuos con hipercolesterolemia aislada (un -32% frente al -14%; $p < 0,001$) y de manera similar, pero en menor grado, en las mujeres premenopáusicas en comparación con las posmenopáusicas (un -23,3% frente al -21,3%; $p = 0,02$). Los cambios porcentuales del cHDL también se incrementaron significativamente más en las subpoblaciones de diabéticos que en no diabéticos, (el 19,3% frente al 16,6%), en hipertensos que en normotensos (el 18,6% frente al 16,2%) y en dislipemia mixta que en hipercolesterolemia aislada (el 21,5% frente al 13,9%) y, por sexos, más en mujeres que en varones (el 18,7% frente al 15,6%) (fig. 4).

En relación con la seguridad del tratamiento, se comunicaron un total de 121 reacciones adversas en 77 pacientes, que representaron un 0,5% del to-

tal de pacientes incluidos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las que afectaron al sistema corporal (dolor abdominal, astenia, cefalea) en 35 casos (0,2%), aparato digestivo (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento) en 23 casos (0,15%) y enzimas hepáticas o musculares (aumentos de SGOT y CPK) en 20 casos (0,13%). No se observaron diferencias en la incidencia de acontecimientos adversos entre los diferentes grupos de riesgo.

Discusión

El estudio pone de manifiesto claramente que, en el campo de la asistencia primaria, existe un porcentaje muy elevado de pacientes con un alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular que no está recibiendo un tratamiento farmacológico hipolipemiente de manera correcta. Un 77% de los pacientes de atención primaria estudiados presentaban ≥ 2 factores de riesgo o tenían antecedentes de cardiopatía isquémica. Este hecho, evidenciado con anterioridad por otros autores, invita a hacer una seria reflexión sobre el impacto que la evidencia científica proporcionada por los estudios clínicos está teniendo en la práctica médica habitual^{14-16, 26,27}.

De igual modo, se ha podido comprobar que seis de cada 10 pacientes de alto riesgo en prevención primaria y nueve de cada 10 pacientes en prevención secundaria necesitarían reducciones de cLDL del 35% o mayores. Probablemente ésta sea una de las causas del bajo porcentaje de pacientes no tratados o mal controlados existente ya que, hasta la comercialización de la atorvastatina, la reducción máxima que se podía alcanzar con el tratamiento hipolipemiente no superaba el 40%^{18,22,23}.

Durante un período de seguimiento de 12 semanas, se ha demostrado que un tratamiento hipolipemiente eficaz permite controlar correctamente

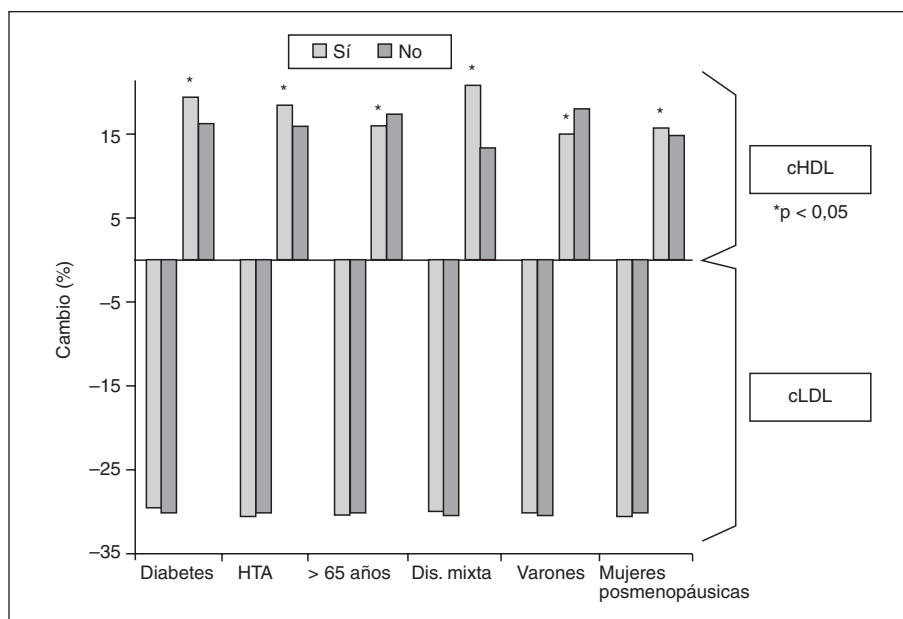


Figura 4. Porcentaje de reducción del cLDL y aumento de cHDL a los 3 meses de tratamiento respecto al valor basal ($p < 0,0001$), según el tipo de población estudiada. Las diferencias significativas entre grupos se indican en la gráfica.

los lípidos de un gran número de pacientes. En prevención primaria se logró controlar al 64% de los pacientes con las dosis iniciales de 10 mg/día de atorvastatina. En prevención secundaria, el control óptimo no superó el 30%; sin embargo, únicamente un 3% de los pacientes con enfermedad cardiovascular previa recibió dosis mayores de atorvastatina, lo que evidencia la tendencia existente a tratar sin controlar de manera correcta.

