

Pedro Jesús Agón Banzo

Estudio comparativo entre
estatinas genéricas y no
genéricas, en relación a su uso
terapéutico, efectos
farmacológicos y reacciones
adversas

Departamento
Farmacología y Fisiología

Director/es
Ejea Arquillué, María Victoria

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ESTATINAS
GENÉRICAS Y NO GENÉRICAS, EN RELACIÓN A
SU USO TERAPÉUTICO, EFECTOS
FARMACOLÓGICOS Y REACCIONES ADVERSAS

Autor

Pedro Jesús Agón Banzo

Director/es

Ejea Arquillué, María Victoria

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Farmacología y Fisiología

2013



Universidad
Zaragoza

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Fisiología

Tesis Doctoral

**Estudio comparativo entre estatinas genéricas y
no genéricas en relación a su uso terapéutico,
efectos farmacológicos y reacciones adversas**

Memoria presentada por

D. Pedro Jesús Agón Banzo
para optar al Grado de Doctor

Septiembre 2012



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte
Universidad Zaragoza

Dña. María Victoria Ejea Arquillué, Doctora en Medicina y Profesora Titular del Departamento de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que la memoria de Tesis Doctoral titulada “*Estudio comparativo entre estatinas genéricas y no genéricas en relación a su uso terapéutico, efectos farmacológicos y reacciones adversas*” presentada por D. Pedro Jesús Agón Banzo ha sido realizada bajo su dirección, según proyecto aprobado por el Departamento de Farmacología y Fisiología, reúne los requisitos necesarios para ser presentada por su autor para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Huesca, a 17 de Septiembre de 2012

Fdo.: Dña. María Victoria Ejea Arquillué

Agradecimientos

A M^a Victoria Ejea, directora de esta Tesis Doctoral. Gracias por tu inestimable y continua ayuda, por tus sabios consejos, por tu paciencia y por todo el tiempo que me has dedicado. Gracias de todo corazón porque sin ti este trabajo nunca habría sido posible. Y sobre todo, gracias por el privilegio de seguir aprendiendo de ti después del lujo de haber sido tu alumno.

A mis compañeros del Centro de Salud de Binéfar. Gracias a todos: médicos, enfermeras y farmacéuticas. Gracias por vuestro apoyo, vuestras sugerencias y por las facilidades que me disteis durante el proceso de recogida de datos de este trabajo.

A todas las personas y amigos que de algún modo han contribuido desinteresadamente en la realización de este trabajo.

A Ana. Gracias por estar siempre a mi lado. Gracias por todo, por tanto...

A mis padres

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN	1
II- MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	4
1- MERCADO FARMACÉUTICO PREVIO A LAS EFG	4
2- ¿QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?	6
3- REQUISITOS TÉCNICO-SANITARIOS DE LAS EFG	7
4- NORMATIVA LEGAL ESPAÑOLA	10
4.1- Sistema de patentes	10
4.2- Autorización y registro de medicamentos de uso humano	14
4.3- Control gubernamental de los precios de los medicamentos.....	16
5- DEFINICIÓN DE CONCEPTOS RELACIONADOS	23
6- ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	27
6.1- Aspectos legales y bioéticos.....	28
6.2- Diseño del estudio	30
6.3- Sujetos participantes en el estudio.....	32
6.4- Elección de la formulación de referencia	33
6.5- Elección de la dosis	33
6.6- Obtención de muestras	34
6.7- Parámetros farmacocinéticos.....	35
6.8- Análisis estadístico de los datos	37
6.9- Interpretación de los resultados.....	39
6.10- Exenciones a los estudios de bioequivalencia.....	41
7- INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	42
8- EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE EFG EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD	45
III- ESTATINAS	61
1- EL MERCADO DE LAS ESTATINAS EN CIFRAS.....	61
2- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	68
3- ESTUDIOS DESARROLLADOS CON ESTATINAS	75
3.1- Estudios de prevención primaria	76
3.2- Estudios de prevención secundaria.....	80
3.3- Conclusiones	86
4- SELECCIÓN DE UNA ESTATINA	87
IV- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	88
1- CONSIDERACIONES GENERALES.....	88
2- FALTA DE CONFIANZA EN LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	89
3- ESTATINAS COMO OBJETO DE NUESTRA ELECCIÓN	90
4- TEMA DE LA TESIS	90
V- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	91
VI- OBJETIVOS	92
1- OBJETIVO GENERAL	92
2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	92
VII- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	93
1- PACIENTES	93
2- MATERIAL	94
3- MÉTODOS	95

VIII- RESULTADOS	99
1- AÑO DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS	99
2- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS SEGÚN FACULTATIVOS	102
3- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS ASOCIADA A FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	105
4- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS SEGÚN NIVELES INICIALES DE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS	119
5- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS ASOCIADA A OTRAS VARIABLES	127
6- SÍNTOMAS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS	134
7- DIFERENCIAS DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS ENTRE LA ANALÍTICA 0 Y LA ANALÍTICA 1	135
8- VARIACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO CON ESTATINAS GENÉRICAS Y NO GENÉRICAS ...	152
9- VARIACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE AST, ALT, FA, GGT Y CPK EN EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS GENÉRICAS Y NO GENÉRICAS.	162
IX- DISCUSIÓN	164
X- CONCLUSIONES	190
XI- BIBLIOGRAFÍA	191

I- INTRODUCCIÓN

La exposición de motivos de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento¹ (vigente hasta el 28 de julio de 2006) afirma que su objetivo principal es contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada. Además, asegura perseguir primordialmente objetivos sanitarios, pero también objetivos económicos y empresariales. Seis años después, al amparo de esta Ley, nacieron las *especialidades farmacéuticas genéricas*, identificadas con las siglas EFG, y posteriormente, en julio del año 2006 pasaron a denominarse *equivalentes farmacéuticos genéricos*.

La introducción del concepto de EFG en la legislación española y la subsiguiente entrada de estos productos en el mercado farmacéutico abrió un amplio campo de novedosos aspectos farmacológicos, sanitarios, económicos y jurídicos, cuyas características más importantes intentaremos describir en la *Introducción* de este trabajo, centrando nuestra atención en los cambios más relevantes que se han producido en España a lo largo de estos años y en su relación con las innovaciones desarrolladas en la Unión Europea.

Como era de esperar, la progresiva implantación de los medicamentos genéricos ha influido en la práctica diaria de los profesionales sanitarios, principalmente en médicos y farmacéuticos. Lo que puede resultar más llamativo es la influencia de los genéricos en otros sectores de nuestra sociedad, siendo capaces de modificar sustancialmente, en diferentes sentidos, la actitud de legisladores, políticos, laboratorios farmacéuticos, fabricantes, economistas y pacientes.

En la última mitad de la década de los años 90, el Ministerio de Sanidad y Consumo, teniendo en cuenta como prioridad la racionalización del gasto farmacéutico, diseñó la implantación de los fármacos genéricos, junto al desarrollo de un sistema de precios de referencia, cuyo principal objetivo fue contribuir a la contención del gasto farmacéutico, asegurando simultáneamente la eficacia y la seguridad de los medicamentos genéricos. Para ello fue necesario poner en marcha un sustrato legal para las *especialidades farmacéuticas genéricas*, que regulase todo el proceso de autorización, registro, patentes, comercialización, etc., y que al mismo tiempo garantizase plenamente la calidad de estos fármacos.

Los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos innovadores vieron peligrar sus intereses, ya que los recursos invertidos en investigación y desarrollo podrían dejar de ser rentables sin una ley de patentes actualizada a las nuevas circunstancias. Por otra parte, los laboratorios productores de medicamentos genéricos y copias tuvieron una buena oportunidad para ampliar su mercado. Los laboratorios innovadores afirman que sus competidores, es decir, los laboratorios productores de genéricos, se beneficiaron de las campañas publicitarias llevadas a cabo por la Administración Pública en la promoción de los medicamentos genéricos. Ante este panorama, los legisladores diseñaron una normativa que protegiese los intereses y los derechos de ambas partes, y que ha sido ampliada y modificada en varias ocasiones. Pero a lo largo de estos años, ni unos ni otros se han visto completamente satisfechos, y actualmente no parece que puedan ponerse de acuerdo fácilmente.

Mientras tanto, el médico recibió las EFG entre la ilusión y el escepticismo. Motivado por los beneficios sanitarios y sociales que implica la racionalización del gasto farmacéutico, y en muchas ocasiones incentivado por desviar la prescripción hacia los medicamentos genéricos. Pero algunas veces poco informado, sin entender con claridad como un fármaco puede ser en todo igual a otro con un precio tan diferente. Dudas compartidas por algunos pacientes, que identifican lo *barato* con *baja calidad*, y que tuvieron que asumir en muchos casos, no sin recelo, el cambio de su medicación habitual por otra “igual” pero más barata.

El gasto total del Sistema Nacional de Salud ha continuado creciendo progresivamente año tras año, y con él también el gasto farmacéutico, responsable en gran medida del gasto total. Las causas del aumento mantenido del consumo en farmacia son varias, entre ellas podemos destacar las siguientes:

- El incremento de la población de mayor edad, que es el grupo poblacional con más necesidad de medicamentos.
- La aparición en el mercado farmacéutico de nuevos y mejores medicamentos.
- El creciente consumismo de nuestra sociedad, que genera más demanda de fármacos.

En los próximos años se prevé un sensible aumento de la población, con un marcado envejecimiento de la misma, y por lo tanto, unas mayores necesidades sanitarias derivadas de este hecho, así como de la cronificación de numerosas patologías. La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², que sustituyó a la de 1990, pretendió garantizar estas necesidades sanitarias dentro de un marco riguroso en cuanto a las exigencias de seguridad y eficacia de los medicamentos en beneficio de la calidad asistencial para los ciudadanos. Esta Ley reconoció que el crecimiento sostenido de las necesidades en materia de prestación farmacéutica tendrían que enmarcarse necesariamente en estrategias de uso racional de los medicamentos y de control del gasto farmacéutico, que permitieran seguir asegurando una prestación universal de calidad contribuyendo al sostenimiento del Sistema Nacional de Salud. La misma Ley incorporó varias medidas que pretendían promocionar los medicamentos genéricos, eliminando los obstáculos que dificultaban una mayor presencia de estos medicamentos en el mercado farmacéutico, equiparando la situación española a la de otros países de nuestro entorno. También se orientaron en este sentido varios artículos del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el cual se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente³.

A pesar de todo, después de varios años desde la introducción de los fármacos genéricos en nuestro país, parece que las grandes expectativas que se abrieron con su implantación en el mercado farmacéutico todavía no se han cumplido, siendo este un tema de debate y preocupación para muchos. Si bien es cierto que se ha avanzado considerablemente en estos años, aún estamos muy lejos de las cifras de genéricos que manejan países de nuestro entorno. Nosotros nos preguntamos por qué sucede esto, cuáles son las causas que impiden que los medicamentos genéricos no hayan alcanzado las cotas de mercado previstas y que, por lo tanto, favorecen la prescripción de los medicamentos “de marca”. Probablemente las causas son diversas, pero estamos convencidos de que los médicos prescriptores tienen mucho que ver en todo este asunto, ¿por qué los facultativos no recetan más medicamentos genéricos?, ¿acaso no tienen la misma confianza en estos

que en los medicamentos de marca?, ¿todavía no saben los médicos que los medicamentos genéricos funcionan igual que los medicamentos originales de referencia, o su experiencia personal es otra?

Desde la llegada de los medicamentos genéricos al mercado farmacéutico han sido muchas las medidas legislativas instauradas por las Autoridades Sanitarias con el objetivo de generalizar la prescripción por principio activo, pero no han tenido el éxito deseado. El Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴, parece que viene a intentar subsanar los relativos fracasos de la normativa anterior en este sentido, y establece la prescripción de los medicamentos por su principio activo o denominación genérica. Esto implica un cambio radical en la prescripción, aunque contempla importantes excepciones y permite la prescripción por nombre comercial de varios medicamentos.

Dedicaremos varios apartados del presente trabajo a comentar ampliamente todos estos aspectos.

II- MEDICAMENTOS GENÉRICOS

1- MERCADO FARMACÉUTICO PREVIO A LAS EFG

Antes de analizar la definición de Especialidad Farmacéutica Genérica o EFG, y con el fin de entender no solo su concepto, sino también las repercusiones de estos medicamentos en los diferentes ámbitos de nuestra sociedad, es conveniente conocer algunos detalles de la situación del mercado farmacéutico español antes y después de su aparición, fundamentalmente en lo referente a la variedad en la oferta de especialidades farmacéuticas. También conviene conocer las bases que fundamentan la clasificación de las diferentes especialidades farmacéuticas, que describimos a continuación. Creemos que es un punto de partida básico para comprender, al menos parcialmente, el origen de las esperanzas y las dudas que generó en su momento la llegada de estos “nuevos” medicamentos. Mas aún cuando todavía hoy persisten dudas en algunos profesionales sanitarios y pacientes, los cuales no saben muy bien en que parte del vademécum terapéutico español encajan los medicamentos genéricos.

Revisando el *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* que edita el Consejo General de Colegios de Oficiales de Farmacéuticos, encontraremos frecuentemente que un mismo principio activo en la misma forma farmacéutica y en la misma dosis, es comercializado por varios laboratorios farmacéuticos, con nombres y marcas diferentes, creando así diferentes especialidades farmacéuticas con el mismo principio activo⁵. Teniendo en cuenta la titularidad o los derechos de propiedad de los procesos de investigación y desarrollo llevados a cabo con el principio activo, todas estas especialidades farmacéuticas pueden clasificarse en cuatro grupos diferentes: *medicamento innovador, licencias, copias y medicamentos genéricos*.

1.1- Medicamento original o “innovador”

Es aquel cuyo principio activo es nuevo, es decir, es un medicamento que presenta un principio activo diferente de cualquier otro que hubiera antes. Este nuevo principio activo es el producto de los procesos de investigación y desarrollo (I+D) que un determinado laboratorio ha llevado a cabo, desde su diseño y creación química hasta su utilización clínica. En consecuencia, el medicamento original será el primero, y habitualmente el único, en generar datos sobre la seguridad y la eficacia terapéutica del nuevo principio activo, suministrado en una formulación farmacéutica determinada, a una dosis específica y en unas indicaciones terapéuticas concretas.

El desarrollo de los procesos de I+D suele ser largo en el tiempo y precisa un importante desembolso económico por parte del laboratorio investigador. Este podrá rentabilizar su nuevo principio activo patentándolo previamente a su introducción en el mercado farmacéutico. De esta forma, durante el tiempo que duren los derechos que otorga la patente, el laboratorio innovador podrá disfrutar de la exclusividad en la comercialización del nuevo medicamento o conceder licencias a otros laboratorios, pudiendo así, no solo amortizar los gastos ocasionados en los procesos de I+D, sino además, obtener beneficios.

1.2- Licencias o “segundas marcas”

Son medicamentos idénticos al original en todos sus aspectos (forma farmacéutica, composición, procesos de producción, etc.), comercializados por otros laboratorios farmacéuticos diferentes al laboratorio investigador, con la autorización

reglamentaria otorgada por este, es decir, con la concesión de una licencia sobre la patente. Generalmente, el laboratorio innovador proporciona estas licencias a otros laboratorios, conocidos como *licenciatarios*, para aumentar su cuota de mercado. De este modo, el laboratorio innovador aprovecha el beneficio que supone ocupar varias redes de promoción y distribución publicitando un mismo producto bajo diferentes marcas comerciales, creando así un entorno mercantil de supuesta competencia.

Las únicas diferencias que pueden encontrarse entre el medicamento original y la *segunda marca* están en el envoltorio o cartonaje y en el nombre de fantasía con el que se ponen en el mercado. Fuera del envoltorio no es posible diferenciar uno de otro, ya que ambos productos farmacéuticos son completamente iguales, tanto en sus características externas (forma, tamaño, color, etc.) como en su composición y propiedades fisicoquímicas, es decir, son exactamente idénticos.

1.3- Copias

Se consideran *copias* los medicamentos que contienen el mismo principio activo que el fármaco innovador, siendo fabricados y comercializados por otras compañías farmacéuticas diferentes a la compañía investigadora, pero sin la autorización de esta. Es decir, estos medicamentos son producidos sin licencia otorgada por la compañía titular de la patente, o bien cuando esta patente ha caducado.

La existencia legítima de estos productos farmacéuticos se fundamenta en la ley de patentes vigente en España hasta 1986, la cual se recogía en el *Estatuto de la Propiedad Industrial* de 1929^{6, 7}. Dicho estatuto, en su artículo 48, prohibía la patentabilidad de las fórmulas farmacéuticas y medicamentosas, pero autorizaba la patentabilidad de los procedimientos y aparatos para llevar a cabo su síntesis y producción. De este modo, en España, no era posible obtener los derechos de patente de un producto farmacéutico determinado, únicamente era posible obtener la llamada "*patente de procedimiento*". Esta situación posibilitó el registro de especialidades farmacéuticas que contenían el mismo principio activo que el fármaco innovador, pero que habían sido obtenidas mediante un procedimiento distinto, es decir, se obtenían *copias* del original. Estas *copias* eran registradas, autorizadas y puestas en el mercado muy poco tiempo después que el fármaco innovador, bajo diferentes marcas comerciales, pudiendo así competir en "igualdad" con el laboratorio innovador y sus *licenciatarios*.

En otras ocasiones, las *copias* salieron al mercado sin marca, tomando como nombre el mismo del principio activo bajo la Denominación Común Internacional (DCI) o la Denominación Oficial Española (DOE) seguido del nombre del laboratorio titular o fabricante de la especialidad farmacéutica. Este segundo subgrupo de *copias* fue considerado erróneamente como *medicamentos genéricos*, debido a las semejanzas con algunas características propias de la comercialización de genéricos en otros países, fundamentalmente el precio inferior al del fármaco original y la puesta en el mercado con el nombre de la DCI, sin marca comercial. No obstante, estas *copias* no podían considerarse medicamentos genéricos, ya que para su comercialización no era imprescindible haber demostrado previamente equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia, tal y como establecía la Ley. Esta situación mejoró en julio de 1996 con la entrada en vigor de un nuevo Real Decreto sobre evaluación, autorización y registro de medicamentos⁸. Dicho Real Decreto definía las *copias* como especialidades "*esencialmente similares*" a otras ya comercializadas, y establecía la obligatoriedad de demostrar, previamente a su autorización, que el producto era

intercambiable con el anterior, delegando en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la función de fijar los criterios que habría de cumplir el fármaco para ser considerado “*esencialmente similar*”. Este requerimiento legal se llevó a la práctica mediante los estudios de bioequivalencia, de modo que a partir de esa fecha, todas las *copias* tuvieron que demostrar su equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia.

2- ¿QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS?

Desde un punto de vista jurídico, las *especialidades farmacéuticas genéricas* o EFG se crean en la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales, y de orden social⁹, la cual modifica algunos puntos de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Así, las EFG quedan definidas mediante el Artículo 8 de la mencionada Ley, con la siguiente redacción:

“Especialidad farmacéutica genérica: La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia”

Esta definición ha sido la base sobre la que se han desarrollado todos los procedimientos farmacéuticos, mercantiles, jurídicos, médicos y de diversa índole relacionados con las EFG hasta el 27 de julio de 2006, fecha en la que se publicó en el BOE nº 178 la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², también llamada coloquialmente “Nueva Ley del Medicamento”, la cual proporcionó en su artículo 8 una nueva definición de *medicamento genérico*, muy similar a la que acabamos de redactar:

“Medicamento genérico: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideraran una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”

Como puede verse, ambas definiciones son muy semejantes, y conviene subrayar que ambas están basadas en los requisitos técnicos y sanitarios que tiene que cumplir el medicamento para poder ser considerado EFG. Es importante destacar que ninguna definición de EFG tiene en cuenta criterios económicos ni mercantiles.

El miércoles 7 de noviembre de 2007, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el cual se regula el procedimiento de

autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente³. Este Real Decreto proporciona en su Artículo 2.35 la misma definición de medicamento genérico que ofrece la ya mencionada Ley 29/2006 en su Artículo 8.

Previamente a la primera definición de EFG aparecida en la Ley 13/1996, los *estudios de bioequivalencia* eran solo un requisito técnico que debían cumplir los nuevos medicamentos antes de su comercialización, pero desde su inclusión en esta Ley son además un requisito legal ineludible. Posteriormente, siguiendo la misma línea, la Ley 29/2006 incluyó en la definición de “*Medicamento genérico*” la obligatoriedad de llevar a cabo *estudios de biodisponibilidad* para demostrar la *bioequivalencia*, exactamente igual que el más reciente Real Decreto 1345/2007. Por lo tanto, dichos estudios son un requisito legal imprescindible, que deberá garantizar la equivalencia terapéutica del medicamento que pretende ser considerado EFG con la especialidad farmacéutica de referencia.

Es importante tener en cuenta la trascendencia del último párrafo de la primera definición de EFG ofrecida por la Ley 13/1996: “*Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia*”, por que este párrafo abrió camino a la producción de un medicamento genérico con forma galénica diferente a la del medicamento original. A modo de ejemplo, hizo posible que la EFG pudiera ser comercializada en cápsulas aunque el medicamento original se comercializase en comprimidos, siempre que previamente se hubiera demostrado que son bioequivalentes en los correspondientes estudios de bioequivalencia.

En el apartado 1 del artículo 16 de la misma Ley 13/1996 se añadió un párrafo que explica como deben denominarse o identificarse los medicamentos genéricos: “*Cuando se trate de especialidad farmacéutica genérica, la denominación estará constituida por la denominación oficial española o, en su defecto, por la denominación común o científica acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar la sigla EFG en el envase y etiquetado general*”. La nueva Ley 29/2006, en su Artículo 14, regula también el modo en que se deben denominar o identificar las EFG, sin modificar sustancialmente lo expuesto en la anterior Ley 13/1996, excepto en un matiz: “*...Se identificarán, además, con las siglas EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico)*” Así pues, en el significado de las siglas EFG se modifica el significado de la “E”, que deja de significar “Especialidad” para significar “Equivalente”.

3- REQUISITOS TÉCNICO-SANITARIOS DE LAS EFG

Poco más de un mes después de definir las EFG en la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales, y de orden social, el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios emitió la Circular 3/97, con fecha 6 de febrero de 1997, relativa al procedimiento de tramitación de solicitudes para la evaluación, autorización y registro de las especialidades farmacéuticas genéricas¹⁰. Esta circular especifica las condiciones que deben reunir las EFG para ser autorizadas:

- a) Estar formulada con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y con la misma forma farmacéutica que una especialidad farmacéutica de investigación original de referencia autorizada en España en base a un expediente completo conteniendo los datos experimentales originales preclínicos y clínicos, obtenidos en el proceso de I+D descubridor del medicamento.
- b) Tener un perfil de eficacia y seguridad bien establecido y acreditado por su continuado uso clínico. En general, esta condición se entenderá cumplida por haber transcurrido diez años desde que fue autorizada en España la especialidad farmacéutica de investigación original de referencia o por estar autorizada como especialidad farmacéutica genérica en un país de la UE en el que hubiera sido posible obtener la protección de una patente de producto para el principio activo.

Conviene detenernos en este punto para reflexionar sobre esta exclusividad de los “10 años” derivada del derecho farmacéutico, ya que supuso un evidente distanciamiento del sistema general de patentes que ya había comenzado con la transposición en España de la Directiva 87/21/CEE por medio del artículo 11 del Real Decreto 767/1993, por el cual se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano fabricadas industrialmente. Esta directiva regulaba parcialmente las solicitudes abreviadas de registro sanitario (que permiten al solicitante de un nuevo medicamento basarse en los datos de seguridad y eficacia aportados por el innovador) y establecía la posibilidad de que una solicitud abreviada de la documentación toxicológica, farmacológica y clínica de un medicamento considerado esencialmente similar a otro ya autorizado en la Unión Europea, pudiera ser admitida siempre y cuando hubieran transcurrido un mínimo de seis años y un máximo de diez, desde la primera autorización comunitaria. En este sentido, Dinamarca, Grecia, Irlanda, Luxemburgo y Portugal optaron por establecer el límite inferior de los seis años, y el resto de países de la UE optaron por el límite superior de los diez años¹¹.

Estas condiciones fueron modificadas parcialmente en el apartado 3 del artículo 17 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², que modifica el tiempo necesario para tramitar el expediente de autorización a 8 años y agiliza los trámites necesarios dejando de ser imprescindible que el medicamento de referencia esté autorizado en España, siempre y cuando lo esté en la Unión Europea: *“El solicitante no tendrá la obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos establecidos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado desde hace ocho años como mínimo en cualquier Estado miembro de la Unión Europea”*. No obstante, la misma Ley, en su artículo 18.1 aclara que deberán transcurrir un mínimo de 10 años desde la autorización del medicamento de referencia hasta la comercialización del genérico: *“Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a lo dispuesto en el artículo 17.3 no podrán ser comercializados hasta transcurridos diez años desde la fecha de autorización inicial del medicamento de referencia.”* De este modo, el solicitante de un producto genérico puede presentar la solicitud de autorización cuando hayan transcurrido un mínimo de ocho años desde que se autorizó el medicamento de referencia en cualquier Estado miembro de la Unión Europea, lo cual le permitirá ir realizando la evaluación y tramitación administrativa para su autorización, si bien no podrá comercializar el medicamento hasta transcurridos diez años. La misma Ley recoge la posibilidad de ampliar hasta un máximo de once años este periodo, en el caso de que durante los primeros ocho años del periodo de diez, el titular de la autorización

del medicamento de referencia obtenga una autorización para una nueva indicación terapéutica y, durante la evaluación científica previa a su autorización se demuestre que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes. El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el cual se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente³, no modificó estos preceptos.

- c) Que el principio activo no este incluido en la relación que, en desarrollo del Artículo 90.3 de la Ley 25/1990 del Medicamento y del Artículo 11.6 del R.D. 767/93, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo o en la que incluye la Orden de 28 de mayo de 1986, por cuanto su formulación como Especialidad Farmacéutica Genérica no es aconsejable por su estrecho margen terapéutico o sus características específicas de biodisponibilidad.
- d) Haber demostrado poseer una calidad contrastada, mediante un Drug Master File y los correspondientes procesos de validación.

El Drug Master File (DMF) un el documento que recoge toda la información técnica y datos específicos sobre la materia prima utilizada en la fabricación del producto. Como alternativa al DMF puede ser aceptado el Certificado de Cumplimiento de Farmacopea, que es un documento similar al DMF. El registro de EFG exige esta documentación relativa a la calidad del producto. El incumplimiento de este criterio es motivo de emisión de un dictamen negativo por parte de las Autoridades Sanitarias para la autorización y registro de un medicamento genérico.

- e) Haber demostrado ser esencialmente similar a la especialidad farmacéutica autorizada que se toma como referencia, mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia, en su caso.
- f) Estar identificada con la DOE, o en su defecto con la DCI del principio activo, seguida del nombre o marca del titular o fabricante.

La DOE es la Denominación Oficial Española, que generalmente se corresponde con la DCI, que es la Denominación Común Internacional. Estas denominaciones son nombres genéricos que la Organización Mundial de la Salud otorga a los principios activos con el fin de facilitar la identificación del medicamento y su nomenclatura. A modo de ejemplo: Baycip es el nombre comercial de un antibiótico comercializado por Bayer, cuyo principio activo es un producto químico llamado ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperacino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, cuya DCI es Ciprofloxacino.

- g) Figurar en el etiquetado las siglas EFG.

Este ultimo requisito fue desarrollado con la Circular 24/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Establece que las siglas EFG deberán aparecer siempre en mayúsculas, con unas dimensiones no inferiores al 50% del tamaño de la denominación, en el embalaje exterior y en el material de acondicionamiento primario siempre que aparezca la denominación, así como en el cupón precinto. En el prospecto y en la ficha técnica aparecerán solamente en la denominación que aparece en el encabezamiento.

El cumplimiento de todos estos requisitos es una obligación legal imprescindible para obtener la autorización de un medicamento genérico. Habitualmente, los motivos alegados por las Autoridades Sanitarias para rechazar la autorización se fundamentan en los motivos que acabamos de comentar, siendo los más frecuentes: formas farmacéuticas o dosis no existentes en el medicamento de referencia, medicamentos de referencia no válidos, técnica analítica o validación inadecuadas para el principio activo en una matriz biológica y errores en el tratamiento estadístico de los datos del ensayo.

4- NORMATIVA LEGAL ESPAÑOLA

En este apartado trataremos de describir la evolución que han seguido a lo largo de los últimos años diferentes aspectos legislativos de la normativa española, desarrollados en armonía con la normativa de los Estados Miembros de la Unión Europea. Las diferentes normas que comentaremos (leyes, circulares, reales decretos, etc.) han sido determinantes en el desarrollo del mercado farmacéutico de los medicamentos genéricos, y difícilmente puede comprenderse la evolución de estos en el mercado y su influencia en la comunidad médica y en la sociedad en general sin una perspectiva legislativa clara.

Por lo general, a los médicos nos resulta complicado descifrar el lenguaje jurídico. Intentaremos interpretar y simplificar los preceptos legislativos más complejos, sin perder la necesaria exactitud y minuciosidad que dichos preceptos requieren, con el fin de hacer la legislación referida más fácilmente comprensible.

4.1- Sistema de patentes

Los descubrimientos o innovaciones de la industria farmacéutica, y en general todos los del ámbito de la ciencia y la tecnología, implican un proceso de investigación y desarrollo largo en el tiempo y costoso en recursos. Las patentes surgen como una necesidad para proteger al descubridor de la competencia de las copias, para lo cual necesitará un tiempo que le permita explotar su nuevo producto o innovación y así rentabilizar lo invertido en los procesos de I+D, garantizando al mismo tiempo que la sociedad tendrá acceso a lo inventado y podrá beneficiarse de su uso. El Sistema de Patentes crea un tipo de contrato entre el inventor y el Estado, por el cual el primero se obliga a divulgar su invención y, en compensación, el Estado le concede un monopolio de explotación de su innovación durante un tiempo determinado. Teniendo en cuenta que la I+D de los medicamentos se encuentra principalmente en manos de entidades privadas, el sistema de patentes resulta imprescindible para el desarrollo de la industria farmacéutica.

4.1.1- Concepto de Patente

Desde una perspectiva jurídica, la patente es un título de Propiedad Industrial que otorga al titular un conjunto de ventajas y privilegios establecidos en las Leyes que lo regulan, durante un tiempo determinado.

Generalmente, este monopolio que concede el estado dura 20 años, y posteriormente la patente caduca. En la antigua normativa, recogida en el *Estatuto de la Propiedad Industrial* de 1929^{6, 7}, el plazo de 20 años comenzaba a contar desde el día de su concesión, mientras que en las siguientes normativas comenzó a contarse a partir del día en que se solicita la patente.

Una Patente también es un documento técnico en el que consta la descripción completa y detallada de una invención determinada, por lo cual, este documento es una valiosa fuente de información tecnológica¹².

La Patente otorga al titular de la misma un derecho *negativo*, el cual le autoriza a ejercer acciones legales para impedir que cualquier otro copie o utilice la invención sin su consentimiento.¹³ El titular de la patente tiene derecho a conceder licencias sobre su patente, para que el licenciatarlo comercialice el producto en las condiciones acordadas.

La patente de un medicamento no autoriza por si sola la comercialización del mismo, sino que es necesaria además la correspondiente autorización de las Autoridades Sanitarias. Los derechos que otorga la Patente son estatales y solo tienen validez en el país que las concede. Es necesario solicitar la Patente en todos los países en los que el innovador pretende proteger su producto. Para simplificar estos trámites, en las últimas décadas se han firmado varios tratados internacionales: abrió camino el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes¹⁴, de junio de 1970, al que han seguido varios.

4.1.2- *Perspectiva histórica*

Antes de 1986 la legislación sobre patentes vigente en España estaba regulada por el *Estatuto de la Propiedad Industrial* de 1929^{6,7}, que prohibía la patentabilidad de las formulaciones farmacéuticas, principios activos y productos químicos en general, aunque si permitía patentar los procedimientos y aparatos necesarios para su obtención. Así, entre 1929 y 1986, las *patentes de procedimiento* eran las únicas que permitían patentar los desarrollos técnicos que se producían en este campo, y adquieren relevancia porque mejoran la fabricación del medicamento, disminuyen sus impurezas y tienden a disminuir los costes de producción.

Es a partir de 1986 cuando España, a raíz de las negociaciones que mantuvo con los países miembros de la Comunidad Económica Europea antes de su adhesión, se ve en la obligación de modernizar su sistema de patentes. Esto fue plasmado en el Protocolo nº 8 del Acta del Tratado de Adhesión de España a las Comunidades Europeas¹⁵, en el que España se comprometía a instaurar la *patente de producto* para los productos químicos y farmacéuticos nuevos. En Marzo de 1986 el Estado Español publicó la Ley de Patentes¹³, que derogó la legislación sobre patentes del Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929, ocupándose de regular y actualizar las patentes de las invenciones técnicas desde una perspectiva “europeísta”. Aunque esta Ley de Patentes entró en vigor en 1986, en el caso de las patentes de producto se fijó un periodo transitorio para su establecimiento hasta el 7 de octubre de 1992, fecha a partir de la cual se considera que la legislación española en materia de patentes se encuentra homologada con las legislaciones de los países miembros de la CEE.

La Ley 11/1986 de Patentes¹³, art. 61.2, establece: “*Si una patente tiene por objeto un procedimiento para la fabricación de productos o sustancias nuevas, se presume que todo producto o sustancia de las mismas características ha sido obtenido por el procedimiento patentado*”. Es decir, la Ley presume que el demandado está haciendo uso de la tecnología patentada, mientras éste no demuestre lo contrario. Es una novedad jurídica importante, ya que supone la inversión de la carga de la prueba, que modifica el principio jurídico básico de que es quien denuncia quien debe probar (artículo 1214 del

Código Civil). De este modo, será el demandado quien tendrá que demostrar que no vulnera el Derecho de Patente.

Una de las novedades más importantes que entraron en vigor a partir del 7 de octubre de 1992 fue la posibilidad de presentar solicitudes de patente referidas a productos químicos, y no solo referidas a los procedimientos para obtener los productos y usos de dichos productos. Anteriormente a la Ley 11/1986 de Patentes, los fabricantes de medicamentos solo podían patentar los procedimientos de síntesis y elaboración de los productos farmacéuticos, y no el producto en sí. Según la legislación anterior a 1986, las patentes otorgadas en España tienen un periodo de validez de 20 años contados desde su concesión, y por lo tanto, durante unos años continuaron existiendo patentes de procedimiento en vigor, procedentes de periodos en los que no era posible obtener la patente de producto. Teóricamente, esta circunstancia puede prolongarse hasta el día 7 de octubre de 2012, fecha en la cual caducaran estas patentes.

A modo de resumen, podemos decir que el sistema de patentes español se fortaleció, primero con la introducción en 1986 de las *patentes de uso*, y posteriormente en 1992 con las *patentes de producto*, acompañadas de otras medidas legales.

4.1.3- Certificado Complementario de Protección

El derecho que otorga la patente le corresponde al primero que lo solicita. Por este motivo, cuando un laboratorio inicia el estudio de una sustancia que puede llegar a convertir en un medicamento, presenta inmediatamente la solicitud de la patente para impedir que otro competidor lo haga antes. Esto suele suceder unos cinco años después del comienzo de la investigación. Pasarán alrededor de cinco años más dedicados a la investigación farmacocinética, farmacodinámica, toxicológica y clínica hasta obtener el producto final y poder solicitar la Autorización de Comercialización. A continuación, la documentación relativa al nuevo medicamento se presentará ante las Autoridades Sanitarias, y estas dedicarán unos dos años más a revisar la documentación y conceder la Autorización de Comercialización. Por lo tanto, desde que el medicamento se patenta hasta que se autoriza su comercialización suelen pasar alrededor de doce años.

No obstante, si tenemos en cuenta que el periodo de protección de la patente es de veinte años contados desde la fecha en que se solicitó, al laboratorio investigador le quedarán solamente unos ocho años de monopolio para comercializar su medicamento sin competencia, hasta que caduque la patente y aparezcan en el mercado los genéricos.

Para los laboratorios farmacéuticos investigadores, esta pérdida de años de monopolio comercial suponía una pérdida económica importante, y un agravio comparativo con las innovaciones procedentes de otros campos científicos y tecnológicos, en los que no se genera la misma pérdida de años comerciales útiles.

Con el objetivo de compensar esta situación, la Unión Europea aprobó el Reglamento del Consejo nº 1768/92, y creó el Certificado Complementario de Protección para los medicamentos¹⁶. Este Certificado es un título de protección de propiedad industrial, que otorga al laboratorio los mismos derechos que la patente, pero limitados al producto amparado por la Autorización de Comercialización del medicamento, y surte efecto cuando expira la patente de base, durante el tiempo que media entre fecha de la solicitud de la patente y la fecha de la primera Autorización de Comercialización en la Comunidad Europea, restándole cinco años, y limitando la duración del Certificado a

cinco años. Así, el laboratorio titular de la patente y del Certificado dispondrá de un máximo de quince años para explotar su medicamento.

En la mayoría de países europeos este Reglamento Comunitario entró en vigor el 2 de enero de 1993. España hizo una reserva sobre la aplicación de esta normativa hasta enero de 1998, ya que hasta el 7 de octubre de 1992 la legislación española no permitió la patentabilidad de productos farmacéuticos.

4.1.4- Cláusula Bolar

La Directiva 2004/27/CEE actualizó los compromisos que apuntó la Directiva 2001/83, la cual establecía un Código Comunitario de Medicamentos de Uso Humano, relativo a conseguir la libre y segura circulación de medicamentos, así como eliminar los impedimentos para los intercambios de estos entre los distintos estados miembros. Dicha directiva propone que los medicamentos genéricos puedan acceder al mercado inmediatamente después de que caduque la patente del medicamento de referencia.

Por otra parte, la misma Directiva 2004/27, protegiendo los intereses de los laboratorios innovadores, no redujo el tiempo necesario para poder poner en el mercado los genéricos. Estableció que los medicamentos genéricos no podrían comercializarse hasta pasados diez años desde la fecha de la autorización del medicamento de referencia. Pudiendo ampliarse este plazo en un año más, cuando durante los primeros ocho años de autorización de comercialización surgieran nuevas indicaciones terapéuticas.

Estas disposiciones favorables a los intereses de los laboratorios innovadores entraban en conflicto con los laboratorios fabricantes de genéricos. Tratando de equilibrar los derechos de unos y otros, la Directiva 2004/27 autorizó la posibilidad de presentar la solicitud de registro del medicamento genérico dentro de los ocho primeros años, con la introducción de la “*exención de infracción por actos experimentales*”, la cual sigue el modelo americano de la “*cláusula bolar*”, que permite al solicitante del registro de un genérico realizar todas las pruebas de investigación y desarrollo que precise, mientras la patente del medicamento innovador aún continúa vigente, sin permitir su venta. Esta cláusula excepciona, de forma limitada, el derecho exclusivo del titular de la patente original¹⁷. La adopción de esta cláusula por el sistema europeo autoriza a los laboratorios farmacéuticos a presentar los registros de medicamentos dos años antes de que finalice el periodo de protección. Permite realizar estudios de bioequivalencia, fabricar el medicamento en cantidades industriales e incluso solicitar la Autorización de Comercialización durante el periodo de vigencia de la patente del medicamento innovador. Puede decirse que lo único que no permite es la venta, ya que todo lo demás puede ser considerado “*actos realizados con fines experimentales*”, y por tanto, fuera del ámbito de protección de la patente.

La transposición de estos preceptos a la normativa española contribuyó a aclarar las ambigüedades generadas por la interpretación y extensión del concepto “*acto con fin experimental*” a los efectos de ser considerado como no infractor de los derechos de patente, como expone la Ley 11/1986 de Patentes, art. nº 52: “*Los derechos concedidos por la patente no se extienden a los actos realizados con fines experimentales que se refieren al objeto de la invención patentada*”. La *cláusula bolar* se incluye dentro de las excepciones al derecho de patente que contempla este artículo¹⁸.

Se fijó como fecha límite para que los estados miembros transpusieran la Directiva 2004/27 el día 30 de octubre de 2005. Con esta modificación, el sistema de patentes en Europa se equiparó al de otros países mas avanzados en materia de patentes, como Estados Unidos y Japón.

4.2- Autorización y registro de medicamentos de uso humano

Tres años y medio antes de la introducción de la definición de EFG en la legislación española se publicó el RD 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente⁷. Esta norma derogó el anterior modelo de registro de especialidades farmacéuticas y exigió una documentación de registro más estricta. Mantuvo la vigencia referente a los precios de los productos farmacéuticos, según el RD 271/1990¹⁹ y la Orden Ministerial de 17 de diciembre de 1990²⁰, por la que se desarrollaba dicho RD.

Con el propósito de incorporar a la legislación española las novedades aportadas por la creación de la Agencia Europea del Medicamento, se modificó el RD 767/1993 por medio del RD 2000/1995, de 7 de diciembre de 1995²¹. Este RD establece que ningún medicamento será considerado *especialidad farmacéutica*, ni podrá acceder al mercado, sin la autorización de la Administración General del Estado e inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas. Este RD entró en vigor un año antes que la Ley 13/1996, que introdujo el concepto de EFG. Por lo tanto, los medicamentos genéricos siempre han estado sometidos a todas las exigencias técnicas y administrativas concretadas en este RD, sin diferenciarse de ninguna otra especialidad farmacéutica.

El RD 2000/1995 establece los requisitos que ha de reunir el solicitante, desde una perspectiva europeísta, encaminada a unificar criterios con los países miembros. Estipula que el solicitante deberá estar establecido en la Comunidad Europea. Este precepto adquiere gran trascendencia, ya que los medicamentos genéricos suelen estar libres de derechos de protección industrial y por lo tanto pueden tener orígenes en países muy diferentes. El control de los procesos de síntesis, producción y comercialización puede implicar dificultades nada fáciles de superar. No obstante, según establece este RD, el responsable de la comercialización de un medicamento genérico en España será siempre un laboratorio establecido en la Unión Europea, y por lo tanto, obligado a todos los requisitos, controles e inspecciones legales correspondientes.

4.2.1- Solicitud abreviada de autorización

La principal diferencia que crea el RD 2000/1995 entre los genéricos y las demás especialidades farmacéuticas está en el formato de solicitud de autorización. Antes de solicitar la autorización de un medicamento innovador ha sido necesario desarrollar con este los procesos de I+D completos, los cuales generan gran cantidad de datos y de información preclínica y clínica que deberá ser aportada a las Autoridades Sanitarias en la solicitud de autorización. Mientras que para solicitar autorización de un genéricos no se requerirá volver a demostrar las características del medicamento, sino que basará su solicitud en lo ya demostrado por el anterior, y será suficiente con la presentación de un *dossier abreviado o solicitud abreviada*.

Sin embargo, también establece: *“Habrá de presentarse una demostración de que el medicamento que se pretende registrar es intercambiable con el ya autorizado,*

manteniendo la misma eficacia y seguridad”. Para demostrar esta intercambiabilidad, será la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (posteriormente Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) la que, de acuerdo con los criterios de la Comunidad Europea, establecerá los requisitos específicos que debe cumplir el medicamento para poder ser considerado esencialmente similar a otro ya autorizado.

4.2.2- Documento Técnico Común

En noviembre de 2000, la *International Conference of Harmonisation*, integrada por Europa, EE.UU. y Japón, acordó un nuevo formato en el expediente de registro de un medicamento: el *Common Technical Document (CTD)*²² o Documento Técnico Común, con el objetivo de conseguir un formato de expediente unificado, común a los países integrados en la ICH, y que pueda ser adoptado también por otros, lo cual ahorra tiempo y recursos en la elaboración de los expedientes de registro, simplifica la revisión regulatoria y la comunicación entre los componentes de la ICH.

La Directiva 2001/83/CE²³ del Parlamento Europeo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, fue modificada con la Directiva 2003/63/CE²⁴, cuyo principal objetivo era incorporar el CTD. La diferencia con los anteriores expedientes de registro está únicamente en su formato, ya que el CTD no aporta información sobre los estudios necesarios para obtener la autorización sanitaria. La implementación en Europa del CTD extendió su ámbito de aplicación a las solicitudes de todos los tipos de medicamentos²⁵.

Este nuevo formato coexistiría con los anteriores durante un periodo de adaptación, hasta el 1 de julio de 2003, y desde entonces sería obligatorio realizar las solicitudes con el CTD. En noviembre de 2007 se publicó el RD 1345/2007³, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano, que derogó toda la normativa anterior relativa a este punto, e incorporó y actualizó su contenido, renovando así su vigencia.

4.2.3- Requisitos específicos de autorización de medicamentos genéricos

En noviembre de 2007 se publicó el RD 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente³. Este RD expone los requisitos que debe cumplir el solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento, genérico o no. El artículo 6 recoge las exigencias de la *Solicitud de autorización de comercialización de medicamentos fabricados industrialmente*, comunes a todos los medicamentos. Y dedica su artículo 7 a exponer los *Requisitos específicos de la autorización de los medicamentos genéricos*.

- El apartado 1 reproduce párrafos ya incluidos en la definición de *Medicamento genérico* que ofrece la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², y exime al solicitante de la autorización de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.
- El apartado 2 exime al solicitante de aportar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia, autorizado desde hace ocho años como mínimo por un Estado miembro o en la Unión Europea por procedimiento centralizado.