La atorvastatina no sólo logra ser muy eficaz en la reducción del colesterol total y cLDL, sino que consigue efectos muy relevantes al reducir los triglicéridos y aumentar el cHDL. Estudios publicados recientemente^{28,29} han demostrado que un tratamiento que aumenta las cifras de cHDL produce un beneficio clínico previniendo la aparición de episodios cardiovasculares, especialmente en pacientes con concentraciones bajas de cHDL. El efecto de la atorvastatina sobre el cHDL es especialmente destacable, ya que produce un efecto mayor cuanto más bajos son los valores basales y, por tanto, se produce un mayor beneficio en aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

El estudio de algunas de las poblaciones con mayor riesgo cardiovascular, como los diabéticos, hipertensos, ancianos y pacientes con dislipemia mixta, reveló la gran eficacia de la atorvastatina tanto en la reducción del cLDL como de los triglicéridos, independientemente de la población estudiada. Se observó, de manera significativa, un mayor incremento del cHDL en los pacientes dia-

béticos, hipertensos y portadores de una dislipemia mixta, que son de los grupos de riesgo que más se podrían beneficiar del incremento de este parámetro lipídico cardioprotector.

La seguridad mostrada por la atorvastatina fue excelente, con muy pocas reacciones adversas ocurridas en el 0,5% de los pacientes. Los niveles de eficacia y seguridad descritos en los ensayos clínicos controlados con atorvastatina están en sintonía con los observados en condiciones reales de uso, como se muestra en este estudio^{30,31}.

La identificación de los factores de riesgo, los cambios del estilo de vida y un tratamiento farmacológico correcto son fundamentales para lograr reducir la morbilidad asociada a los pacientes con los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes, entre ellos la dislipemia. En este estudio se ha puesto de manifiesto la gran prevalencia de pacientes de alto riesgo que existe en la población de atención primaria. Para cumplir con las recomendaciones en esta población, sería necesario disminuir las cifras de cLDL una media de un 29%. Nuestro estudio demuestra que, con la dosis inicial de 10 mg de atorvastatina, se consigue un 30% de reducción global. Esta eficacia es similar a la obtenida en los ensayos clínicos previos a su comercialización. La atorvastatina es pues un fármaco hipolipemiante eficaz y seguro que, a su dosis inicial, permite controlar a la mayoría de pacientes con riesgo cardiovascular valorable de atención primaria, proporcionando un efecto añadido sobre el control de los triglicéridos y cHDL.

Bibliografía

- 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: 1383-1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels (CARE study). *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study group. Prevention of coronary events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1317.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- European Atherosclerosis Society Study Group. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-88.
- The Expert Panel. Summary of the Second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 1994; 6: 62-102.
- Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Cardiología. Evidencias clínicoexperimentales y recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arterioscler* 1994; 6: 103-111.
- De Velasco JA, Cosin J, Sendon JL, De Teresa E. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España: el Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 406-415.
- Cambou JP, Grenier O, Ferrieres J, Danchin N. Secondary prevention of patients with acute coronary syndrome in France: the PREVENIR Survey. The Lancet Conference 1999, Copenhagen. Abstract book; 75.
- EUROASPIRE Study Group. A European Society Cardiology survey on secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-1582.
- Gómez Gerique JA, Gutiérrez Fuentes J, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A et al, en representación del grupo de estudio DRECE. Perfil lipídico de la población española: Estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 730-735.
- Gómez Gerique JA. Situación actual del tratamiento hipolipemiante en España. *Clin Invest Arterioscler* 1997; 9 (Supl 2): S28-S37.
- Gómez J, Martínez J, Babín F, Montoya T, Espejo J. A working day evaluation of dyslipidaemia in a Spain population (JADE Study). *Clin Drug Invest* 2000; 19: 131-142.
- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-682.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
- Dart A, Jerums G, Nicholson G, D'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G 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.
- Bertolini S, Bon GB, Campbell LM, Farnier M, Langan J, Mahla G et al. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130: 191-197.
- Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R 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: 1475-1481.
- Hunninghake D, Bakker-Arkema RG, Wigand JP, Dreihobl M, Schrott H, Early JL et al. Treating to meet NCEP-recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, or simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease. *J Fam Pract* 1998; 47: 349-356.
- Smith DG, Leslie SJ, Szucs TD, McBride S, Campbell LM, Calvo C et al. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-c target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin, and simvastatin. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 185-193.
- Circular n.º 18/90, de 21 de noviembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre Directrices para la realización de estudios de Farmacovigilancia.
- International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceutical for human use. ICH harmonized tripartite guideline. Guideline for Good Clinical Practice (Step 4), mayo de 1996.
- Velasco JA. After 4S, CARE and LIPID - Is evidence-based medicine being practised? *Atherosclerosis* 1999; 147 (Supl 1): S39-S44.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-467.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
- Díaz C, Aristegui R, Cebrecos J, Hernández G. Atorvastatina: eficacia y seguridad en el tratamiento de las dislipemias. *Clin Invest Arterioscler* 1997; 9 (Supl 2): S47-S53.
- Black DM, Bakker Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998; 158: 577-584.