- El apartado 3 aclara que los genéricos autorizados con arreglo a este RD no podrán ser comercializados hasta después de diez años desde la fecha de autorización del medicamento de referencia, pudiéndose prolongar a once años si durante ese tiempo se autorizan nuevas indicaciones terapéuticas.
- El apartado 4 aporta una novedad significativa: Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España el solicitante deberá indicar en la solicitud el Estado miembro en el que haya sido autorizado y la fecha de autorización. Esta obligación garantiza que el medicamento ha sido sometido a criterios europeos de calidad, seguridad y eficacia, por laboratorios europeos de un Estado miembro, independientemente de cual sea su país de procedencia.
- El apartado 5 hace referencia a la identificación de los medicamentos genéricos, estableciendo que deberán designarse con la denominación oficial española del principio activo y, en su defecto, con la denominación común científica de dicha sustancia, acompañada, en su caso del nombre o marca del titular o fabricante. Los medicamentos genéricos se identificarán por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG.

4.3- Control gubernamental de los precios de los medicamentos

Hace varios años que los países de la Unión Europea están regulando por medio de sus respectivas administraciones públicas el precio de venta al público de los medicamentos. En España, fue determinante la publicación del RD 271/1990, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano²⁶, inspirado en la comunicación de la Comisión de diciembre de 1986, relativa a la compatibilidad con el artículo 30 del Tratado CEE de las medidas adoptadas por los Estados Miembros en materia de control de precios, y de reembolso de los medicamentos²⁷, la cual expone: “*Cada producto debe disponer de su propio precio, calculado en función de su coste real, según un modo de calculo transparente*”. El RD 271/90 incluyó dos novedades importantes: aceptó la posibilidad de excluir del régimen de precios intervenidos algunas especialidades farmacéuticas y obligó a las empresas farmacéuticas a proporcionar al Ministerio de Sanidad y Consumo información referente a los aspectos económicos y financieros.

Ante la realidad económica de los países de la Unión Europea, en los que impera el sistema de libre mercado, es lógico preguntarse por los motivos que han llevado a estos países a controlar el precio de los medicamentos, al margen de que sean productos de primera necesidad y de que supongan un considerable porcentaje del gasto público. El control de los precios por parte de los gobiernos se justifica por motivos de eficiencia e igualdad. El alto grado de concentración de la industria farmacéutica, su condición casi monopolística y la ausencia de cambios en la demanda en relación con las variaciones de los precios, son los principales motivos que justifican la intervención de los precios de los medicamentos por parte de los gobiernos. Esta intervención se ejecuta en el momento de fijar los precios, o controlando el beneficio de los fabricantes, o mediante listados selectivos que excluyen de la financiación algunos productos, o aplicando todas estas medidas, tal y como hacen la mayoría de los países miembros²⁸.

4.3.1- Origen del sistema español de precios de referencia

En España, el aumento del gasto farmacéutico ha estimulado el desarrollo de medidas administrativas y legislativas diseñadas para contener dicho gasto. Dentro de estas medidas se encuentra el *sistema de precios de referencia*, que ha sido modificado

en varias ocasiones hasta llegar al actual. La base legal de la implantación de este sistema se fundamenta en dos modificaciones consecutivas de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento¹, en diciembre de 1996 y 1997 respectivamente. Pero el *sistema de precios de referencia* no se implantó en España de manera efectiva hasta diciembre de 2000. Posteriormente, tras ser sometido a algunas reformas, el Gobierno decretó su suspensión temporal a finales del año 2004, y no volvió a tener vigencia hasta marzo de 2007, cuando entró en vigor el sistema de precios de referencia fijado en la Ley 29/2006, de 26 de julio², que hemos comentado previamente.

La Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales, y de orden social⁹, establece el procedimiento para la financiación pública de los medicamentos genéricos, y añade un apartado en el que se abrió la posibilidad de aplicar un sistema de precios de referencia a la financiación pública de medicamentos. Esta Ley estableció que, de entre las distintas alternativas bioequivalentes disponibles, solo serán objeto de financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud las especialidades farmacéuticas que no superen la cuantía que para cada principio activo se establezca. Según indica dicha Ley, esta limitación en la financiación de las especialidades farmacéuticas no excluirá la posibilidad de que el usuario elija otra especialidad farmacéutica que tenga igual composición en sustancias medicinales, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación pero de precio más elevado, siempre que, además de efectuar, en su caso, la aportación económica que le corresponda satisfacer de la especialidad farmacéutica financiada por el Sistema, los beneficiarios paguen la diferencia entre el precio de esta y el de la especialidad farmacéutica elegida. Esta medida llevada a la práctica hizo frecuente la siguiente situación: un paciente acudía a la farmacia a retirar el medicamento que tomaba habitualmente, prescrito por su médico, pero el farmacéutico se lo cambiaba por otro “igual” pero más barato; si el paciente no aceptaba el cambio tenía que pagar la diferencia, incluso siendo pensionista, y por lo tanto, habiendo podido hasta entonces retirar sus medicamentos de forma gratuita. Es fácil comprender las reticencias que generó esta medida en gran parte de la población.

En diciembre de 1997 la Ley 66/1997²⁹ modificó nuevamente la sustitución de medicamentos. Determinó que en el caso de que el medicamento prescrito supere la cuantía establecida como precio de referencia, el farmacéutico deberá sustituirlo, excepto en el supuesto previsto en el párrafo anterior, por una especialidad farmacéutica genérica de idéntica composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación y de igual o inferior cuantía que la establecida. Priorizando así la sustitución, cuando esta proceda, por un medicamento genérico.

4.3.2- Primera definición de “conjunto homogéneo” y “precio de referencia”

En julio de 1999 se publicó el RD 1035/1999, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad³⁰. Dicho RD establece la obligación de que las presentaciones afectadas por los precios de referencia sean bioequivalentes entre sí y además formen parte un “conjunto homogéneo”. Define este concepto como el grupo constituido por todas las especialidades farmacéuticas con el mismo principio activo y dosis, forma farmacéutica, vía de administración y presentación. Para poderse constituir un conjunto homogéneo es necesario que se incluya en él por lo menos una EFG.

El mismo RD define “*precio de referencia*” como la cantidad máxima a financiar por las presentaciones incluidas en cada conjunto homogéneo. No se incluyen en el sistema de precios de referencia las especialidades farmacéuticas y los productos que no hayan obtenido la calificación de bioequivalencia.

El cálculo de los precios de referencia se fundamentó en la estimación de una media ponderada de las ventas del conjunto homogéneo de especialidades farmacéuticas, que incluyó entre ellas una cuota mínima de mercado del 20%.

No obstante, el gasto farmacéutico continuó aumentando y el Gobierno aprobó el RD Ley 5/2000, de 23 de junio, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos³¹, con el objetivo de frenar el crecimiento del gasto farmacéutico con cargo a fondos de la Seguridad Social. Este RD Ley, aumenta el margen profesional de las oficinas de farmacia por dispensación de especialidades farmacéuticas genéricas, fijándolo en un 33%, lo que supone una diferencia de un 5,1% respecto a las demás especialidades farmacéuticas.

4.3.3- Instauración de los conjuntos homogéneos y de los precios de referencia

En julio de 2000 se publica una Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo³² que establece, por primera vez, los diferentes conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y aprueba también los precios de referencia. Esta orden entró en vigor el 26 de julio de 2000, y se concedió un mes de plazo a los laboratorios farmacéuticos para que solicitaran voluntariamente la comercialización de las especialidades farmacéuticas a un precio menor al autorizado, de forma que se adecuara a los precios de referencia establecidos. El plazo para que modificasen el embalaje de los medicamentos afectados por esta nueva norma, y para proveer a los almacenes y oficinas de farmacia de estas presentaciones con el nuevo precio fue de tres meses, es decir, hasta el día 25 de octubre de 2000.

En diciembre de 2001, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó otra Orden Ministerial³³, la cual estableció 28 nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, que afectan a 18 principios activos y a 113 presentaciones farmacéuticas. Después de la publicación de esta Orden Ministerial, se han ido publicando otras normas y modificaciones, de manera mas o menos periódica a lo largo de los últimos años. Una de las más importantes por las aportaciones que introduce es la Ley 29/2006, de 26 de julio, y que posteriormente ha sido parcialmente modificada por el Real Decreto Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴.

4.3.4- Aportaciones de la Ley 29/2006, de 26 de julio

El título VII de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², está dedicado a la financiación pública de los medicamentos. Regula el régimen de fijación y revisión de precios industriales y de márgenes de distribución y dispensación, incorporando un nuevo criterio para la fijación del precio: la valoración de la *utilidad terapéutica* del medicamento y el *grado de innovación*, como consecuencia de la aplicación del principio de financiación selectiva y no indiscriminada de los medicamentos.

Para la fijación del *precio industrial máximo* se tendrá también en cuenta el precio medio del medicamento en los Estados miembros de la U. E. que hubiesen incorporado a su ordenamiento jurídico la legislación comunitaria correspondiente. Posteriormente,

el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá el *precio de venta al público* de los medicamentos mediante la agregación del precio industrial máximo y de los conceptos correspondientes a los costes de la comercialización.

El artículo 93 de dicha Ley establece los criterios conforme a los que se realizará la dispensación de productos afectados por el sistema de precios de referencia:

- a- Cuando se prescriba un medicamento que forme parte de un conjunto y que tenga un precio igual o inferior al de referencia no procederá la sustitución, excepto cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurren razones de urgente necesidad en su dispensación.
- b- Cuando se prescriba un medicamento que forme parte de un conjunto y que tenga un precio superior al de referencia, el farmacéutico lo sustituirá por el de menor precio e idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación y, en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico.
- c- Cuando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico dispensará el medicamento de menor precio y, en caso de igualdad de precio, un genérico.

Estas medidas pretendían reforzar la política de promoción de medicamentos genéricos, conforme a lo establecido en el Plan Estratégico de Política Farmacéutica. En el siguiente apartado de este trabajo comentaremos las importantes modificaciones que ha aportado el RD Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴, sobre la prescripción y dispensación de medicamentos que regulan estos criterios.

4.3.5- Modificaciones introducidas por el Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto.

Con el objetivo de continuar las medidas fiscales y presupuestarias que el Gobierno había puesto en marcha para la consecución de los objetivos de reducción del déficit público, la Jefatura del Estado publicó el *Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011*⁴. Este RD Ley modifica varios artículos de la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, comentada en el apartado anterior de este trabajo.

Se modifica el artículo 89, que regula los criterios de inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud. Estos criterios son similares a los que aportó la Ley 29/2006. Las modificaciones introducidas por el RD Ley 9/2011 en este artículo aportan matices economicistas, con el objetivo de lograr un mayor control del gasto farmacéutico.

En estrecha relación con el tema de nuestro trabajo y afectando directamente al mismo, resultan importantes las modificaciones del artículo 85 de la Ley 29/2006, que trata de fomentar la prescripción por principio activo, quedando redactadas en el RD Ley 9/2011 según se expone: *“La prescripción, indicación o autorización de dispensación de los medicamentos se realizará por principio activo, en la receta médica oficial u orden de dispensación, del Sistema Nacional de Salud”*. Por lo tanto, en el Sistema Nacional de Salud, el médico debe evitar prescribir por nombre comercial o marca y pierde,

aparentemente, la libertad para elegir entre un medicamento genérico o su homólogo de referencia. Esta modificación atribuye al farmacéutico la potestad de elegir entre las diferentes presentaciones comerciales disponibles del mismo principio activo pautado por el médico, especificando que *“el farmacéutico dispensará la presentación del medicamento que tenga menor precio, de acuerdo con las agrupaciones homogéneas que determine la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad”*. No obstante, el mismo artículo aclara que cuando el médico prescriba un medicamento por su nombre comercial *“el farmacéutico dispensará dicho medicamento si es el de menor precio de la correspondiente agrupación, y si no lo fuera dispensará el que tenga menor precio de la misma”*. Además, el título 6 recoge dos excepciones a la norma general que establece la prescripción por principio activo, en las cuales el facultativo puede realizar la prescripción identificando el medicamento por su nombre comercial: *“Cuando las necesidades terapéuticas lo justifiquen”* y *“cuando los medicamentos pertenezcan a agrupaciones integradas exclusivamente por un medicamento y sus licencias, al mismo precio que el medicamento de referencia”*.

Se modifica el artículo 93, y en su nueva redacción define **precio de referencia** como la cuantía máxima con la que se financiarán las presentaciones de medicamentos incluidas en cada uno de los conjuntos que se determinen, siempre que se prescriban y se dispensen con cargo a fondos públicos. Entendiendo por **conjunto** la totalidad de las presentaciones de medicamentos financiadas que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración entre las que existirá, al menos, una presentación de medicamento genérico.

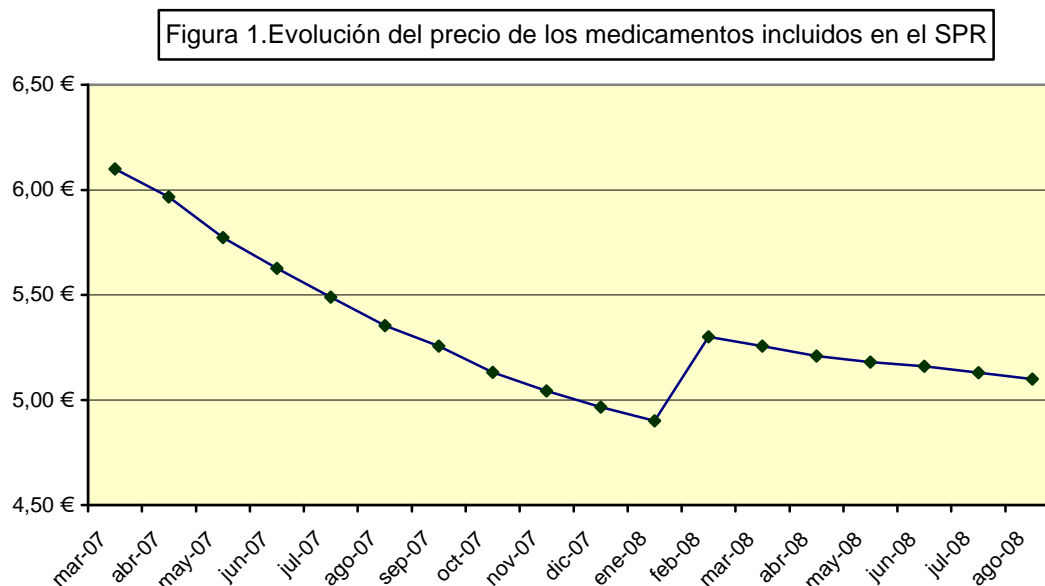
Este RD Ley determina que corresponderá a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad la creación de los nuevos conjuntos y el establecimiento de sus precios de referencia. Por otra parte, autoriza la creación de conjuntos desde el momento en que hayan transcurrido diez años desde la fecha de la autorización inicial de comercialización del medicamento de referencia en España, u once en el caso de haber sido autorizada una nueva indicación, pero no antes, permitiendo así que las marcas puedan competir con los genéricos en un ámbito teórico de igualdad de condiciones.

Se modifican las bases establecidas en la Ley 29/2006 para el cálculo del precio de referencia, y se especifica que será, para cada conjunto, el coste/tratamiento/día menor de las presentaciones de medicamentos en él agrupadas por cada vía de administración, calculados según la dosis diaria definida. Los medicamentos no podrán superar el precio de referencia del conjunto al que pertenezcan.

4.3.6- Consecuencias económicas del sistema de precios de referencia

La reimplantación del sistema de precios de referencia en España tuvo lugar en marzo del año 2007. En esta fecha, el precio medio de los medicamentos sujetos a este sistema era de 6,1 euros, y en el primer año de su aplicación el precio medio de estos medicamentos pasó a ser de 4,8 euros, lo que supuso un descenso mayor del 20%. Si el precio medio de los medicamentos sujetos al sistema de precios de referencia no hubiera bajado y se hubiera mantenido en 6,1 euros, el gasto farmacéutico total interanual en medicamentos de prescripción en febrero de 2008 habría sido 480 millones de euros mayor de lo que realmente fue³⁴.

Tal y como muestra la Figura 1, el precio medio de los medicamentos sujetos al sistema de precios de referencia experimentó un aumento en marzo de 2008, ocasionado por la incorporación de nuevos conjuntos homogéneos que incluyeron medicamentos cuyo precio era mucho mayor al de los ya existentes en el sistema de precios de referencia. No obstante, una vez incorporados al sistema, el precio medio de mercado vuelve a dibujar un perfil decreciente.

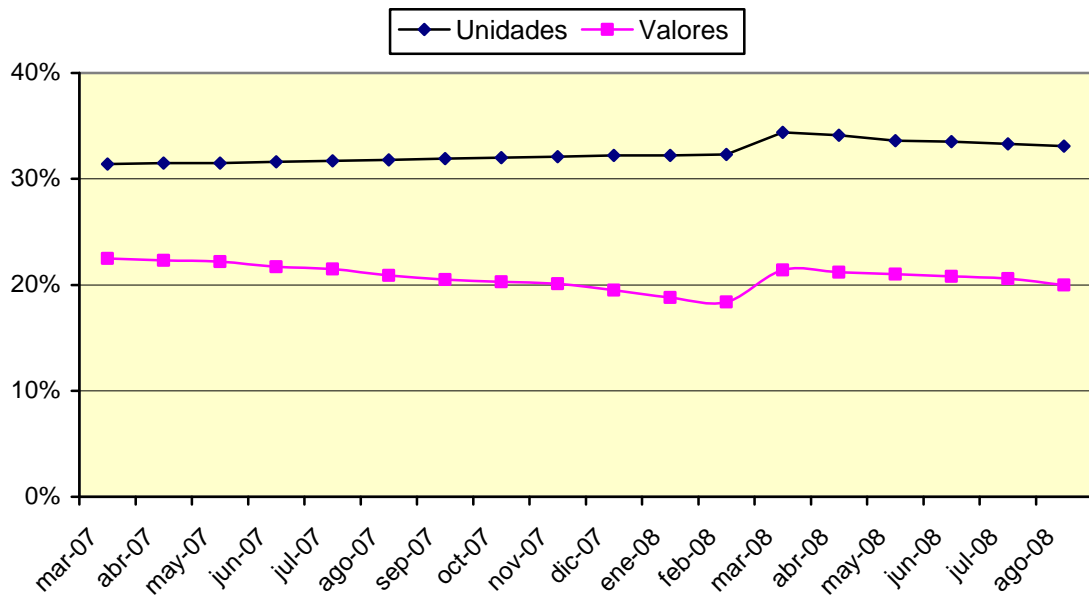


El consumo de medicamentos sujetos al sistema de precios de referencia aumenta progresivamente por encima de los demás medicamentos del mercado farmacéutico de prescripción en España. La cuota de mercado de los medicamentos sujetos al sistema creció en dos puntos porcentuales desde marzo de 2007 a agosto de 2008, pasando del 31,4% del mercado total de prescripción al 33,4%, tal y como representa la Figura 2.

Por el contrario, la cuota de mercado de los medicamentos sujetos al sistema de precios de referencia muestra valores decrecientes, tal y como representa la Figura 2. La disminución sucesiva en el precio de venta al público se interpreta como consecuencia de la fuerte dinámica competitiva que se desarrolla en este tipo de medicamentos. De forma paralela a lo que sucede en el precio medio, la tendencia de la cuota de mercado en valores es continuamente decreciente, y los únicos aumentos coinciden con la incorporación de nuevos conjuntos de medicamentos al sistema de precios de referencia.

No obstante, esta pérdida de cuota de mercado en valores no implica que el mercado de medicamentos sujetos al sistema de precios de referencia disminuya en valores absolutos. De hecho, el mercado de los medicamentos genéricos crece actualmente a tasas anuales mayores del 17% en unidades y por encima del 10% en valores, lo cual supone un aumento continuo y progresivo de la cuota de este grupo de medicamentos en el conjunto del mercado farmacéutico español.

Figura 2.
Cuota de mercado del SPR sobre el total del mercado de prescripción



A la vista de estos datos, el sistema de precios de referencia se presenta como una importante herramienta de contención del gasto farmacéutico. La articulación de la regulación económica sectorial en España por medio del sistema de precios de referencia también contribuye a incrementar la predictibilidad del marco regulador para las compañías farmacéuticas y a generar un entorno propicio para la inversión en nuestro país, según Farmaindustria³⁴.

5- DEFINICIÓN DE CONCEPTOS RELACIONADOS

La definición de EFG según la Ley 13/1996 previamente expuesta utiliza entre otros los conceptos de “*equivalencia terapéutica*”, “*bioequivalencia*” y “*biodisponibilidad*”. Conceptos que se repiten, como ya hemos visto, en la definición que presenta la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Para comprender qué son los medicamentos genéricos y su relación con los fármacos originales es conveniente conocer el significado de estos conceptos y de otros que vamos a desarrollar a continuación, tomando como referencia la normativa mencionada y la directriz europea de “Investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia” del CEF (o CPMP, *Committee for Proprietary Medical Products*), la cual proporciona un listado de definiciones que determinan la terminología que debe utilizarse al hacer referencia a la similitud existente entre dos productos farmacéuticos^{35, 36}.

1- Medicamento

Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en personas o en los animales, que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar, o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se pueden considerar medicamentos a las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ello¹.

2- Medicamento de uso humano

Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico².

3- Medicamento genérico

El medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad³.

Esta es la definición que propone el Real Decreto 1345/2007, que en realidad es la misma que aparece en la Ley 29/2006, ya expuesta en este trabajo, y que toma como base la primera definición de *especialidad farmacéutica genérica* de la Ley 13/1996, también expuesta en este trabajo, y que supuso la introducción del concepto de EFG en la legislación española. Conviene destacar que todas estas definiciones están basadas en parámetros farmacocinéticos, en la seguridad y en la calidad del medicamento genérico, sin tener en cuenta criterios económicos o mercantiles.

4- Principio activo

Definido por la Ley 29/2006² como toda materia, cualquiera que sea su origen - humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

Más concretamente, desde un punto de vista farmacológico, podemos definir *principio activo* como el constituyente de un medicamento que le confiere las propiedades medicinales, es decir, la sustancia que ocasiona el efecto farmacológico.

5- Excipiente

Aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad². Es la sustancia que determina la consistencia, la forma y el volumen de las formulaciones farmacéuticas.

Es frecuente que una formulación farmacéutica cuente en su composición con la combinación de varios excipientes diferentes. La influencia de estos en el tema que nos ocupa es fundamental, ya que al determinar la farmacocinética del medicamento del cual forman parte, también determinan la intensidad, la duración y el comienzo de su efecto. Por lo tanto, un mismo principio activo podrá tener diferente biodisponibilidad, y así también diferencias en su efecto, al ir vehiculizado con diferentes excipientes.

6- Materia prima

Toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso².

7- Forma galénica o forma farmacéutica

La disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada².

A modo de ejemplo, podemos decir que un laboratorio farmacéutico puede adaptar o combinar el paracetamol con diferentes excipientes para obtener un mismo principio activo (en este ejemplo el paracetamol) disponible en varias formas farmacéuticas, como pueden ser: comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos masticables, sobres, cápsulas, solución, supositorios o viales para infusión intravenosa. El principal objetivo de los laboratorios al diseñar diversas formas farmacéuticas es facilitar la posología del medicamento y posibilitar su administración por diferentes vías (oral, rectal, parenteral, etc.) adaptándolo a los gustos, las necesidades o las características clínicas propias de cada paciente.

8- Especialidad farmacéutica

El medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro de Especialidades Farmacéuticas¹.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios² incorpora al ordenamiento jurídico español varias directivas del Parlamento Europeo y el Consejo, tal y como explica en su exposición de motivos. El capítulo I de esta Ley aborda una serie de modificaciones que traen causa en las directivas mencionadas, entre las que cabe destacar el abandono del concepto de “*especialidad farmacéutica*”, el cual acabamos de redactar tal y como fue definido en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento¹, concepto importante sobre el que ha venido asentándose la normativa española. Lógicamente, este concepto se encuentra con gran frecuencia en textos anteriores a la Ley 29/2006, pero también en publicaciones posteriores, motivo por lo cual continúa siendo importante su conocimiento.

9- Equivalentes farmacéuticos

Dos especialidades farmacéuticas son equivalentes farmacéuticos cuando contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa (una o más) en las mismas formas farmacéuticas, que cumplen las mismas normas y alcanzan niveles de calidad similares o idénticos. Es decir, existe igualdad de principios activos, dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y estándares de calidad. No obstante, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que puede haber diferencias en los excipientes y el proceso de fabricación que den lugar a una disolución o absorción más rápida o más lenta. Por ejemplo: dos comprimidos de amoxicilina de 500 mg.

10- Alternativas farmacéuticas

Dos especialidades farmacéuticas son alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción terapéutica pero difieren en la forma química de dicha fracción, o en la forma farmacéutica, o en la dosis. Por ejemplo: comprimidos de amoxicilina de 500 mg y sobres de amoxicilina de 250 mg.

11- Productos esencialmente similares

Una especialidad farmacéutica se considera esencialmente similar a otro producto si tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en lo que se refiere a principios activos (sustancias) y la forma farmacéutica es la misma y, cuando sea necesario, la bioequivalencia con el primer producto se haya demostrado mediante estudios de biodisponibilidad adecuados. Los productos farmacéuticos esencialmente similares con un producto “innovador” se denominan habitualmente “genéricos” o “marcas registradas”. Un producto se considera innovador si su autorización de comercialización se ha obtenido a partir de un expediente completo; es decir, incluye todos los datos químicos, biológicos, farmacéuticos, toxicológicos y clínicos relativos a dicho producto.

La definición de “productos esencialmente similares” es anterior a la definición de EFG que aporta la Ley 13/1996 ya comentada, pero es muy similar a esta y prácticamente equiparable en todos sus aspectos, salvo en un importante detalle: esta Ley hace de la *biodisponibilidad* una exigencia legal imprescindible para la autorización de la EFG.

12- Equivalentes terapéuticos

Un medicamento es terapéuticamente equivalente a otro cuando contiene la misma sustancia activa o fracción terapéutica y muestra en el plano clínico la misma

eficacia y seguridad que el otro producto, cuya eficacia y seguridad han sido previamente establecidas. En la práctica, la determinación de la bioequivalencia suele ser el método más adecuado para confirmar la equivalencia terapéutica. Así pues, se considera que una EFG es equivalente terapéutico del fármaco de referencia cuando demuestra su equivalencia farmacéutica, su bioequivalencia y posee un perfil de seguridad clínico lo suficientemente amplio para no quedar incluido en las listas de medicamentos no intercambiables. No obstante, en algunos casos en los que la velocidad de absorción es diferente, se pueden considerar *equivalentes terapéuticos* siempre que las diferencias en la velocidad de absorción no tengan relevancia clínica, aunque en este supuesto no puedan considerarse bioequivalentes.

13- Bioequivalentes

Dos especialidades son bioequivalentes si son *equivalentes farmacéuticos* (es decir, contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma farmacéutica) o alternativas y su *biodisponibilidad* (en magnitud y velocidad) tras su administración en la misma dosis molar es parecida hasta tal punto que sus efectos, en relación tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos.

Actualmente, los estudios de bioequivalencia están encaminados a determinar la *biodisponibilidad* relativa de una formulación determinada respecto a otra de referencia, así como a la comparación de otros parámetros farmacocinéticos importantes. Es decir, la bioequivalencia del medicamento genérico se establece basándose en los datos de *biodisponibilidad*, que serán los que determinen la posible bioequivalencia entre el genérico y el fármaco de referencia.

14- Biodisponibilidad

Indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que accede a la circulación sistémica y por tanto está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. Depende de los procesos de liberación de la forma farmacológica, de los procesos de absorción y de la eliminación presistémica en^{37, 38}.

14.1- Biodisponibilidad absoluta

Se expresa comparando el área bajo la curva de una formulación extravascular con el de la vía intravenosa. Se expresa en porcentaje o en fracción de unidad, respecto a la de la vía intravenosa (biodisponibilidad del 100% o de 1).

14.2- Biodisponibilidad relativa

Corresponde a la comparación de una forma de administración determinada con otra forma *patrón* o *estándar* no intravenosa pero de características perfectamente conocidas o previsibles. Por ejemplo, dos formas de presentación que utilizan la misma vía de administración, como son dos formas orales distintas, por ejemplo un comprimido y una solución, o dos formas de presentación con distinta vía de administración, como una forma oral y una forma intramuscular.

Al estudiar la biodisponibilidad de un fármaco se comparan determinados parámetros de magnitud y velocidad relativos a la presencia del fármaco en la sangre. Para determinar la magnitud es fundamental el estudio del área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo, mientras que en lo referente a la velocidad es necesario medir la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo en

el que se alcanza esta (t_{\max})³⁹. Más adelante comentaremos detalladamente el significado de estos parámetros que ahora solo mencionamos.

La biodisponibilidad de un fármaco depende críticamente de la vía de administración y de la forma farmacológica utilizadas, pero puede variar de unos individuos a otros, especialmente cuando haya factores que modifiquen la absorción, como factores fisiológicos (recién nacido, embarazo, ancianidad), factores patológicos (vómitos, diarreas, enfermedades digestivas, insuficiencia cardíaca) y factores iatrogénicos (interacciones farmacológicas).

6- ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Como hemos visto, un requisito imprescindible para obtener la autorización de un fármaco genérico es la demostración de su equivalencia terapéutica con respecto al fármaco original, y el modo de llevar a cabo esta demostración es comparando su biodisponibilidad por medio de los estudios de bioequivalencia. Esta circunstancia hace que los estudios de bioequivalencia puedan ser considerados como “*la piedra angular*” del tema que nos ocupa, motivo por el cual dedicaremos este apartado a exponer sus principales características.

Los más comunes son los ensayos de bioequivalencia (estudios *in vivo*) que obtienen datos farmacocinéticos en base a los cuales se determinará la biodisponibilidad de los principios activos. Estos datos se consiguen midiendo la concentración del principio activo o de su fracción terapéutica, o sus metabolitos, en fluidos biológicos o productos de excreción. Otro tipo de estudios, menos utilizados para demostrar la equivalencia terapéutica, son los ensayos de velocidad de disolución (estudios *in vitro*) y los estudios clínicos.

El objetivo de los estudios de bioequivalencia es demostrar que dos formas farmacéuticas diferentes que contienen el mismo principio activo, muestran un comportamiento farmacocinético tan similar, que es posible asumir que también mostrarán un efecto farmacológico semejante. Esta afirmación se fundamenta en el concepto universalmente aceptado de que a iguales concentraciones plasmáticas del mismo principio activo corresponden iguales efectos farmacológicos⁴⁰.

Los estudios de bioequivalencia están normalizados y estructurados por diferentes agencias reguladoras, de tal manera que siguiendo las pautas establecidas, los resultados se pueden reproducir en cualquier parte del mundo⁴¹. En Europa, el Comité de Especialidades Farmacéuticas de Uso Humano de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) publicó el 14 de diciembre de 2000 la *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98), que estableció las pautas a seguir en el desarrollo de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, determinando los criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación en la Unión Europea. Esta guía fue reemplazada por la *Guideline on the investigation of Bioequivalence*, publicada también por la EMA el 31 de enero de 2009⁴². En los Estados Unidos es la *Food and Drug Administration* (FDA) la agencia que regula estos estudios⁴³.

Contrariamente a lo que creen muchos profesionales de la sanidad, los estudios de bioequivalencia no son solamente un instrumento diseñado para evaluar la

biodisponibilidad de los fármacos genéricos con respecto a los fármacos de marca, sino que también se utilizan de manera rutinaria en el estudio de otros medicamentos, y esto sucede así desde muchos años antes de la introducción de los genéricos en el mercado farmacéutico. Casi el 60% de los medicamentos que son comercializados tienen una forma farmacéutica diferente a la que tenían en sus ensayos clínicos en fase II y fase III, ya que durante el desarrollo galénico del producto puede ser necesario introducir modificaciones en este, con el fin de mejorar sus características organolépticas, estabilidad, etc. En estos casos, se realizan estudios de bioequivalencia para comparar los datos obtenidos durante la investigación con la molécula primitiva y los obtenidos con la forma farmacéutica definitiva que llegará al mercado. De este modo, no es necesario repetir con esta última los costosos y prolongados estudios que se desarrollaron con la molécula primitiva. También se utilizan los estudios de bioequivalencia cuando un laboratorio investigador pretende comercializar uno de sus medicamentos en una forma farmacéutica diferente a la ya comercializada, y por lo tanto, autorizada. Por ejemplo, si el laboratorio tiene en el mercado un medicamento en forma de comprimidos y además pretende comercializar el mismo medicamento en forma de jarabe, para obtener la autorización de esta nueva forma farmacéutica no es necesario que desarrolle nuevos ensayos de eficacia, sino que será suficiente llevar a cabo un estudio de bioequivalencia que demuestre que la biodisponibilidad del nuevo producto (en este ejemplo, el jarabe) es similar a la del primero (comprimidos). Sucede lo mismo cuando la posología autorizada hace referencia a la toma de dos comprimidos juntos y el laboratorio proyecta comercializar el mismo fármaco, pero con el doble de dosis, en un único comprimido. Probablemente, la cantidad y proporción de excipientes de la nueva presentación será diferente, por ejemplo para evitar un volumen excesivo. En este caso, para poder registrar el nuevo producto farmacéutico, será necesario demostrar previamente que su comportamiento farmacocinético es similar al de la primera formulación autorizada, y esto se hace con un estudio de bioequivalencia⁴⁴.

Así pues, los estudios de bioequivalencia no solo se utilizan para evaluar la bioequivalencia de los fármacos genéricos, sino que también se recurre a ellos, desde hace mucho tiempo, para comparar los parámetros farmacocinéticos de dos especialidades farmacéuticas que contienen el mismo principio activo.

6.1- Aspectos legales y bioéticos

Las obligaciones legales que debe cumplir un estudio de bioequivalencia dependen del país en el que se realice. En el nuestro, antes de iniciar un estudio de este tipo es obligatorio obtener la correspondiente autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo por medio de los procedimientos establecidos. La obtención de esta autorización es un requisito legal ineludible, tanto es así que realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa está tipificado en el artículo 101 de la Ley 29/2006² como “infracción muy grave”, sancionable según el artículo 102 de la misma Ley con una multa mínima de 90.001 euros, aparte del comiso a favor del Tesoro Público del beneficio ilícito obtenido como consecuencia de la infracción.

De acuerdo con el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos con medicamentos⁴⁵, y con la Directiva Comunitaria 1991/507/CEE⁴⁶, todos los ensayos clínicos en todas sus fases, incluyendo los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, deberán realizarse según indican las *Normas de Buena Práctica Clínica*. Estas normas marcan unas pautas a seguir en el diseño, dirección, realización,

cumplimiento, monitorización, auditoria, registro, análisis e información de los ensayos clínicos, que llevadas a cabo, aseguran que los datos obtenidos son correctos y creíbles, y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos participantes en el estudio.

También se precisa la aprobación por parte de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) independiente de los investigadores participantes en el estudio⁴⁷. Estos CEIC están compuestos por profesionales de la salud y de otros ámbitos, entre ellos hay siempre un jurista. La función de estos comités es proteger los derechos y el bienestar de las personas que son sujetos de la investigación. En este sentido, los CEIC deberán asumir, entre otros, los principios básicos que establece la Declaración de Helsinki de 1964 como código ético de referencia⁴⁸. La cual, en relación a la investigación biomédica no terapéutica con seres humanos, que es el caso que nos ocupa, propone cuatro principios concretos:

- 1- La misión del médico consiste en proteger la vida y la salud de la persona sometida a la experimentación biomédica.
- 2- Los sujetos deberán ser voluntarios, tanto si se trata de personas sanas que si se trata de pacientes con alguna enfermedad que guarde o no relación con la experimentación proyectada.
- 3- Cuando el investigador o el equipo de investigación consideren que puede ser peligroso proseguir la investigación, deberán interrumpirla.
- 4- En las investigaciones en seres humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad jamás deberá prevalecer sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

En este sentido, el Título III de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², en el apartado 6 de su artículo 60, tiene en cuenta la función de los CEIC, quedando incluida en dicha Ley y estableciendo: *“Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo de favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias. El Comité deberá ser acreditado por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda, el cual asegurará la independencia de aquél. La acreditación será comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por el órgano competente de la respectiva Comunidad Autónoma”*. Los estudios de bioequivalencia son un caso particular de ensayos clínicos y por lo tanto se encuentran regulados por esta Ley, que como hemos visto, hace imprescindible lograr la conformidad de un Comité Ético de Investigación Clínica independiente antes de poder solicitar la correspondiente autorización del estudio.

Cada uno de los sujetos que participe en el estudio lo hará de forma libre y voluntaria, y firmará un documento de *Consentimiento informado* que solo será válido cuando se constate que el voluntario ha comprendido la confidencialidad de la información, los objetivos y la metodología del estudio, los procedimientos a los que será sometido y los potenciales riesgos a los que podrá ser expuesto. Si no puede escribir, podrá dar su consentimiento verbalmente, siempre que sea en presencia de testigos. El voluntario será también informado de que podrá retirar su consentimiento de participación en cualquier momento, sin que esto implique ningún riesgo para su persona⁴¹. En este sentido, la misma Ley 29/2006, en el apartado 4 de su artículo 60 establece: *“El sujeto*

del ensayo prestará su consentimiento libremente, por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto no está en condiciones de escribir, podrá dar su consentimiento verbal en presencia de, al menos, un testigo mayor de edad y con capacidad de obrar. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa". Al quedar incluidos estos preceptos en la mencionada Ley, no pueden ser considerados meras recomendaciones o formalidades que conviene llevar a cabo, sino que son requisitos legales con los que hay que cumplir de manera obligada.

6.2- Diseño del estudio

Los estudios de bioequivalencia no son estudios con finalidad terapéutica, son esencialmente ensayos clínicos en fase I, diseñados con el objetivo de aportar datos sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento, así como sobre su seguridad, toxicidad y dosis única aceptable no tóxica. Un estudio de bioequivalencia es un caso especial de ensayo clínico en fase I, pero con características diferenciales, y debe tenerse en cuenta en el planteamiento de su diseño cual es su principal objetivo: más que determinar si existen diferencias en la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas que contienen un mismo principio activo (en el caso que nos ocupa, fármaco genérico y fármaco de referencia), en base a la comparación de sus propiedades farmacocinéticas, el objetivo es demostrar un determinado grado de equivalencia, o bien que la diferencia máxima esperada no supere un determinado valor establecido⁴¹.

Por lo tanto, el diseño de estos ensayos tiene que permitir diferenciar el efecto de la formulación galénica de cualquier otro efecto. Lo más adecuado para conseguir este objetivo es un diseño **aleatorio** y **cruzado** en el cual cada sujeto es su propio control, con dos fases de administración del fármaco, separadas por un periodo de blanqueo.

Es **aleatorio** por que se aleatoriza el orden en que los sujetos reciben los tratamientos, es decir, se asigna al azar que un sujeto reciba primero el fármaco genérico y luego el de referencia, o a la inversa. Al establecer diferentes secuencias de asignación es posible detectar la existencia de diferencias debidas al orden de administración, más que a la formulación farmacéutica.

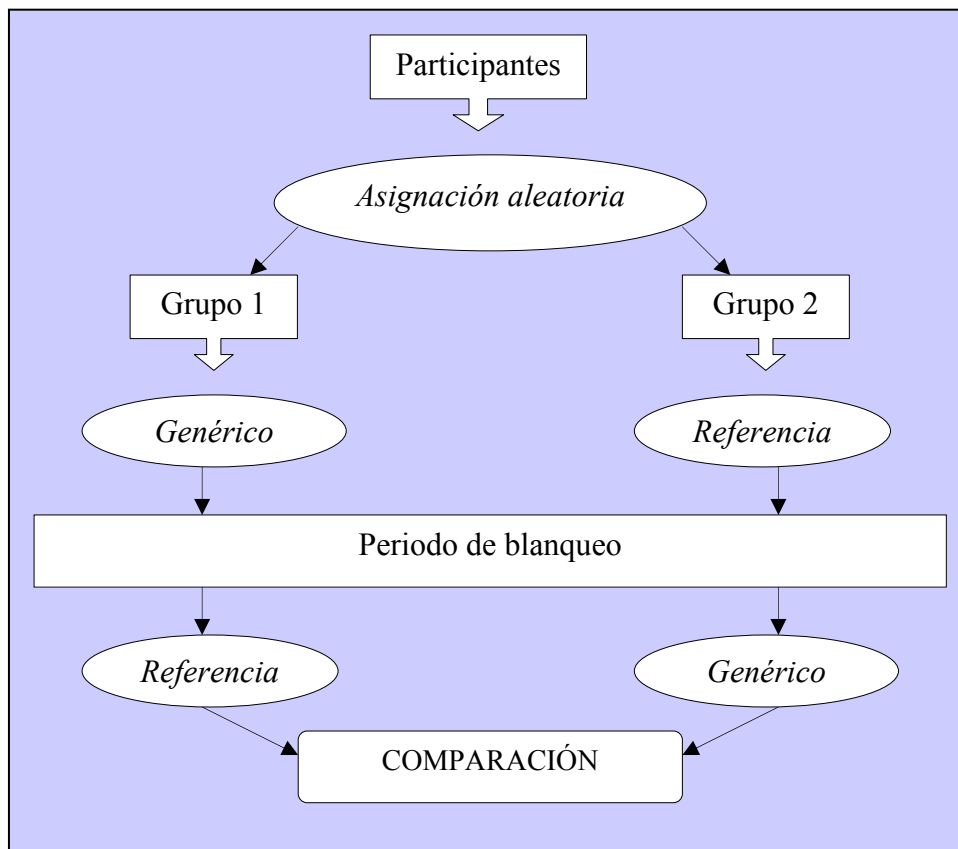
Es **cruzado** por que cada sujeto recibe las dos especialidades farmacéuticas (con el mismo principio activo) que se están estudiando, aunque en diferente orden, separadas por un periodo de tiempo y tras comprobar que el estado de salud del sujeto no ha variado entre uno y otro periodo.

Siguiendo estas pautas, a la mitad de los sujetos del ensayo se le administra primero una dosis única del fármaco de referencia y luego una dosis única del genérico, mientras que a la otra mitad se le administra primero el genérico y luego el fármaco de referencia. De esta forma cada sujeto del estudio es su propio control, reduciendo así la variabilidad interindividual⁴⁹. Este tipo de diseño también disminuye el tamaño de la muestra necesaria, lo cual resulta provechoso desde un punto de vista económico al reducirse la cantidad de recursos precisos. Y también desde un punto de vista ético es preferible trabajar con muestras pequeñas, ya que es mejor exponer al ensayo al menor número necesario de participantes, sobretodo teniendo en cuenta que estos ensayos no persiguen

una finalidad curativa. El inconveniente que tiene realizar el estudio con un número reducido de sujetos es el excesivo peso o importancia que cada uno de ellos puede tener en el análisis, de manera que si alguno de ellos abandona o se pierde por otras causas, su falta tendrá mayor trascendencia en el resultado final que en el caso de realizar el estudio con un número más elevado de sujetos.

Teniendo en cuenta las características propias de este tipo de estudios, su variable principal basada en mediciones analíticas, y el objetivo de equivalencia, no suele ser necesario proceder al enmascaramiento de las formulaciones.

Figura 3. Diseño de un estudio de bioequivalencia clásico



Entre la primera y la segunda fase de administración de los fármacos tiene que respetarse un periodo de blanqueo o lavado (*wash-out*) que asegure la total eliminación del primer fármaco y de sus metabolitos previamente a la administración del segundo, para evitar el *efecto de arrastre*, que puede restar validez al resultado del estudio. Para evitarlo, el periodo de blanqueo debe prolongarse, por lo menos, durante un tiempo superior a 5 veces la vida media de eliminación de las fracciones que van a medirse en el estudio⁵⁰, aunque algunos autores recomiendan prolongar este tiempo hasta 10 vidas medias. El diseño cruzado del estudio puede generar problemas adicionales en este sentido cuando se estudian fármacos con una semivida de eliminación muy larga, o cuando tiendan a acumularse en los tejidos, o cuando generen metabolitos activos que tarden mucho tiempo en eliminarse, ya que en estos casos puede ser necesario prolongar mucho la duración del ensayo.

6.3- Sujetos participantes en el estudio

La selección de los sujetos participantes en el estudio se hace a partir de los criterios de inclusión y de exclusión previamente establecidos en el protocolo del trabajo. Estos criterios pretenden conseguir una muestra poblacional homogénea en sus características demográficas, étnicas y antropométricas, disminuyendo la variabilidad que aportan las peculiaridades propias de cada uno de los participantes, con el fin de que se puedan detectar posibles diferencias entre los fármacos estudiados.

Se eligen voluntarios sanos, representativos de la población general, que pueden ser de ambos sexos, mayores de 18 años, con parámetros antropométricos dentro de límites normales (peso, talla e índice de masa corporal), no fumadores, sin historia de alcoholismo ni de consumo de drogas de abuso. Además, en algunos estudios, los voluntarios deberán reunir una serie de requisitos clínicos específicos⁵¹.

Los voluntarios deberán someterse a una anamnesis, exploración física y analítica de sangre y orina según determine el protocolo. Generalmente, son suficientes determinaciones básicas, no obstante, algunos autores recomiendan averiguar el fenotipo de los voluntarios (CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, etc.) para evitar incluir en el estudio sujetos con cocientes metabólicos extremos (lentos o ultrarrápidos) que podrían sesgar los resultados^{52, 53}.

Durante los días que dure el ensayo, los voluntarios seleccionados no tomarán alimentos ni bebidas que puedan alterar el comportamiento farmacocinético del fármaco estudiado (por ejemplo xantinas o alcohol), seguirán una dieta estandarizada y evitarán el ejercicio físico. No tomarán ninguna medicación, excepto el fármaco estudiado, que será administrado tras un periodo de ayuno no menor de 8 horas, con 240 ml de agua; excepto en el supuesto de que dicho medicamento deba tomarse con las comidas, en este caso los voluntarios tomarán una comida reglada un tiempo determinado antes de la administración del medicamento.

El número de sujetos que participará en el estudio se calcula a partir de una ecuación que incluye:

- 1- La variabilidad del parámetro farmacocinético principal (generalmente el AUC y la C_{max}).
- 2- La diferencia que se pretende detectar.
- 3- El error alfa.
- 4- El error beta.

La variabilidad se puede obtener de estudios piloto, de ensayos clínicos previos o incluso de estudios llevados a cabo en ocasiones anteriores con el mismo fármaco. Independientemente del resultado obtenido con la ecuación, el tamaño muestral debe ser suficiente para no restar validez al estudio. En este sentido, la administración norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) propone que el número de voluntarios sea como mínimo de 24⁵⁴, mientras que en Europa, la *European Medicines Agency* (EMA) recomienda que el número de voluntarios sea un mínimo de 12⁵⁵.

6.4- Elección de la formulación de referencia

Ya se ha explicado en anteriores apartados que el estudio de bioequivalencia irá encaminado a comparar la biodisponibilidad de una formulación farmacéutica genérica con la biodisponibilidad de una formulación farmacéutica de referencia. Además, esta comparación del medicamento genérico con un medicamento de referencia concreto, es un requisito legal imprescindible que exige la anteriormente mencionada Ley 13/1996, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social de 30 de diciembre de 1996⁹, la cual dice textualmente: “*La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia*”. Por todo ello, la elección de la formulación de referencia es un punto clave a tener muy en cuenta en este tipo de estudios.

En Europa, las características que debe cumplir un medicamento para poder ser considerado de referencia en un estudio de bioequivalencia han sido reguladas mediante la Directiva 2001/83/EC de la EMEA⁵⁶, y últimamente con la más reciente *Guideline on the investigation of Bioequivalence*⁴². Según la EMEA, el fármaco de referencia ha de ser un producto innovador autorizado en la UE según los criterios establecidos a tal efecto. No obstante, al ser trasladado a la práctica, el requisito principal de ser un producto “innovador” resulta algo ambiguo, a causa de las diferencias existentes entre los diversos países.

En España los criterios para seleccionar la formulación de referencia tampoco son muy precisos. Según la misma Ley 13/1996 puede seleccionarse como especialidad de referencia cualquiera “...cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico.” En este sentido, las autoridades sanitarias reguladoras recomiendan utilizar como especialidad de referencia el medicamento innovador, es decir, aquel que ha sido autorizado, registrado y comercializado en base a un expediente completo de investigación y desarrollo, con sus correspondientes estudios farmacotoxicológicos y clínicos; o en su defecto, el medicamento líder en ventas en el país o conjunto de países donde se solicitará la autorización.

Hay que tener presente que la Ley 13/1996 autorizó la posibilidad de elegir como medicamento de referencia una formulación farmacéutica previamente autorizada aunque en ese momento ya no se encuentre en el mercado. El objetivo es tratar de impedir que un laboratorio innovador impida la comercialización de medicamentos genéricos reformulando el medicamento original. Diez años después, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, todavía vigente, continúa contemplando esta posibilidad.

6.5- Elección de la dosis

La dosis utilizada en el ensayo clínico depende de múltiples factores que hay que considerar, y que son establecidos y desarrollados por la EMEA en su *Guideline on the investigation of Bioequivalence*⁴², donde además, el Apéndice V de dicha guía proporciona un algoritmo que organiza el procedimiento a seguir en la selección de la dosis, en base a varias cuestiones que habrá que determinar. Las más importantes son:

- 1- ¿Es segura la dosis seleccionada?
- 2- ¿El método analítico utilizado para cuantificar los fármacos será suficientemente preciso con la dosis seleccionada?
- 3- ¿Proporcionará la dosis seleccionada suficiente sensibilidad para detectarse diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos?

Obviamente, la dosis seleccionada se encontrará siempre dentro del rango de las dosis del medicamento de referencia comercializado.

6.6- Obtención de muestras

Las conclusiones aportadas por los estudios de bioequivalencia se fundamentan en la comparación del comportamiento farmacocinético de dos fármacos. Por lo tanto, a continuación de la administración de cada fármaco es necesario medir la cantidad de principio activo que accede a la circulación general y las variaciones que se produzcan en su concentración durante un tiempo determinado.

Para que un medicamento pueda desarrollar su efecto farmacológico es imprescindible que alcance una concentración determinada en la *biofase*, entendiendo por tal el medio en el cual un fármaco está en posición de interactuar con sus receptores para realizar su efecto biológico, sea este terapéutico o tóxico, sin que intervengan barreras de difusión. La concentración alcanzada por el principio activo en una biofase determinada después de la administración del fármaco no se mantiene constante, sino que se modifica a lo largo del tiempo, siendo el resultado de un equilibrio dinámico entre los procesos de *absorción, distribución y eliminación (por metabolismo, principalmente hepático o por excreción del fármaco inalterado, por orina, bilis, etc.)*³⁸. Habitualmente no es posible medir la concentración del principio activo que llega inalterado a la biofase o lugar de acción, así pues, para estimar la bioequivalencia es necesario obtener datos de concentración del principio activo o de sus productos de biotransformación, determinados generalmente en varias muestras seriadas de plasma, suero o sangre, aunque también pueden medirse en orina u otros fluidos orgánicos contando con las técnicas adecuadas.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que la concentración del principio activo variará a lo largo del tiempo, será preciso recoger un número de muestras suficiente para definir de forma fiable el perfil de la curva concentración-tiempo. Estas muestras deberán ser tomadas en tiempos concretos y con una frecuencia determinada para poder establecer la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en que se alcanza ($T_{m\acute{a}x}$), y por lo menos el 80% del área bajo la curva extrapolada al infinito (AUC_{∞}). Suele ser suficiente conseguir entre 12 y 18 muestras para cada formulación, incluyendo una muestra obtenida antes de administrar la primera dosis. Todas estas muestras deberían distribuirse en diferentes tiempos a lo largo de al menos la duración de tres vidas medias del fármaco estudiado. Habitualmente, para el estudio de formulaciones orales de liberación inmediata no se considera necesario prolongar el periodo de recogida de muestras más de 72 horas.

Lo más frecuente es obtener muestras de suero, plasma o sangre. Pero hay ocasiones en las que no es posible medir en estos fluidos las concentraciones del fármaco estudiado, bien por que las concentraciones alcanzadas a este nivel son muy bajas o por que la vida media es demasiado corta para calcular con precisión la relación concentración-tiempo.

En estos casos, puede ser necesario obtener las muestras a partir de otras matrices biológicas o fluidos orgánicos, como la orina. Otras veces, en estos supuestos en los que no es posible medir las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado, puede ser útil la medición de los productos derivados directamente del fármaco, es decir, sus metabolitos. No obstante, es preferible siempre que sea posible cuantificar la concentración del principio activo sin metabolizar, ya que por lo general, la $C_{máx}$ de los metabolitos suele ser más variable que la del principio activo, y refleja peor el comportamiento farmacocinético de las formulaciones, reduciendo la posibilidad de detectar diferencias entre ellas.

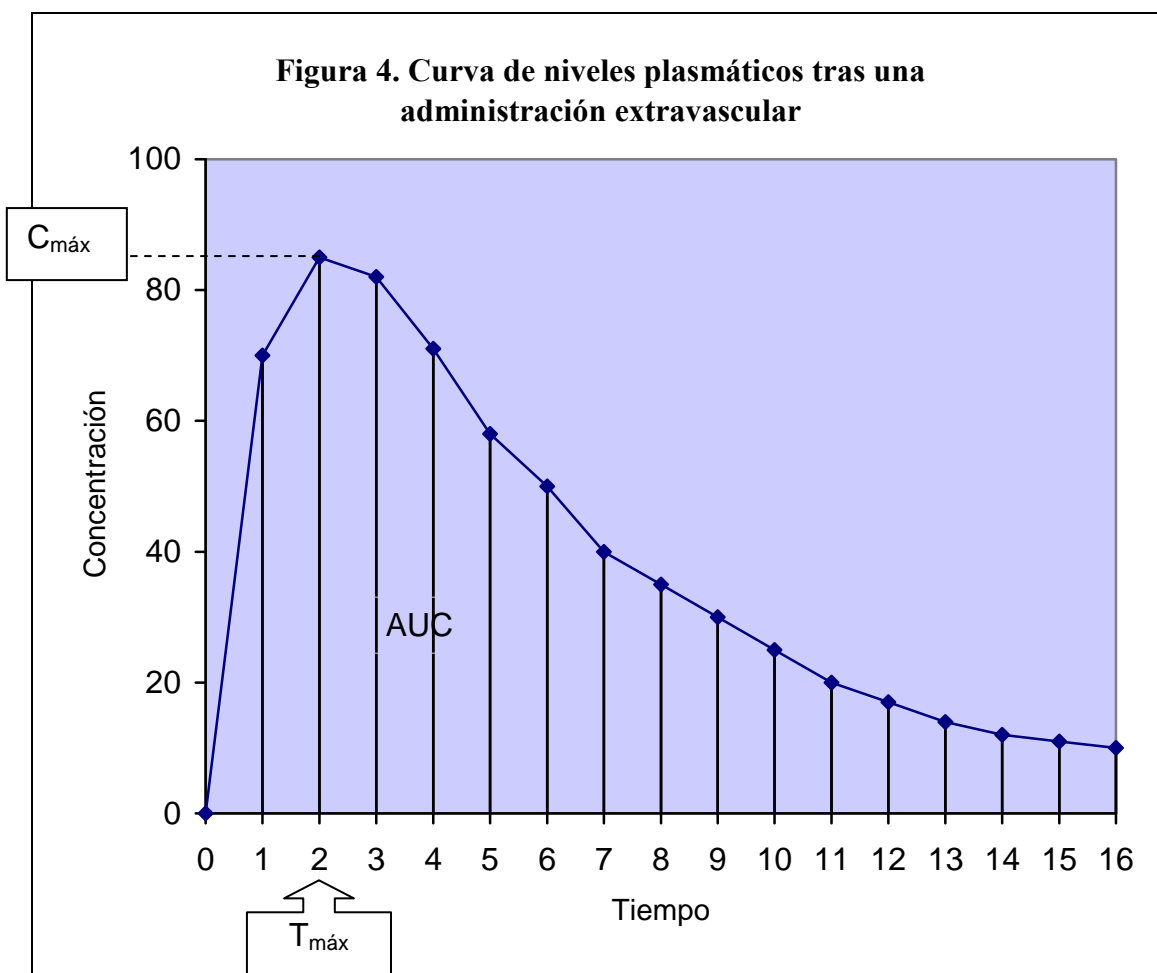
Para conseguir las muestras sanguíneas se estandarizará un método de obtención de las mismas que disminuya en lo posible el número de punciones venosas que habrá que llevar a cabo en los voluntarios. Una vez obtenidas las muestras se procesarán y conservarán según se haya establecido en el protocolo del estudio, de manera que la sustancia a cuantificar que contienen permanezca estable e inalterada. Posteriormente las muestras serán analizadas con un método bioanalítico bien caracterizado, previamente validado y documentado, que tendrá que cumplir las condiciones de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad necesarias para garantizar que los resultados obtenidos miden lo que realmente se pretende medir, y que en la realización de un estudio similar se obtendrían también resultados similares³⁸.

6.7- Parámetros farmacocinéticos

El análisis de las muestras orgánicas tomadas de los voluntarios participantes en el estudio genera unos datos farmacocinéticos, en base a los cuales se trazará la curva de las concentraciones que el fármaco ha alcanzado a lo largo del tiempo en el que se han tomado dichas muestras. Los parámetros farmacocinéticos necesarios para estimar la bioequivalencia se calculan a partir de esta curva de niveles plasmáticos o de *concentración/tiempo*, que cuantifica y relaciona la magnitud (concentración) y la velocidad (tiempo) de la absorción del principio activo. Los tres parámetros más importantes para determinar la bioequivalencia son:

- . **Concentración plasmática máxima ($C_{máx}$):** es el nivel máximo que alcanza la concentración de la sustancia estudiada en el plasma.
- . **Tiempo máximo ($T_{máx}$):** es el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima. Representa el momento en el que las velocidades instantáneas de absorción y eliminación son exactamente iguales.
- . **Área bajo la curva (AUC):** este concepto se encuentra estrechamente relacionado con el concepto de *biodisponibilidad*. El AUC representa la cantidad total de fármaco activo que alcanza la circulación sistémica, junto al máximo valor de la concentración alcanzada ($C_{máx}$) y el tiempo que le corresponde a esta ($T_{máx}$). Habitualmente se hace referencia a este área bajo la curva con la nomenclatura inglesa AUC “*area under the curve*”, aunque en realidad su cálculo matemático no es el de un área bajo una curva, sino que se obtiene de la suma de las áreas de los trapezoides que resultan de formar rectas paralelas al eje de ordenadas en tiempos determinados, que unido a la fase estrictamente de eliminación conformaría el AUC extravascular. Se puede calcular desde la administración del fármaco hasta la última muestra con concentración cuantificable, es decir, el área bajo la curva de concentraciones/tiempo entre el tiempo cero y un tiempo t (AUC_t). También se puede calcular extrapolada al

infinito o medida hasta que la concentración alcance el valor cero (AUC_{∞}), prolongando la recta de la fase de eliminación (última concentración registrada dividida por la constante de eliminación) sin sobrepasar el 20% del AUC, que viene determinada por las concentraciones del fármaco medidas desde la administración de este hasta la última concentración cuantificable. En estudios realizados con dosis múltiples se calculará el área bajo la curva durante un intervalo de dosis una vez alcanzado el estado estacionario (AUC_{τ}).



A partir de la curva de concentraciones plasmáticas pueden calcularse también varios parámetros farmacocinéticos, que aunque no son imprescindibles para establecer la bioequivalencia, si que pueden resultar útiles en la comparación de otros aspectos secundarios. Algunos de estos parámetros son³⁸:

- . **Concentración mínima tóxica (CMT):** concentración a partir de la cual comienzan los efectos tóxicos.
- . **Concentración mínima eficaz (CME):** concentración a partir de la cual comienzan los efectos terapéuticos. La relación entre la CMT y la CME determinará el índice terapéutico, y por lo tanto el margen de seguridad de la formulación, de manera que cuanto mayor resulte esta relación, mayor será también la seguridad que ofrece la formulación en este aspecto en concreto, con lo cual será mas sencillo conseguir los efectos terapéuticos buscados sin ocasionar efectos tóxicos no deseados.

- . **Periodo de latencia (PL):** tiempo que transcurre desde que se administra la formulación hasta que comienza el efecto farmacológico. Generalmente, equivale al tiempo que tarda en alcanzar la CME.
- . **Intensidad del efecto (IE):** suele estar en relación directa con la concentración alcanzada por el fármaco en el plasma, pero no siempre, ya que la concentración en los tejidos puede variar según sea la unión a proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo local o la afinidad del fármaco por un tejido determinado.
- . **Duración de la acción (TE):** tiempo que transcurre desde que se alcanza la concentración mínima terapéutica hasta el momento en que desciende por debajo de dicha concentración.
- . **Semivida de eliminación ($t_{1/2}$):** tiempo necesario para que la concentración plasmática del fármaco se reduzca a su mitad. Este parámetro se puede utilizar para comparar la cinética de las formulaciones, para corroborar lo descrito en la literatura y también para comprobar si el periodo de lavado ha sido suficiente.

En definitiva, es importante señalar que será posible confirmar o descartar la bioequivalencia entre dos fármacos en base al principio de superposición de las curvas de concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, o de sus metabolitos, frente al tiempo. De este modo, los fármacos que tengan similar biodisponibilidad tendrán también curvas plasmáticas similares, mientras que las curvas serán tanto más diferentes cuanto más lo sea la biodisponibilidad de ambos fármacos⁵⁷.

La biodisponibilidad en *magnitud* define el valor de las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el fármaco y especialmente el valor de la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$). Lógicamente, este parámetro deberá quedar dentro del margen terapéutico, es decir, la $C_{máx}$ deberá superar la concentración mínima eficaz sin sobrepasar la concentración mínima tóxica.

La biodisponibilidad en *velocidad* define el tiempo que precisa el fármaco para acceder a la circulación sistémica. Este parámetro se identifica con la constante de velocidad de absorción (K_a), de la cual depende el tiempo en el que se alcanza el punto máximo de la curva ($T_{máx}$) y la respectiva concentración plasmática máxima alcanzada ($C_{máx}$), después de la administración de una dosis de fármaco por vía extravascular.

6.8- Análisis estadístico de los datos

El objetivo de los ensayos clínicos de bioequivalencia al comparar un medicamento genérico con otro de referencia es diferente del objetivo que tienen los ensayos clínicos que comparan otros medicamentos, por lo tanto, el tratamiento estadístico de los datos obtenidos también será diferente en algunos aspectos. En el caso que nos ocupa, el principal objetivo de los ensayo de bioequivalencia no es demostrar la superioridad de un medicamento frente a otro, y tampoco pretenden demostrar la igualdad entre dos medicamentos, sino su *intercambiabilidad*. Así pues, el objetivo será demostrar la equivalencia dentro de un intervalo de aceptación considerado como clínicamente no significativo.

En este sentido, laboratorios farmacéuticos y autoridades sanitarias comparten la misma preocupación: es primordial evitar el error de aceptar la existencia de bioequivalencia cuando en realidad no la hay, ya que este error permitiría poner en el mercado fármacos genéricos sin ser bioequivalentes al original. Se ha establecido que este riesgo no puede

ser mayor del valor estándar del 5%⁵⁸. Concretamente, si la hipótesis nula planteada es que las dos formulaciones son diferentes y asumimos un error alfa de 0,05, la probabilidad de que se concluya erróneamente que dos formulaciones son bioequivalentes si no lo son, es solamente del 5%.

Desde principios de los años 90 se han propuesto diferentes métodos estadísticos para evaluar la bioequivalencia⁵⁹, pero actualmente solo se aceptan criterios basados en intervalos de confianza⁴². El análisis de los datos obtenidos debe llevarse a cabo mediante métodos matemáticos que permitan aislar los distintos factores que pueden estar implicados en el resultado final. Dichos métodos también tienen que posibilitar la medición de la magnitud de la implicación de cada uno de los factores, es decir, determinar si alguno de ellos está implicado de forma estadísticamente significativa en la conclusión afirmativa o negativa sobre la bioequivalencia de las formulaciones estudiadas. En base a estas premisas, es necesario utilizar técnicas estadísticas multivariantes, partiendo de modelos generales lineales, siendo el más adecuado para este fin el Análisis de la Varianza (ANOVA).

El diseño cruzado del estudio descrito anteriormente facilita la detección de diferencias entre las formulaciones analizadas, y también facilita la detección de estos factores, o variables, que pueden estar implicados en el resultado del ensayo y afectar la comparación. El ANOVA tendrá en cuenta los factores mencionados en forma de variables incluidas en el análisis⁴²:

- **Efecto secuencia:** también llamado *grupo* u *orden*, hace referencia al orden en la administración de los fármacos, es decir, la secuencia que se sigue en la administración de las dos formulaciones.
- **Efecto periodo:** también llamado *fase*, tiene en cuenta el día en que se administra cada una de las formulaciones, o el periodo de su administración.
- **Efecto formulación:** también llamado *tratamiento*, hace referencia a la formulación administrada.
- **Efecto de arrastre:** o *carry-over*, trata de controlar el posible efecto que puede tener la formulación administrada en el primer periodo sobre la formulación administrada en el segundo periodo.
- **Efecto sujeto:** tiene en cuenta las diferencias en el comportamiento de la formulación en los voluntarios a los que se les administra dentro de cada secuencia.
- **Variabilidad residual:** corresponde a un conjunto de factores aleatorios que, a diferencia de los anteriores, no están controlados en el diseño del estudio.

Básicamente, el ANOVA es un método estadístico de contraste de hipótesis, que consiste en segmentar la variación total de la medida realizada en los diferentes factores identificables que participan en ella como generadores de variabilidad. El ANOVA mide la magnitud del efecto de por lo menos 3 factores: la formulación, el periodo y la secuencia que contenga los sujetos asignados. Es aplicable a distribuciones que se suponen normales, con varianzas homogéneas y en las que las fuentes de variación son aditivas⁴². No obstante, el ANOVA puede no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre dos formulaciones que en realidad si presentan estas diferencias, ya que a modo de ejemplo, es posible que no aparezcan diferencias entre dos formulaciones si estas son muy variables.

El ANOVA se aplica al AUC y a la $C_{m\acute{a}x}$, se utiliza también para descartar la significación de los factores comentados anteriormente como generadores de variabilidad, y también para calcular los intervalos de confianza al 90%. Habrá que establecer un intervalo de confianza teórico dentro del cual se pueda aceptar la bioequivalencia por resultar clínicamente no significativo. A continuación, una vez establecido el margen de aceptación, se puede calcular el intervalo de confianza al 90% para el parámetro estudiado, y se aceptará la bioequivalencia cuando se encuentre dentro del margen previamente establecido como aceptable.

Los parámetros derivados de medidas de concentración, como el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$, ofrecen valores crudos que deben ser sometidos a transformación logarítmica antes de su análisis con el ANOVA. Los parámetros derivados de medidas de tiempo, como la $T_{m\acute{a}x}$, que es una variable discontinua que depende de los tiempos de extracción prefijados, no deben de ser analizados por métodos paramétricos como el ANOVA, sino con métodos no paramétricos como el test de Wilcoxon y la respectiva aplicación de los intervalos de confianza correspondientes⁶⁰.

6.9- Interpretación de los resultados

Para poder establecer la bioequivalencia entre dos formulaciones es necesario que no existan diferencias estadísticamente significativas en la comparación de sus parámetros farmacocinéticos. No se admite la comparación puntual de valores medios, ya que esto podría facilitar la aceptación de bioequivalencia a pesar de existir importantes diferencias entre ambas formulaciones. Lo que se compara son intervalos, no valores puntuales.

Se acepta que dos formulaciones son bioequivalentes cuando el intervalo de confianza del 90% para la diferencia o razón entre las medias del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de las ambas formulaciones no es ni menor ni mayor del 20% ($\pm 20\%$), de este modo, el cociente entre los valores de las medias de las dos formulaciones debe estar comprendido entre el 80 y el 120% del valor de referencia⁶¹. Hay que tener en cuenta que al calcular la media geométrica a partir de los cocientes individuales hay que llevar a cabo una transformación logarítmica de los datos, y el entorno de bioequivalencia quedará comprendido entre 0,8 y 1,25.

Existe un amplio consenso en la utilización del $\pm 20\%$ como límite de aceptabilidad, ya que al referirse a valores de concentraciones plasmáticas/tiempo, las diferencias que pueden darse son tan pequeñas que se asume que no tendrán consecuencias desde el punto de vista clínico para la gran mayoría de los fármacos. Estas diferencias son las esperables como resultado de la variabilidad permitida en las particularidades de diferentes lotes galénicos, condiciones ambientales y características propias de los pacientes⁶².

El valor del 20% de la diferencia máxima aceptable en los extremos del intervalo de confianza calculado depende de dos elementos: la media y la variabilidad. La magnitud de la semejanza entre dos formulaciones estará condicionada a su vez por dos factores:

- 1- La diferencia real existente entre ambas formulaciones, estimada por la media obtenida.
- 2- La variabilidad o dispersión de las formulaciones.

Por lo tanto, dos formulaciones que sean muy variables podrían no ser bioequivalentes a pesar de mostrar unas medias de AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ prácticamente idénticas, por que la amplitud del intervalo calculado alrededor de la media resultaría muy grande. En el supuesto contrario, en un estudio de variabilidad escasa, las formulaciones podrían resultar bioequivalentes a pesar de tener medias ligeramente distintas por obtenerse un intervalo de confianza al 90% más estrecho⁶².

La bioequivalencia de la $T_{m\acute{a}x}$ se interpreta de manera diferente: se expresa en términos de diferencia absoluta calculando la media aritmética, considerando $\pm 20\%$ horas de la media del parámetro para la formulación de referencia. Generalmente, la $T_{m\acute{a}x}$ solo tiene valor en un estudio de bioequivalencia cuando la velocidad de liberación del principio activo es importante en relación con su efecto clínico, como en el caso de algunos analgésicos en los que interesa que hagan efecto rápidamente.

A la luz de lo explicado, se comprende fácilmente que el valor de $\pm 20\%$ nunca se refiere a la diferencia en la cantidad de principio activo que puede contener el medicamento genérico con respecto a la cantidad de principio activo que contiene el medicamento de referencia⁶³. Ambos contendrán la misma cantidad, tal y como exigía la ya comentada Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales, y de orden social⁸, en su definición de EFG: “*La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia...*”, la cual es equiparable a la definición de *medicamento genérico* que aporta, en los mismos términos, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios², que a su vez es igual a la que presenta el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el cual se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente³, más actual. Conviene constatar que aunque con el paso de los años han cambiado varios aspectos de la normativa legal que regula el mercado de los medicamentos, la definición de *medicamento genérico* y los requisitos técnicos necesarios para su autorización continúan siendo los mismos.

No obstante, las autoridades sanitarias admiten que puede existir una pequeña variación en la cantidad de principio activo que contienen los medicamentos, sean genéricos o no, siempre y cuando sea menor del 5%. Esta diferencia puede ser ocasionada por las particularidades de los ensayos de contenido de principio activo, que incluye la variabilidad inherente a la técnica analítica empleada en la medición. A modo de ejemplo: medicamentos cuya ficha técnica indica que contienen 100mg de principio activo pueden contener en realidad entre 98 y 101mg. Pero en ningún caso entre 80 y 120mg^{64, 65}, como han malinterpretado algunos profesionales⁶⁶, ya que la diferencia aceptable de $\pm 20\%$ se refiere al intervalo de confianza del 90% de la biodisponibilidad comparada y no a la estimación puntual⁶⁷.

Habitualmente, la mayoría de los medicamentos comercializados presentan pequeñas diferencias entre diferentes lotes del mismo fármaco. Además, hay algunos medicamentos en los que la cantidad de principio activo *útil* puede ser hasta un 10% menor desde su fabricación hasta que finaliza el periodo de caducidad⁶⁸. También existe una gran variabilidad en la biodisponibilidad que presenta un mismo fármaco en distintos individuos (en función del peso, la grasa corporal, etc.) o incluso en el mismo

individuo en distintas circunstancias (ingesta de alimentos, función renal, etc.). Estas diferencias son de la misma dimensión que las que se pueden considerar aceptables en un estudio de bioequivalencia en la comparación de un medicamento genérico con otro de referencia⁶⁹.

A modo de resumen podemos decir que en un ensayo de bioequivalencia se van a comparar dos curvas de concentración/tiempo, para comparar el comportamiento farmacocinético de dos formulaciones farmacéuticas. Para esto habrá que representar las curvas de la mejor manera posible, con el menor grado de variabilidad, lo cual se logra por medio de un diseño óptimo, adaptado al comportamiento farmacocinético del medicamento estudiado. Teniendo en cuenta que la variable principal estará determinada por los valores que alcancen las concentraciones del principio activo en la sangre, resultará imprescindible que los resultados obtenidos sean fiables, y esto dependerá del método analítico utilizado. A continuación habrá que caracterizar minuciosamente las curvas con los tres parámetros que mejor las definen (AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$), y el paso siguiente será comparar estas variables y medir cuanto se parecen mediante los análisis estadísticos adecuados. Por fin, si los parámetros se parecen lo suficiente, las formas farmacéuticas que dieron lugar a esas curvas de niveles tras ser administradas al grupo de sujetos participantes en el estudio, pueden ser consideradas bioequivalentes⁷⁰.

Tabla 1 <i>Factores que condicionan la comparación entre dos curvas farmacocinéticas</i>	
Objetivo	Factor determinante
Lograr buenas curvas	Diseño del estudio
Datos de concentraciones fiables	Técnica analítica
Caracterización adecuada	Cálculo de parámetros
Comparación de resultados	Análisis estadísticos
Toma de decisión	Límites de aceptación
Tomado de: Ríos R, en Díez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, EDIMSA; 1999, 22-4.	

6.10- Exenciones a los estudios de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia pretenden demostrar que la biodisponibilidad de un principio activo incorporado a una formulación farmacéutica determinada es esencialmente la misma que la que ofrece el mismo principio activo contenido en una formulación farmacéutica diferente. Partiendo de esta base, habrá situaciones en las que no será necesario llevar a cabo estudios de bioequivalencia y será suficiente con realizar pruebas *in vitro*. Por ejemplo cuando las características de la formulación galénica manifiesten claramente que en dicha formulación no hay nada que impida la absorción (soluciones), o cuando simplemente la formulación está preparada para evitar el proceso de absorción (preparados de administración intravenosa). En este sentido, las autoridades sanitarias europeas reconocen varias situaciones en las que un medicamento genérico no necesita demostrar bioequivalencia para poder ser autorizado y comercializado. Estas exenciones a los estudios de bioequivalencia son⁴²:

- A) Cuando se solicita la autorización de diversas dosis de un misma EFG solo es necesario realizar estudios de bioequivalencia con la mayor de ellas, siempre y cuando además cumplan las siguientes condiciones:
- a) Farmacocinética lineal en el rango de la dosis terapéutica.
 - b) Todas tengan la misma composición cualitativa y la relación entre el principio activo y los excipientes sea la misma.
 - c) Todas sean fabricadas por el mismo fabricante, con los mismos medios y en la misma instalación.
 - d) Todas tengan el mismo perfil de disolución *in vitro* en iguales condiciones.

Si se cumplen todas estas condiciones, el efecto de la formulación galénica sobre la liberación y la absorción del principio activo no será diferente que el de la formulación estudiada. A modo de ejemplo: si se ha demostrado la bioequivalencia con comprimidos de amoxicilina de 500mg no será necesario realizar otro ensayo con comprimidos de amoxicilina de 250mg.

- B) Formulaciones de administración oral en solución acuosa, con la misma concentración y forma farmacéutica que la especialidad de referencia, que no contengan en su composición excipientes que puedan alterar la motilidad gástrica y variar la absorción.

En este supuesto, el producto se administra en disposición de ser absorbido sin que influyan sobre él otros elementos de la formulación. No existe, teóricamente, el proceso de liberación.

- C) Las EFG preparadas en solución para administración parenteral vía intravenosa que contengan el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia.
- D) Las EFG preparadas en solución para administración parenteral por vía diferente de la vía intravenosa (intramuscular, subcutánea, etc) que contengan el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia, con los mismos excipientes y en el mismo tipo de solución.
- E) Gases para administración por vía inhalatoria.

En este caso no existe una formulación farmacéutica que modifique la absorción, como es el caso de los anestésicos generales administrados por vía inhalatoria.

7- INTERCAMBIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El hecho de que un genérico contenga exactamente el mismo principio activo que un fármaco de referencia no asegura a priori su intercambiabilidad. Pueden existir diferencias si se han obtenido a partir de materias primas diferentes, o si se vehiculizan con distintos excipientes, o si se presentan en otra formulación galénica, o si han seguido un proceso de fabricación distinto. Por estos motivos pueden presentar diferente biodisponibilidad, o pueden ocasionar distintas reacciones adversas motivadas por contener diferentes excipientes o por la presencia de impurezas en su composición.

Por otra parte, se supone que existe una estrecha relación entre la farmacocinética, el efecto farmacológico y la eficacia terapéutica de un mismo principio activo. Si dos preparados farmacéuticos presentan una biodisponibilidad muy similar, aceptando un cierto margen de variabilidad y sin pretender la total igualdad entre ambos, cabe suponer que los efectos terapéuticos serán similares. Concretamente, se acepta que los valores del AUC (es decir, la magnitud) puedan diferir entre sí hasta un $\pm 20\%$, y los valores de la C_{\max} y el t_{\max} (indicativos de la velocidad) pueden variar entre un $\pm 20\%$ y un $\pm 30\%$. Sin embargo, estos límites de variabilidad aceptados no garantizan que exista bioequivalencia cuando se trata de algunos fármacos con estrecho margen terapéutico, como por ejemplo la digoxina o algunos antiepilépticos¹².

La mencionada Ley 29/2006, de 26 de julio², todavía sigue vigente, pero ha sido modificada por el RD Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴, dicha Ley reguló en su artículo 86 la *Sustitución por el farmacéutico*, priorizando la sustitución por medicamentos genéricos.

Posteriormente, el RD Ley 9/2011, de 19 de agosto, estableció por primera vez en la legislación española que *“La prescripción, indicación o autorización de dispensación de los medicamentos se realizará por principio activo, en la receta médica oficial u orden de dispensación, del Sistema Nacional de Salud”* y que *“el farmacéutico dispensará la presentación del medicamento o del producto sanitario que tenga menor precio...”*, tal y como se ha comentado en este trabajo, dejando en manos del farmacéutico la elección de la “marca” del medicamento que dispensará al paciente. Por lo tanto, actualmente los límites de intercambiabilidad son muchos más amplios, aunque vienen determinados por las agrupaciones homogéneas establecidos al efecto por la Dirección General de Farmacia.

No obstante, hemos visto que la Ley 29/2006, de 26 de julio, en su artículo 86.4, tiene en cuenta la existencia de medicamentos que, por causa de sus características de biodisponibilidad y estrecho margen terapéutico, deberán constituir una excepción a los criterios generales de sustitución por el farmacéutico establecidos en el artículo 86 de dicha Ley, y establece que será el Ministerio de Sanidad y Consumo el encargado de determinar cuales serán estos medicamentos no sustituibles.

La relación de medicamentos que el farmacéutico no puede sustituir por otros en su dispensación, estaba recogida en la Orden de 28 de mayo de 1986, hasta que fue derogada por la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre⁷¹, la cual presentó una nueva relación de medicamentos que deben excluirse de las reglas generales de posible sustitución por el farmacéutico. Actualmente, este listado de medicamentos no sustituibles se encuentra disponible y actualizado en la página web del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (www.mspsi.es), no obstante, es el mismo listado que reproducimos a continuación, según la redacción de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, excepto el tacrolimus y la lenalidomida, que fueron añadidos posteriormente.

Artículo único. Medicamentos no sustituibles.

- 1- De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:
 - a) Medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).
 - b) Medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico, excepto cuando se administren por vía intravenosa: acenocumarol, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, metildigoxina, fenitoína, litio, teofilina, warfarina, levotiroxina, tacrólimus⁷².
 - c) Medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad: derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica, ácido acetohidroxámico, talidomida, lenalidomida, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina, sertindol.
 - d) Medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.
- 2- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará un listado de medicamentos no sustituibles, que será de acceso público.
- 3- Con carácter excepcional y por motivos de riesgo para la salud, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá establecer, mediante resolución motivada a la que se le dará debida publicidad, que un medicamento no incluido en el apartado 1 no es sustituible en el momento de la dispensación.

8- EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE EFG EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD^{73, 74, 75}

El número de formatos comerciales de medicamentos genéricos que había disponibles en las oficinas de farmacia españolas el día 31 de diciembre de 2009 era de 5.381 formatos o presentaciones farmacéuticas, para un total de 201 principios activos. Esto implica una media de 26,8 formatos para cada principio activo. Con respecto a mayo de 2000, estas cifras suponen un llamativo aumento del 235% en el número de principios activos, siendo aún mayor el crecimiento del número de los formatos comerciales, que alcanza un incremento porcentual del 668%. No obstante, estos porcentajes son inferiores a los del año 2008, que alcanzaron el 311% y el 728% respectivamente.

Tabla 2								
Principios activos y formatos de EFG								
Concepto	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Principios activos	60	84	118	129	147	168	187	201
Formatos comerciales	701	1.553	2.997	3.343	4.090	4.822	5.105	5.381
Formatos/Principio activo	11,7	18,5	25,4	25,9	27,8	28,7	27,3	26,8

Tomado de: *Panorama Actual del Medicamento*^{73, 75.}

Figura 5. Evolución del número de principios activos EFG

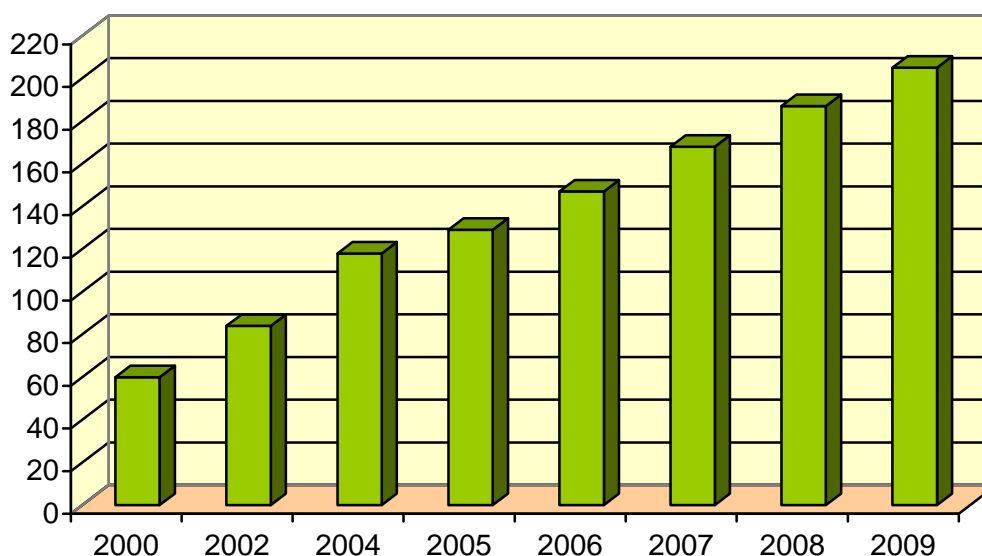
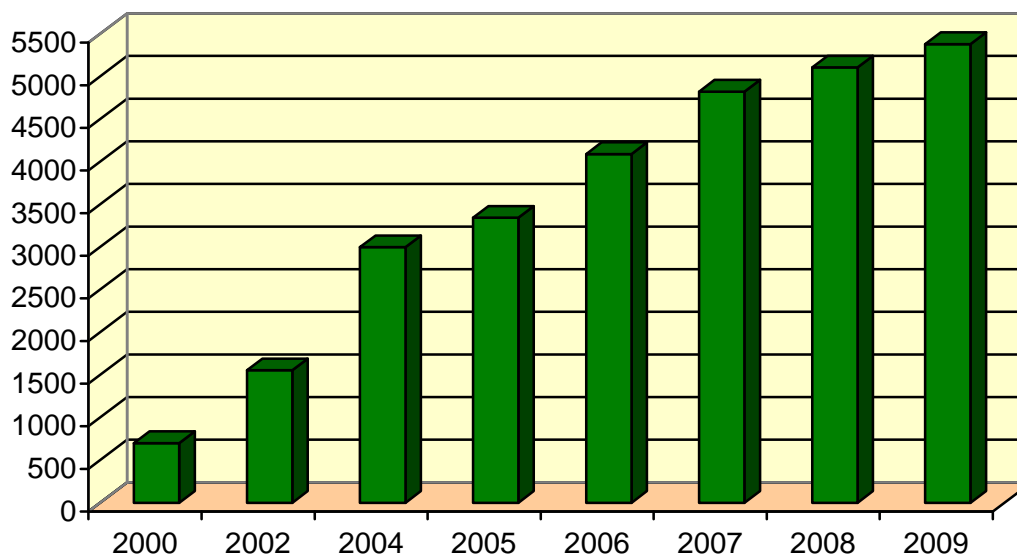


Figura 6. Evolución del número de formatos comerciales EFG



El número total de formatos comerciales de medicamentos en vigor, autorizados para su dispensación en oficinas de farmacia a finales de diciembre de 2008, era de 16.069, de los cuales 5.105 eran medicamentos genéricos, lo que supone un 31,8% del total. El 31 de diciembre de 2009, el número de presentaciones de medicamentos en vigor bajó a 13.733, pero el número de medicamentos genéricos aumentó a 5.381, lo que supone un 39,2% del total de medicamentos. Si tenemos en cuenta que en abril de 2002 el porcentaje de genéricos sobre el total de los formatos comerciales era del 13%, en estos siete años se ha experimentado un incremento que ronda los 26 puntos porcentuales, con un aumento mayor al 7% durante el año 2009. Si excluimos los envases clínicos y los medicamentos hospitalarios, el número de presentaciones farmacéuticas dispensables en oficinas de farmacia en diciembre de 2008 fue de 11.761, de las que 3.976 eran medicamentos genéricos, lo que supone un porcentaje del 33,8%, frente al 13% existente en abril de 2002.

8.1- Precio medio

La Tabla 3 refleja la evolución del precio medio global (PVP_{IVA}) de las presentaciones farmacéuticas de medicamentos genéricos durante los últimos años. Dicha evolución fue ascendente entre el año 2002 y el 2004, mostrando un incremento del 10%. Posteriormente el PVP_{IVA} disminuyó en un 3,7% durante el año 2005 y continuó descendiendo en un 8,9% durante el 2006, para estabilizarse durante el año 2007 con un discreto descenso del 0,3%. En el año 2008 el descenso del precio medio global descendió un 4,87%, y en el año 2009 el descenso fue del 29,61%. Por otra parte, el precio medio de los formatos comerciales dispensados en oficinas de farmacia (excluyendo los envases clínicos y los medicamentos hospitalarios) aumentó un 14,7% durante el año 2007, y un 7,5% durante el año 2008, mientras que durante al año 2009 experimentó un llamativo descenso del 21,27%. El origen de éste descenso está en la aplicación de medidas políticas de contención de precios, fundamentalmente el sistema de precios de referencia que hemos descrito en anteriores apartados de éste trabajo.

Tabla 3								
<i>Evolución de los precios medios de los formatos comerciales de EFG</i>								
Concepto		2002	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Precio medio global	PVP(€)	69,16	76,09	73,26	66,72	66,57	63,33	44,58
	Stock(€)	107.405	228.035	244.923	273.173	321.000	323.319	308.789
Formatos con envase clínico	PVP(€)	245,46	248,78	253,09	267,85	272,52	271,27	186,92
	Stock(€)	88.859	192.310	202.731	214.283	241.725	231.934	206.739
Formatos hospitalarios	PVP(€)	140,23	158,83	152,18	157,62	160,16	164,33	115,44
	Stock(€)	16.687	38.596	42.610	62.734	69.669	67.705	72.494
Formatos dispensables en Oficina de Farmacia	PVP(€)	15,58	14,12	14,29	14,22	16,31	17,54	13,81
	Stock(€)	18.556	29.191	33.702	43.166	59.401	69.727	74.314
Tomado de: <i>Panorama Actual del Medicamento</i> ⁷⁵								
*Stock: resultado de la suma del PVP de cada uno de los formatos								

El precio medio de los envases clínicos de medicamentos genéricos aumentó un 11% entre 2002 y 2007, con un incremento del 1'7% durante el año 2007, manteniéndose durante el año 2008, con un discreto descenso del 0,5%. Mientras que en el año 2009 el descenso ha sido del 31,09%. El precio medio de los formatos hospitalarios de medicamentos genéricos aumentó un 3'5% en el año 2006, un 1,6% en 2007 y un 2,6% en 2008, disminuyendo un 29,75% en el año 2009.

8.2- Grupos terapéuticos y principios activos

En los dos últimos años estudiados, el grupo terapéutico con mayor número de formatos comerciales de medicamentos genéricos ha sido el correspondiente al Sistema Nervioso (grupo N), con 1.567 formatos comerciales diferentes en diciembre de 2008 y 1.894 formatos en diciembre de 2009, lo cual supone el 30,7% y el 35,20% del total respectivamente. Estos incrementos han continuado la tendencia iniciada en el año 2007, que superó al grupo de los Antiinfecciosos Sistémicos (grupo J), que había ocupado el primer lugar en años anteriores, pasando en el año 2008 a estar representados con 1.199 formatos (117 menos que en el 2007) y con 878 en el año 2009 (321 menos que en 2009), lo cual supone unos porcentajes del 23,48% y del 16,32% del total respectivamente. A este grupo le siguió el grupo del Aparato Cardiovascular (grupo C) con 1.171 formatos en diciembre de 2009, lo cual supone el 21,76% del total, y por el grupo del Aparato Digestivo y Metabolismo (grupo A), con 528 formatos que suponen el 9,81% del total. En el año 2007, los grupos terapéuticos que más aumentaron el porcentaje de sus formatos comerciales respecto al total fueron el grupo A y el grupo N, especialmente este último, que aumentó el número de formatos en 335 unidades, lo cual supone un incremento del 33%. El grupo que más ha crecido en los dos últimos años también ha sido el grupo N, con un aumento de 223 formatos en 2008, lo cual

representa un incremento del 16%, y un aumento de 327 formatos en 2009, lo cual supone un incremento porcentual del 20,87%.

En lo que respecta a la distribución por principios activos, la tendencia registrada durante el año 2009 fue similar a la de 2008, 2007 y 2006, quedando también reflejado el aumento del número de principios activos en el grupo del Sistema Nervioso. No obstante, el grupo terapéutico con mayor número de principios activos de EFG fue el grupo del Aparato Cardiovascular, con 44 principios activos diferentes en diciembre de 2008 y 52 en diciembre de 2009, que suponen el 23% y el 25,87% del total respectivamente. Este grupo es seguido por el del Sistema Nervioso con, 36 principios activos en diciembre de 2008 y 38 en diciembre de 2009, que representan el 19% y el 18,91% del total respectivamente, y por el grupo de los Antiinfecciosos Sistémicos, con 30 principios activos en diciembre de 2008 y de 2009, lo cual que representa unos porcentajes del 16% y del 14,93% del total respectivamente. El grupo de los Antineoplásicos e Inmunosupresores (grupo L) contaba con 19 principios activos en diciembre de 2008 y con 15 en diciembre de 2009, que representan el 10% y el 7,46% respectivamente.

Sobresale en número de formatos por principio activo el grupo el grupo del Sistema Nervioso que ha pasado de 42 formatos en diciembre de 2008 a 50 en diciembre de 2009. También destaca el grupo del Aparato Digestivo y Metabolismo, aunque ha pasado de 46 formatos comercializados por cada principio activo en diciembre de 2008 a 41 formatos en la misma fecha de 2009. Más llamativa resulta la variación del grupo de los Antiinfecciosos Sistémicos, que ha pasado de contar con 45 formatos en diciembre de 2008 a 29 formatos en diciembre de 2009.

Tabla 4 <i>Distribución de principios activos de EFG por grupos terapéuticos en medicamentos genéricos dispensables en oficina de farmacia (31/12/2008 y 31/12/2009)</i>						
Grupo terapéutico	Principios Activos		Formatos		Formatos/PA	
	2008	2009	2008	2009	2008	2009
A Aparato digestivo y metabolismo	12	13	482	528	46	41
B Sangre y Órganos Hematopoyéticos	2	4	36	58	20	15
C Aparato Cardiovascular	44	52	1.031	1.171	26	23
D Dermatológicos	7	9	71	83	10	9
G Aparato Genitourinario	7	9	96	125	14	14
H Hormonas (excluidas sexuales)	5	6	33	39	5	7
J Antiinfecciosos Sistémicos	30	30	1.199	878	45	29
L Antineoplásicos e inmunomoduladores	19	15	167	164	9	11
M Aparato locomotor	11	12	253	267	18	22
N Sistema Nervioso	36	38	1.567	1.894	42	50
P Antiparasitarios	2	1	3	1	2	1
R Aparato Respiratorio	8	10	126	158	18	16
S Órganos de los Sentidos	1	1	2	2	2	2
V Varios	3	1	39	13	12	13

Tomado de: *Panorama Actual del Medicamento*^{74, 75.}

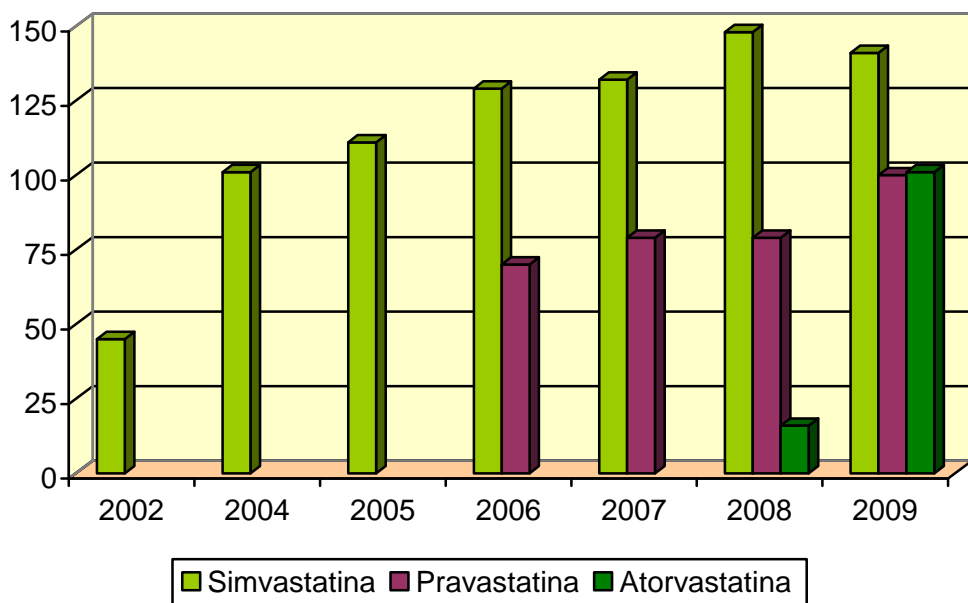
Como ya se ha comentado previamente, en años anteriores los principios activos con más formatos autorizados correspondían al grupo de los Antiinfecciosos Sistémicos, pero en el año 2007 se confirmó la tendencia iniciada en 2006 que supuso un gran aumento de las presentaciones comercializadas de risperidona, lo que ha ocasionado que este principio activo alcanzara el primer lugar en diciembre de 2007, desde el tercer lugar que alcanzó en diciembre de 2006. En diciembre de 2008 también se situó en primer, lugar con 246 formatos de EFG (Tabla 5), y en diciembre de 2009 continuó ocupando el primer puesto de la lista, con 243 formatos diferentes. También conviene destacar en este listado de los principios activos con más formatos comercializados, la entrada que tuvo lugar por primera vez durante el año 2007 de varios principios activos del grupo terapéutico del Sistema Nervioso, como la gabapentina, el citalopram y el topiramato. Este último, recién llegado, ha pasado de ocupar la vigésimosegunda posición en diciembre de 2007 a la quinta en diciembre de 2009, con un total de 168 formatos. Destaca también el progresivo aumento en los formatos de gabapentina, que ha pasado a ocupar el segundo lugar, con un total de 204 formatos.

En la siguiente tabla se expone la evolución del número de formatos de EFG por principio activo desde el año 2000, recogiendo los principios activos que en diciembre de 2009 contaban con más de 90 formatos comerciales diferentes de medicamentos genéricos. Entre los principios activos que cuentan con mayor número de formatos destaca el grupo de los medicamentos para el Sistema Nervioso (11 formatos) y el grupo del Aparato Cardiovascular (6 formatos). Dentro de este último grupo, destaca el crecimiento del número de formatos de principios activos incluidos en el subgrupo de las estatinas. La primera de ellas que aparece en esta relación es la simvastatina, ocupando el 8º lugar, con 141 formatos diferentes comercializados. Situada en puestos inferiores se encuentra la atorvastatina, de reciente introducción pero con un aumento muy llamativo desde su comercialización a finales del año 2008, pasando de 16 formatos en diciembre de este año a 101 formatos en diciembre del año siguiente. Mientras tanto, la pravastatina pasó de 79 formatos a 100 durante el mismo periodo. Los principios activos que cuentan con mayor número de formatos son: risperidona, gabapentina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino y topiramato, todos ellos con mas de 160 formatos comerciales diferentes.

Tabla 5								
<i>Principios activos con mayor número de formatos de EFG</i>								
	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Risperidona	-	-	-	77	169	224	246	243
Gabapentina	-	-	56	74	82	114	115	204
Amoxicilina/Ác.Clavulánico	8	46	117	182	214	197	169	195
Ciprofloxacino	51	114	182	182	185	180	166	184
Topiramato	-	-	-	-	-	61	143	168
Fluconazol	-	-	79	93	116	152	141	153
Quetiapina	-	-	-	-	-	-	24	145
Simvastatina	-	45	101	111	129	132	148	141
Pantoprazol	-	-	-	-	-	38	45	140
Citalopram	-	-	-	-	-	98	100	139
Amoxicilina	58	80	102	110	123	113	137	133
Omeprazol	12	47	82	85	97	113	114	132
Azitromicina	-	-	150	143	138	121	129	130
Venlafaxina	-	-	-	-	12	34	53	121
Paroxetina	-	-	59	59	71	97	142	121
Fluoxetina	37	88	118	128	132	127	135	121
Lamotrigina	-	-	-	-	-	88	113	114
Amlodipino	-	-	-	-	22	56	78	107
Losartan	-	-	-	-	48	71	97	106
Atorvastatina	-	-	-	-	-	-	16	101
Pravastatina	-	-	-	-	70	79	79	100
Paracetamol	-	-	-	-	-	39	58	98
Sertralina	-	-	57	65	65	86	113	95

Tomado de: *Panorama Actual del Medicamento*^{73, 75}.

Figura 7. Evolución del número de formatos comercializados de estatinas EFG



En la Tabla 6 se detallan las cantidades de los formatos comerciales disponibles en España en diciembre de 2009, tanto de medicamentos genéricos como no genéricos, para los 20 principales principios activos incluidos en EFG. Se recogen también los formatos dispensables en oficinas de farmacia (OF) y los formatos de distribución exclusiva en el ámbito hospitalario (H y EC).

Tabla 6						
Principios activos incluidos en EFG con mayor nº de presentaciones (31/12/09)						
Principios activos	EFG H y EC	EFG OF	EFG TOTAL	No EFG	TOTAL	%EFG/TOTAL
Risperidona	11	232	243	91	334	72,75
Omeprazol	26	106	132	192	324	40,74
Ciprofloxacino	52	132	184	126	310	59,35
Gabapentina	39	165	204	31	235	86,81
Amoxicilina/Clav.	57	138	195	32	227	85,90
Fluconazol	71	82	153	51	204	75,00
Amoxicilina	22	111	133	69	202	65,84
Topiramato	23	145	168	27	195	86,15
Citalopram	13	126	139	48	187	74,33
Simvastatina	20	121	141	40	181	77,90
Azitromicina	41	89	130	31	161	80,75
Pantoprazol	39	101	140	17	157	89,17
Quetiapina	8	137	145	8	153	94,77
Amlodipino	18	89	107	43	150	71,33
Paroxetina	14	107	121	27	148	81,76
Fluoxetina	15	106	121	24	145	83,45
Venlafaxina	14	107	121	18	139	87,05
Lamotrigina	0	114	114	23	137	83,21
Atorvastatina	29	72	101	26	127	79,53
Losartan	11	95	106	14	120	88,33

Tomado de: *Panorama Actual del Medicamento*⁷⁵

A la vista de los datos que ofrece esta tabla, y en relación con el número total de presentaciones de principios activos incluidos en EFG, conviene destacar varios detalles:

- Hay tres principios activos (risperidona, omeprazol y ciprofloxacino) que cuentan con más de 300 formatos comercializados, siete con más de 200 y 20 con 100 o más formatos diferentes comercializados.
- Agrupados los 5 primeros principios activos de la tabla suman un total de 1.430 presentaciones diferentes, que suponen una media de 286 presentaciones por cada principio activo, lo cual se corresponde con un 7,55% de todas las presentaciones de medicamentos comercializados en España.
- Agrupados los 10 primeros principios activos de la tabla suman un total de 2.3399 presentaciones, que suponen una media de 240 presentaciones por

principio activo, lo cual se corresponde con un 12,68% de todas las presentaciones de medicamentos comercializados en España.

- Estos 20 principios activos acaparan la quinta parte (20,3%) de todas las presentaciones de medicamentos del mercado farmacéutico, con una media de 192 presentaciones por cada principio activo.

Teniendo en cuenta los datos recogidos en la Tabla 6 y en relación con el número de presentaciones de EFG, resulta interesante destacar lo siguiente:

- Entre los EFG dispensables en oficinas de farmacia (es decir, todos menos los medicamentos hospitalarios y los envases clínicos), hay 15 principios activos que cuentan con más de 100 formatos diferentes. La risperidona es el principio activo que cuenta con mayor número de presentaciones de EFG dispensables en oficinas de farmacia, con un total de 232 presentaciones diferentes.
- Hay dos estatinas incluidas en este grupo: la simvastatina, con 121 formatos y la atorvastatina con 72 formatos.
- Agrupados los 5 primeros principios activos cuentan con 817 presentaciones comerciales diferentes de EFG, que suponen una media de 163 presentaciones por cada principio activo, y se corresponde con el 15% de todos los EFG dispensables en oficinas de farmacia.
- Agrupados los 20 principios activos de la Tabla 6 suponen el 44% de todas las presentaciones de medicamentos genéricos dispensables en oficinas de farmacia, con una media de 118 presentaciones por cada principio activo.

8.3- Características administrativas

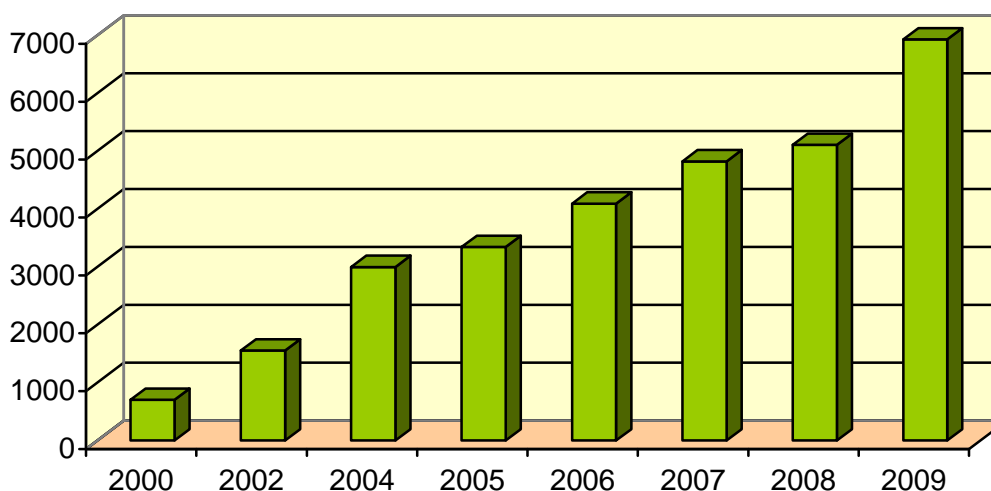
La gran mayoría de medicamentos genéricos están incluidos en la financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud, aunque no todos tienen las mismas condiciones de financiación (Tabla 7). Tomando como última referencia el día 31 de diciembre de 2009, de entre los 6.928 formatos de medicamentos genéricos comercializados, 2.905 (un 41,9% de todos los EFG) precisan la *aportación reducida* del beneficiario de la Seguridad Social. El número de formatos con calificación de TLD (tratamiento de larga duración) es de 1.318 unidades, lo que representa un 18,9% de los EFG, y 341 precisan visado de la inspección para su dispensación en la oficina de farmacia, lo que supone un 4,9% de los EFG dispensables en oficina de farmacia. Los medicamentos genéricos no financiados por la Seguridad Social son una minoría, como puede verse en la Tabla 7.

Existen formatos de medicamentos, como los envases clínicos (EC), y algunos medicamentos concretos, que no se dispensan en oficinas de farmacia comunitarias y solo están disponibles en los servicios de farmacia hospitalaria, para su utilización exclusiva en el ámbito hospitalario. En referencia a este tipo de productos, de los 6.928 formatos de medicamentos genéricos comercializados, 1.107 son envases clínicos, lo cual representa un 16% del total de EFG, 627 formatos están clasificados como *hospitalarios* (9% de todos los EFG) y 343 formatos tienen clasificación de *diagnóstico hospitalario*, lo cual representa el 4,9% de todos los EFG y un 6,4% de los dispensables en oficina de farmacia.

Tabla 7								
Características administrativas de los EFG								
Características	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Total	701	1.553	2.997	3.343	4.090	4.822	5.105	6.928
Envases clínicos	167	362	773	801	825	887	857	1.107
Hospitalarios	67	119	243	280	396	435	414	627
Diagnóstico hospitalario	70	124	204	207	253	256	2243	343
Dispensables en of. de farmacia	486	1.191	2.067	2.429	3.004	3.642	3.908	5.381
No financiados por la S. Social	10	14	22	34	37	43	55	93
Precisan Visado de Inspección	-	-	131	141	148	189	233	341
Tratamiento de larga duración	170	405	728	794	969	992	1.064	1.318
Aportación reducida	167	370	748	936	1.082	1.794	2.072	2.905

Tomado de: *Panorama Actual del Medicamento*^{73,75}.

Figura 8. Evolución del número de formatos de medicamentos genéricos comercializados



8.4- Laboratorios farmacéuticos

La evolución del número de laboratorios farmacéuticos comercializadores de medicamentos genéricos ha sido ascendente en los últimos años, habiéndose estabilizado entre el 2007 y el 2008, para volver a aumentar en el año 2009, tal y como puede verse en la Tabla 8. Hasta el mes de diciembre del año 2007 un total de 135 laboratorios habían comercializado por lo menos un formato de medicamento genérico, lo cual suponía una media de 35,7 formatos por laboratorio. En diciembre de 2008, el número de laboratorios farmacéuticos con código de la Seguridad Social comercializadores de EFG disminuyó a 131, lo cual supone una media de 39 formatos por laboratorio. En diciembre de 2009 el número de laboratorios que habían comercializado por lo menos un formato de medicamento genérico ascendió a 180, lo cual supone una media de 38 formatos por laboratorio.

Tabla 8								
Número de laboratorios comercializadores de EFG								
Concepto	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nº de laboratorios	53	68	103	106	118	135	131	180
Formatos/Laboratorio	13,2	22,8	29,1	31,5	34,6	35,7	39	38
Tomado de: <i>Panorama Actual del Medicamento</i> ^{73,75} .								

Hay que tener en cuenta que la comercialización de la mayor parte de los medicamentos genéricos es desarrollada por un número relativamente bajo de laboratorios, como puede verse en la Tabla 9, ya que entre cinco de ellos acaparan más de la cuarta parte (concretamente el 26,6%) de todos los formatos existentes, mientras los diez primeros acumulan casi la mitad (concretamente el 43,5%) de los formatos comercializados. No obstante, el listado que ofrece la Tabla 9 hace referencia a laboratorios *comercializadores* de medicamentos genéricos, lo cual no significa necesariamente que además sean *fabricantes*. De hecho, un mismo laboratorio puede comercializar varias “marcas” mientras que la fabricación del medicamento puede ser llevada a cabo por otros laboratorios diferentes.

Tabla 9								
Evolución del número de formatos de EFG por laboratorios								
Laboratorio	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Normon	87	176	263	299	344	392	452	557
Cinfa	23	57	98	159	136	289	314	376
Teva Genéricos	-	-	-	78	155	211	256	337
Sandoz (Géminis)	45	95	152	194	223	244	239	290
Kern Pharma	-	40	110	100	128	184	213	283
Pharmagenus (+Ranbaxy)	15	25	67	131	135	215	245	282
Ratiopharm	40	95	158	125	165	188	185	240
Stada (Bayvit)	49	95	115	132	160	152	170	236
Mylan Pharmaceuticals (Merk)	17	42	87	102	134	139	147	230
Bexal	23	37	97	140	180	152	158	182
Uso Racional (UR)	13	52	104	101	117	151	133	166
Alter	27	61	123	119	117	125	107	163
Edigen	54	99	119	134	150	111	98	157
Pensa Pharma	-	-	-	-	51	79	95	152
Davur	-	31	58	80	91	120	135	142
Mabo Pharma	9	43	70	80	92	108	104	132
Tarbis	-	-	-	58	68	83	71	123
Pérez Giménez (Cuve)	-	-	67	70	70	63	64	74
Tomado de: <i>Panorama Actual del Medicamento</i> ^{73, 74, 75} .								

8.5- Cuota de mercado

Durante los últimos años el consumo de EFG dispensados a través de las oficinas de farmacia en España, en el seno del Sistema Nacional de Salud, ha evolucionado al alza, tal como muestran los siguientes gráficos y los datos de la Tabla 10. El consumo de EFG medido en unidades ha aumentado cada año en cifras absolutas, pero medido porcentualmente con respecto al año previo el consumo disminuyó en los años 2002 (46,6%) y 2003 (25,6%), recuperándose el crecimiento en el año 2004, cuando el consumo aumentó un 41,65% en relación con el año anterior. Durante el año 2007 y en relación con el año anterior, el consumo de EFG creció porcentualmente un 25,76%, lo cual representó un aumento del 14,65% en el gasto farmacéutico de PVP, mientras que en el año 2008 el consumo de EFG creció un 11,9% con respecto al año previo, lo cual representó un aumento del 7,69% en el gasto en PVP. Durante el año 2009 el consumo de EFG aumentó un 17% en unidades, en relación al año anterior, pero este incremento solo supuso un crecimiento del 2,26% en el gasto a PVP, en evidente relación con las medidas legislativas que limitan el precio de los medicamentos genéricos. Estos datos ponen de manifiesto que aunque durante los últimos años se produjo cierta desaceleración en el crecimiento del consumo de medicamentos genéricos, durante el año 2009 ha tenido lugar una moderada recuperación del porcentaje de consumo de estos medicamentos. No obstante, el porcentaje de consumo de EFG respecto al total de medicamentos ha continuado evolucionando al alza, ya que ha pasado de un 12% en el año 2004 al 23,82% en el año 2009.

Figura 9. Consumo de EFG en millones de unidades

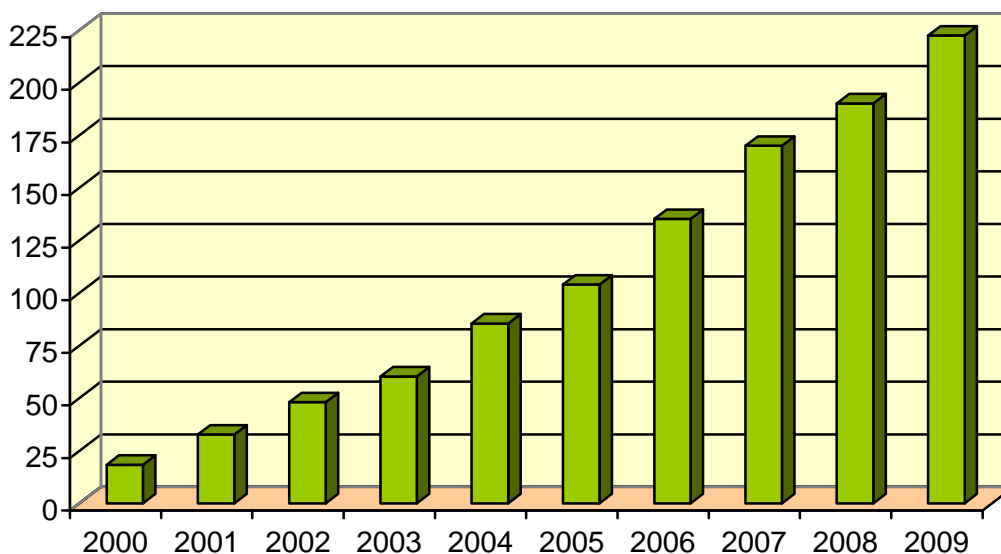
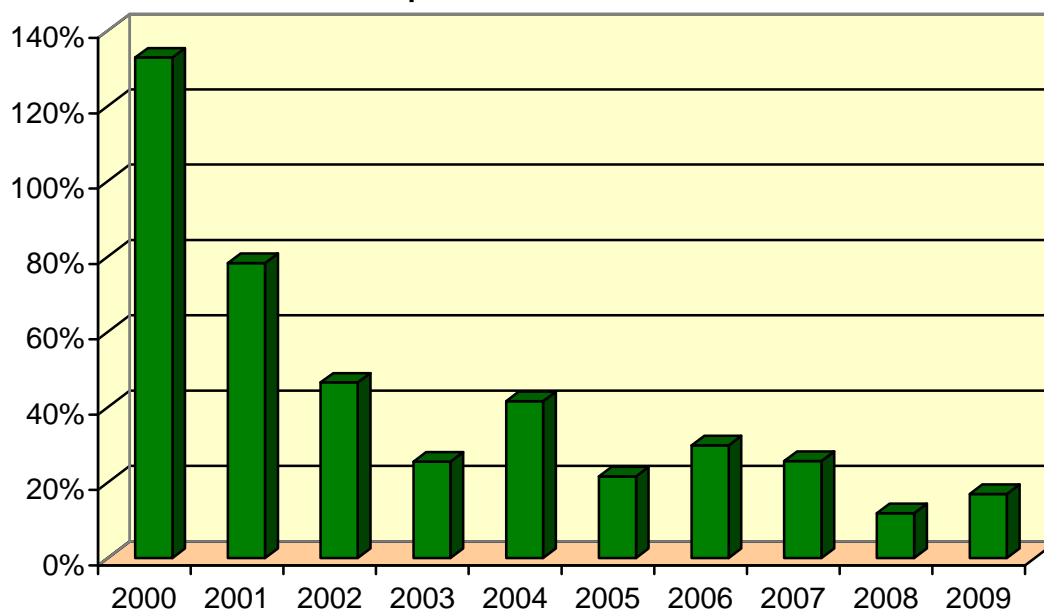


Figura 10. Porcentaje de crecimiento del consumo de EFG con respecto al año anterior



La cuota de mercado de EFG en recetas dispensadas también se ha incrementado año tras año, siendo de un 3,2% en el 2000, de un 7,5% en el 2002, de un 8,8% en el 2003, de un 11,75% en el 2004 y de un 13,61% en el 2005. A pesar de este progresivo aumento en el porcentaje de EFG dispensados con respecto al total, en términos económicos la cuota descendió ligeramente desde un 6,8% en 2003 a un 6,58% en 2004, recuperando la tendencia ascendente a un 7,28% en el 2005. En el año 2006 la cuota de mercado de EFG fue de 16,99%, pasando a un 20,16% en 2007 y situándose en el 23,82% en el 2009. Durante el mismo periodo, en términos económicos la cuota de EFG sobre total (PVP) aumentó desde un 8,74% en 2006 a un 9,58% en 2008, para descender ligeramente durante el año 2009, situándose en el 9,38%

El precio medio por receta de EFG en 2003 fue de 10,20 € mientras que en 2004 pasó a ser de 7,31 €, esto supuso un descenso de un 28,30% en el precio medio por receta de EFG. Y esta tendencia a la baja en el precio medio por receta ha continuado hasta ahora, pasando de 6,87 € en 2006 a 6,27 € en 2007, lo cual supuso un descenso del 8,84%.

Otro dato destacable es la diferencia de precio entre las recetas de EFG y las recetas de medicamentos de marca o “no EFG”. Analizados en conjunto, el precio medio de una receta de EFG en 2003 fue un 32,1% inferior al correspondiente a una receta no EFG, y esta diferencia aumentó al 51,6% en 2004⁷⁶, lo que supuso un aumento de la diferencia en un 19,5%. Este fue el periodo en el que mas creció la diferencia entre el precio de los medicamentos genéricos con respecto al los no genéricos. Posteriormente, la diferencia ha continuado ampliándose aunque de un modo menos llamativo, pasando desde un 54,1% en 2006 a un 59,1% en 2007, lo que supuso un aumento del 5%.

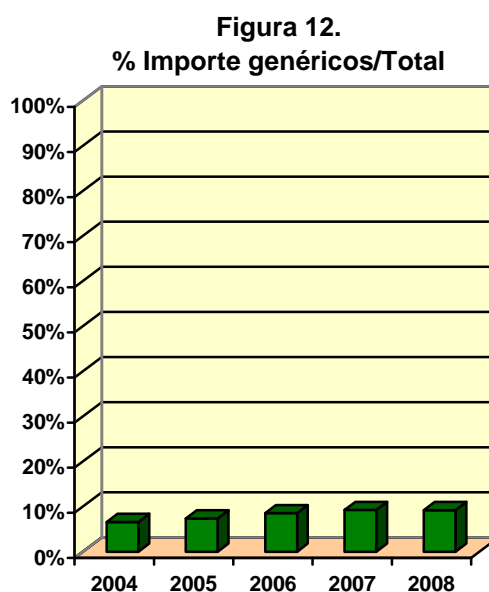
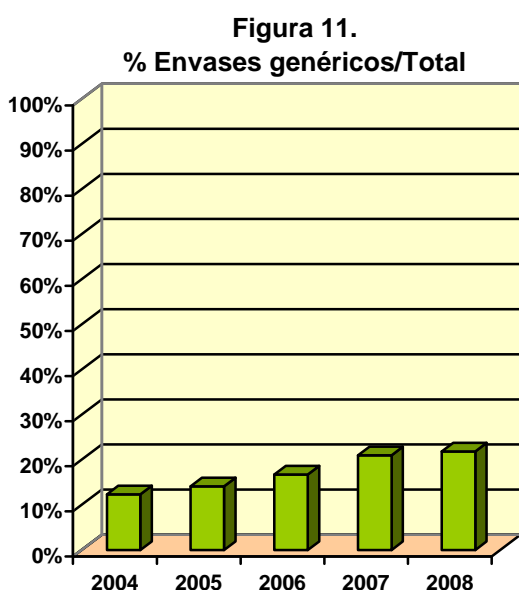
Tabla 10
Consumo de EFG a través del Sistema Nacional de Salud

Concepto	2000	Δ%	2001	Δ%	2002	Δ%	2003	Δ%	2004	Δ%	2005	Δ%	2006	Δ%	2007	Δ%	2008	Δ%	2009	Δ%
Consumo Total Medicamentos (PVP) Millones €	6.587	7,8	7.260,2	10,2	7.995,3	10,1	9.028,5	12,9	9.515,3	6,40	10.051	5,63	10.636	5,82	11.191	5,28	11.970,5	6,87	12.506,2	4,47
Consumo Total Medicamentos (Unidades) Millones	580	5,3	601	3,6	639	6,3	683	6,9	728,7	3,17	764,6	4,93	796	4,10	843,3	5,95	890	5,47	934,0	4,94
Consumo Medicamentos EFG (PVP) Millones €	198,3	177,3	353,1	78,1	454,8	28,8	616,1	35,5	625,7	1,56	732,1	17,01	929,2	26,92	1.065,3	14,65	1147,2	7,69	1.173,1	2,26
Consumo Medicamentos EFG (unidades) Millones	18,4	132,9	32,8	78,3	48,1	46,6	60,4	25,6	85,6	41,65	104,1	21,65	135,2	29,87	170	25,76	190,2	11,9	222,5	17,0
Cuota EFG/Total (PVP %)	3,00%		4,90%		5,70%		6,80%		6,58%		7,28%		8,74%		9,52%		9,58%		9,38%	
Cuota EFG/Total (unidades %)	3,20%		5,50%		7,50%		8,80%		11,75%		13,61%		16,99%		20,16%		21,37%		23,82%	
Precio medio receta EFG (€)	10,78	19,1	10,77	-0,1	9,46	-12,2	10,20	7,8	7,31	-28,3	7,03	-3,82	6,87	-2,28	6,27	-8,84				
Precio medio receta no EFG (€)	11,38	2,4	12,16	6,9	12,76	4,9	13,40	5,0	14,20	5,95	14,57	2,59	14,96	2,70	15,34	2,56				
Precio medio receta global (€)	11,36	2,5	12,08	6,3	12,51	3,6	13,22	5,7	13,37	1,13	13,50	1,01	13,55	0,33	13,46	-0,64				
Diferencia de precio medio por receta EFG y no EFG (%)	5,30%		11,40%		25,90%		32,10%		51,60%		50,60%		54,1%		59,1%					

Tomado de: Panorama Actual del Medicamento ^{73, 74, 75.}

8.6- Perspectiva actual

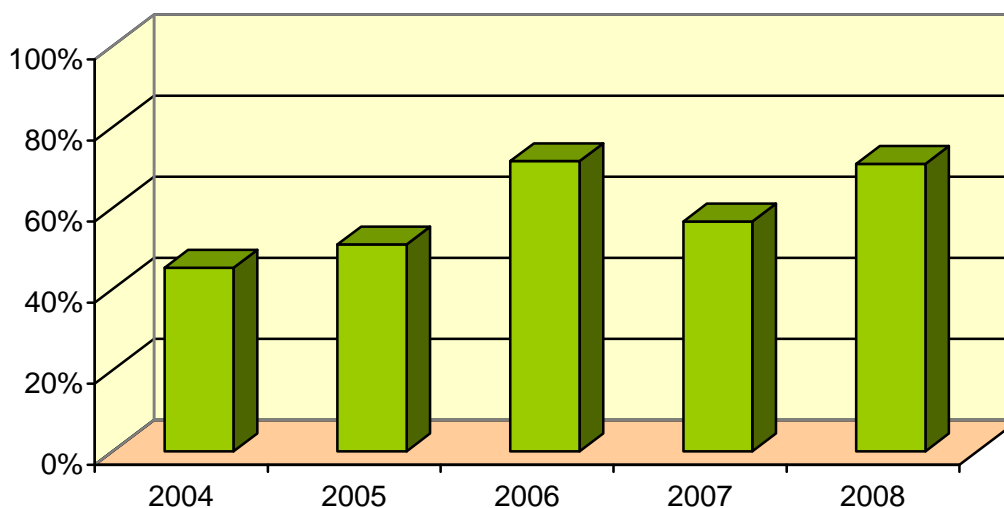
Los datos publicados por el Gobierno de España^{77, 78} sobre el consumo de medicamentos genéricos durante el año 2008 indican que el consumo de estos fármacos continúa creciendo en nuestro país. En 2008 se facturaron en España un total de 190.217.816 envases de medicamentos genéricos, que aún siendo una cifra importante representa solo el 21,81% del total de los medicamentos facturados, cuyo importe supuso el 9,20% del total de la facturación farmacéutica a través del Sistema Nacional de Salud. Si comparamos estas cifras con las del año 2000, podemos comprobar que se ha pasado de un porcentaje de 3,11% de envases consumidos al actual 21,81%, y en cuanto al importe económico se ha incrementado desde un 2,78% hasta el mencionado 9,20%. Aunque estas cifras muestran una clara evolución al alza en el consumo de genéricos, distan mucho de las que manejan otros países de nuestro entorno.



La financiación pública de medicamentos genéricos también ha seguido una evolución ascendente. En el año 2004, el número de formatos de medicamentos genéricos que se incluyeron en la financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud fue de 676 y en el año 2008 fueron 972. El porcentaje de medicamentos genéricos sobre el total de nuevos medicamentos que se incluyen cada año en la financiación pública también ha ido creciendo progresivamente, pasando de un 45% en el año 2004 a un 70,90% en el año 2008, siendo menor el tiempo medio de tramitación de los expedientes de financiación de los medicamentos genéricos (120 días), que el de los demás medicamentos tramitados. No obstante, si comparamos los datos actuales tomando como referencia las cifras obtenidas en el año 2006, comprobamos que han disminuido, tanto la financiación pública de formatos de EFG como el porcentaje de medicamentos genéricos sobre el total de los nuevos medicamentos que se incluyen cada año en la financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud, tal y como puede apreciarse en la Tabla 11 y en el gráfico que se muestran a continuación.

Tabla 11					
Financiación de medicamentos genéricos					
	2004	2005	2006	2007	2008
Nº de principios activos nuevos con genéricos	19	11	25	19	25
Financiación de formatos de EFG	676	644	1.098	1.133	972
Total financiación de formatos de medicamentos (incluido EFG)	1.492	1.256	1.534	1.999	1.371
% EFG sobre el total de medicamentos financiados	45,30%	51%	71,58%	56,68%	70,90%
Tomado de: <i>Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud</i> ⁷⁸					

Figura 13. %EFG sobre el total de medicamentos financiados

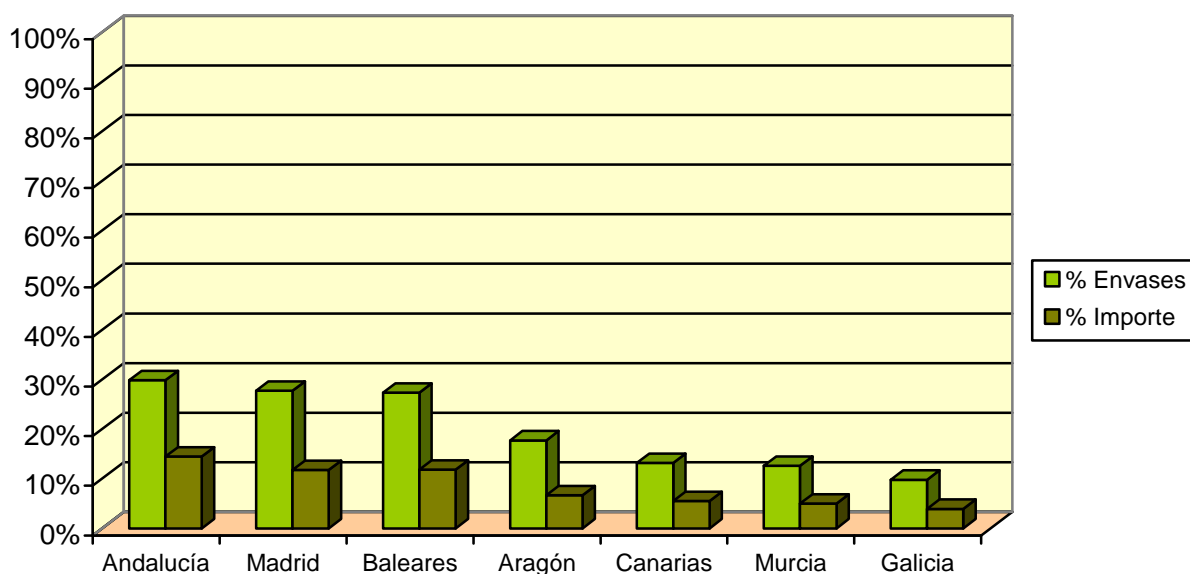


El periodo de recogida de datos de nuestro estudio terminó en el año 2007, motivo por el cual no extenderemos el resumen de este apartado más allá del año 2008. En el año 2008 (Tabla 12), por Comunidades Autónomas, las cifras más altas en porcentaje de consumo de *envases* de EFG han sido: Andalucía (29,86%), Madrid (27,74%) y Baleares (27,36%). Las Comunidades Autónomas en las que se han registrado los porcentajes más bajos han sido: Galicia (9,79%), Murcia (12,59%) y Canarias (13,18%). Las cifras más altas en porcentaje de consumo en *importe* respecto al total fueron: Andalucía (14,47%), Baleares (11,80%) y Madrid (11,77%), mientras que en el extremo opuesto se encuentran Galicia (3,93%), Murcia (5,00%) y Canarias (5,50%).

En Aragón, durante el año 2008 se consumieron 4.740.302 envases de medicamentos genéricos, lo cual representa un porcentaje de consumo en *envases* del 17,72% del total de los medicamentos facturados mediante receta médica en oficinas de farmacia, un porcentaje que se sitúa cuatro puntos por debajo del 21,81% de la media española. En *importe*, este porcentaje supone el 6,65% del total de medicamentos facturados mediante receta médica en oficinas de farmacia, porcentaje que se encuentra tres puntos por debajo del 9,20% que alcanza la media española.

Tabla 12 Consumo de EFG por Comunidades Autónomas en 2008		
	Nº envases EFG (% del total)	Importe en euros (% del total)
Andalucía	47.458.322 (29,86)	292.474.857 (14,47)
Aragón	4.740.302 (17,72)	27.027.182 (6,65)
Asturias	4.102.494 (17,49)	25.760.028 (7,26)
Baleares	4.175.230 (27,36)	25.976.209 (11,80)
Cantabria	2.621.253 (23,72)	15.258.883 (9,57)
Castilla-La Mancha	8.942.065 (21,59)	54.271.594 (9,05)
Castilla y León	11.908.979 (24,44)	73.020.730 (10,07)
Cataluña	36.006.647 (25,95)	214.080.412 (11,37)
Canarias	4.891.638 (13,18)	30.968.860 (5,50)
Ceuta	212.575 (19,58)	1.237.457 (7,82)
Extremadura	4.272.194 (18,22)	26.382.538 (7,73)
Galicia	5.853.112 (9,79)	37.518.104 (3,93)
Madrid	26.773.771 (27,74)	152.865.914 (11,77)
Melilla	237.023 (25,62)	1.325.042 (10,54)
Murcia	3.518.961 (12,59)	22.038.716 (5,00)
Navarra	2.020.493 (18,02)	12.263.222 (7,39)
Valencia	14.203.465 (13,64)	88.290.303 (5,51)
País Vasco	7.285.800 (18,26)	40.884.430 (6,68)
Rioja (La)	993.519 (17,30)	5.530.994 (6,26)
Total Nacional	190.217.816 (21,81)	1.147.175.474 (9,20)

Figura 14. Consumo de EFG por Comunidades Autónomas (año 2008)



III- ESTATINAS

Las estatinas son el grupo de fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia y su principal efecto sobre en perfil lipídico es la disminución del colesterol LDL (cLDL).

Actualmente en España existen siete estatinas comercializadas: **atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina**. De ellas, la primera que llegó al mercado fue la lovastatina, en el año 1987. Entre la comercialización de la atorvastatina en 1996 y la comercialización de la pitavastatina en 2011, que ha sido la última en llegar al mercado farmacéutico español, han pasado más de 15 años. Aunque la rosuvastatina se utilizaba desde hace varios años en otros países, y el laboratorio propietario de la patente (Astra Zeneca) solicitó la autorización de comercialización en España en el año 2001, no fue hasta septiembre de 2009 cuando comenzó su comercialización en nuestro país.

La **cerivastatina** se comercializó en muchos países, incluido el nuestro, pero fue retirada del mercado por su miotoxicidad⁷⁹, a petición la firma farmacéutica Bayer S.A., que es el laboratorio que sintetizó, investigó y desarrolló dicho principio activo, y que ostentaba la propiedad de la patente. En España, Bayer S.A. introdujo en el mercado su nueva estatina con el nombre comercial *Lipobay*, y mediante acuerdos económicos cedió algunos derechos sobre la patente a otros laboratorios licenciatarios, para que estos pudieran también comercializar la nueva molécula. El laboratorio Vita la comercializó como *Liposterol*, Ferrer Internacional como *Vaslip* y Fournier como *Zenas Micra*. El día 8 de agosto del año 2001 se hizo efectiva la suspensión de comercialización de todos los medicamentos que incluían la cerivastatina en su composición, por la toxicidad muscular que ocasionó en una minoría de pacientes tratados, principalmente en su asociación con genfibrozilo.

1- EL MERCADO DE LAS ESTATINAS EN CIFRAS

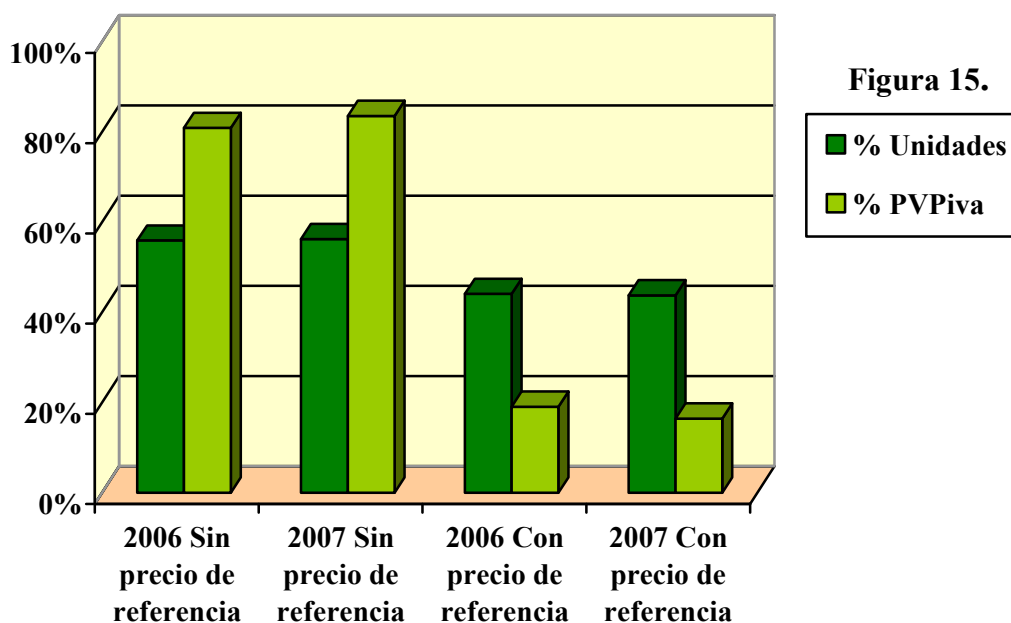
La importancia económica de las estatinas en el Sistema Nacional de Salud ha evolucionado al alza durante los últimos años de recogida de datos de nuestro estudio, en cuanto al porcentaje de unidades vendidas, pasando de un 3,49% en 2005 a un 3,86% en 2006, y a un 4,11% en 2007. Mientras tanto, el importe de las ventas en PVP_{IVA} pasó de un 6,59% en 2005 a un 6,90% en 2006, disminuyendo ligeramente a un 6,69% en 2007. En este sentido, las estatinas consumidas en 2007 fueron 33,8 millones de unidades, lo cual supuso un aumento del 13% con respecto al 2006, mientras las ventas en términos de PVP_{IVA} alcanzaron los 768 millones de euros, lo cual supuso un aumento de tan solo un 2% con respecto al mismo año⁸⁰.

En la tabla siguiente se detallan los porcentajes de las unidades y del PVP_{IVA} de cada principio activo dentro del mercado total de estatinas en los años 2006 y 2007. Se muestra también el PVP_{IVA} por unidad de cada principio activo y su variación en el año 2007 con respecto al 2006. Estos datos deben ser interpretados con precaución, ya que solamente muestran el valor medio de las unidades de cada principio activo, sin tener en cuenta las dosis, tamaños, indicaciones terapéuticas, etc. Sin embargo, el dato en sí mismo resulta muy orientativo ya que hace referencia a principios activos incluidos en el mismo grupo terapéutico, que es muy homogéneo.

Otro aspecto a tener en cuenta al interpretar las tablas 13 y 14 es que en el año 2006 todos los formatos comerciales de lovastatina y simvastatina estaban incluidos en el sistema de precios de referencia, pero en el año 2007 algunos de estos formatos dejaron de formar parte de dicho sistema. Por el contrario, en el año 2006 no había ningún formato comercial de pravastatina en los precios de referencia, pero sí en el 2007, y esta situación se mantiene hasta la actualidad.

Tabla 13							
Porcentaje de unidades y de PVP_{IVA} de principios activos con respecto al total de estatinas							
PRINCIPIOS ACTIVOS	2006		2007		PVP _{IVA} /Unidades (€)		
	% Unidades	% PVP _{IVA}	% Unidades	% PVP _{IVA}	2006	2007	% variación 2006/2007
Sin precio de referencia							
ATORVASTATINA	34,51	54,22	34,18	61,10	39,54	40,69	2,91
FLUVASTATINA	7,83	9,83	7,71	10,85	31,60	32,04	1,39
LOVASTATINA			0,62	0,23		8,47	
PRAVASTATINA	13,58	16,84	7,31	8,41	31,21	26,21	-16,02
SIMVASTATINA			6,42	2,98		10,56	
Con precio de referencia							
LOVASTATINA	4,95	2,14	3,31	1,30	10,88	8,93	-17,92
PRAVASTATINA			4,89	4,38		20,40	
SIMVASTATINA	39,12	16,96	35,56	10,75	10,91	6,89	-36,85
Total General Estatinas	100,00	100,00	100,00	100,00	25,17	22,77	-9,54
Tomado de: <i>El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud</i> ⁸⁰							

Tabla 14							
Porcentaje de principios activos incluidos en el sistema de precios de referencia							
PRINCIPIOS ACTIVOS	2006		2007		PVP _{IVA} /Unidades (€)		
	% Unidades	% PVP _{IVA}	% Unidades	% PVP _{IVA}	2006	2007	% variación 2006/2007
Sin precio de referencia	55,92	80,89	56,24	83,56	36,41	33,83	-7,08
Con precio de referencia	44,07	19,10	43,76	16,44	10,91	8,55	-21,63
Total General Estatinas	100	100	100	100	25,17	22,77	-9,54
Tomado de: <i>El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud</i> ⁸⁰							



Como puede verse en las tablas 13 y 14, los principios activos más importantes en cuanto a número de unidades vendidas y en cuanto a importe económico en ventas son la simvastatina, la atorvastatina y la pravastatina. No obstante, hay que tener en cuenta que la atorvastatina y la fluvastatina no han estado incluidas en el sistema de precios de referencia⁸¹ hasta la publicación de la Orden Ministerial SAS/3499/2009, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia y se revisan los precios de referencia determinados y revisados por la Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre⁸², aunque las oficinas de farmacia no comenzaron a aplicar el nuevo precio hasta el día 1 de octubre de 2010. El hecho de que de los cinco principios activos comercializados solo hubiera tres (lovastatina, pravastatina y simvastatina) incluidos en el sistema de precios de referencia da lugar a las siguientes diferencias:

- En el año 2007, el precio medio de los principios activos no incluidos en los precios de referencia fue casi cuatro veces mayor al de los que si estaban incluidos.
- En el año 2007, el precio medio de los principios activos incluidos en los precios de referencia disminuyó un 21,63%. En el conjunto de las estatinas el precio medio se redujo un 9,54%.
- Esta reducción en el precio medio ocasionó que el peso relativo del conjunto de las estatinas en el PVP_{IVA} sobre el mercado de los medicamentos financiados con cargo al Sistema Nacional de Salud disminuyera un 0,21%.
- En el año 2006, el consumo en unidades de los principios activos incluidos en los precios de referencia fue el 44,07%, mientras que en el año 2007 disminuyó ligeramente hasta el 43,76%.
- En relación al porcentaje aplicado a los importes del PVP_{IVA} en el año 2006, las estatinas sin precio de referencia suponían el 80,89% del gasto y en el año 2007 sufrió un moderado incremento, llegando hasta el 83,56%. En el mismo porcentaje aplicado a las estatinas con precio de referencia sucedió lo contrario: mientras que en el año 2006 el importe del gasto representaba el 19,10% en el año 2007 bajó al 16,44%.

Son muchos los laboratorios farmacéuticos que comercializan las estatinas, pero resulta llamativa la gran concentración de ventas, tanto en *unidades* como en *importe*, en unos pocos laboratorios. Esta concentración de las ventas resulta más evidente analizando las ventas en *importe*, ya que los cinco laboratorios líderes en ventas acaparan el 69,62% del mercado de las estatinas. Si ampliamos el análisis hasta los diez laboratorios que más venden, el porcentaje solo se incrementa hasta el 80,84% del total del mercado de las estatinas.

Midiendo las ventas en *unidades*, los cinco laboratorios líderes en ventas acaparan casi la mitad del mercado, concretamente un 47,54%, mientras que si ampliamos el análisis a los diez laboratorios que más venden, el porcentaje alcanza el 65,36%. Aunque estos datos no resultan tan llamativos como los porcentajes que suponen las ventas en *importe*, resultan sustanciales en sí mismos.

Tabla 16			
<i>Laboratorios líderes en ventas de estatinas, ordenados por unidades (diciembre 2007)</i>			
	% Unidades	% Acumulado	(€) PVP_{IVA}/envase
PFIZER	13,83%	13,83%	41,00
PARKE DAVIS	11,79%	25,62%	40,76
ALMIRALL	8,56%	34,18%	40,12
CINFA	8,38%	42,57%	8,29
RATIOPHARM	4,98%	47,54%	9,18
MERCK SHARP DOHME	4,24%	51,78%	10,64
RIMAFAR	3,68%	55,46%	6,91
ESTEVE	3,61%	59,08%	26,30
NOVARTIS FARMACÉUTICA	3,15%	62,22%	31,48
STADA	3,14%	65,36%	10,21
Tomado de: <i>El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud</i> ⁸⁰			

Tabla 17			
<i>Laboratorios líderes en ventas de estatinas, ordenados por PVP_{IVA} (diciembre 2007)</i>			
	% PVP_{IVA}	% Acumulado	(€) PVP_{IVA}/envase
PFIZER	24,90%	24,90%	41,00
PARKE DAVIS	21,12%	46,02%	40,76
ALMIRALL	15,08%	61,10%	40,12
NOVARTIS FARMACÉUTICA	4,35%	65,45%	31,48
ESTEVE	4,17%	69,62%	26,30
CINFA	3,05%	72,67%	8,29
SOLVAY PHARMA	2,31%	74,99%	31,18
RATIOPHARM	2,01%	76,99%	9,18
MERCK SHARP DOHME	1,98%	78,97%	10,64
BRISTOL MYERS SQUIBB	1,87%	80,84%	26,30
Tomado de: <i>El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud</i> ⁸⁰			

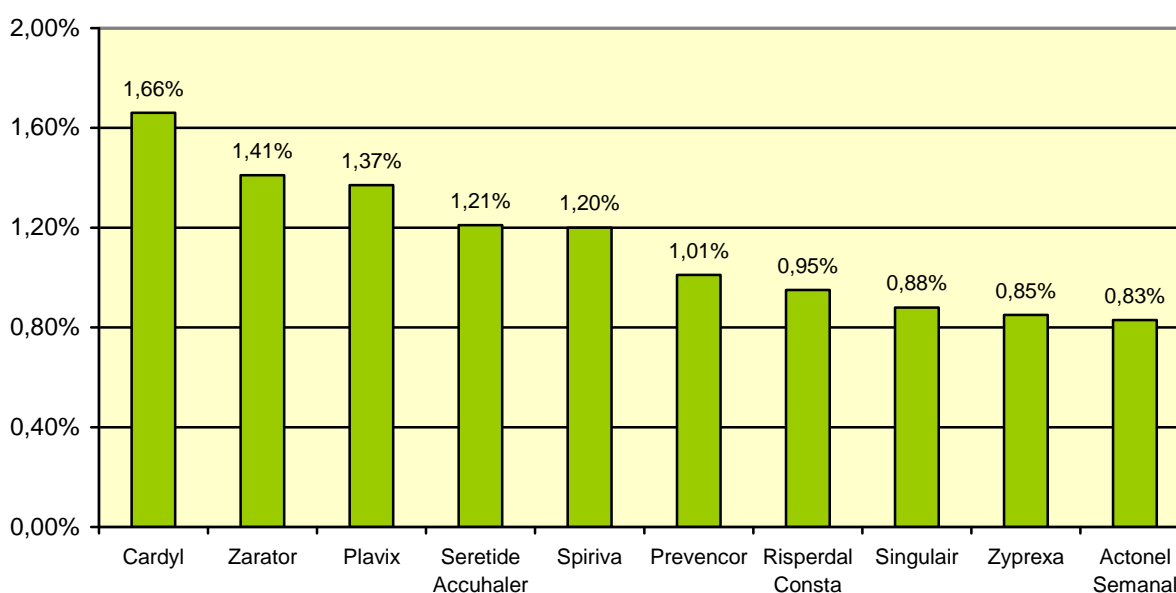
Como puede verse en las dos tablas anteriores, en el año 2007 el laboratorio Pfizer lidera el mercado de las estatinas: en unidades vende el 13,83% del total y en importe económico el 24,90%. Le sigue el laboratorio Parke Davis, que vende el 11,79% de las unidades y llega al 21,12% en cuanto al importe económico. El tercero en la lista es Almirall, que vende el 8,53% de unidades y representa el 15,08% del importe total.

La repercusión económica de las estatinas en el Sistema Nacional de Salud y en el mercado farmacéutico español es muy importante. Puede verse claramente en la tabla y el gráfico siguientes, donde se muestran los datos relativos a los diez medicamentos con mayor importe económico en ventas en el año 2007.

Tabla 18			
<i>Medicamentos (marca comercial) con mayor importe económico en ventas en el año 2007</i>			
	% PVP_{IVA}	% Acumulado	(€) PVP_{IVA}/envase
CARDYL	1,66	1,66	41,00
ZARATOR	1,41	3,08	40,76
PLAVIX	1,37	4,44	58,22
SERETIDE ACCUHALER	1,21	5,65	73,47
SPIRIVA	1,01	6,85	53,25
PREVENCOR	0,95	7,86	40,12
RISPERDAL CONSTA	0,88	8,80	182,83
SINGULAIR	0,85	9,69	43,69
ZYPREXA	0,85	10,53	114,54
ACTONEL SEMANAL	0,83	11,36	38,89

Tomado de: *El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud* ⁸⁰

Figura 16. Medicamentos ordenados por ventas en PVP_{IVA}



En conjunto, estos diez medicamentos muestran un perfil distinto del que mostrarían si estuvieran ordenados por unidades. No obstante, al ordenarlos según sus ventas en PVP_{IVA}, podemos destacar las siguientes peculiaridades:

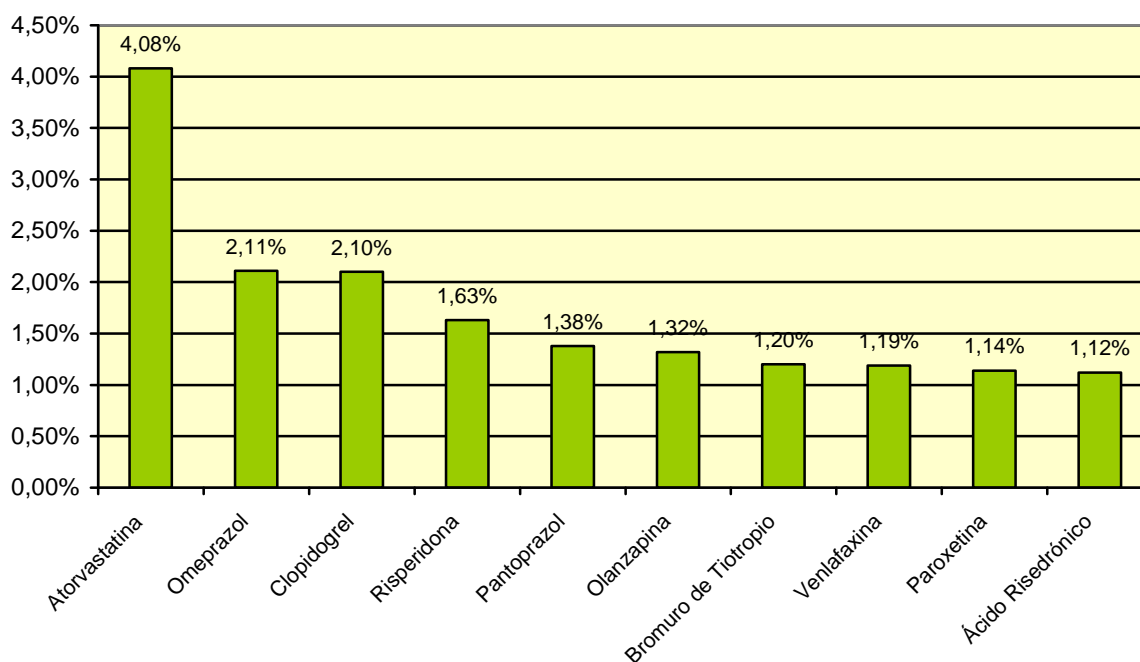
- Son medicamentos comercializados con un precio de venta al público muy superior al del conjunto de medicamentos.
- No están sujetos al sistema de precios de referencia.
- Todos ellos son medicamentos de marca, ninguno de ellos es genérico.
- Las ventas de estos diez medicamentos representan un 11,36% del total de las ventas de medicamentos con cargo a los fondos públicos del Sistema Nacional de Salud.
- Los dos primeros, es decir, los medicamentos que más gasto farmacéutico generan en el Sistema Nacional de Salud, son estatinas (Cardyl y Zarator), y el medicamento que ocupa el sexto lugar en este listado también es una estatina (Prevencor). El principio activo de todas ellas es la *atorvastatina*, comercializada por los laboratorios Pfizer, Parke Davis y Almirall Prodes respectivamente, con un PVP_{IVA} que oscila entre los 27,01 € el envase de 28 comprimidos de 10mg, hasta los 53,97 € que cuesta el envase de 28 comprimidos de 80 mg. Desde esta perspectiva, resulta sencillo intuir el importante ahorro económico que generaría la sustitución de estos medicamentos por otras estatinas genéricas, o la producción de sus principios activos en formato de medicamento genérico cuando caduque la patente, y se tramite su inclusión en el sistema de precios de referencia.

Si estudiamos el consumo de medicamentos a fecha de diciembre de 2007, según el importe en PVP_{IVA} de los principios activos, obtenemos el listado que se presenta en la tabla y gráfico siguientes:

Tabla 19			
Medicamentos (principio activo) con mayor importe económico en ventas en el año 2007			
	% PVP_{IVA}	% Acumulado	(€) % PVP_{IVA}/envase
ATORVASTATINA	4,08	4,08	40,69
OMEPRAZOL	2,11	6,19	5,93
CLOPIDOGREL	2,10	8,29	58,22
RISPERIDONA	1,63	9,92	100,23
PANTOPRAZOL	1,38	11,30	31,70
OLANZAPINA	1,32	12,62	121,56
BROMURO DE TIOTROPIO	1,20	13,82	53,25
VENLAFAXINA	1,19	15,01	48,72
PAROXETINA	1,14	16,15	34,86
ÁCIDO RISEDRÓNICO	1,12	17,27	39,62

Tomado de: *El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud* ⁸⁰

Figura 17. Principios activos ordenados por ventas en PVP_{IVA}



En general, existe una gran concentración de las ventas en PVP_{IVA}, ya que los diez principios activos líderes en ventas representan el 17,27% del mercado de los medicamentos. No obstante, tal y como puede verse, el importe de ventas en PVP_{IVA} de la *atorvastatina* es con diferencia el mayor de todos, alcanzando por sí sola el 4,08%, lo cual representa casi el doble del *omeprazol*, que es el segundo con 2,11%.

Según datos proporcionados por el Área de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo, el importe total de la prestación farmacéutica a través de receta en 2007 fue de 12.377,05 millones de euros, de los que 11.316,44 millones han correspondido a medicamentos (91,43% del importe total) que han supuesto un gasto total (descontando la aportación de activos) de medicamentos de 10.607,39 millones de euros (91,22% del gasto total del 2007). Dentro de todo este gasto, los 40 subgrupos ATC de mayor consumo (en importe total, sin descontar la aportación de beneficiarios activos) en el Sistema Nacional de Salud a través de receta médica representan el 69,03% del consumo total de medicamentos, excluidos los de uso hospitalario. El subgrupo ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante el año 2007 fue el subgrupo C10AA, que corresponde a los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). En conjunto, el consumo de este subgrupo generó un gasto al Sistema Nacional de Salud de 781,65 millones de euros, lo cual supuso el 6,91% del total, cifra que sobrepasa en más de un millón de euros el gasto generado por el segundo subgrupo, el A02BC, que se corresponde con los inhibidores de la bomba de protones, con 625,39 millones de euros, que suponen el 5,53% del total⁸³.

2- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

En este apartado describimos las particularidades más importantes de varios aspectos farmacológicos de las estatinas, tales como su acción hipolipemiente, efectos pleiotrópicos, farmacocinética, reacciones adversas y aplicaciones terapéuticas.

2.1- Acción hipolipoproteinemiante

Las estatinas inhiben competitivamente, de forma específica y reversible la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima participa en la síntesis hepática de colesterol, transformando la HMG-CoA en ácido mevalónico, siendo esta reacción el paso limitante en la cadena biosintética del colesterol. Hay que tener en cuenta que menos del 25% de la cantidad total de colesterol que se encuentra en el organismo procede de la dieta, el resto, que es más del 75%, es de procedencia endógena, y de este, dos tercios (es decir, el 50% de la cantidad total de colesterol) es sintetizado en el hígado a partir de la HMG-CoA. Por lo tanto, al inhibir la función de la HMG-CoA reductasa, las estatinas disminuyen la síntesis intracelular hepática de colesterol, reduciendo de modo efectivo sus niveles plasmáticos y su depósito celular.

La cantidad de colesterol intracelular se relaciona inversamente con la velocidad de síntesis de los receptores celulares para las LDL, de manera que al disminuir la concentración intracelular de colesterol aumenta la síntesis de receptores de LDL y su expresión en la superficie de los hepatocitos, con lo cual aumenta la captación hepática de las LDL, y también de las VLDL y sus remanentes VLDL cuya hidrólisis producen las LDL. Este aclaramiento de LDL y VLDL ocasiona la disminución de sus niveles plasmáticos. El incremento en el número de receptores de LDL en los hepatocitos estimula la captación de colesterol y su posterior eliminación en forma de sales biliares. Por otra parte, la depleción intracelular de esterol estimula la transcripción de la HMG-CoA reductasa, que aumenta su cantidad y función intracelulares como mecanismo compensatorio. Además, al aumentar la captación de VLDL y sus remanentes disminuye la formación de LDL. De esta manera, el aumento del número de receptores de LDL que inducen las estatinas, además de disminuir la síntesis hepática de colesterol y consecuentemente su unión a las LDL, también aumentan el catabolismo de las VLDL y sus remanentes, por un mecanismo indirecto, reduciendo el número de moléculas que podrían transformarse en LDL. El efecto sobre las VLDL se relaciona con el descenso variable y discreto que las estatinas tienen en los triglicéridos⁸⁴.

La potencia del efecto hipolipoproteinemiante de las estatinas es diferente entre ellas, y depende de la dosis. Todas ellas son capaces de disminuir los niveles plasmáticos de colesterol total y de colesterol LDL entre el 20% y el 60%, según la dosis empleada y de forma logarítmicamente lineal. Este efecto es detectable a la primera semana de tratamiento, mientras que el efecto máximo tarda entre 4 y 6 semanas en aparecer. La reducción de los niveles plasmáticos de colesterol VLDL y de triglicéridos suele ser menor, alrededor del 20%, no es un efecto dependiente de la dosis y se pone de manifiesto de forma variable y poco constante. Asimismo, las estatinas pueden aumentar los niveles plasmáticos de colesterol HDL, pero también en poca cantidad y de forma inconstante⁸⁵.

Tabla 20					
Reducción porcentual de cLDL con estatinas					
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
ATORVASTATINA	31,5	37,3	43,1	49,2	55,0
SIMVASTATINA	22,5	27,3	32,1	37,1	41,9
ROSUVASTATINA	38,3	43,3	48,3	53,3	58,3
PRAVASTATINA	15,2	19,8	24,4	28,8	33,3
LOVASTATINA	No considerado	21,3	29,2	36,9	44,8
FLUVASTATINA	9,6	15,4	21,3	27,1	32,9

Tomado de: *Law MR*⁸⁵

El colesterol es imprescindible para la vida por sus numerosas funciones: componente estructural de las membranas plasmáticas, precursor de hormonas sexuales, aldosterona y vitamina D, entre otras. Se podría pensar que la inhibición prolongada en el tiempo de la HMG-CoA reductasa que ocasiona el tratamiento mantenido con estatinas alteraría también la síntesis de colesterol en células extrahepáticas, afectando sus importantes funciones sistémicas. Esto no sucede así por que las estatinas sufren un importante fenómeno de primer paso hepático, alcanzando niveles bajos en otros tejidos, y además, las células extrahepáticas desarrollan fenómenos de compensación que evitan alteraciones en sus funciones, como el aumento de la síntesis de HMG-CoA reductasa.

2.2- Efectos pleiotrópicos

Las estatinas desarrollan múltiples efectos en diferentes tejidos y sistemas que contribuyen a disminuir el riesgo cardiovascular del paciente, al margen del efecto hipolipoproteinemiante. En conjunto se los denomina *efectos pleiotrópicos* o *efectos no colesterol dependientes*. Las estatinas se unen a un sitio alostérico del antígeno 1 asociado a la β_2 -integrina (LFA-1), la cual lleva a cabo una importante misión en la regulación del tráfico de leucocitos y la activación de las células T. Así, inhiben la interacción entre la LFA-1 y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1, interfiriendo en la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

Además, al inhibir la síntesis de ácido L-mevalónico inhiben la síntesis de colesterol, pero también la de otros isoprenoides que toman parte en la formación de proteínas G, las cuales participan en el tráfico de proteínas asociadas a las membranas de las células endoteliales, disminuyendo los procesos inflamatorios y proliferativos en la pared vascular⁸⁶.

A continuación presentamos una tabla que resume y organiza los efectos pleiotrópicos que se conocen en la actualidad de las estatinas. No obstante, es previsible la identificación de nuevos efectos de este tipo, ya que actualmente son varias las líneas de investigación que se siguen en este sentido.

Tabla 21 <i>Efectos pleiotrópicos de las estatinas</i>	
Efecto	Consecuencia
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de síntesis de óxido nítrico - Disminución de liberación de radicales libres - Disminución de síntesis de endotelina 1 - Inhibición de oxidación de cLDL - Regulación al alza de células madre endoteliales 	Mejoría de la disfunción endotelial
<ul style="list-style-type: none"> - Reducción del número y la actividad de las células inflamatorias - Reducción del nivel de proteína C-reactiva 	Reducción de la respuesta inflamatoria
<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la acumulación de colesterol en los macrófagos - Reducción de la acumulación de metaloproteinasas 	Estabilización de las placas ateroscleróticas
<ul style="list-style-type: none"> - Inhibición de la adherencia/agregación plaquetaria - Reducción de la concentración de fibrinógeno - Reducción de la viscosidad sanguínea 	Reducción de la respuesta trombógena
Tomado de: <i>Flórez F</i> ⁸⁴ y <i>Liao KJ</i> ⁸⁶	

2.3- Farmacocinética

Todas las estatinas presentan buena absorción por vía oral, aunque variable. La lovastatina y la simvastatina son profármacos que se administran en forma de lactona, inactivas, y son activadas en células de la mucosa intestinal y principalmente en los hepatocitos, donde el anillo lactónico se abre y de los profármacos surgen los derivados beta-hidroxiácidos, que son los fármacos activos. Las demás estatinas son administradas directamente como fármacos activos.

Todas las estatinas sufren metabolismo hepático presistémico muy intenso por las isoenzimas del citocromo P450, fundamentalmente la CYP2C9 para la fluvastatina y la CYP3A4 para las demás. Esta última interviene en el metabolismo de varios fármacos (claritomicina, fenitoína, acenocumarol, IMAO, etc.) pudiendo dar lugar a interacciones significativas.

La eliminación de los metabolitos es por vía renal y hepática. La hidroxilación de la atorvastatina da lugar a metabolitos activos que prolongan la inhibición de la HMG-CoA reductasa.

A continuación presentamos una tabla de datos que resume y organiza las características farmacocinéticas más relevantes de las estatinas incluidas en nuestro estudio. Uno de los datos diferenciadores más destacables son las desigualdades en la excreción renal, que condiciona la necesidad de reducir la dosis en pacientes con nefropatía en dependencia de la estatina pautada.

Tabla 22					
Características farmacocinéticas de las estatinas					
	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Absorción	31	60-85	35	98	30
Extracción hepática %	> 70	78-87	66	68	> 70
Fijación a proteínas	95	95	48	> 99	> 98
Biodisponibilidad %	< 5	< 5	17	10-35	12
Efecto de la comida sobre biodisponibilidad	↑ 50%	No	↓ 30%	↓ 25-35%	↓ 13%
Excreción renal %	30	13	60	6	2
Semivida plasmática	2,5-3	1,9-3	0,8-3	0,5-2,3	13-30
Concentración de la inhibición del 50% de la actividad enzimática	2,7-11	18,1	55,1	17,9	15,2
Metabolitos con actividad hipolipemiente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Rango de dosis (mg)	10-80	5-80	5-40	20-80	10-80
Dosis equipolentes (mg)	40	20	40	80	10
Tomado de: <i>Flórez F</i> ⁸⁴					

2.4- Reacciones adversas

Las estatinas son en general fármacos seguros, muy bien tolerados incluso a largo plazo y presentan menos reacciones adversas que otros hipolipoproteínicos como las resinas o el ácido nicotínico. Las reacciones adversas más frecuentes son de carácter leve, como trastornos digestivos, insomnio, astenia, erupciones cutáneas, rinosinusitis y síndrome pseudogripal. Sin embargo, en raras ocasiones también pueden producir reacciones adversas más graves, incluso potencialmente mortales.

Al estudiar la incidencia de reacciones adversas ocasionadas por las estatinas conviene tener en cuenta que, generalmente, el diseño del protocolo de los ensayos clínicos incluye una fase de “preselección” de pacientes en la que se seleccionan los buenos cumplidores, y se descartan aquellos sospechosos de presentar ascenso de las cifras de transaminasas por el tratamiento con estatinas (como alcohólicos o hepatópatas), y también suelen descartarse los pacientes con cáncer, insuficiencia renal, hepática o cardíaca, hipertrigliceridemia, etc. Esto hace que la validez externa del estudio disminuya y que los resultados obtenidos en lo referente a las reacciones adversas no puedan trasladarse a lo esperable en la población general. En este sentido, destacan los resultados obtenidos en el estudio IDEAL⁸⁷, que comentaremos más adelante, el cual comparó atorvastatina a dosis de 80 mg/día frente a simvastatina a dosis de 20mg/día en prevención secundaria. Se observó alguna reacción adversa en el 90% de los pacientes, la mitad de ellas importantes, tanto que casi el 10% de los tratados con atorvastatina tubo que suspender el tratamiento. En este ensayo, el 91% de los pacientes preseleccionados fueron aleatorizados, mientras que en otros ensayos este porcentaje es mucho menor, como en el estudio TNT (comentado más adelante), donde se aleatorizó el 54% de los pacientes previamente seleccionados. Es lógico pensar que en los resultados obtenidos ha influido un sesgo de selección⁸⁸.

2.4.1- Alteraciones hepáticas

Es relativamente frecuente la elevación de la concentración plasmática de las transaminasas hepáticas, sobretodo al comienzo del tratamiento y en relación directa con la dosis, lo cual sucede entre un 0,5% y un 2% de pacientes tratados, sin que esto tenga repercusión clínica hasta superar en tres veces el límite alto de la normalidad⁸⁹. En los ensayos clínicos comentados anteriormente se observaron elevaciones de las transaminasas semejantes en los pacientes tratados con atorvastatina 10mg/día, lovastatina 20-40 mg/día, pravastatina 40 mg/día o simvastatina 20-40 mg/día y el grupo que recibió placebo. En los grupos tratados con atorvastatina 80 mg/día o con fluvastatina 80 mg/día la elevación de las transaminasas fue más frecuente que en el grupo placebo. Para intentar evitar el ascenso de las transaminasas se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis más baja y aumentarla mensualmente hasta llegar a la dosis eficaz. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas es aconsejable hacer una determinación de las transaminasas y repetirla periódicamente mientras dure el tratamiento. Cuando en la analítica previa aparece una elevación de las transaminasas por encima de tres veces el límite máximo de la normalidad está contraindicado comenzar el tratamiento con estatinas, y si esta elevación aparece durante el tratamiento está indicada la retirada del fármaco. La hipertransaminasemia es reversible al retirar el fármaco⁹⁰ y solo en muy raras ocasiones progresa hacia una insuficiencia hepática⁹¹. El aumento de las transaminasas ocasionado por las estatinas no suele volver a producirse al administrar otra vez el fármaco o al sustituirlo por otra estatina, pero se recomienda hacerlo comenzando con dosis bajas⁸⁸.

2.4.2- Toxicidad muscular

Las reacciones adversas mas graves, y también las menos frecuentes, son la rabdomiolisis y la miopatía mitocondrial, ambas en relación directa con la dosis. En algunas ocasiones, las mialgias y los calambres musculares pueden preceder la aparición de estas reacciones adversas mas graves, pero en la mayoría de las ocasiones se relacionan con alteraciones musculares de carácter leve y desaparecen al suspender el tratamiento. Existen varios términos para referirse a la miotoxicidad de las estatinas, pero hay poco consenso en su definición^{92, 93}:

- Suele hablarse de **mialgias** cuando el paciente sufre dolores o calambres musculares sin aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). Aparecen en un 5% de los pacientes tratados con estatinas en los ensayos clínicos, pero este porcentaje es semejante al que presentan los pacientes que reciben placebo. La experiencia clínica de algunos autores pone de manifiesto que es frecuente que el paciente asocie la aparición de mialgias con la introducción de la estatina, y esto hace que finalice el tratamiento antes de consultar con el médico⁸⁹.
- La **miositis** se define cuando a la sintomatología muscular (dolores, calambres o debilidad) se le suma la elevación de la CPK, considerándose grave cuando supera en diez veces el límite máximo de la normalidad, lo cual obliga a suspender el tratamiento. La miositis se pone de manifiesto en un 0,08 a 0,5% de los pacientes tratados, que es un porcentaje ligeramente superior al que presentan los pacientes que reciben placebo en los ensayos.
- La **rabdomiolisis** es una entidad de instauración aguda y potencialmente letal, que cursa con sintomatología muscular, aumento muy llamativo de CPK (suele superar en 100 veces el limite superior de la normalidad), mioglobulinemia, coloración oscura de la orina por mioglobinuria, insuficiencia renal, arritmias cardiacas, fiebre y afectación orgánica. La rabdomiolisis se presenta solo en

casos excepcionales, con una incidencia menor de un caso por millón de pacientes tratados⁹⁴. La cerivastatina incrementaba el riesgo de rhabdomiolisis 16 a 80 veces más que las demás estatinas, sobretodo cuando se administraba asociada a gemfibrozilo o a dosis altas (0,8mg/24h), motivo por el cual se suspendió su comercialización en agosto del año 2001⁹⁵.

La sintomatología muscular suele desaparecer pocos días o semanas después de suspender la administración de la estatina, sin precisar tratamiento específico⁹⁶, sin embargo, la rhabdomiolisis es un cuadro potencialmente grave que acostumbra a precisar tratamiento intensivo de manera urgente⁹⁷.

Antes de comenzar el tratamiento con estatinas es recomendable determinar los niveles plasmáticos de CPK y controlar periódicamente sus niveles, ya que el aumento de su concentración plasmática se relaciona con las alteraciones musculares mencionadas. Sin embargo, se ha observado que también pueden producirse alteraciones musculares con cifras de CPK dentro de los límites normales⁹⁸. También es recomendable valorar la existencia de factores predisponentes de estas alteraciones musculares, como la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, el hipotiroidismo, la diabetes, la historia previa de enfermedad muscular o el alcoholismo.

La tasa de rhabdomiolisis que ocasionan las estatinas fue determinada por un amplio estudio de cohortes sobre 252.460 pacientes⁹⁹. Definió rhabdomiolisis como daño muscular con CPK por encima de diez veces el valor normal, que precisó hospitalización. En base a esta definición, la tasa de rhabdomiolisis con atorvastatina, pravastatina o simvastatina es similar, y se estima en 0,44 por cada 10.000 pacientes tratados-año, que es menor que la de los fibratos en monoterapia. La asociación de una estatina con un fibrato aumentaba la tasa a 5,98 por cada 10.000 pacientes tratados-año. La cerivastatina mostró por sí sola una tasa de rhabdomiolisis 10 veces superior a la de otras estatinas. No se determinó la tasa de rhabdomiolisis asociada a fluvastatina ni a lovastatina porque el número de pacientes en tratamiento con ellas era muy bajo. Se observó que la tasa de rhabdomiolisis no disminuye conforme pasa el tiempo y continúa el tratamiento con estatinas o fibratos en monoterapia. Se observó mayor riesgo en pacientes mayores de 65 años y en diabéticos. No se dio ningún caso de rhabdomiolisis en los no tratados.

2.4.3- *Neuropatía*

Según se observó en un estudio de casos y controles¹⁰⁰, el riesgo de padecer polineuropatía periférica es mayor en el grupo de pacientes tratados con estatinas que en el grupo control (OR de los casos confirmados = 16). Se estima que las estatinas ocasionan un caso de polineuropatía periférica por cada 2.200 pacientes tratados-año. No obstante, en el ensayo HPS ya comentado, no se observó mayor riesgo de neuropatía en los pacientes tratados con simvastatina 40 mg/día que en los pacientes que recibieron placebo.

2.4.4- *Artrosis*

Según se observó en un estudio de cohortes¹⁰¹ de 8 años de seguimiento sobre 5.674 mujeres de raza blanca, mayores de 65 años, las estatinas incrementan el riesgo de desarrollar artrosis (diagnosticada con radiografía de cadera). Sin embargo, no se observó que acelerasen la progresión de la artrosis ya establecida.

2.4.5- Riesgo de cáncer

Las dudas sobre el potencial oncogénico del tratamiento con estatinas surgen de los datos aparecidos en algunos ensayos clínicos, como el PROSPER y el CARE, en los que se observó mayor incidencia de cáncer en los grupos tratados que en los grupos que recibieron placebo. Sin embargo en otros estudios, como el MEGA, no se han observado estas diferencias. Hay publicados dos estudios que llevaron a cabo un seguimiento adicional de 2 años sobre los pacientes incluidos en el estudio 4S¹⁰² y en el estudio LIPID¹⁰³. En ambos estudios se observó que el número de muertes por causas no cardíacas y el número de neoplasias fue semejante en el grupo tratado con estatinas y en el grupo que recibió placebo, después de siete años de seguimiento.

Existen dos metaanálisis que analizan la relación entre el tratamiento con estatinas y el cáncer, uno de ellos publicado en el año 2006¹⁰⁴ y el otro en el año 2005¹⁰⁵, y en ninguno de ellos se confirmó esta relación. No obstante, en un estudio publicado en el año 2007¹⁰⁶, que analiza las reacciones adversas que aparecieron en los participantes en los ensayos clínicos con estatinas (23 estudios y 309.506 pacientes-año), si se observó una relación inversa entre la incidencia de cáncer y los niveles plasmáticos de cLDL, de forma que a menor concentración plasmática de cLDL mayor incidencia de cáncer.

2.5- Interacciones

La asociación de estatinas con fibratos ocasiona disminución de triglicéridos y aumento de cHDL, pero esta combinación puede aumentar el riesgo de miositis hasta un 5%¹⁰⁷, por lo cual algunos autores recomiendan evitar en lo posible el uso concomitante de estos fármacos.

Las resinas disminuyen la absorción de las estatinas y deben ser administradas después de un tiempo mínimo de 4 horas entre las toma de ambas. Las estatinas aumentan el efecto de los anticoagulantes, aumentando el riesgo de hemorragias. También pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Los inhibidores del sistema microsomal hepático que afectan a la CYP3A4, como la eritromicina, claritomicina, ketoconazol, gemfibrozilo y ácido nicotínico, aumentan los niveles plasmáticos de digoxina por interferir en su metabolismo, y aumentan el riesgo de toxicidad muscular que implica el tratamiento con estatinas. La ciclosporina aumenta la vida media de las estatinas por alterar su eliminación biliar.

2.6- Contraindicaciones y precauciones

Existe contraindicación absoluta para la administración de estatinas durante el embarazo. También están contraindicadas durante la lactancia, aunque solo se ha demostrado el paso a leche materna de la pravastatina¹⁰⁸. Están contraindicadas en casos de hepatopatía activa y crónica. En casos de insuficiencia renal las estatinas deben ser utilizadas con mucha precaución por que es más probable la aparición de toxicidad muscular¹⁰⁹. El insomnio crónico o la diarrea intensa son entidades que hacen necesario interrumpir el tratamiento con estatinas¹¹⁰.

2.7- Aplicaciones terapéuticas¹¹¹

- Tratamiento coadyuvante de la dieta en hipercolesterolemia primaria con aumento de LDL.
- Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática, como angina de pecho, infarto, accidentes isquémicos transitorios, etc.

- Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con arterioesclerosis manifiesta o diabetes mellitus, con cifras de colesterol plasmático normales o elevadas, en asociación a otros tratamientos (simvastatina).
- Prevención de complicaciones cardíacas mayores en cardiopatía isquémica tras una angioplastia (fluvastatina).
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (atorvastatina). En este caso el tratamiento es menos efectivo por que existe carencia de receptores para las LDL, y se precisan dosis más altas de atorvastatina.
- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes entre los 8 y los 18 años de edad.

3- ESTUDIOS DESARROLLADOS CON ESTATINAS

Los efectos farmacológicos de las estatinas, principalmente en la prevención de la enfermedad cardiovascular, han sido evaluados en multitud de ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones y estudios de otros tipos.

En muchas ocasiones, al lector de estos trabajos no le resulta fácil extraer de ellos conclusiones objetivas. Una de las dificultades que con mayor frecuencia ocupa el tiempo del lector de ensayos clínicos es comparar los resultados que ofrecen, porque cada uno de ellos cuenta con un diseño propio que lo diferencia de los demás, y esto hace que no resulte sencillo establecer adecuadamente la eficacia del medicamento estudiado. Los metaanálisis tratan de resolver este problema analizando varios ensayos clínicos y ofreciendo resultados unificados. No obstante, algunos estudios publicados en revistas de prestigio han sido financiados por empresas farmacéuticas interesadas en vender sus productos, lo cual obliga al lector crítico a evaluar detalladamente los datos que presenta el trabajo, para comprobar si las conclusiones finales de los autores se fundamentan consistentemente en los datos obtenidos en la investigación. En el otro extremo pueden situarse algunas revisiones bibliográficas y otros artículos científicos avalados por el Sistema Nacional de Salud, o por la Administración Pública de las diferentes Comunidades Autónomas, con gran interés en conseguir frenar el progresivo ascenso del gasto farmacéutico.

Los ensayos clínicos suelen obtener unos resultados (eficacia) que no siempre se corresponden con los de la práctica médica habitual (efectividad). Además, la evaluación económica (eficiencia) de los resultados de un mismo ensayo puede mostrar diferencias derivadas de múltiples factores considerados por los analistas¹¹². En este sentido, se ha descrito un *sesgo de resultados positivos* en las evaluaciones económicas financiadas por las compañías farmacéuticas^{113, 114}, aunque esta circunstancia puede ser debida a la tendencia a desarrollar este tipo de ensayos cuando existen sospechas de que los resultados serán positivos, y no a una escasa calidad de los estudios^{115, 116}. Es conveniente considerar que dos evaluaciones económicas que comparan las mismas alternativas terapéuticas pueden mostrar resultados diferentes, aún cuando ambas estén bien realizadas, ya que los costes varían con el tiempo, los datos de efectividad pueden provenir de ensayos y poblaciones diferentes y las perspectivas desde las que se realizan las evaluaciones económicas pueden ser diferentes¹¹⁷.

Ante este panorama, el lector no debería conformarse con asumir las conclusiones que ofrece una publicación determinada, sino que debería interpretar personalmente, de un

modo crítico e independiente, toda la información aportada por el trabajo en cuestión. También es recomendable comparar las distintas interpretaciones que suelen hacer diferentes autores, con diferentes puntos de vista, de los resultados de un mismo estudio. Es necesario calcular no solo la *reducción relativa del riesgo* (RRR), sino también la *reducción del riesgo absoluta* (RRA) y el número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para conseguir una curación o evitar un problema de salud determinado (NNT)¹¹⁸.

A continuación comentaremos los aspectos más destacados de algunos de los ensayos clínicos y metaanálisis realizados con estatinas que han alcanzado mayor relevancia.

3.1- Estudios de prevención primaria

Las intervenciones farmacológicas en población sana deben cumplir, al menos, dos requisitos fundamentales: tener una seguridad claramente establecida y haber demostrado beneficios evidentes y clínicamente significativos. No son procesos individuales con fines curativos, sino intervenciones de carácter poblacional, con efectos individuales probabilísticos ligados al riesgo basal.

- **WOSCOPS** (West of Scotland Coronary Prevention Study)¹¹⁹. Marcó un hito en su día, ya que fue el primero en afirmar que las estatinas podían reducir la morbimortalidad coronaria en prevención primaria. Pero fue realizado en población escocesa, cuya mortalidad cardiovascular es de las más altas de Europa.
- **AFCAPS** (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study)¹²⁰. Demostró una disminución del RR de accidente coronario mayor del 37%, o del 2,3% en términos absolutos. No obstante, no determinó el nivel de cLDL a partir del cual el beneficio es evidente, ni posee suficiente potencia estadística para establecer diferencias en la mortalidad total.
- **PROSPER** (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)¹²¹. La pravastatina no disminuyó la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV) totales, su efecto protector se limitó a la patología coronaria. Esto puede ser debido a que el efecto sobre los ictus tarda más en aparecer, según explican los propios autores.
- **ALLHAT-LLT** (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Lipid-Lowering Treatment)¹²². Desarrollado con un subgrupo de pacientes procedentes de un ensayo mayor diseñado para el estudio de la hipertensión: ALLHAT. La falta de eficacia que muestran los resultados de este estudio puede ser debida al diseño abierto del mismo, que propició una escasa adherencia al tratamiento y altas tasas de cruzamiento entre grupos.
- **ASCOT-LLA** (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm)¹²³. Es una subdivisión del ensayo ASCOT. La atorvastatina disminuyó los IAM y los ACV totales, aunque la mortalidad total no disminuyó de forma significativa. La reducción del RR es importante, pero el análisis de los datos en términos absolutos ofrece resultados muy discretos^{124, 125}.

Tabla 23					
Características de algunos estudios con estatinas en prevención primaria					
Ensayo	PROSPER	ALLHAT-LLT	ASCOT-LLA	AFCAPS	WOSCOPS
Principio activo	Pravastatina	Pravastatina	Atorvastatina	Lovastatina	Pravastatina
Dosis mg/día	40	40	10	20-40	40
Población	Escocia Irlanda Holanda	EE.UU. Canadá Puerto Rico	Reino Unido Irlanda P. nórdicos	California Texas	Escocia
Nº participantes	5.804	10.335	10.305	6.605	6.595
Riesgo CV	Alto	Alto	Alto	Intermedio	Alto
Edad media	75	66	63	58	55
% de varones	48	51	81	85	100
% prevención 1 ^{ia}	56	86	82	100	92
Seguimiento (años)	3,2	4,8	3,3	5,2	4,9
Media colesterol basal (mg/dl)	218	222,5	211	218	268
Disminución Colest. total (%)		10	24	18	20
Disminución cLDL (%)	34	17	35	25	26
Variable principal	Muerte coronaria, ACV fatal o no, IAM no fatal	Muerte por cualquier causa	Enfermedad coronaria fatal, IAM no fatal	IAM fatal o no, angina inestable, muerte súbita cardiaca	IAM no fatal, muerte coronaria
RRR (%)	15 (3-26)	1 (-11-11)	36 (17-50)	37 (21-50)	31 (17-43)
RRA (%)	2,1	0	1,1	2,3	2,4
Significación estadística	p= 0,014	p= 0,88	p= 0,0005	p < 0,001	p < 0,001
NNT	42 (24-206)	-	94 (60-215)	49 (37-86)	53 (30-75)
RRR = reducción del riesgo relativo RRA = reducción del riesgo absoluto NNT = número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para evitar un episodio Tomado de: López A ⁸⁸					

Varios **metaanálisis** han combinado los resultados de estos y otros ensayos clínicos, para someterlos a un análisis estadístico y obtener un resultado unificado y conjunto de todos ellos. Uno de estos metaanálisis¹²⁶ incluyó datos procedentes de 15 ensayos de eficacia de estatinas en prevención primaria y secundaria, y concluyó que las estatinas en prevención secundaria aportan beneficios en la morbilidad cardiovascular, pero no en prevención primaria, donde solo aportan discretas mejoras sin relevancia clínica. Otro metaanálisis¹²⁷ que analizó únicamente ensayos en prevención primaria observó disminución de los eventos coronarios y de la mortalidad coronaria, pero no encontró disminución de la mortalidad total.

Datos procedentes de cinco ensayos clínicos desarrollados con estatinas (WOSCOPS, AFCAPS, 4S, CARE y LIPID) fueron unificados en un estudio¹²⁸. Concluyó que

cuando el riesgo coronario a los 10 años es menor del 13% existe el riesgo de que el perjuicio sea mayor que el beneficio, y que haya un exceso de la mortalidad total en los pacientes tratados con estatinas frente a los que recibieron placebo.

Pero éstos ensayos seleccionaron población de EE.UU. y del norte de Europa, con riesgo cardiovascular superior al de la población española. Teniendo en cuenta que la reducción absoluta del riesgo es proporcional al riesgo basal del sujeto, es lógico pensar que si hiciéramos estudios semejantes en nuestro entorno, el efecto que mostrarían las estatinas en la reducción del riesgo sería menor. Por lo tanto, resulta arriesgado extrapolar las conclusiones que aportan éstos estudios a la población mediterránea¹²⁷.

3.1.1- Prevención primaria en mujeres

La Tabla 23 resume diversos aspectos de los ensayos comentados. Destaca el porcentaje de varones seleccionados, muy superior al de mujeres, excepto en el PROSPER (52% mujeres) y en el ALLHAT-LLT (49% mujeres). Agrupadas las mujeres incluidas en estos cinco ensayos suman 10.990 mujeres (28% del total de participantes). Al unificar los datos de estos estudios se observó que las estatinas en mujeres no modifican la mortalidad coronaria ni la mortalidad total en prevención primaria, aunque parece disminuir el número de eventos coronarios. Por otra parte, al separar del conjunto los resultados del ALLHAT-LLT (de baja calidad según algunos autores), se observa una discreta disminución del riesgo de eventos coronarios en el grupo de mujeres tratadas con estatinas¹²⁹.

- **MEGA** (Management of Elevated cholesterol in the primary prevention Group of Adult Japanese)¹³⁰. Seleccionó 7.832 pacientes (69% mujeres), con colesterol total entre 220 y 270 mg/dl, sin antecedentes cardiovasculares. Comparó el tratamiento con dieta y **pravastatina** frente a dieta únicamente. Durante los 5,3 años que duró el estudio la incidencia de enfermedad coronaria fue de 66 episodios en el grupo tratado con pravastatina, frente a 101 episodios en el grupo tratado con dieta. No permite aclarar el beneficio que aportan las estatinas en mujeres en prevención primaria, ya que fueron los resultados obtenidos en varones los que alcanzaron significación estadística¹³¹.

Por lo tanto, los estudios revisados no aportan evidencias consistentes de que el tratamiento con estatinas en prevención primaria disminuya la morbimortalidad cardiovascular en mujeres.

3.1.2- Prevención primaria en ancianos

El estudio PROSPER¹²¹ solo seleccionó mayores de 70 años con riesgo cardiovascular elevado. La variable principal (muerte de causa coronaria, IAM, ACV) descendió un 2,1% en riesgo absoluto ($p=0,014$). En prevención primaria no se observaron diferencias significativas ni en episodios coronarios mayores, ni en episodios cardiovasculares, ni en ACV. Tres años después de la publicación del estudio PROSPER, un nuevo análisis¹³² de sus datos destacó la posibilidad de utilizar el cHDL como predictor del riesgo en estos pacientes.

Un estudio de cohortes realizado en ancianos¹³³ analizó la relación entre la mortalidad (cardiovascular y total) y el cLDL. Observó que la mortalidad con cifras altas de cLDL era similar a la observada con cifras muy bajas. No observó relación entre los ACV y las cifras de cLDL, ni en hombres ni en mujeres. Si observó relación en hombres con

cLDL >150 mg/dl y el IAM, y en la mortalidad total en hombres cuando el cLDL era <112 mg/dl, y en mujeres cuando el cLDL era <139 mg/dl.

En conclusión, no existen evidencias consistentes para tratar con estatinas a pacientes ancianos sin factores de riesgo cardiovascular, más aun cuando reducir excesivamente los niveles de colesterol puede resultar perjudicial⁸⁸.

3.1.3- Prevención primaria en diabéticos

La Guía Europea de Prevención Cardiovascular¹³⁴ contempla la diabetes como un factor de riesgo cardiovascular. No obstante, no hay uniformidad de criterios acerca de si el riesgo coronario en diabéticos resulta equivalente al de enfermos con cardiopatía isquémica^{135, 136}, y por lo tanto, no queda claro si los pacientes diabéticos deben ser considerados inicialmente de prevención primaria o secundaria¹³⁷.

El porcentaje de pacientes diabéticos incluidos en los estudios de prevención primaria ha sido bajo. El estudio WOSCOPS incluyó solo un 1% de diabéticos, el AFCAPS un 2%, y el ASCOT-LLA el 25%, pero los resultados obtenidos en este grupo no resultan significativos. El estudio MEGA incluyó un 21% de pacientes diabéticos, pero no se observaron diferencias en el efecto entre diabéticos y no diabéticos.

- **CARDS** (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)¹³⁸. Midió el efecto de **atorvastatina** frente a placebo en **diabéticos tipo 2** con cLDL <160 mg/dl y sin enfermedad coronaria¹³⁹. Observó un descenso del RR de eventos coronarios y de ACV del 37%. El RA en el grupo placebo fue del 9% y en el grupo tratado del 5,8%, la reducción del RA fue del 3,2%, el porcentaje de pacientes que no sufren un evento pasa del 91% al 94% y es necesario tratar a 28 pacientes durante 4 años para evitar un episodio mayor¹⁴⁰. Se incluyeron pacientes de Gran Bretaña e Irlanda, cuya morbimortalidad cardiovascular es mayor a la mediterránea^{141, 142}. El 80% de los pacientes eran hipertensos, y al terminar el tratamiento la tensión arterial en el grupo placebo era más alta de lo deseable, de manera que queda la duda de cual habría sido la aportación de la estatina si el abordaje global hubiera sido más adecuado¹⁴³. El beneficio observado en la RAR es modesto¹⁴⁴.
- **ASPEN** (Atorvastatin Study for Prevention of coronary heart disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus)¹⁴⁵. Incluyó 2.410 **diabéticos tipo 2**, entre 40 y 75 años, con cLDL <160mg/dl, aleatorizados a tomar **atorvastatina** o placebo. Sufrieron algún episodio de la variable principal el 10,4% de los tratados con atorvastatina y el 10,8% del grupo placebo. Los resultados del estudio CARDS no concuerdan con éste, quizá porque en el CARDS los pacientes eran mayores, más hipertensos, y además había mayor número de hombres y de fumadores⁸⁸.

La American Diabetes Association recomienda que los diabéticos de 40 o más años de edad, que tengan por lo menos un factor de riesgo cardiovascular, reciban tratamiento con una estatina independientemente de las cifras plasmáticas de cLDL¹⁴⁶. No obstante, un metaanálisis¹⁴⁷ que analizó la eficacia de las estatinas en prevención primaria y secundaria en diabéticos y no diabéticos, no encontró diferencias significativas entre los tratados con estatinas y los no tratados.

No existe evidencia suficiente para recomendar de forma rutinaria el tratamiento con estatinas en prevención primaria cardiovascular a pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular bajo y colesterol plasmático normal. Se recomienda tratar en función del riesgo cardiovascular. Por otra parte, las estatinas en prevención primaria sí han demostrado efecto protector cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular elevado¹⁴⁸.

3.2- Estudios de prevención secundaria

La prevención secundaria cardiovascular puede definirse como el conjunto de actuaciones encaminadas a evitar un nuevo episodio cardiovascular en aquellos pacientes que ya lo han padecido. Son muchos los estudios desarrollados con estatinas en prevención secundaria cardiovascular, algunos de los más importantes se comentan a continuación:

- **4S** (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹⁴⁹. Fue el primer ensayo clínico con estatinas con un número alto de participantes, con angina o IAM previos. Demostró que la **simvastatina** disminuía el RR de mortalidad total un 30%, y también la muerte coronaria y el riesgo de eventos coronarios. El estudio duró 5,4 años, y se observó que la reducción de la mortalidad total seguía a lo largo del tiempo una tendencia semejante, con la misma tolerancia al tratamiento.
- **CARE** (Cholesterol and Recurrent Events)¹⁵⁰. Evaluó la efectividad de reducir el colesterol plasmático en una población con colesterol total <240 mg/dl y cLDL entre 115 y 174 mg/dl para prevenir eventos cardíacos, tras haber sufrido un IAM en los dos años previos. La **pravastatina** redujo el RR de sufrir éstos eventos un 24%, con una reducción del RA del 3%. Éste estudio obtuvo una reducción significativa del riesgo de ACV, pero el 85% de los pacientes seguía tratamiento con un antiagregante plaquetario.
- **LIPID** (Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)¹⁵¹. Incluyó pacientes con colesterol total entre 155 y 271 mg/dl, con antecedente de IAM o angina. La **pravastatina** redujo la mortalidad cardiovascular un 2,3% y la total un 3,1%. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad coronaria ni en el número de IAM no fatales en el subgrupo de mujeres, ni en el de mayores de 70 años.

Los resultados obtenidos en éstos tres estudios (4S, CARE y LIPID) sugieren que el tratamiento con estatinas aporta importantes beneficios en los pacientes con enfermedad coronaria y diferentes niveles de colesterol, reduciendo de manera significativa el riesgo de los eventos coronarios y de la mortalidad. El beneficio conseguido en la disminución de los ACV es más discreto, y se comentará más adelante.

Tabla 24			
Características de los 3 principales estudios con estatinas en prevención secundaria			
Ensayo	4S	CARE	LIPID
Principio activo	Simvastatina	Pravastatina	Pravastatina
Dosis mg/día	20-40	40	40
Población	Escandinavia	EE.UU. Canadá	Australia Nueva Zelanda
Número de participantes	4.444	4.159	9.014
Antecedentes de los participantes	IAM o Angina	IAM	IAM o Angina inestable
Edad media	58	59	62
% de varones	81	86	83
Seguimiento (años)	5,4	5	6
Colesterol basal (mg/dl)	261 ± 26	< 240 (media 209)	Media 218
Reducción del colesterol basal (%)	25	20	18
cLDL basal (mg/dl)	188 ± 25	139	150
Reducción cLDL basal (%)	35	28	25
Variable principal	Mortalidad total	Muerte coronaria o IAM no fatal	Muerte coronaria
RRR (%)	30 (14-42)	24 (9-36)	24 (12-35)
RRA (%)	3,3	3	1,9
Significación estadíst.	p= 0,0003	p= 0,003	p< 0,001
NNT	30 (21-58)	32 (21-85)	51 (35-101)
Variable 2^{ia}	Mortalidad coronaria	Mortalidad coronaria	Mortalidad cardiovascular
RRR (%)	42 (27-54)	20 (-5 a 39) n.s.	25 (13-35)
RRA (%)	3,5	1,1 n.s.	2,3
Variable 2^{ia}	Mortalidad cardiovascular	Mortalidad total	Mortalidad total
RRR (%)	45 (20-48)	9 (-12 a 26) n.s.	22 (13-31)
RRA (%)	3,2	0,8 n.s.	3,1
Variable	ACV	ACV	ACV
Disminución	Placebo: 4,6% Tratamiento: 3,4% RRA = 1,2%	Placebo: 3,8% Tratamiento: 2,6% RRA = 1,2%	Placebo: 4,5% Tratamiento: 3,7% RRA = 0,8%
NNT	73 (46-544)	85 (51-878)	117 (66-∞)
Intervalo (RR)	0,70 (0,52-0,96)	0,69 (0,48-0,97)	0,81 (0,66-1,00)
RRR = reducción del riesgo relativo RRA = reducción del riesgo absoluto NNT = número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para evitar un episodio			
Tomado de: <i>López A</i> ¹⁶⁰			

- **HPS (Heart Protection Study)**¹⁵². Incluyó 20.536 pacientes entre 40 y 80 años de edad, con media de colesterol de 227 mg/dl y cLDL de 132 mg/dl. El 41% había padecido un IAM, el 24% otra enfermedad coronaria y el 35% eran pacientes sin coronariopatía pero con alguna patología de riesgo. Se administró **simvastatina** 40mg/día o placebo durante cinco años. Se observó una RRR de la mortalidad total del 13% y una reducción del RA del 1,8%. La mortalidad cardiovascular disminuyó, con una RRR del 17% y una RRA del 1,5%. Al ser muy alto el número de pacientes excluidos por no resultar idóneos, los resultados no pueden predecir la seguridad de la simvastatina en la población general.
- **PROVE-IT/TIMI 22 (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy/Thrombolysis in Myocardial Infarction)**¹⁵³. Seleccionó sujetos con edad media de 58,3 años, ingresados por síndrome coronario agudo, con colesterol total <240 mg/dl y media de cLDL de 106 mg/dl. Se trató a un grupo con **atorvastatina** 80 mg/día y al otro con **pravastatina** 40 mg/día. Se observó menor número de eventos cardiovasculares en el grupo con tratamiento intensivo (22,4%) frente al tratamiento conservador (26,3%). La disminución de eventos fue a expensas de los pacientes con cLDL >125 mg/dl. El ensayo REVERSAL¹⁵⁴ comparó los mismos fármacos, pero sus resultados se consideran poco relevantes por las carencias metodológicas que presenta^{155, 156}.
- **TNT (Treating to New Targets)**¹⁵⁷. Incluyó pacientes entre 35 y 75 años, con coronariopatía estable y cLDL <130 mg/dl. Se administró **atorvastatina** 80 mg/día o **atorvastatina** 10 mg/día. En el grupo tratado con 10 mg/día el cLDL bajó hasta una media de 101 mg/dl, y en el otro hasta 77 mg/dl. Se observó una RRR del 22% de eventos cardiovasculares mayores. Se observaron diferencias significativas en los efectos adversos: 8,1% en el grupo tratado con 80 mg/día y 5,8% en el otro grupo. La mortalidad cardiovascular fue menor en el grupo tratado con dosis altas, pero fue mayor por otras causas, aunque estas diferencias no resultan significativas¹⁵⁸.
- **IDEAL**⁸⁷. Incluyó pacientes con IAM previo y sin dislipemia. Se administró **simvastatina** 20 mg/día o **atorvastatina** 80 mg/día. Se observó diferencias significativas en las reacciones adversas: 4,2% en el grupo de simvastatina y 9,6% en el otro grupo. No se observó diferencias significativas en la aparición de eventos coronarios ni en la mortalidad. Sus resultados no concuerdan con los del TNT, cuestionan las terapias agresivas con estatinas, ya que aumentan las reacciones adversas sin aumentar significativamente los beneficios¹⁵⁹.
- **A to Z**¹⁶⁰. Seleccionó pacientes con síndrome coronario agudo, con edad media de 61 años y media de cLDL de 111mg/dl. Aleatorizó los pacientes a tomar **simvastatina** 40 mg/día durante un mes, continuando con 80 mg/día hasta el final del estudio, frente al otro grupo que recibió placebo 4 meses y continuó con simvastatina 20 mg/día. No se observaron diferencias significativas en la variable principal ni en las variables secundarias. Se observaron diferencias significativas en las reacciones adversas, que fueron mayores en el grupo que recibió el tratamiento intensivo. La metodología empleada en este estudio y su complejo diseño hacen difícil extraer evidencias y comparar sus resultados con los obtenidos en otros ensayos.

Tabla 25				
Resultados de los principales estudios en terapia intensiva con estatinas				
Ensayo	TNT	IDEAL	PROVE-IT	A to Z
Principio activo y dosis (mg/día)	Atorvastatina 10 Atorvastatina 80	Simvastatina 20 Atorvastatina 80	Pravastatina 40 Atorvastatina 80	Simvastatina 40/80 Simvastatina 20
Población	Países de los 5 continentes	Norte de Europa	Canadá, USA, UK, Australia	Países de los 5 continentes
Nº participantes	10.001	8.888	4.162	4.497
Antecedentes	Enfermedad coronaria estable	IAM previo	Síndrome coronario agudo	Síndrome coronario agudo
Edad (años)	61±8,8	61,7±9,5	58,3±11,3	61±8
% de varones	81	80	78	75
Seguimiento	4,9 años	4,8 años	2 años	2 años
cLDL (mg/dl)	98 ± 18	121	106 (87-128)	111
Variable principal (Combinada)	Muerte coronaria IAM no fatal Parada revertida ACV fatal o no	Muerte coronaria IAM no fatal Parada revertida	Cualquier muerte Angina inestable Revascularización ACV	Muerte CV IAM SCA ACV
RRR (%)	22 (11-31)	11 (-1 a 22)	16 (5-26)	11 (-4 a 24)
RRA (%)	2,2	1,1 n.s.	3,9	2,3 n.s.
NNT	46 (33-93)	97 (n.s.)	31 (19-102)	65 (n.s.)
Variable 2^{ia}	Mortalidad coronaria	Mortalidad coronaria	Mortalidad coronaria	Mortalidad cardiovascular
RRR (%)	20 (-3 a 39)	1 (-22 a 20)	30 n.s.	25 (0-43)
RRA (%)	0,5 n.s.	0,1 n.s.	0,3 n.s.	1,3 p=0,05
Variable 2^{ia}	Mortalidad total	Mortalidad total	Mortalidad total	Mortalidad total
RRR (%)	-1 (-19 a 15)	2 (-13 a 15)	28 n.s.	21 (-2 a 39)
RRA (%)	0,1 n.s.	0,2 n.s.	1 n.s.	1,2 n.s.
Variable	Cualquier evento coronario	Cualquier evento coronario	IAM	IAM
RRR (%)	21 (14-27)	16 (8-24)	13	4 (-21 a 23)
RRA (%)	4,9	3,6	0,8 n.s.	0,3 n.s.
RRR = reducción del riesgo relativo RRA = reducción del riesgo absoluto				
NNT = número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para evitar un episodio				
Tomado de: <i>López A</i> ¹⁶⁰				

3.2.1- Estatinas en la prevención del ACV

La mayoría de estudios se han hecho en prevención secundaria. El ictus o accidente cerebrovascular (ACV) supone la segunda causa de muerte y la primera causa de invalidez en el adulto, siendo además la primera causa de muerte en mujeres en España¹⁶¹. La elevada morbilidad de los ACV y el impacto socioeconómico que generan justifican los esfuerzos que los sistemas de salud de todo el mundo dedican a su prevención.

La falta de correlación entre los niveles plasmáticos de colesterol y los ACV ha sido puesta en evidencia en varios estudios. Esto ha generado cierta controversia en el papel que juegan las estatinas en la prevención de los ACV¹⁶². Un metaanálisis¹⁶³ publicado en el año 2007 demuestra que la asociación entre el colesterol y los ACV es débil y

poco consistente, y solo se produce en pacientes entre 40 y 59 años de edad con tensión arterial baja. Estos datos concuerdan con los de un estudio epidemiológico¹⁶⁴ que observó la relación entre HTA y ACV en todas las edades, mientras que las cifras de colesterol únicamente mostraban una débil relación con el ACV en jóvenes.

La disminución de la incidencia de ACV en pacientes tratados con estatinas fue puesta de manifiesto en la década de los 90 con los ensayos 4S, CARE y LIPID, anteriormente comentados. Sin embargo, el beneficio observado en estos estudios en la prevención de los ACV es muy discreto, ya que en ninguno de ellos la reducción del RA fue mayor del 1,5% y siempre con cifras de NNT altas (Tabla 25), y además las poblaciones incluidas en ellos se consideran poco representativas de la población con ACV.

El ensayo HPS¹⁵² observó una disminución significativa del riesgo de padecer un ACV en el grupo tratado con simvastatina, únicamente en el subgrupo sin antecedentes de ACV. En el subgrupo con ACV previo las estatinas no disminuían el riesgo de padecer otro, aunque sí disminuían los eventos coronarios. Los participantes del HPS eran de alto riesgo cardiovascular, por lo que las conclusiones que se extraigan de este estudio en pacientes sin eventos cardiovasculares previos no pueden ser extrapoladas a pacientes en prevención primaria.

Tabla 26			
Resultados del estudio HPS relativos al ACV			
	Disminución	NNT	Intervalo
Ictus	Placebo: 5,7% Tratamiento: 4,3% RRA: 1,4%	71 (52-117)	RR = 0,75 (0,66-0,85)
Ictus (Sujetos sin ACV)	Placebo: 4,8% Tratamiento: 3,2% RRA: 1,6%	64 (50-95)	RR = 0,67 (0,58-0,78)
Ictus (Sujetos con ACV)	Placebo: 10,4% Tratamiento: 10,3% RRA: 0,1%	n.s.	n.s.
Tomado de: López A ¹⁶⁰			

En el año 2004 se publicó un metaanálisis¹⁶⁵ que incluyó más de 90.000 participantes, y observó que en pacientes con coronariopatía, hiper o normocolesterolemia, diabetes, HTA, ACV o AIT previos, y en ancianos, las estatinas reducen significativamente el riesgo de ACV en comparación con placebo, excepto en los pacientes con ACV previo. Dicho efecto se asocia al descenso de cLDL: un descenso del 10% reduce el riesgo un 15,6%. Pero el beneficio que logran las estatinas no aparece con otros hipolipemiantes, lo cual hace pensar que sea debido a los *efectos pleiotrópicos* ya descritos, como la mejora de la función arterial¹⁶⁶, los efectos antiagregantes¹⁶⁷ o los efectos antiarrítmicos en pacientes con fibrilación auricular¹⁶⁸. Se ha comprobado que cuando un paciente en tratamiento con estatinas sufre un ACV su pronóstico es más favorable, ya que disminuye el tamaño de la zona isquémica, además, si durante la fase aguda se suspende el tratamiento con estatinas empeora el pronóstico¹⁶⁹.

- **SPARCL** (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)¹⁷⁰. Su objetivo fue comprobar si el tratamiento con **atorvastatina** 80 mg/día reduce el riesgo de ACV en pacientes sin enfermedad coronaria, con antecedente de ACV en los 6 meses previos y con cLDL entre 100 y 190 mg/dl. La media de cLDL disminuyó a 72 mg/dl. Se observó una reducción de la incidencia de ACV de un 1,9% . Este resultado está ligado a la reducción de recidivas de ACV isquémicos en el grupo tratado (218 casos) frente al grupo placebo (274 casos). Sin embargo, en el grupo tratado hubo 55 ACV hemorrágicos y en el grupo placebo 33: el ACV hemorrágico aumentó significativamente un 0,9%. Se observó una disminución de los eventos cardiovasculares, pero ni la mortalidad cardiovascular ni la total se modificaron significativamente. El abandono debido a efectos adversos fue del 17,5% en el grupo tratado y del 14,5% en el grupo placebo. Los autores concluyen que en pacientes con ACV reciente y sin enfermedad coronaria conocida, el tratamiento con atorvastatina reduce la incidencia total de ACV, aunque la incidencia de ACV hemorrágico aumente ligeramente.

Tabla 27				
Resultados del estudio SPARCL				
Variable	Atorvastatina (n= 2.365)	Placebo (n= 2.366)	Resultados HR (IC 95%)	p
ACV fatal o no	265 (11,2%)	311 (13,1%)	0,84 (0,71-0,99)	0,03
ACV no fatal	247 (10,4%)	280 (11,8%)	0,87 (0,73-1,03)	0,11
ACV fatal	24 (1,0%)	41 (1,7%)	0,57 (0,35-0,95)	0,3

La lectura crítica del estudio SPARCL revela algunos detalles que conviene considerar. Por una parte, su diseño excluyó a pacientes con fibrilación auricular, pero uno de cada cinco ACV isquémicos son de origen cardioembólico y la fibrilación auricular supone cerca del 50% de todos los casos^{171, 172}. Por lo tanto, los resultados de este estudio no se pueden extrapolar a la generalidad de los pacientes con antecedentes de ACV. Por otra parte, en el grupo placebo la mortalidad fue del 8,9% y en el grupo tratado del 9,1%, lo cual resulta poco esperanzador a pesar de ser unos resultados estadísticamente no significativos.

En el año 2008 se publicó un metaanálisis¹⁷³ que analizó 42 ensayos desarrollados con estatinas en los que se evalúan el número de ACV, incluyendo un total de 121.000 participantes. Se observó menor incidencia de ACV en los pacientes tratados con estatinas que en los que recibieron placebo [RR = 0,84 (0,79-0,91)].

En resumen, las estatinas han demostrado beneficios en la prevención y el tratamiento de los ACV isquémicos en pacientes seleccionados, motivo por el cual se recomiendan en las guías americana¹⁷⁴ y española¹⁷⁵ para la prevención del ictus.

3.3- Conclusiones

Basándonos en la interpretación de los resultados que muestran los ensayos clínicos, los metaanálisis y otros estudios comentados, es posible establecer las siguientes conclusiones⁹²:

- 1- Una disminución del cLDL mayor del 20% con es la que logra una reducción substancial de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.
- 2- Las dosis mínimas de las estatinas que han demostrado un beneficio en la prevención de la enfermedad cardiovascular son:
 - Atorvastatina 10 mg/día.
 - Lovastatina 20-40 mg/día.
 - Pravastatina 40 mg/día.
 - Simvastatina 20-40 mg/día.
- 3- La utilización de dosis mayores de estatinas producen reducciones más marcadas de cLDL y obtienen mayores beneficios, pero también más reacciones adversas.
- 4- El diseño de los ensayos no permite establecer cual es el objetivo de control de cLDL, pero casi siempre se encuentra por debajo de 130mg/dl.
- 5- En prevención secundaria las estatinas han demostrado que disminuyen el infarto agudo de miocardio, la mortalidad cardiovascular, la mortalidad total y el ictus. La prevención del ictus es debida principalmente a la disminución de la enfermedad cerebral tromboembólica y del ictus no fatal, sin que haya evidencias de que disminuyan el ictus hemorrágico.
- 6- En mujeres, el tratamiento con estatinas en prevención secundaria, disminuye la incidencia de episodios cardiovasculares, pero no la mortalidad. El porcentaje de mujeres incluidas en los estudios es bajo y las conclusiones se obtienen a partir de datos indirectos.
- 7- En prevención secundaria, tanto en pacientes ancianos como en pacientes diabéticos tipo 2, el tratamiento con estatinas ha demostrado disminuir significativamente la morbimortalidad.
- 8- En prevención primaria, las estatinas han demostrado una discreta disminución del infarto agudo de miocardio y de la mortalidad coronaria en pacientes con riesgo cardiovascular basal elevado. Se deben seleccionar individualmente los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas en base a tablas de riesgo apropiadas.
- 9- En prevención primaria, ni mujeres, ni mayores de 70 años, ni diabéticos obtienen beneficios significativos del tratamiento con estatinas.
- 10- El riesgo cardiovascular es eficaz para determinar un límite donde la relación coste-efectividad del tratamiento con estatinas sea apropiada.

4- SELECCIÓN DE UNA ESTATINA

Ya se ha comentado que todas las estatinas no son iguales en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, potencia, misma toxicidad, y efectos pleiotrópicos. Todo esto unido a la necesidad de seleccionar una estatina en base a los resultados de los estudios realizados y teniendo en cuenta el coste del tratamiento, nos lleva a detallar las características particulares de cada una ellas. Los datos disponibles permiten afirmar que las cinco estatinas estudiadas son igual de seguras.

- **Lovastatina:** Es la estatina con mayor experiencia en el mercado farmacéutico español. Disminuye rápidamente el cLDL, moderadamente los triglicéridos y aumenta algo el cHDL. Su potencia es suficiente para poder ser considerada de elección en hipercolesterolemia leve-moderada en prevención secundaria. También ha demostrado evidencias en la protección de eventos cardiovasculares en prevención primaria.
- **Simvastatina:** Disminuye el cLDL, moderadamente los triglicéridos y aumenta el cHDL. Posee evidencias demostradas en prevención secundaria, con beneficio adicional en pacientes diabéticos y con suficiente potencia para ser utilizada de primera elección en hipercolesterolemias primarias severas, con muy buena relación coste/beneficio. También indicada en el tratamiento de las dislipemias mixtas, y existe mayor experiencia que con otras estatinas en su asociación con fibratos, cuando esta sea imprescindible.
- **Fluvastatina:** Es la estatina menos potente y, junto a la pravastatina, la que menos interacciones ocasiona. También indicada en el tratamiento de las dislipemias mixtas.
- **Pravastatina:** Ha demostrado evidencias en prevención primaria y secundaria. Es la estatina que cuenta con más estudios sobre los potenciales beneficios de los efectos pleiotrópicos (no dependientes del efecto hipolipemiante), sin lograr grandes descensos en los niveles de colesterol. Al no metabolizarse a través del sistema de oxidasas del citocromo P450 presenta menor potencial de interacciones que las demás estatinas, por lo que se considera de primera elección en pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes, o con otros con los que puedan existir interacciones medicamentosas.
- **Atorvastatina:** Es la estatina que muestra mayor potencia hipolipemiante a las dosis autorizadas. Disminuye el cLDL y aumenta el cHDL. Probablemente es la estatina que ocasiona mayores descensos en las cifras de triglicéridos. De elección en hipercolesterolemias severas. También indicada en el tratamiento de las dislipemias mixtas.

IV- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1- CONSIDERACIONES GENERALES

El gasto farmacéutico a cargo del Sistema Nacional de Salud supone un importante porcentaje de los presupuestos del Estado Español. El progresivo aumento de este gasto en nuestro país, y también en todos los países de la Unión Europea, ha motivado el desarrollo de varios mecanismos de contención, algunos de ellos compartidos en diferentes estados de la Unión. Uno de éstos mecanismos o medidas de contención del gasto farmacéutico es la promoción y el fomento de los medicamentos genéricos¹⁷⁶. En este sentido, varios estudios han demostrado que la prescripción de EFG contribuye a mejorar la eficiencia del Sistema Nacional de Salud, generando un ahorro que repercute de forma positiva en el propio Sistema, siendo así los medicamentos genéricos un factor clave en la racionalización del gasto público farmacéutico^{177, 178, 179}.

Con este objetivo, los medicamentos genéricos han sido promocionados e impulsados por medio de múltiples medidas legislativas, comerciales y educativas¹⁸⁰, de forma que el consumo de EFG dispensados a través de las oficinas de farmacia en España ha evolucionado al alza en los últimos años, tal y como se ha detallado en apartados anteriores de este trabajo. No obstante, a pesar de haberse avanzado mucho, varios estudios indican que en España la prescripción de EFG en Atención Primaria es todavía baja, y su ritmo de crecimiento lento¹⁸¹, encontrándose a la cola de Europa en el uso de medicamentos genéricos¹⁸².

Sin embargo, la actual coyuntura económica en la que nos movemos y el uso intensivo de recursos que requiere el mantenimiento de nuestro Sistema Nacional de Salud han ocasionado importantes tensiones financieras en el mismo. La Jefatura del Estado, en aras de la sostenibilidad del Sistema, se propuso abordar estos problemas con varias medidas de austeridad en la prestación farmacéutica incluidas el Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴, que hemos comentado anteriormente en este trabajo. Fiel reflejo del relativo fracaso de las anteriores medidas encaminadas a la promoción de la prescripción de medicamentos genéricos es el apartado 6 del artículo 1 de dicho Real Decreto-Ley, que establece, como norma general, la prescripción por principio activo.

En nuestro ámbito de trabajo más próximo la prescripción de medicamentos genéricos ha sido muy baja. Concretamente, el Centro de Salud de Binéfar (Huesca), donde hemos desarrollado nuestro estudio, ha ocupado la última posición de los 15 centros de salud que abarca el Área de Salud de Barbastro, con un 21,4% de EFG/subgrupos con genérico¹⁸³.

Así pues, las expectativas que se abrieron en 1996 con la comercialización de los medicamentos genéricos no se han cumplido y las causas parecen ser múltiples¹⁸⁴.

2- FALTA DE CONFIANZA EN LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Uno de los factores que ha frenado el avance de los medicamentos genéricos es la falta de confianza que un amplio porcentaje de médicos y de pacientes tienen en estos fármacos, tal y como muestran los trabajos de *Malo de Molina C*¹⁸⁵, *Casado S et al.*¹⁸⁶ y *Wilner AN*¹⁸⁷. A este respecto, creemos conveniente destacar los resultados del trabajo de *García AJ et al.* “*Genéricos: ¿buenos o malos? Conocimientos y actitudes de los médicos ante los medicamentos genéricos*”¹⁸⁸. En este estudio se analizaron las respuestas de 1220 médicos españoles que contestaron a una encuesta validada enviada a través de los colegios de médicos provinciales. En dicha encuesta se recogían datos sobre conocimiento, actitudes y opinión sobre varios aspectos de los fármacos genéricos. Los resultados indican que un porcentaje considerable de los médicos que respondieron a la encuesta no confían en que los medicamentos genéricos tengan la misma bioequivalencia, efectos clínicos y garantías de calidad que los medicamentos originales de referencia.

Llegados a este punto parece pertinente preguntarnos cuales pueden ser los motivos que generan esta desconfianza. ¿Puede deberse a que el médico no disponga de información adecuada acerca de los medicamentos genéricos?, es posible, pero son varias las campañas informativas que se han desarrollado en Atención Primaria, y la calidad de estos medicamentos está garantizada por toda la documentación técnica y administrativa que exige la Administración Sanitaria para su autorización y registro, ¿acaso el médico no conoce esto?

Por otra parte, ¿cabe la posibilidad de que el médico, en su práctica clínica diaria, observe diferencias reales entre los efectos de los fármacos genéricos y los fármacos de marca?. Teóricamente, esta última opción no es posible, ya que la calidad, seguridad y eficacia de los EFG se suponen aseguradas al depender su autorización de rigurosas medidas legales^{2, 189}. Concretamente, la ya mencionada Ley 13/1996, exige que “*la especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia*”. El modo de llevar a la práctica esta obligación jurídica es, como ya se ha descrito en detalle, mediante los estudios de biodisponibilidad, que serán los que demuestren la posible bioequivalencia entre el fármaco genérico y el fármaco innovador de referencia.

Podemos decir que el fármaco genérico se considera intercambiable con el fármaco innovador de referencia porque ha demostrado ser bioequivalente a este en los correspondientes estudios de bioequivalencia, entonces se asume que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, serán los mismos. Se supone, lógicamente, que a igual bioequivalencia igual eficacia y seguridad. Pero la mejor manera de corroborar esta suposición es por medio de ensayos clínicos aleatorizados, que comparan *in vivo* sobre pacientes reales los efectos de los medicamentos genéricos y los medicamentos de marca, y no solamente parámetros farmacocinéticos. Siguiendo esta línea de investigación se han desarrollado varios estudios con diferentes medicamentos, como carbamazepina^{190, 191}, amlodipino¹⁹², atenolol¹⁹³, simvastatina¹⁹⁴ y otros, que no han encontrado diferencias clínicas significativas entre las presentaciones genéricas y las de marca¹⁹⁵. Por otra parte, también se han publicado algunos estudios desarrollados con lorazepam¹⁹⁶, aciclovir¹⁹⁷, alendronato¹⁹⁸, ceftriaxona¹⁹⁹ y otros, que si han encontrado diferencias entre los efectos del fármaco original y el genérico, contribuyendo a crear más reticencias con respecto al uso de estos últimos.

3- ESTATINAS COMO OBJETO DE NUESTRA ELECCIÓN

El grupo farmacológico de las estatinas abarca un conjunto de fármacos ampliamente utilizados en atención primaria y hospitalaria. Representa un considerable porcentaje del gasto farmacéutico del Sistema Nacional de Salud, y tal y como hemos descrito en apartados anteriores, la repercusión económica de estos medicamentos es muy importante, ocupando los primeros puestos en las listas de marcas comerciales de medicamentos ordenados por mayor importe en ventas en PVP_{IVA} (Tabla 18) y de principios activos ordenados por importe de ventas en PVP_{IVA} (Tabla 19).

Uno de los principales motivos que nos impulsó a elegir las estatinas para desarrollar nuestro estudio fue que sus efectos, en cuanto a la reducción de las cifras de lipoproteínas plasmáticas, son fácilmente medibles de forma objetiva. Así como sus reacciones adversas en relación con las cifras plasmáticas de transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y creatinquinasa.

La hipercolesterolemia es un importante factor de riesgo cardiovascular, y es una de las patologías que con mayor frecuencia se trata con EFG, concretamente con simvastatina. Este fármaco es uno de los que aparecen de forma más reiterada en las listas de medicamentos genéricos mas vendidos, de hecho, en diciembre de 2008 ocupaba el 4º lugar en la lista de principios activos con mayor número de formatos en EFG, contando con un total de 148 formatos diferentes de simvastatina genérica comercializados en nuestro país (Tabla 5).

La potencia hipolipemiente de las estatinas es específica y característica de cada molécula, es decir, la capacidad que tienen las estatinas para reducir los niveles de lipoproteínas difiere de unas estatinas a otras. Por otra parte, los resultados de varios meta-análisis de ensayos clínicos²⁰⁰ sugieren que la disminución de eventos cardiovasculares relevantes y de la mortalidad son un efecto de clase, no específico de cada molécula, de forma que en la práctica clínica habitual las diferentes estatinas muestran una efectividad similar^{201, 202}.

4- TEMA DE LA TESIS

Todo lo anteriormente expuesto despertó nuestra curiosidad y nos llevó a su elección como tema de esta tesis, en un intento de analizar los diferentes factores que participan en la elección de una estatina genérica o su homóloga de referencia, así como comparar los efectos farmacológicos y las reacciones adversas entre ambos tipos de estatinas en la práctica clínica habitual.

V- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los medicamentos genéricos se consideran intercambiables con los fármacos innovadores de referencia porque han demostrado ser bioequivalentes a estos en los estudios de bioequivalencia farmacocinética. No obstante, todavía son muchos los profesionales sanitarios y pacientes que no confían por igual en ambos tipos de medicamentos. Nosotros creemos que esta falta de confianza es un factor determinante en la lenta evolución del mercado de genéricos en nuestro país, lo cual genera importantes repercusiones económicas en nuestro Sistema Nacional de Salud.

Es cierto que los porcentajes en la prescripción de EFG han sido ascendentes desde su llegada al mercado farmacéutico, pero aún así, su ritmo de crecimiento dista mucho de las previsiones iniciales y del desarrollo que han alcanzado en otros países de nuestro entorno. Sospechamos que, en Atención Primaria, el avance de los medicamentos genéricos ha podido ser a expensas de desviar su prescripción hacia los pacientes *de bajo riesgo o no complicados*, reservando las presentaciones comerciales de referencia para los pacientes más complejos. En caso de ser cierta nuestra sospecha, esta pauta o norma en la prescripción de medicamentos tendría su fundamento en la desconfianza que muestran algunos facultativos en los genéricos.

Resulta evidente que las campañas informativas y publicitarias para pacientes y profesionales sanitarios no han sido suficientes, ni las medidas que incentivan la prescripción de medicamentos genéricos, ni todo el conjunto de normativa jurídica que desde la Jefatura del Estado y el Ministerio de Sanidad se ha publicado con el objetivo de promocionar estos medicamentos. Tanto es así que el pasado año 2011 el Gobierno dio otra vuelta de tuerca a las medidas legislativas que pretenden generalizar la prescripción por principio activo, con la publicación del Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴, el cual establece como norma general que la prescripción de los medicamentos se realizará por su principio activo o denominación genérica, aunque contempla importantes excepciones. Si después de más de 10 años incentivando y promocionando la prescripción de medicamentos genéricos, el Ministerio de Sanidad llega al extremo de establecer por Real Decreto-Ley la prescripción por principio activo, será porque las medidas previas no han funcionado como era de esperar. Y si esto ha sido así, cabe pensar que algo, en el ámbito de los genéricos, está fallando más allá de lo que hasta hoy sabemos.

Por otra parte, el mismo Real Decreto-Ley 9/2011 autoriza al facultativo a prescribir por nombre comercial algunos medicamentos de uso común, como candesartan, cefditoren, desloratadina, duloxetina, ezetimiba y otros. En el caso de las estatinas, solamente la pitavastatina y la rosuvastatina pueden ser prescritas por nombre comercial. Por lo tanto, corremos el riesgo de que los médicos que desconfían de los genéricos desvíen la prescripción de estatinas hacia estas dos presentaciones comerciales, que no cuentan con genérico y que además de novedosas en el mercado farmacéutico de nuestro país, son mucho más caras que cualquier estatina genérica. O hacia otras presentaciones comerciales, también más caras, que combinan simvastatina con ezetimiba en el mismo comprimido, y tampoco cuentan con equivalente genérico.

Ante la situación planteada, pretendemos identificar, valorar y someter a estudio, los factores que influyen en el facultativo a la hora de optar en su prescripción entre una estatina genérica o de referencia.

Así mismo, según las consideraciones anteriores, aunque sea poco probable la posibilidad de que el facultativo haya detectado diferencias objetivas entre estatinas genéricas y estatinas de referencia, creemos oportuno comparar los efectos clínicos y las reacciones adversas de ambas en un intento de justificar la falta de confianza mencionada. Descartar estas supuestas diferencias sería un importante aliciente para estimular la prescripción de genéricos por parte de los facultativos que aún desconfían.

VI- OBJETIVOS

En respuesta a los problemas planteados diseñamos este trabajo, proponiéndonos los siguientes objetivos:

1- OBJETIVO GENERAL

Valorar y analizar los factores patológicos, fisiológicos y farmacológicos que influyen en la elección de una estatina genérica o su homóloga de referencia, una vez indicada la prescripción de la misma.

2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1- Establecer las preferencias de los facultativos en la prescripción de estatinas, en cuanto al principio activo y la presentación genérica o de referencia seleccionada.

2.2- Evaluar la asociación del tratamiento con estatinas con patologías de riesgo cardiovascular y otros factores de interés, como la edad, el sexo o diferentes grados de dislipemia.

2.3- Determinar las cifras de colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos, enzimas hepáticas (AST, ALT, FA y GGT) y de CPK en el grupo de pacientes tratados con estatinas genéricas y en el grupo tratado con estatinas de marca, antes y después del tratamiento con estatinas, valorando si existen diferencias entre ambos grupos.

2.4- Determinar la incidencia de síntomas que puedan interpretarse como efectos secundarios del tratamiento con estatinas en los grupos de pacientes tratados con estatinas genéricas y de marca. Evaluar si existen diferencias entre ambos grupos.

2.5- Evaluar si el tratamiento previo del paciente con diferentes grupos farmacológicos influye en la elección del tipo de estatina.

2.6- Valorar si en la prescripción de estatinas, los facultativos tienen la misma confianza en las presentaciones comerciales genéricas que en las de referencia.

VII- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantea un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. En síntesis, se han revisado las historias clínicas de pacientes en tratamiento -actual o pasado- con estatinas, registrando diferentes parámetros que les fueron medidos en su momento -como el perfil lipídico, las transaminasas, etc.-, para posteriormente comparar estos datos y establecer si existen diferencias en los resultados entre el grupo de pacientes tratados con estatinas genéricas y el grupo de pacientes tratados con estatinas de marca.

1- PACIENTES

Con la finalidad de seleccionar aquellos pacientes que formarían parte de nuestro estudio, y por lo tanto serían definidos como *caso*, establecimos una serie de criterios de inclusión que vamos a enumerar a continuación. No obstante, antes de proseguir, conviene aclarar que cuando hablamos de un “paciente” no nos referimos a un paciente como “persona objeto de estudio”, sino que entendemos por paciente al conjunto de antecedentes que conforman la historia clínica de una persona determinada. Es decir, no hemos trabajado con personas aunque hablemos de “pacientes”, sino con sus historias clínicas, que es de donde hemos obtenido todos los datos. Esto se entiende fácilmente al tener en cuenta el planteamiento descriptivo y retrospectivo de este estudio.

La revisión de las historias clínicas y la utilización de los datos recopilados a partir de ellas se hizo con el consentimiento previo de la Dra. Cristina Lueza Lampurlanes (Coordinadora del Centro de Salud de Binéfar) y del Dr. Víctor Vallés Gállego (Director de Atención Primaria del Sector de Barbastro), quienes autorizaron por escrito dicha actividad, con fecha del martes día 27 de agosto de 2008. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal y los artículos 12 y 14 del Real Decreto 994/99 de 11 de enero, el autor del estudio y receptor de la autorización adquirió el compromiso de utilizar los datos con el fin exclusivo del estudio citado.

1.1- Criterios de inclusión

Definimos *caso* como aquel paciente que reúne todos los siguientes criterios de inclusión:

- a) Paciente adscrito a la Zona de Salud de Binéfar, perteneciente al Sector Sanitario de Barbastro, de la provincia de Huesca.
- b) Paciente que sigue o ha seguido tratamiento farmacológico con una o varias estatinas, entre enero de 1995 y diciembre de 2008, durante al menos un mes de tiempo. Durante el tiempo que ha estado tomando la estatina, el paciente ha podido tomar además otros medicamentos, sean estos del grupo terapéutico de los hipolipemiantes o de cualquier otro grupo.
- c) Al paciente se le habrán medido las cifras de lipoproteínas plasmáticas al menos en dos ocasiones, una de ellas antes del inicio del tratamiento con la estatina, y la otra después de por al menos un mes de tratamiento, y siempre antes de haberlo terminado.
- d) Los datos necesarios para nuestro estudio se encuentran anotados en la historia clínica del paciente, bien sea la tradicional historia de papel o bien la nueva

historia informatizada en el programa OMI. También se admiten pacientes cuyos datos analíticos no constan en estos formatos de historias mencionadas, siempre y cuando puedan consultarse a través del sistema informático que conecta el Sector Sanitario de Barbastro (Intranet).

- e) Cuando el paciente comenzó el tratamiento tenía más de 18 años de edad.

1.2- Criterios de exclusión

Con la finalidad de reducir al máximo la introducción de factores de confusión o sesgos que pudieran alterar la validez de los resultados de nuestro estudio, establecimos los siguientes criterios de exclusión. Cuando el paciente cumplía cualquiera de ellos no era definido como *caso*, y por lo tanto no ha sido incluido en nuestro estudio.

- a) En la historia clínica se especifica, bien por parte del personal médico o bien por parte del personal de enfermería, que el paciente no ha tomado correctamente el tratamiento con la estatina.
- b) En la historia clínica no consta la fecha de inicio del tratamiento con la estatina, o falta cualquier otro dato fundamental.
- c) El tratamiento con la estatina ha sido modificado, cambiando la dosis o sustituyendo un principio activo por otro, o un genérico por otro de marca -ó al revés- antes de realizar un control analítico.
- d) Los datos recogidos en la historia clínica son erróneos. Por ejemplo, cuando consta que el paciente sigue o ha seguido tratamiento con cerivastatina más allá de la fecha de suspensión de su comercialización, en agosto del año 2001.
- e) Los datos recogidos en la historia clínica son ilegibles.

2- MATERIAL

En la provincia de Huesca, el Sector Sanitario de Barbastro atiende a una población superior a 102.000 usuarios, que residen en 111 municipios y 424 entidades locales. Este Sector Sanitario agrupa catorce zonas básicas de salud atendidas por sus respectivos equipos de atención primaria y sus correspondientes unidades de apoyo. De entre estas catorce zonas, nosotros hemos limitado el ámbito del estudio a nuestra área habitual de trabajo: la Zona de Salud de Binéfar, que tiene a su cargo una población aproximada de 14.000 habitantes; de ellos, casi 9.000 están empadronados en Binéfar, y el resto se distribuye en las poblaciones de Esplús, San Esteban de Litera, Binaced, Valcarca y Vencillón.

Las historias clínicas que hemos revisado para obtener los *casos* que hemos incluido en nuestro estudio proceden de los cinco cupos de medicina de atención primaria que desarrollan su actividad asistencial en el Centro de Salud de Binéfar (excluyendo los dos cupos de pediatría que hay en dicho Centro), y también del cupo de Esplús y del cupo de San Esteban de Litera. Por motivos logísticos no hemos revisado ninguna historia procedente de los cupos de Binaced, Valcarca y Vencillón.

El origen de los datos que hemos necesitado para llevar a cabo este trabajo ha sido, fundamentalmente, las historias clínicas de los pacientes, tanto las tradicionales en soporte de papel como las mas actuales en soporte informático. En algunas ocasiones en las que en las historias clínicas faltaban datos analíticos hemos podido obtenerlos del sistema informático que conecta todo el Sector Sanitario de Barbastro (Intranet).

Una de las principales fuentes de donde hemos podido seleccionar las historias clínicas necesarias para realizar este estudio ha sido el listado de los pacientes incluidos en el programa de hipercolesterolemia del Centro de Salud de Binéfar. El número de pacientes incluidos en dicho programa en diciembre de 2007 era de 568, pero no todos ellos han podido ser aceptados como *caso* en este estudio, ya que varios de estos pacientes no están tratados con estatinas (fundamentalmente por estar controlados con dieta baja en colesterol y ejercicio físico) a pesar de formar parte de dicho programa, o por estar tratados con otros fármacos hipolipoproteínicos (como gemfibrozilo o ezetimiba) pero no con una estatina. Otra importante fuente de historias clínicas ha sido el listado de la facturación de las farmacias de Binéfar en lo que corresponde a los fármacos de la clase C10A (hipolipoproteínicos), de donde hemos obtenido las referencias de abundantes pacientes que no están incluidos en el programa de hipercolesterolemia, pero que al estar siguiendo tratamiento con estatinas han podido ser incluidos en nuestro estudio como *caso*.

En total hemos revisado 933 historias clínicas de pacientes que siguen o habían seguido tratamiento con estatinas, de las cuales se han podido seleccionar los 421 casos de nuestro estudio. De las 933 historias clínicas revisadas, encontramos 512 de las que no fue posible extraer ningún *caso* para nuestro estudio, bien por no reunir todos los criterios de inclusión establecidos, o bien por presentar alguno de los criterios de exclusión propuestos.

Los datos que hemos recogido de cada *caso* han sido: edad, sexo, nombre y dosis de la estatina que esté tomando, colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos, AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, CPK, patología concomitante, otros fármacos asociados y síntomas que puedan interpretarse como efectos secundarios del tratamiento con estatinas. En los *casos* fallecidos se registrará además la causa del fallecimiento. Todos estos datos serán registrados cronológicamente junto a su fecha correspondiente.

3- MÉTODOS

Los datos recogidos de las historias clínicas de los pacientes definidos como *caso* han sido introducidos en una tabla diseñada al efecto con el programa informático SPSS 15.0 para Windows. Dicha tabla se ha estructurado de forma que cada *caso* se asocia con una serie de variables seleccionadas independientemente. No obstante, en los *casos* en cuya historia clínica no constan algunos datos relativos a los parámetros analíticos, bien porque no han sido registrados o bien porque la analítica es incompleta, no ha sido posible completar la totalidad de las variables propuestas. En nuestra tabla de recogida de datos, cada *caso* se asocia con las siguientes variables, siguiendo los criterios que se establecen a continuación:

- **Edad:** edad del paciente en el momento del inicio del tratamiento con estatinas.
- **Sexo:** sexo del paciente.
- **Médico:** médico prescriptor de la estatina. En nuestra tabla, esta variable se registra en forma de un código numérico que ha sido asignado previamente y de manera aleatoria a cada uno de los siete médicos incluidos en nuestro estudio. El código utilizado evita hacer uso del nombre o los apellidos del facultativo y garantiza su anonimato.

- **Principio activo:** nombre del principio activo de la estatina. Tenemos en cuenta las cinco estatinas que había comercializadas en nuestro país durante el periodo de recogida de datos (*atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina*) y también la *cerivastatina*, que dejó de comercializarse en el año 2001.
- **Medicamento genérico:** hace referencia a si el principio activo de la variable anterior se corresponde con un medicamento genérico o no.
- **Nombre comercial:** en el supuesto de que la estatina prescrita sea un medicamento no genérico, en esta casilla se registrará el nombre comercial del fármaco (*Cardyl, Lipemol, Zocor, etc*). En el supuesto de que la estatina prescrita sea un medicamento genérico, esta casilla se dejará en blanco.
- **Toma real:** hay que contar con la posibilidad de que el médico prescriba una estatina de marca, y que por lo tanto así lo anote en la historia clínica (nuestra principal fuente de datos), pero que el farmacéutico la haya sustituido por una estatina genérica, sin quedar esto registrado en la historia clínica. Con el objetivo de controlar este posible sesgo revisaremos los datos de facturación de las farmacias de nuestra zona, para verificar si la estatina que compra el paciente es la misma que su médico ha prescrito. En el supuesto de que el paciente esté comprando la misma marca que le ha recetado su médico, asumiremos que la está tomando, y en la casilla correspondiente a esta variable anotaremos “igual”. En el supuesto de que el paciente esté comprando una estatina diferente a la que consta en su historia clínica, anotaremos “diferente” en la casilla correspondiente a esta variable, y en las variables anteriores anotaremos el nombre del principio activo que el paciente está retirando de la farmacia, es decir, el medicamento que está tomando en realidad. En el supuesto de que no podamos verificar si el paciente toma el mismo medicamento que su médico le ha prescrito, anotaremos “desconocido”, y asumiremos que toma la estatina que hay apuntada en su historia clínica.
- **Mg/día:** dosis diaria de la estatina que toma el paciente.
- **Año de inicio:** año de inicio del tratamiento con la estatina.
- **Síntomas:** síntomas recogidos en la historia clínica que puedan interpretarse como efectos secundarios del tratamiento con estatinas. Incluimos “*alteraciones gastrointestinales*”, “*alteraciones musculares*”, “*alteraciones cutáneas*”, “*astenia*”, “*impotencia*” y “*otros*”. Si en la historia clínica no hay registrado ningún síntoma, anotaremos “*ninguno*” en esta casilla.

En nuestra tabla de recogida de datos cada caso se asocia también a las determinaciones analíticas de los siguientes parámetros, seleccionadas a su vez en forma de variables independientes: **Colesterol total, cHDL, cLDL, Triglicéridos, Índice aterogénico, Transaminasas (AST, ALT, Fosfatasa alcalina y GGT) y CPK**. Nuestra tabla de recogida de datos se ha estructurado de forma que sea posible registrar estas variables en tres ocasiones:

- *Analítica 0:* niveles plasmáticos previos al inicio del tratamiento con estatinas.
- *Analítica 1:* niveles plasmáticos que muestra la primera analítica de control.
- *Analítica 2:* niveles plasmáticos que muestra la segunda analítica de control.

Al ser este un estudio retrospectivo, es fácil entender que en todos los *casos* no ha sido posible registrar la totalidad de las variables analíticas propuestas, porque o no constan en la historia clínica o porque no fueron determinadas en su momento. No obstante, en todos los *casos* se ha registrado al menos la *Analítica 0* y la *Analítica 1*, aunque no hayan sido recogidas todas las variables que las forman.

En estrecha relación con estas variables analíticas se encuentran las dos siguientes:

- **Tiempo 1^{er} control:** número de meses que han pasado desde la analítica determinada antes del inicio del tratamiento con la estatina (*Analítica 0*) hasta la realización de la siguiente analítica (*Analítica 1*). Este es el número de meses que el paciente lleva en tratamiento con la estatina, y equivale al número de meses que transcurren desde la determinación analítica realizada antes de comenzar el tratamiento con la estatina (*Analítica 0*) hasta la realización de la primera analítica de control (*Analítica 1*).
- **Tiempo 2^o control:** similar a la variable anterior, es el número de meses que han pasado desde la analítica determinada antes del inicio del tratamiento con la estatina (*Analítica 0*), hasta la realización de la segunda analítica (*Analítica 2*).

Otro grupo de variables que tiene su espacio en nuestra tabla de recogida de datos esta formado por algunos fármacos que hemos seleccionado por su relación con las dislipemias: **Otros hipolipoproteínicos, Diuréticos, Betabloqueantes, Antigotosos, Hormonas tiroideas, Corticoides y Anticonceptivos**. Otra variable relacionada con este grupo es : **Observaciones fármacos**, en la cual anotaremos el nombre de los fármacos que toma el paciente.

También hemos incluido en nuestra tabla de recogida de datos varias patologías y factores de riesgo cardiovascular que conforman otro importante grupo de variables independientes: **Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Sobrepeso, Cardiopatía, Enfermedad cerebrovascular y Tabaquismo**. Anotaremos en cada variable si el paciente ha sido o no diagnosticado de alguna de ellas.

- **Observaciones:** es la última variable de nuestra tabla de recogida de datos. En ella anotaremos cualquier dato o circunstancia que consideremos importante, como el tipo de cardiopatía o de enfermedad cerebrovascular que padece el paciente, otras patologías que puedan tener trascendencia (hipertrigliceridemia familiar, alcoholismo, cáncer, pancreatitis, etc.), sustituciones de fármacos, etc.

Se han formado dos grupos con los pacientes aceptados como caso, según estén tomando estatinas genéricas o estatinas de marca. Se comparará en cada grupo los datos registrados con los datos del otro grupo.

Método estadístico:

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se ha utilizado el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows.

En primer lugar se ha realizado el análisis descriptivo de las variables cualitativas (N, frecuencias y porcentajes) y cuantitativas (N, media, desviación típica, máximo y mínimo), así como en los distintos subgrupos dentro de cada variable.

En las variables cuantitativas y en sus subgrupos se ha estudiado su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov de una muestra, así como la homogeneidad de Levene previamente al contraste entre variables.

En relación al análisis comparativo de los resultados, para variables cualitativas se analizaron las tablas de contingencia mediante el test de Chi cuadrado.

Para la comparación de medias de variables cuantitativas, si éstas se ajustaban a la normalidad, para muestras independientes y apareadas se utilizaron las pruebas de T de Student respectivas. En el caso de comparar más de dos muestras se ha utilizado la prueba ANOVA.

Si las variables cuantitativas no se ajustaban a una distribución normal, se ha utilizado la prueba de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes, el test de Wilcoxon para dos muestras relacionadas y la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de comparar más de dos muestras.

El estudio de la asociación entre variables se ha realizado mediante pruebas de regresión simple.

En todos los casos, para la aceptación o el rechazo de la hipótesis se ha exigido un nivel mínimo de significación del 95%, aunque se hace referencia específica a niveles de significación más importantes como el 99% y el 99,9%.

VIII- RESULTADOS

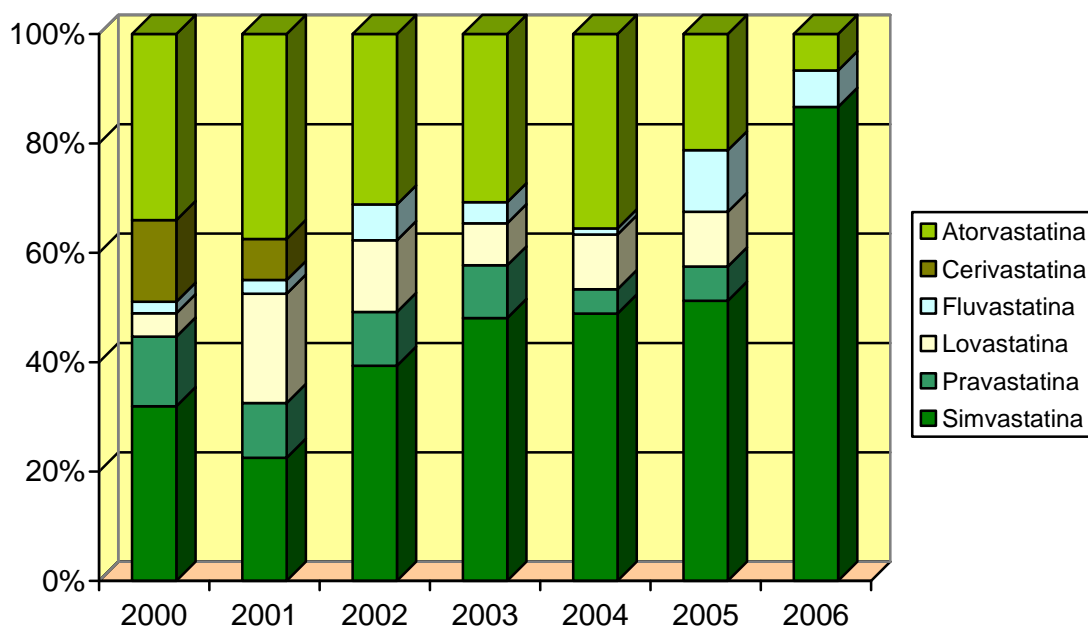
1- AÑO DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

La mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio comenzaron el tratamiento con estatinas entre los años 2000 y 2005, tal y como puede verse en la tabla siguiente. El número de casos seleccionados de pacientes que iniciaron el tratamiento durante los años 2007 y 2008 fue muy bajo. Los principios activos más utilizados para comenzar el tratamiento con estatinas fueron la atorvastatina, con 132 casos y la simvastatina con 175 casos. Solo se recogieron 14 casos de pacientes que comenzaron el tratamiento con cerivastatina, entre los años 1999 y 2001.

Según puede verse en la tabla X, antes del año 2000 todos los pacientes incluidos en nuestro estudio (27 en total) tomaban estatinas de marca y ninguno tomaba estatinas genéricas. Entre el año 2000 y el año 2003, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron tratados con estatinas no genéricas, pero a lo largo de estos años su porcentaje fue disminuyendo gradualmente, pasando del 91,5% en el año 2000 al 51,9% en el año 2003. Mientras tanto, el porcentaje de consumo de estatinas genéricas aumentó progresivamente, pasando del 8,5% al 48,1% en el mismo periodo.

Tabla 29							
<i>Año de inicio del tratamiento con estatinas según principio activo</i>							
Año	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
1995	0	0	0	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	3
1996	0	0	0	0	1 (100%)	0	1
1998	3 (75%)	0	0	0	1 (25%)	0	4
1999	12 (60%)	4 (20%)	2 (10%)	2 (10%)	0	0	20
2000	16 (34%)	7 (14,9%)	1 (2,1%)	2 (4,3%)	6 (12,8%)	15 (31,9%)	47
2001	15 (37,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	8 (20,0%)	4 (10,0%)	9 (22,5%)	40
2002	19 (31,1%)	0	4 (6,6%)	8 (13,1%)	6 (9,8%)	24 (39,3%)	61
2003	16 (30,8%)	0	2 (3,8%)	4 (7,7%)	5 (9,6%)	25 (48,1%)	52
2004	32 (35,6%)	0	1 (1,1%)	9 (10,0%)	4 (4,4%)	44 (48,9%)	90
2005	17 (21,3%)	0	9 (11,3%)	8 (10,0%)	5 (6,3%)	41 (51,3%)	80
2006	1 (6,7%)	0	1 (6,7%)	0	0	13 (86,7%)	15
2007	1 (20%)	0	0	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	5
2008	0	0	1 (50,0%)	0	1 (50%)	0	2
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 18. Distribución porcentual de principios activos según el año de inicio del tratamiento con estatinas



El año 2004 es el primero en el que la tendencia se invierte y el porcentaje de uso de estatinas genéricas (57,8%) supera al de estatinas de marca (42,2%). El aumento en el porcentaje de estatinas genéricas se reafirma en el año 2005, siendo del 60,0% frente al 40,0% de las estatinas de marca. Esta misma tendencia alcista parece continuar en los años siguientes, pero el escaso número de pacientes seleccionados impide valorar estos datos con la misma fiabilidad que los datos procedentes de años anteriores.

Tabla 30			
<i>Año de inicio del tratamiento con estatinas genéricas y no genéricas</i>			
Año de inicio	Estatinas genéricas	Estatinas no genéricas	Total
1995	0	3 (100%)	3
1996	0	1 (100%)	1
1998	0	4 (100%)	4
1999	0	20 (100%)	20
2000	4 (8,5%)	43 (91,5%)	47
2001	11 (27,5%)	29 (72,5%)	40
2002	20 (32,8%)	41 (67,2%)	61
2003	25 (48,1%)	27 (51,9%)	52
2004	52 (57,8%)	38 (42,2%)	90
2005	48 (60,0%)	32 (40,0%)	80
2006	12 (80,0%)	3 (20,0%)	15
2007	3 (60%)	2 (40%)	5
2008	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 19. Evolución anual del inicio del tratamiento con estatinas genéricas y no genéricas en valores absolutos

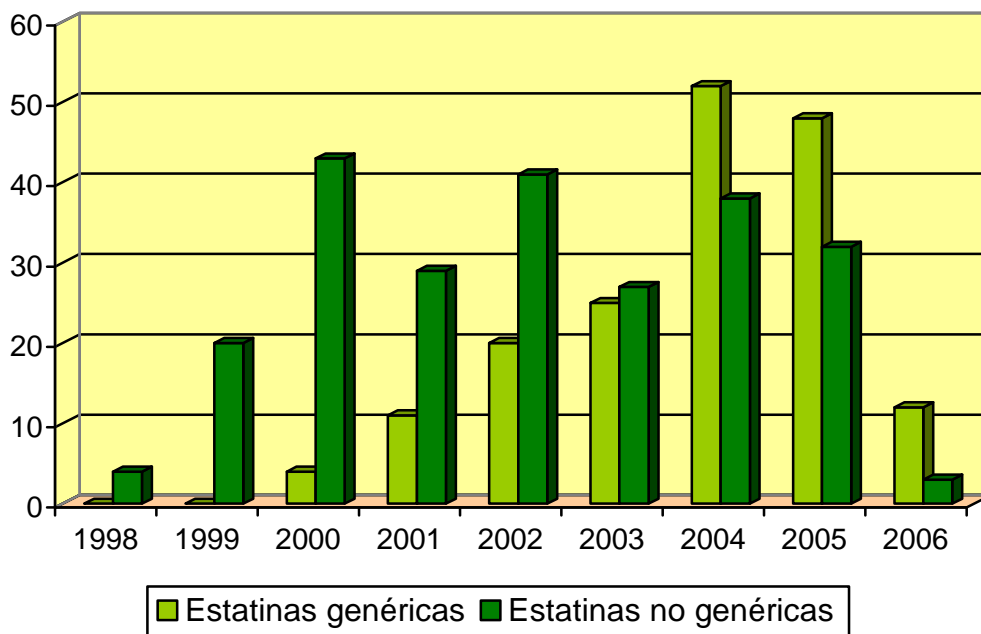
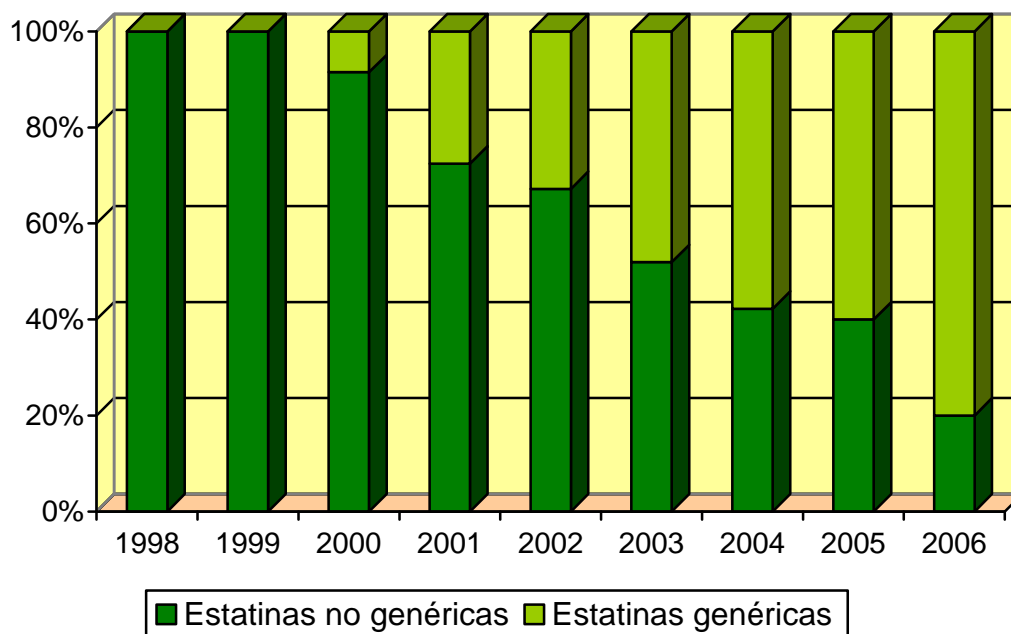


Figura 20. Evolución anual porcentual del inicio del tratamiento con estatinas genéricas y no genéricas



2- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS SEGÚN FACULTATIVOS

Los 420 casos incluidos en nuestro estudio proceden de historias clínicas realizadas por 7 facultativos diferentes. Como puede verse en la Tabla 31, el facultativo de cuyas historias clínicas hemos conseguido extraer el mayor número de casos ha sido el *Facultativo1*, con un total de 185 casos. En el otro extremo situamos al *Facultativo7*, de cuyo trabajo solamente hemos logrado incluir 14 casos.

Los porcentajes de uso de estatinas genéricas y no genéricas varían mucho entre unos facultativos y otros. El porcentaje más bajo en la prescripción de estatinas genéricas corresponde al *Facultativo2* (9,8%) y el más alto al *Facultativo5* (88,0%). La representación gráfica de la prescripción de estos dos facultativos muestra una llamativa “imagen en espejo”, tal y como puede verse en el siguiente gráfico.

Todos los facultativos incluidos en nuestro estudio, excepto el *Facultativo5* y el *Facultativo7*, han utilizado más estatinas no genéricas que estatinas genéricas.

Tabla 31			
<i>Prescripción de estatinas según facultativos</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas no genéricas	Total
Facultativo 1	68 (36,8%)	117 (63,2%)	185
Facultativo 2	5 (9,8%)	46 (90,2%)	51
Facultativo 3	22 (40,0%)	33 (60,0%)	55
Facultativo 4	11 (44,0%)	14 (56,0%)	25
Facultativo 5	44 (88,0%)	6 (12,0%)	50
Facultativo 6	16 (40,0%)	24 (60,0%)	40
Facultativo 7	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 21. Distribución de la prescripción de estatinas según facultativos en valores absolutos

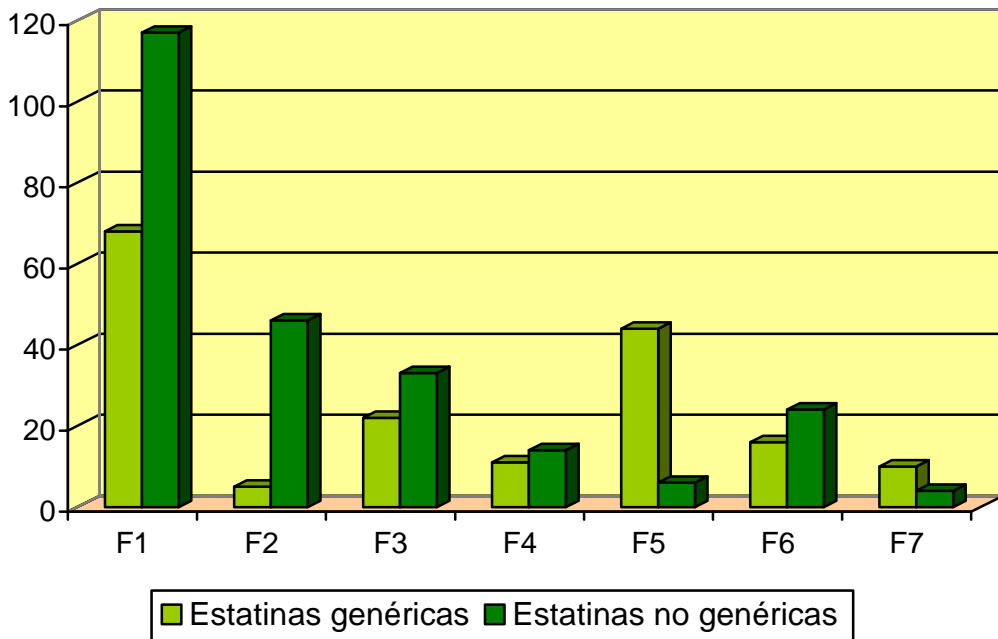
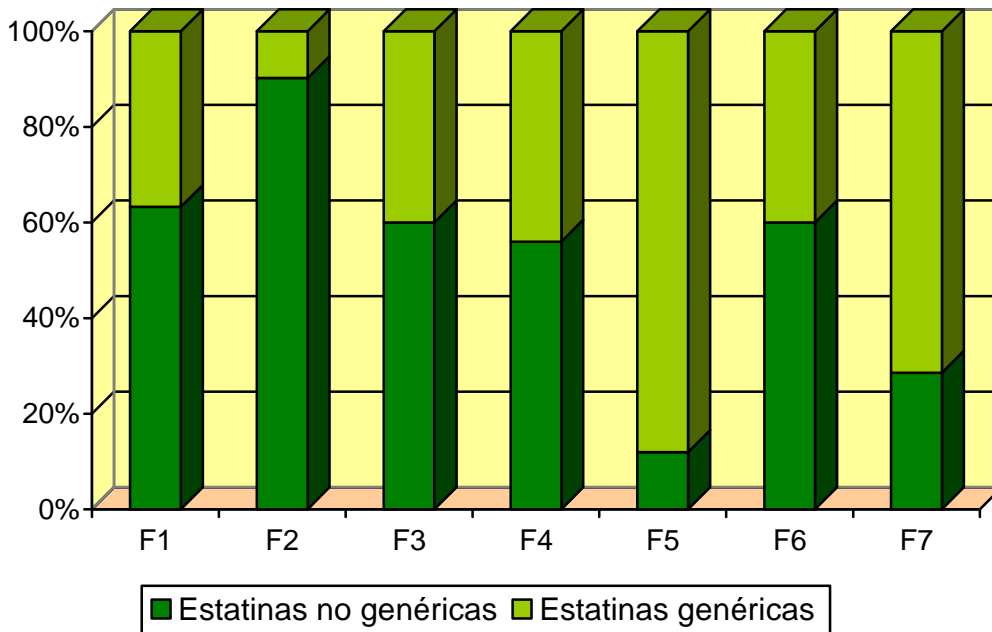


Figura 22. Distribución porcentual de la prescripción de estatinas genéricas o no genéricas según facultativos

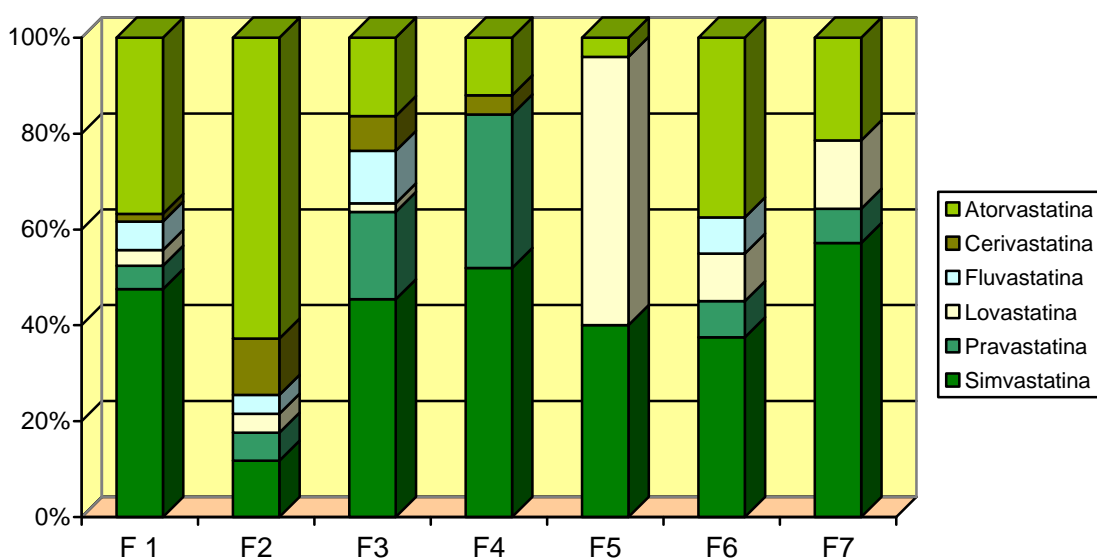


En general, los principios activos más utilizados por nuestros facultativos son la simvastatina y la atorvastatina, aunque los porcentajes varían mucho entre unos facultativos y otros. Tal y como puede verse en la Tabla 32, el 62,7% de las estatinas que prescribió el *Facultativo2* se corresponde con atorvastatina y el 11,8% con simvastatina, mientras que el *Facultativo3* prescribió un 16,4% de atorvastatina y un 45,5% de simvastatina. Destaca el porcentaje de prescripción de lovastatina del *Facultativo5*, que asciende al 56,0%, mientras que la proporción de simvastatina es del 40,0% y la de atorvastatina del 4,0%.

El principio activo más utilizado en los casos incluidos en nuestro estudio ha sido la simvastatina, con 175 casos, que suponen una proporción del 41,7%. Le sigue la atorvastatina, con 132 casos, que suponen una proporción del 31,4%. A mayor distancia y en orden decreciente: lovastatina, con 43 casos (10,2%), pravastatina con 34 casos (8,1%), fluvastatina con 22 casos (5,2%) y por último cerivastatina con 14 casos (3,3%).

Tabla 32							
<i>Prescripción de estatinas según facultativos y principios activos</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
Fac1	68 (36,8%)	3 (1,6%)	11 (5,9%)	6 (3,2%)	9 (4,9%)	88 (47,6%)	185
Fac2	32 (62,7%)	6 (11,8%)	2 (3,9%)	2 (3,9%)	3 (5,9%)	6 (11,8%)	51
Fac3	9 (16,4%)	4 (7,3%)	6 (10,9%)	1 (1,8%)	10(18,2%)	25 (45,5%)	55
Fac4	3 (12,0%)	1 (4,0%)	0	0	8 (32,0%)	13 (52,0%)	25
Fac5	2 (4,0%)	0	0	28(56,0%)	0	20 (40,0%)	50
Fac6	15 (37,5%)	0	3 (7,5%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)	15 (37,5%)	40
Fac7	3 (21,4%)	0	0	2 (14,3%)	1 (7,1%)	8 (57,1%)	14
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 23. Distribución porcentual de la prescripción de estatinas según facultativos y principios activos



3- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS ASOCIADA A FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

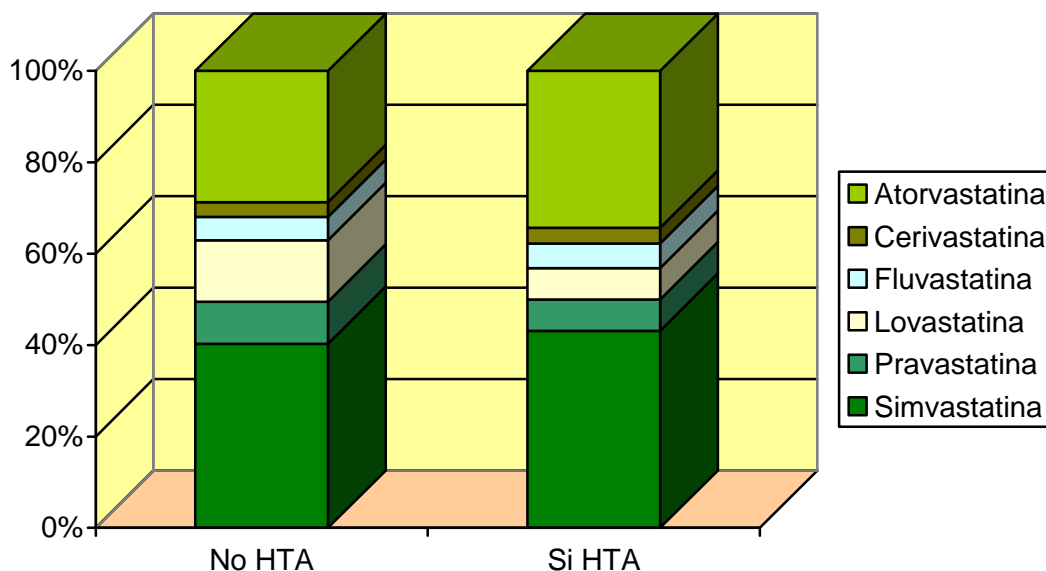
3.1- Hipertensión arterial

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 204 habían sido diagnosticados de hipertensión arterial. Tomaban atorvastatina 70 de ellos (34,3%), cerivastatina 7 de ellos (3,4%), fluvastatina 11 de ellos (5,4%), lovastatina 14 de ellos (6,9%), pravastatina 14 de ellos (6,9%), y simvastatina 88 de ellos (43,1%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al diagnóstico previo o simultáneo de hipertensión arterial.

Tabla 33							
<i>Prescripción según principio activo asociada a HTA</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	62 (28,7%)	7 (3,2%)	11 (5,1%)	29(13,4%)	20 (9,3%)	87 (40,3%)	216
Si	70 (34,3%)	7 (3,4%)	11 (5,4%)	14 (6,9%)	14 (6,9%)	88 (43,1%)	204
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 24. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a HTA



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 34. Había 70 (44,3%) casos que tomaban atorvastatina y 88 (55,7%) que tomaban simvastatina. Tampoco en este análisis se observaron diferencias estadísticamente significativas.

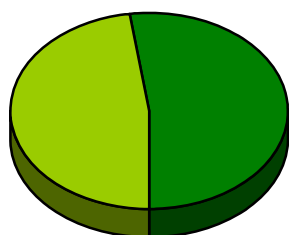
Tabla 34 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a HTA</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No HTA	62 (41,6%)	87 (58,4%)	149
Si HTA	70 (44,3%)	88 (55,7%)	158
Total	132(43,0%)	175(57,0%)	307

De los 204 casos diagnosticados de hipertensión arterial, 73 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 35,8%, mientras que 131 de ellos tomaban estatinas de marca, lo cual supone un porcentaje del 64,2%.

Estos datos muestran una mayor proporción en la prescripción de estatinas de marca en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial, resultando las diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p = 0,017$).

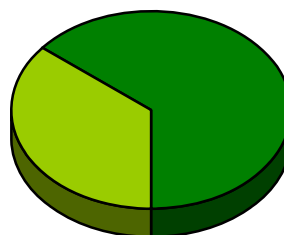
Tabla 35 <i>Prescripción de estatinas asociada a HTA</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No HTA	103 (47,7%)	113 (52,3%)	216
Si HTA	73 (35,8%)	131 (64,2%)	204
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 25. No HTA



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 26. Si HTA



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

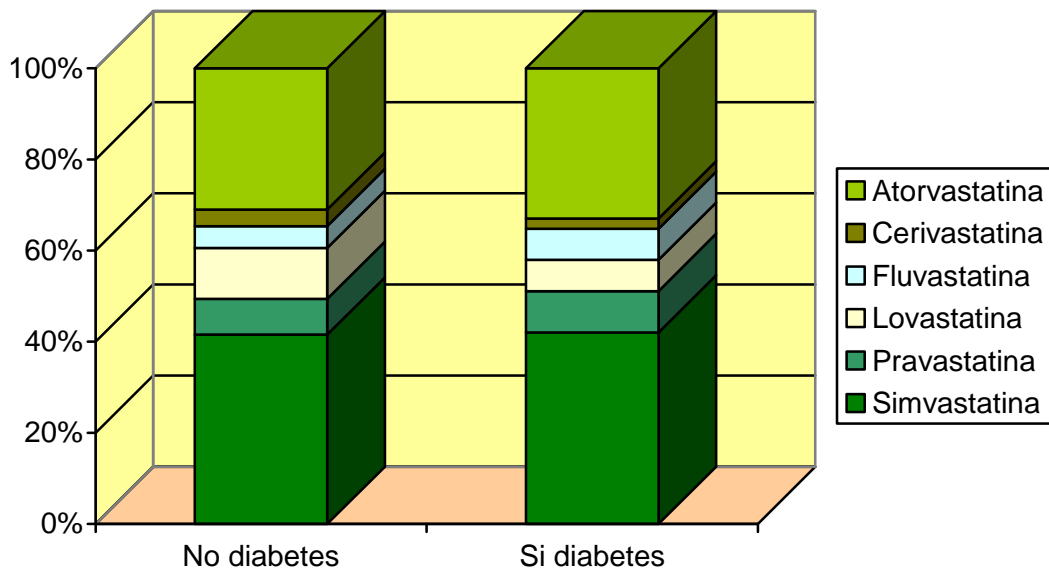
3.2- Diabetes Mellitus

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 88 habían sido diagnosticados de diabetes mellitus. Tomaban atorvastatina 29 de ellos (33,0%), cerivastatina 2 de ellos (2,3%), fluvastatina 6 de ellos (6,8%), lovastatina 6 de ellos (6,8%), pravastatina 8 de ellos (9,1%) y simvastatina 37 de ellos (42,0%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al diagnóstico previo o simultáneo de diabetes mellitus.

Tabla 36							
<i>Prescripción según principio activo asociada a diabetes mellitus</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	103(31,0%)	12 (3,6%)	16 (4,8%)	37(11,1%)	26 (7,8%)	138(41,6%)	332
Si	29 (33,0%)	2 (2,3%)	6 (6,8%)	6 (6,8%)	8 (9,1%)	37 (42,0%)	88
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 27. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a diabetes mellitus



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 37. Había 29 (43,9%) casos que tomaban atorvastatina y 37 (56,1%) que tomaban simvastatina. Tampoco en este análisis se observaron diferencias estadísticamente significativas.

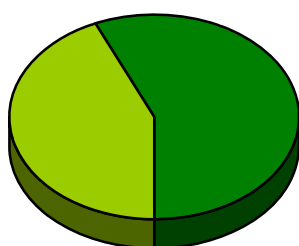
Tabla 37 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a diabetes mellitus</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No diabetes	103(42,7%)	138(57,3%)	241
Si diabetes	29 (43,9%)	37 (56,1%)	66
Total	132(43,0%)	175(57,0%)	307

De los 88 casos diagnosticados de diabetes mellitus, 32 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 36,4%, mientras que 56 de ellos tomaban estatinas de marca, lo cual supone un porcentaje del 63,3%.

Estos datos muestran una mayor proporción en la prescripción de estatinas de marca en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus, aunque las diferencias observadas no resultaron estadísticamente significativas.

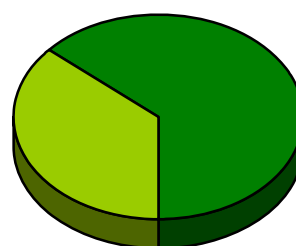
Tabla 38 <i>Prescripción de estatinas asociada a diabetes mellitus</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No diabetes	144 (43,4%)	188 (56,6%)	332
Si diabetes	32 (36,4%)	56 (63,6%)	88
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 28. No diabetes



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 29. Si diabetes



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

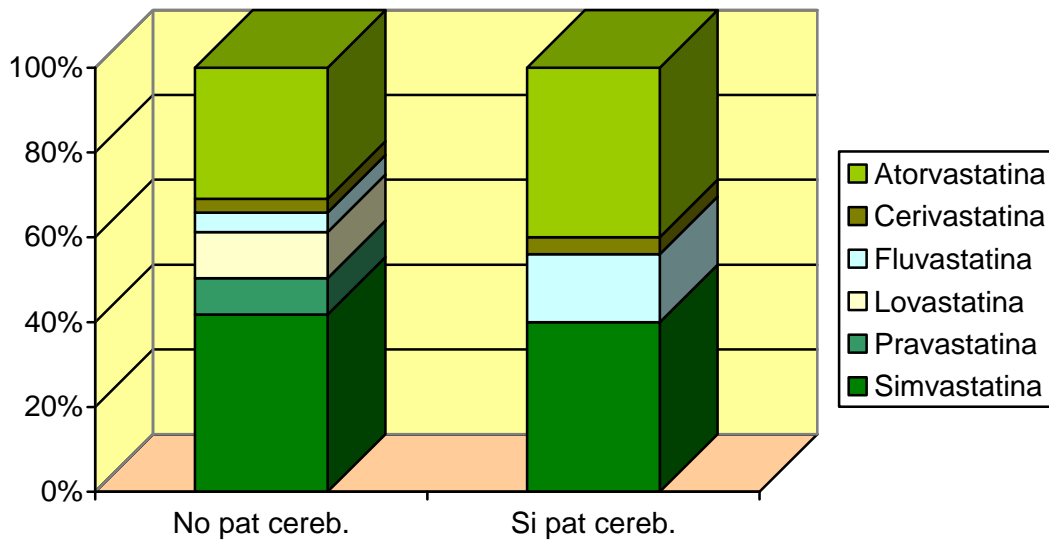
3.3- Patología cerebrovascular

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 25 habían sido diagnosticados de algún tipo de patología cerebrovascular. Tomaban atorvastatina 10 de ellos (40,0%), cerivastatina 1 de ellos (4,0%), fluvastatina 4 de ellos (16,0%), lovastatina y pravastatina ninguno de ellos, y simvastatina 10 de ellos (40,0%).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al diagnóstico previo o simultáneo de algún tipo de patología cerebrovascular.

Tabla 39 <i>Prescripción según principio activo asociada a patología cerebrovascular</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	122(30,9%)	13 (3,3%)	18(4,6%)	43(10,9%)	34 (8,6%)	165(41,8%)	395
Si	10 (40,0%)	1 (4,0%)	4 (16,0%)	0	0	10 (40,0%)	25
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22(5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 30. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a patología cerebrovascular



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes diagnosticados de alguna patología cerebrovascular (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 40. Había 10 (50,0%) casos que tomaban atorvastatina y 10 (50,0%) que tomaban simvastatina. Tampoco en este análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

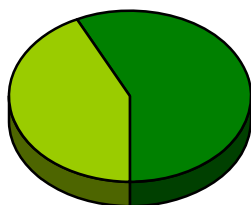
Tabla 40 <i>Prescripción según principios activos más utilizados y patología cerebrovascular</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No patol. cerebr.	122 (42,5%)	165 (57,5%)	287
Si patol. cerebr.	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20
Total	132 (43,0%)	175 (57,0%)	307

De los 25 casos diagnosticados de algún tipo de enfermedad cerebrovascular, 7 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 28,0%, mientras que 18 de ellos tomaban estatinas de marca, lo cual supone un porcentaje del 72,0%.

Estos datos muestran una mayor proporción en la prescripción de estatinas de marca en pacientes diagnosticados de patología cerebrovascular, aunque las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas.

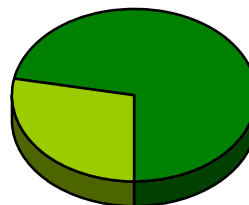
Tabla 41 <i>Prescripción de estatinas asociada a patología cerebrovascular</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No pat. cerebrovasc.	169 (42,8%)	226 (57,2%)	395
Si pat. cerebrovasc.	7 (28,0%)	18 (72,0%)	25
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 31. No patología cerebrovascular



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 32. Si patología cerebrovascular



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

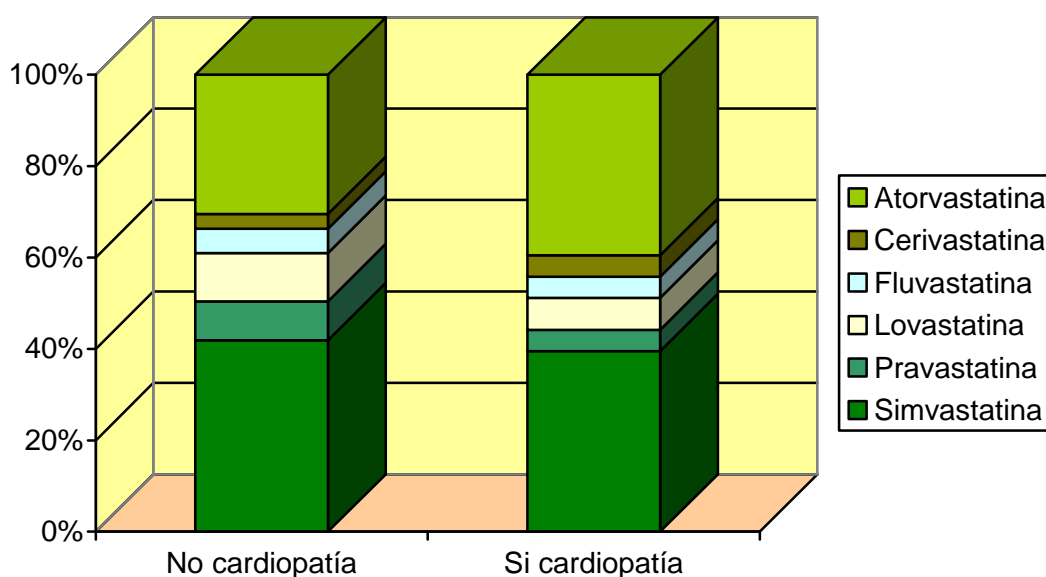
3.4- Cardiopatía

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 43 habían sido diagnosticados de algún tipo de cardiopatía. Tomaban atorvastatina 17 de ellos (39,5%), cerivastatina 2 de ellos (4,7%), fluvastatina 2 de ellos (4,7%), lovastatina 3 de ellos (7,0%), pravastatina 2 de ellos (4,7%), y simvastatina 17 de ellos (39,5%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al diagnóstico previo o simultáneo de algún tipo de cardiopatía.

Tabla 42							
<i>Prescripción según principio activo asociada a cardiopatía</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	115(30,5%)	12 (3,2%)	20 (5,3%)	40(10,6%)	32 (8,5%)	158(41,9%)	377
Si	17 (39,5%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)	3 (7,0%)	2 (4,7%)	17 (39,5%)	43
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 33. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a cardiopatía



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes diagnosticados de alguna cardiopatía (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 43. Había 17 (50,0%) casos que tomaban atorvastatina y 17 (50,0%) que tomaban simvastatina. En este análisis tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

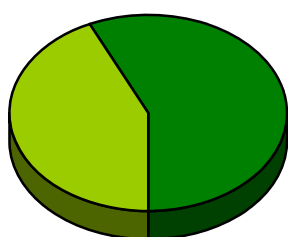
Tabla 43 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a cardiopatía</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No cardiopatía	115 (42,1%)	158 (57,9%)	273
Si cardiopatía	17 (50,0%)	17 (50,0%)	34
Total	132 (43,0%)	175 (57,0%)	307

De los 43 casos diagnosticados de algún tipo de cardiopatía, 14 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 32,6%, mientras que 29 de ellos tomaban estatinas de marca, lo cual supone un porcentaje del 67,4%.

Estas cifras ponen de manifiesto un mayor porcentaje en la prescripción de estatinas de marca en pacientes diagnosticados de algún tipo de cardiopatía, aunque las diferencias observadas no resultaron estadísticamente significativas.

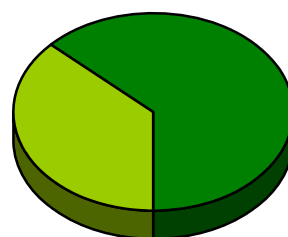
Tabla 44 <i>Prescripción de estatinas asociada a cardiopatía</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No cardiopatía	162 (43,0%)	215 (57,0%)	377
Si cardiopatía	14 (32,6%)	29 (67,4%)	43
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 34. No cardiopatía



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 35. Si cardiopatía



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

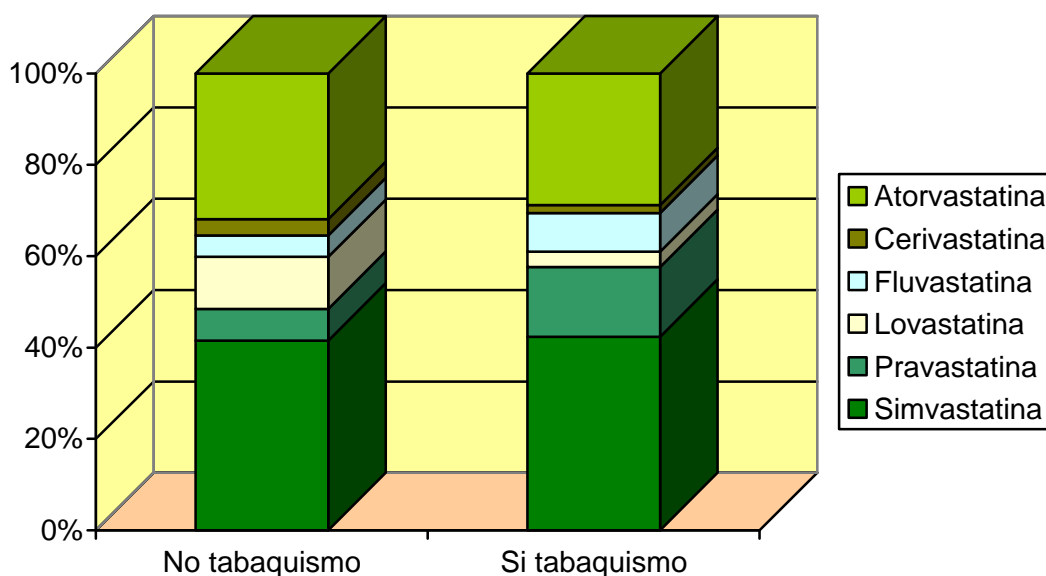
3.5- Tabaquismo

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 59 habían sido diagnosticados de tabaquismo. Tomaban atorvastatina 17 de ellos (28,8%), cerivastatina 1 de ellos (1,7%), fluvastatina 5 de ellos (8,5%), lovastatina 2 de ellos (3,4%), pravastatina 9 de ellos (15,3%) y simvastatina 25 de ellos (42,4%).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al diagnóstico previo o simultáneo de tabaquismo.

Tabla 45							
<i>Prescripción según principio activo asociada a tabaquismo</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	115(31,9%)	13 (3,6%)	17(4,7%)	41(11,4%)	25(6,9%)	150(41,6%)	361
Si	17 (28,8%)	1 (1,7%)	5 (8,5%)	2 (3,4%)	9 (15,3%)	25 (42,4%)	59
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22(5,2%)	43(10,2%)	34(8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 36. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a tabaquismo



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes diagnosticados de tabaquismo (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 46. Había 17 (40,5%) casos que tomaban atorvastatina y 25 (59,5%) que tomaban simvastatina. Tampoco en este análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

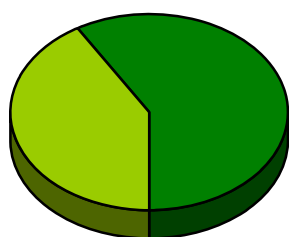
Tabla 46 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a tabaquismo</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No tabaquismo	115 (43,4%)	150 (56,6%)	265
Si tabaquismo	17 (40,5%)	25 (59,5%)	42
Total	132 (43,0%)	175 (57,0%)	307

De los 59 casos diagnosticados de tabaquismo, 27 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 45,8%, mientras que 32 de ellos tomaban estatinas de marca, lo cual supone un porcentaje del 54,2%.

Las diferencias observadas en la prescripción de estatinas genéricas o de marca asociadas al tabaquismo no resultaron estadísticamente significativas.

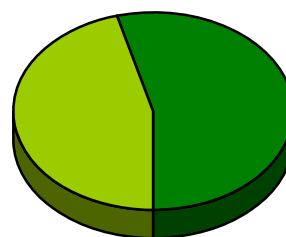
Tabla 47 <i>Prescripción de estatinas asociada a tabaquismo</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No tabaquismo	149 (41,3%)	212 (58,7%)	361
Si tabaquismo	27 (45,8%)	32 (54,2%)	59
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 37. No tabaquismo



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 38. Si tabaquismo



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

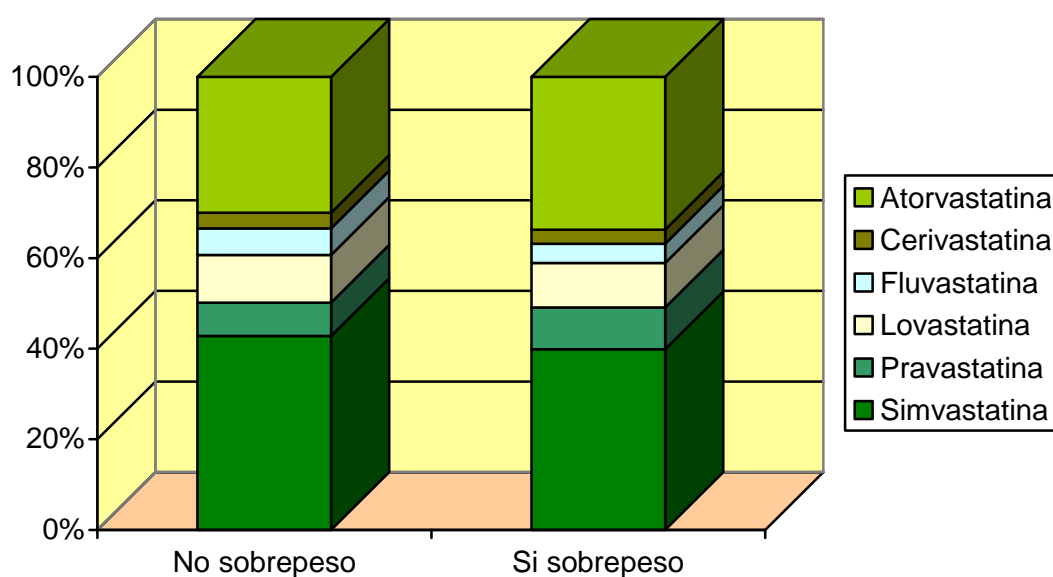
3.6- Sobrepeso

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 163 habían sido diagnosticados de sobrepeso u obesidad. Tomaban atorvastatina 55 de ellos (33,7%), cerivastatina 5 de ellos (3,1%), fluvastatina 7 de ellos (4,3%), lovastatina 16 de ellos (9,8%), pravastatina 15 de ellos (9,2%), y simvastatina 65 de ellos (39,9%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al diagnóstico previo o simultáneo de sobrepeso u obesidad.

Tabla 48							
<i>Prescripción según principio activo asociada a sobrepeso</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	77 (30,0%)	9 (3,5%)	15 (5,8%)	27(10,5%)	19 (7,4%)	110(42,8%)	257
Si	55 (33,7%)	5 (3,1%)	7 (4,3%)	16 (9,8%)	15 (9,2%)	65 (39,9%)	163
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 39. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a sobrepeso



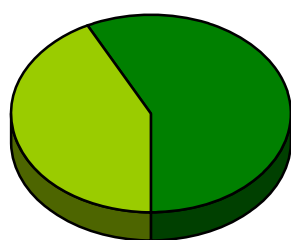
Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes diagnosticados de sobrepeso u obesidad (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 49. Había 55 (45,8%) casos que tomaban atorvastatina y 65 (54,2%) que tomaban simvastatina. En este análisis tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 49 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a sobrepeso</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No sobrepeso	77 (41,2%)	110 (58,8%)	187
Si sobrepeso	55 (45,8%)	65 (54,2%)	120
Total	132 (43,0%)	175 (57,0%)	307

De los 163 casos diagnosticados de sobrepeso u obesidad, 67 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 41,1%, mientras que 96 de ellos tomaban estatinas de marca, lo cual supone un porcentaje del 58,9%. Las diferencias observadas no resultaron estadísticamente significativas.

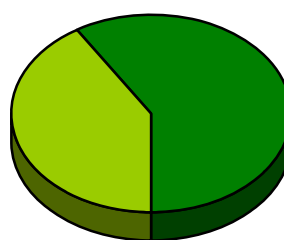
Tabla 50 <i>Prescripción de estatinas asociada a sobrepeso</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No sobrepeso	109 (42,4%)	148 (57,6%)	257
Si sobrepeso	67 (41,1%)	96 (58,9%)	163
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 40. No sobrepeso



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 41. Si sobrepeso



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

3.7- Varios factores de riesgo cardiovascular

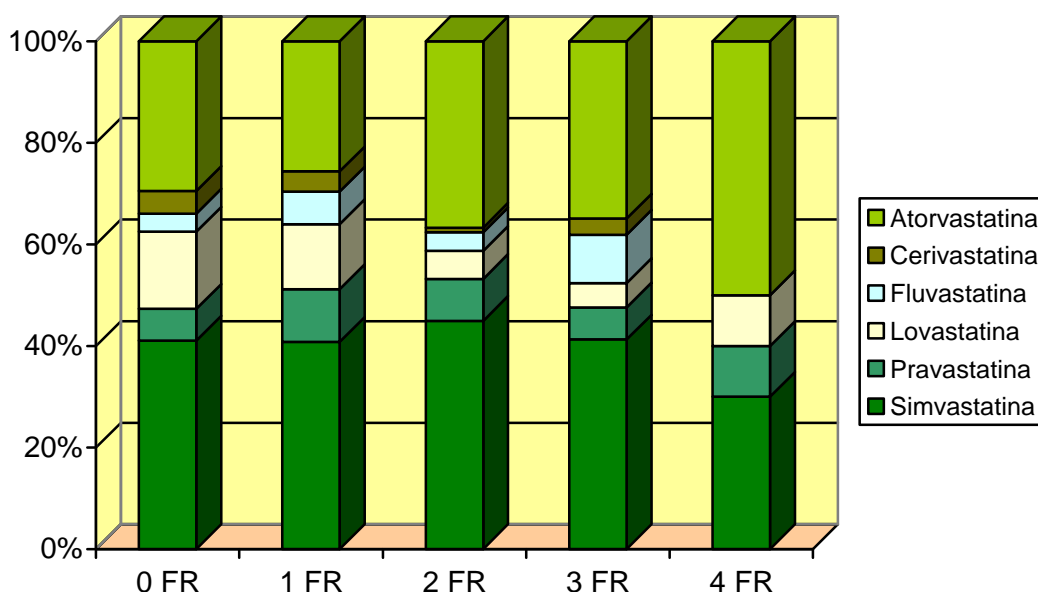
De los 420 casos seleccionados en nuestro estudio, en 111 no se había registrado en su historia clínica ningún otro factor de riesgo cardiovascular aparte de la dislipemia. En la historia clínica de los 309 restantes constaba uno o más factores de riesgo cardiovascular, además de la dislipemia. En 125 de ellos se añadía a la dislipemia 1 factor de riesgo cardiovascular, en 109 se añadían 2 factores de riesgo, en 63 se añadían 3 factores, en 10 se añadían 4 factores y en 1 caso se añadían 5 factores de riesgo cardiovascular. El porcentaje en la prescripción de estatinas en estos pacientes se distribuyó según principio activo tal y como muestra la Tabla 51.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo en relación al número de factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 51							
<i>Prescripción según principio activo y número de FR*</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
0 FR	33 (29,4%)	5 (4,4%)	4 (3,6%)	17(15,2%)	7 (6,2%)	46 (41,1%)	112
1 FR	32 (25,6%)	5 (4,0%)	8 (6,4%)	16(12,8%)	13(10,4%)	51 (40,8%)	125
2 FR	40 (36,7%)	1 (0,9%)	4 (3,7%)	6 (5,5%)	9 (8,3%)	49 (45,0%)	109
3 FR	22 (34,9%)	2 (3,2%)	6 (9,5%)	3 (4,8%)	4 (6,3%)	26 (41,3%)	63
4 FR	5 (50,0%)	0	0	1 (10,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	10
5 FR	0	1 (100%)	0	0	0	0	1
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34(8,1%)	175(41,7%)	420

*FR: Factor de riesgo cardiovascular

Figura 42. Distribución porcentual de la prescripción de estatinas según principio activo y número de FR



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en relación al número de factores de riesgo cardiovascular (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 52. Tampoco en este análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 52			
<i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a FR*</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
0 FR	33 (41,8%)	46 (58,2%)	79
1 FR	32 (38,6%)	51 (61,4%)	83
2 FR	40 (44,9%)	49 (55,1%)	89
3 FR	22 (45,8%)	26 (54,2%)	48
4 FR	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
Total	132(31,5%)	175(41,8%)	307

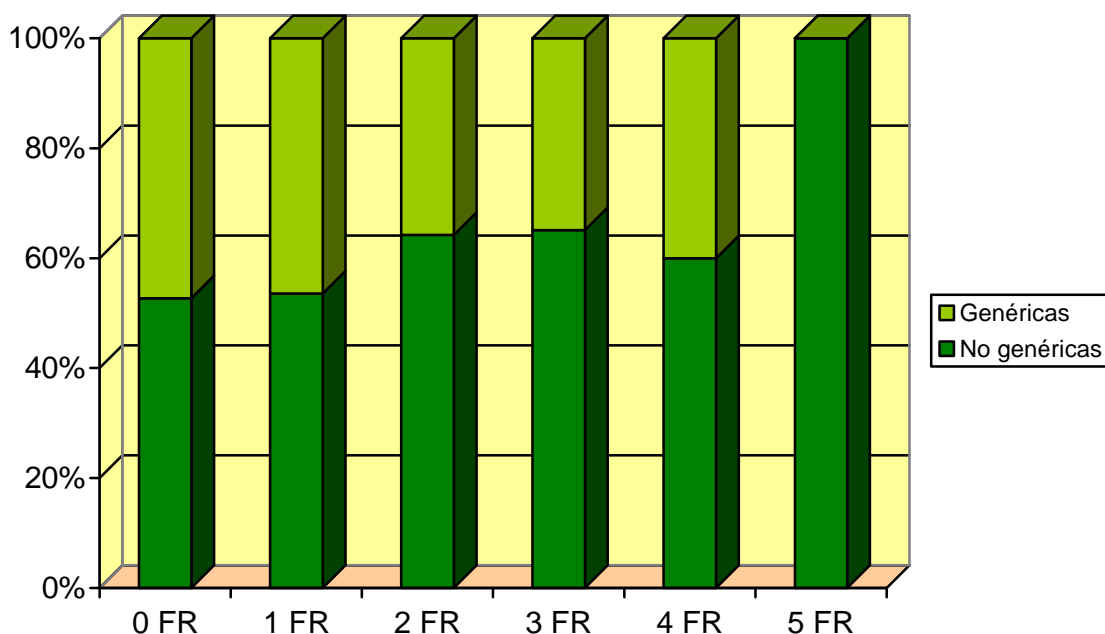
*FR: Factor de riesgo cardiovascular

La Tabla 53 muestra la distribución en la prescripción de estatinas, genéricas o de marca, en relación con el número de factores de riesgo cardiovascular. Se aprecia un aumento progresivo en el porcentaje de prescripción de estatinas de marca según aumenta el número de factores de riesgo cardiovascular. En general, cuanto mayor es el número de factores de riesgo cardiovascular mayor resulta la proporción en la prescripción de estatinas no genéricas y menor es la proporción en la prescripción de estatinas genéricas. No obstante, las diferencias observadas tampoco resultaron estadísticamente significativas ($p = 0,281$).

Tabla 53			
<i>Prescripción según estatinas genéricas o de marca y número de FR*</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas no genéricas	Total
0 FR	53 (47,4%)	59 (52,6%)	112
1 FR	58 (46,4%)	67 (53,6%)	125
2 FR	39 (35,8%)	70 (64,2%)	109
3 FR	22 (34,9%)	41 (65,1%)	63
4 FR	4 (40,0%)	6 (60,0)	10
5 FR	0	1 (100%)	1
Total	176	244	420

*FR: Factor de riesgo cardiovascular

Figura 43. Distribución porcentual de la prescripción de estatinas genéricas o no genéricas según el número de FR



4- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS SEGÚN NIVELES INICIALES DE LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La tabla siguiente recoge los valores plasmáticos medios iniciales de colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico, previos al inicio del tratamiento con estatinas, agrupados según el principio activo elegido. Se observa, entre otros, que los valores medios más elevados de colesterol se relacionan con la decisión de iniciar tratamiento con pravastatina, mientras que los valores medios más elevados de cLDL se relacionan con la decisión de iniciar tratamiento con fluvastatina.

El análisis de los datos que recoge la Tabla 54, que se presenta en la página siguiente, no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar la prescripción de estatinas según principio activo, en relación a los valores iniciales de lipoproteínas plasmáticas. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar únicamente atorvastatina y simvastatina, que son los dos principios activos prescritos con mayor frecuencia.

Tabla 54					
<i>Valores medios iniciales de lipoproteínas plasmáticas según el principio activo seleccionado</i>					
	Colesterol	HDL	LDL	TGC	Índice
Atorvastatina					
N	130	125	126	129	125
Media	276,96	54,97	187,06	155,74	5,40
Desv. típica	32,04	15,63	32,87	104,51	1,54
Mínimo	171	23	99	36	2,44
Máximo	375	105	298	808	11,30
Cerivastatina					
N	14	14	14	14	14
Media	268,79	56,71	186,57	104,21	5,10
Desv. típica	19,96	17,28	20,53	56,08	1,39
Mínimo	230	36	156	36	2,75
Máximo	297	99	226	256	7,17
Fluvastatina					
N	22	22	22	22	22
Media	275,77	57,59	191,05	125,91	5,06
Desv. típica	30,84	15,17	29,90	74,80	1,23
Mínimo	224	34	148	12	3,26
Máximo	339	94	269	343	6,97
Lovastatina					
N	41	41	41	41	41
Media	269,29	59,22	175,56	137,80	4,89
Desv. típica	24,03	16,62	26,65	79,19	1,41
Mínimo	220	32	116	37	2,83
Máximo	332	99	239	298	8,22
Pravastatina					
N	34	34	34	34	34
Media	284,68	62,44	189,65	154,41	5,38
Desv. típica	24,45	34,07	37,46	87,40	1,83
Mínimo	221	30	82	36	1,54
Máximo	330	187	251	371	8,81
Simvastatina					
N	168	164	163	168	164
Media	273,76	56,53	183,75	153,99	5,19
Desv. típica	30,03	15,25	33,31	138,46	1,67
Mínimo	207	15	57	34	2,09
Máximo	389	122	290	1587	17,80
Total					
N	409	400	400	408	400
Media	275,17	56,89	184,96	149,73	5,23
Desv. típica	29,57	17,92	32,44	114,29	1,59
Mínimo	171	15	57	12	1,54
Máximo	389	187	298	1587	17,80

La Tabla 55 presenta los valores plasmáticos medios iniciales de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos e índice aterogénico, anteriores al comienzo del tratamiento con estatinas, agrupados según sea genérica o no genérica la estatina seleccionada. Se observa que la elección de una estatina genérica se relaciona con valores medios inferiores a los que se relacionan con la elección de una estatina no genérica, en todos los parámetros estudiados. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas en la comparación de las cifras de colesterol total ($p = 0,001$) y de LDL ($p = 0,008$).

Tabla 55 <i>Valores medios iniciales de lipoproteínas plasmáticas según sea genérica o no genérica la estatina seleccionada</i>					
	Colesterol	HDL	LDL	TGC	Índice
Genérica					
N	169	168	167	169	168
Media	269,53	56,29	179,86	140,17	5,09
Desv. típica	29,42	15,13	32,03	80,25	1,33
Mínimo	207	29	57	34	2,09
Máximo	389	122	290	513	9,48
No genérica					
N	240	232	233	239	232
Media	279,15	57,32	188,61	156,49	5,34
Desv. típica	29,09	19,71	32,30	132,97	1,74
Mínimo	171	15	82	12	1,54
Máximo	375	187	298	1587	17,80
Total					
N	409	400	400	408	400
Media	275,17	56,89	184,96	149,73	5,23
Desv. típica	29,57	17,92	32,44	114,29	1,59
Mínimo	171	15	57	12	1,54
Máximo	389	187	298	1587	17,80

La Tabla 56, en la página siguiente, presenta los valores plasmáticos medios iniciales de colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico, anteriores al inicio del tratamiento con **simvastatina**, agrupados según sea la simvastatina elegida genérica o no genérica. También presenta los valores de la desviación típica, de la prueba t y de la significación estadística obtenida en el análisis. Se observa que la elección de simvastatina genérica se relaciona con valores medios de todos los parámetros estudiados menores a los que se relacionan con la elección de simvastatina no genérica. Sin embargo, el análisis estadístico de estas diferencias solamente alcanza valores significativos en la comparación de las cifras de colesterol total ($p = 0,012$).

Tabla 56					
<i>Valores de lipoproteínas anteriores al inicio de tratamiento con Simvastatina</i>					
	N	Media	Desviación típica	Prueba (t)	Significación (p)
Colesterol					
Genérica	130	270,63	31,09	-0,714	0,012
No genérica	38	284,45	23,38		
HDL					
Genérica	129	55,58	14,23	-1,536	0,126
No genérica	35	60,03	18,37		
LDL					
Genérica	128	181,75	33,62	-1,475	0,142
No genérica	35	191,09	31,52		
TGC					
Genérica	130	144,08	82,35	-1,726	0,086
No genérica	38	187,89	247,70		
Índice					
Genérica	129	5,14	1,31	-0,728	0,467
No genérica	35	5,37	2,60		

La Tabla 57 reproduce el mismo esquema que la tabla anterior, pero con **lovastatina**. Se observa que la elección de lovastatina genérica se relaciona con medias de todos los parámetros estudiados inferiores a los que se relacionan con la elección de lovastatina no genérica. El análisis estadístico de estas diferencias alcanza valores significativos en la comparación de las cifras de colesterol total ($p = 0,004$) y de cLDL ($p = 0,008$).

Tabla 57					
<i>Valores de lipoproteínas anteriores al inicio de tratamiento con Lovastatina</i>					
	N	Media	Desviación típica	Prueba (t)	Significación (p)
Colesterol					
Genérica	32	263,75	21,15	-3,063	0,004
No genérica	9	289,00	24,34		
HDL					
Genérica	32	57,88	16,78	-0,976	0,335
No genérica	9	64,00	16,02		
LDL					
Genérica	32	169,88	24,61	-2,786	0,008
No genérica	9	195,78	24,77		
TGC					
Genérica	32	133,78	76,29	-0,609	0,546
No genérica	9	152,11	92,24		
Índice					
Genérica	32	4,90	1,37	-0,081	0,936
No genérica	9	4,86	1,62		

La Tabla 58 recoge los valores plasmáticos medios de colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico, previos al comienzo del tratamiento con **pravastatina**, clasificados según sea la pravastatina genérica o no genérica. También presenta los valores de la desviación típica, de la prueba *t* y de la significación estadística obtenida en el análisis. La elección de pravastatina genérica se asocia a valores medios de colesterol total, cHDL, triglicéridos e índice aterogénico inferiores a los que se asocian a la elección de pravastatina no genérica. No obstante, ninguna de las diferencias observadas alcanza significación estadística.

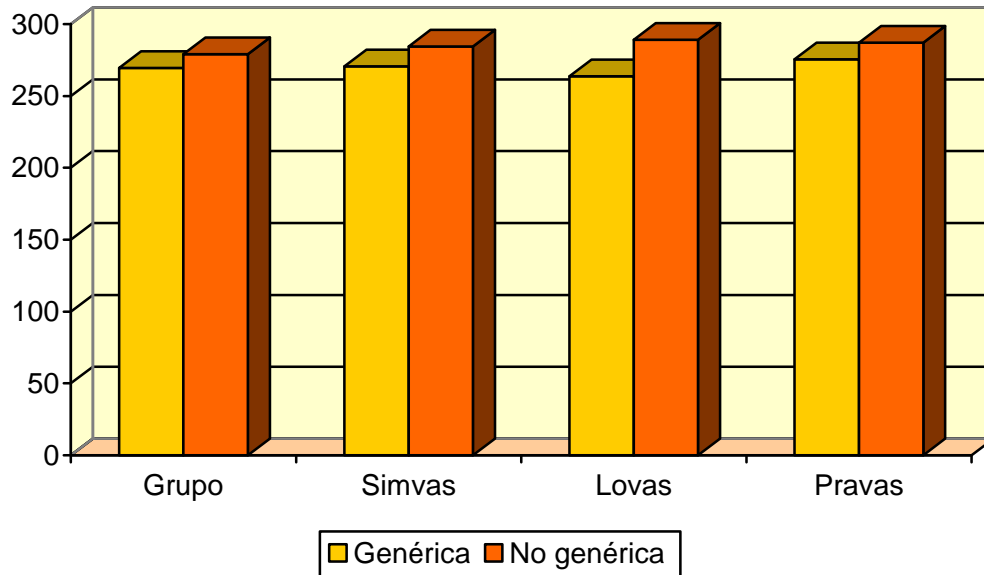
Tabla 58					
Valores de lipoproteínas anteriores al inicio de tratamiento con Pravastatina					
	N	Media	Desviación típica	Prueba (t)	Significación (p)
Colesterol					
Genérica	7	275,57	29,76	-1,110	0,275
No genérica	27	287,04	22,93		
HDL					
Genérica	7	62,00	23,16	-0,038	0,970
No genérica	27	62,56	36,73		
LDL					
Genérica	7	190,86	24,13	-0,094	0,925
No genérica	27	189,33	40,57		
TGC					
Genérica	7	96,86	41,01	-2,047	0,049
No genérica	27	169,33	90,47		
Índice					
Genérica	7	4,94	1,58	-0,715	0,480
No genérica	27	5,50	1,90		

A continuación presentamos varios gráficos confeccionados con los datos que acabamos de comentar y que hemos expuesto en las tablas anteriores (de la 55 a la 58). En estos gráficos puede apreciarse de manera muy visual las diferencias existentes en la selección de estatinas en dependencia de los valores iniciales de lipoproteínas plasmáticas. Se observa en general, tal y como de ha descrito, una clara tendencia a elegir estatinas de referencia cuando los valores iniciales de lipoproteínas son más elevados, utilizando estatinas genéricas preferentemente en pacientes que presentan dislipemias más moderadas.

Conviene destacar que estos gráficos se han confeccionado partiendo desde *cero* en el eje de valores, con el fin de evitar interpretaciones tendenciosas, no obstante, al hacerlo así pueden parecer minimizadas las diferencias existentes. A modo de ejemplo, en el gráfico siguiente que representa los niveles de colesterol, quizá habría sido más oportuno comenzar desde *200* en el eje de valores, que es el límite a partir del cual se considera que se encuentra en el límite alto de la normalidad. Pero al hacerlo así, las diferencias parecen magnificadas.

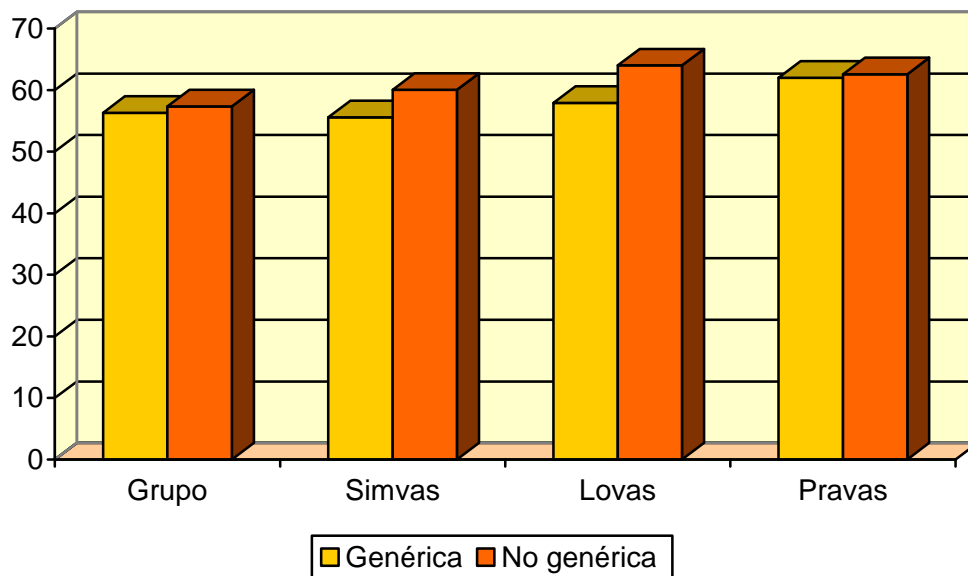
En los pacientes que presentan las hipercolesterolemias más elevadas se observa cierta tendencia a utilizar estatinas no genéricas en lugar de genéricas. Esta diferencia es más llamativa en el caso de la lovastatina, tal y como puede verse en el gráfico siguiente.

Figura 44. Colesterol total previo al inicio del tratamiento



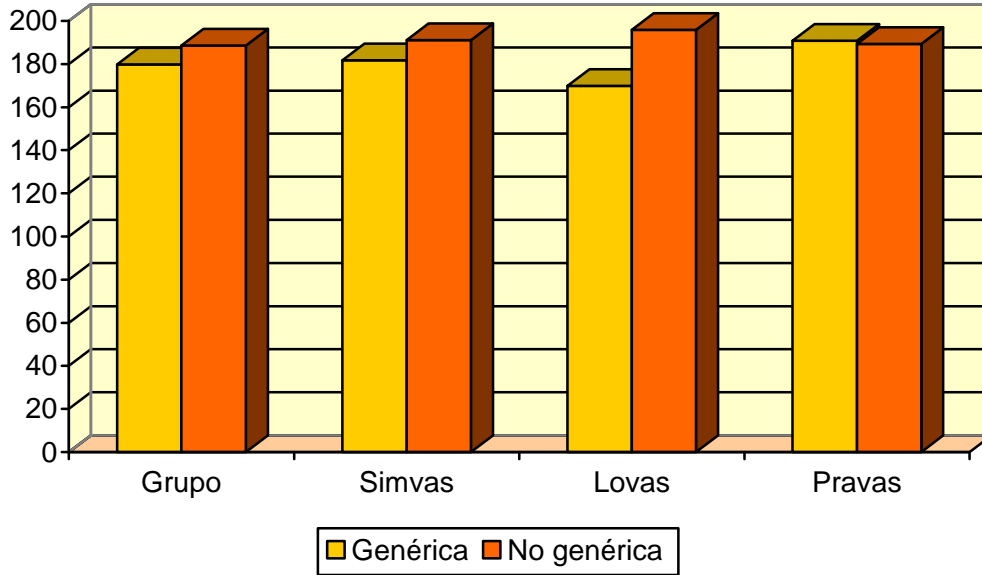
Sorprendentemente, en los pacientes que presentan más elevados los niveles plasmáticos de cHDL también se observa cierta tendencia a utilizar preferentemente estatinas no genéricas. Igualmente, esta diferencia es más llamativa en el caso de la lovastatina.

Figura 45. HDL previo al inicio del tratamiento



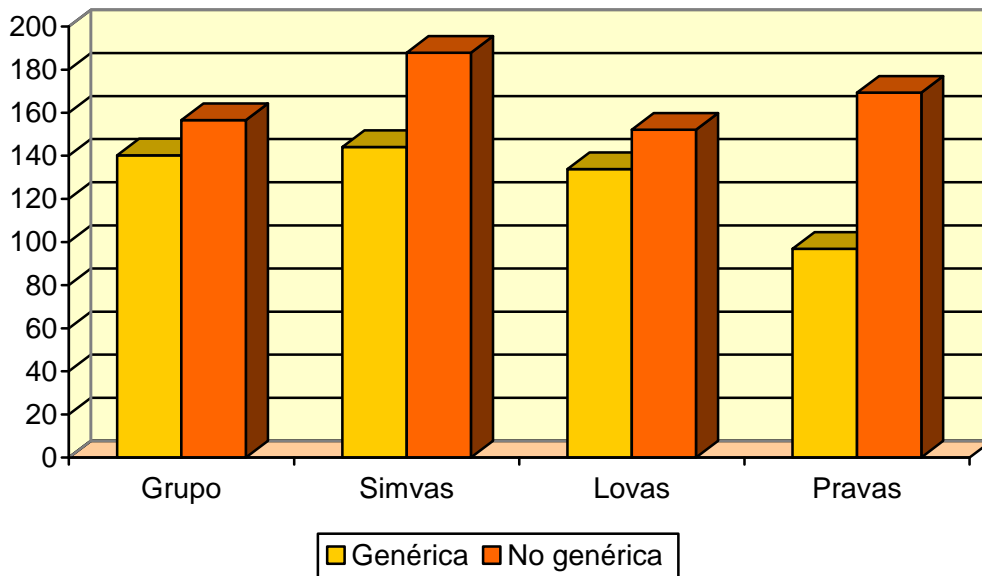
En los pacientes que presentan las cifras de cLDL más altas puede observarse cierta tendencia a utilizar estatinas no genéricas en lugar de genéricas. Esta diferencia es más llamativa con la lovastatina, como podemos ver en el gráfico siguiente.

Figura 46. LDL previo al inicio del tratamiento



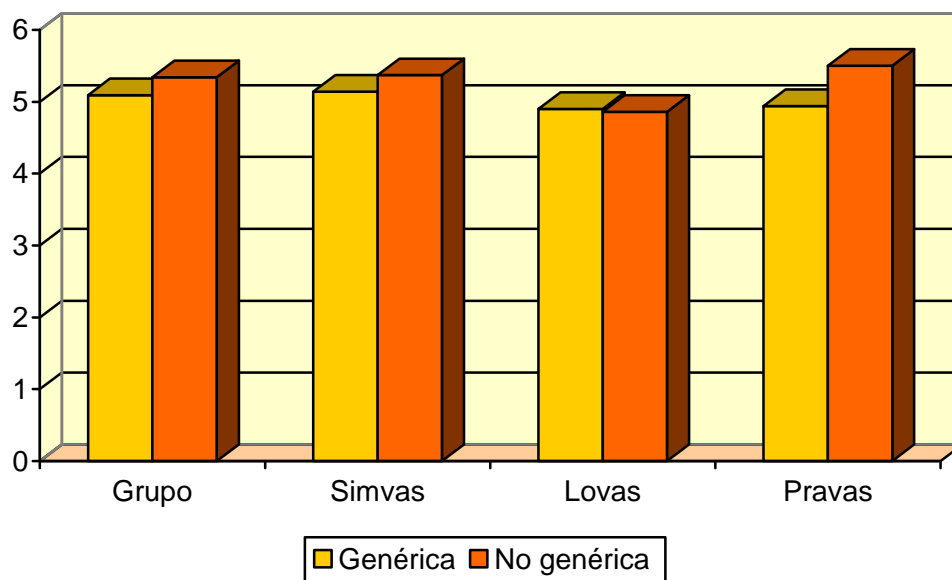
En los pacientes que muestran las hipertrigliceridemias más elevadas se observa una clara tendencia a pautar preferentemente estatinas no genéricas. Esta diferencia es más llamativa con simvastatina y con pravastatina, como puede verse en el gráfico siguiente.

Figura 47. TGC previo al inicio del tratamiento



Por último, en los pacientes en los que el índice aterogénico resulta más elevado se observa cierta tendencia a prescribir estatinas no genéricas con mayor frecuencia que genéricas. Esta diferencia resulta más llamativa en el caso de la pravastatina, tal y como puede verse en el gráfico siguiente.

Figura 48. Índice previo al inicio del tratamiento



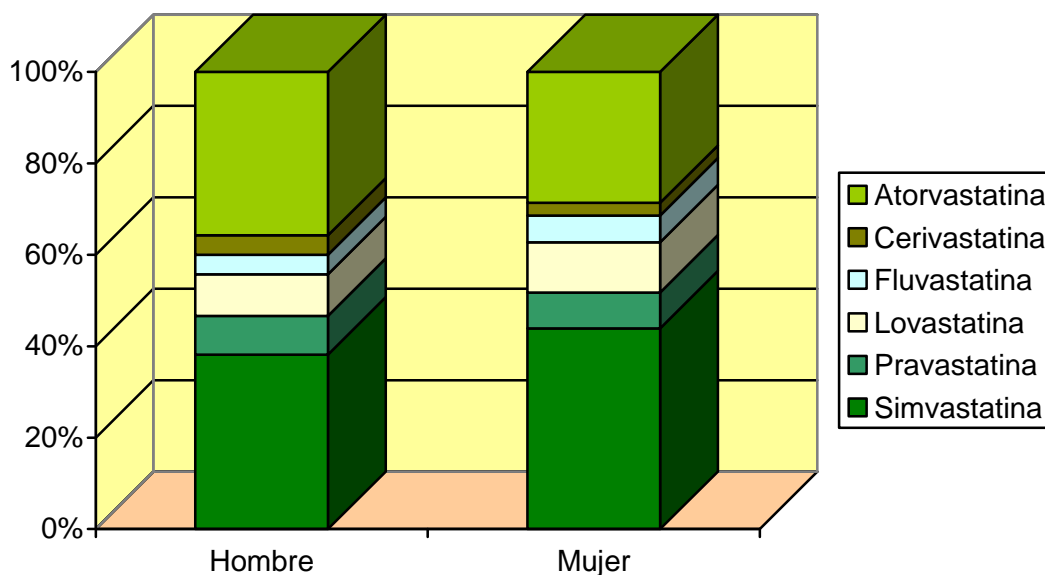
5- PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS ASOCIADA A OTRAS VARIABLES

5.1- Sexo del paciente

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio 165 casos corresponden a hombres y 256 a mujeres, lo cual supone unos porcentajes del 39,28% y del 60,95% respectivamente. La tabla siguiente muestra las diferencias en la prescripción de estatinas agrupadas según el sexo del paciente y el principio activo que reciben. En ninguna categoría se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Seleccionando para el análisis estadístico únicamente la atorvastatina y la simvastatina, que son las más utilizadas, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 59							
<i>Prescripción de estatinas según sexo y principios activos</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
Hombre	59 (35,8%)	7 (4,2%)	7 (4,2%)	15 (9,1%)	14 (8,5%)	63 (38,2%)	165
Mujer	73 (28,6%)	7 (2,7%)	15 (5,9%)	28(11,0%)	20 (7,8%)	112(43,9%)	255
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34 (8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 49. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada al sexo del paciente



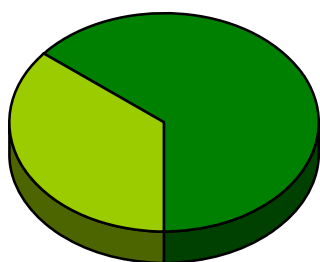
De los 165 hombres incluidos en nuestro estudio, 59 tomaban estatinas genéricas y 106 estatinas no genéricas, lo cual supone unos porcentajes del 35,8% y del 64,2% respectivamente.

De las 255 mujeres incluidas en nuestro estudio, 117 tomaban estatinas genéricas y 138 estatinas no genéricas, lo cual supone unos porcentajes del 45,9% y del 54,1% respectivamente.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,043$) en relación a una mayor prescripción de estatinas genéricas en las mujeres con respecto a la prescripción en hombres.

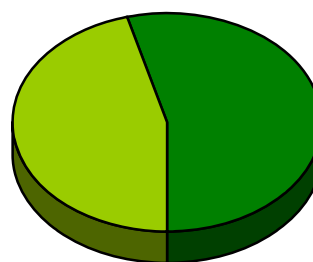
Tabla 60			
<i>Prescripción de estatinas según sexo y estatinas genéricas o de marca</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas no genéricas	Total
Hombres	59 (35,8%)	106 (64,2%)	165
Mujeres	117 (45,9%)	138 (54,1%)	255
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 50. Hombres



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 51. Mujeres



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

5.2- Edad del paciente

La edad media de los 420 pacientes incluidos en nuestro estudio es de 63.01 años, con una desviación típica de 12,026. Los 132 pacientes que iniciaron tratamiento con atorvastatina lo hicieron con la media de edad más baja: 61,83 años, con una desviación típica de 12,150. Los 22 pacientes que iniciaron tratamiento con fluvastatina lo hicieron con la media de edad más alta: 65,91 años, con una desviación típica de 12,417. Los 175 pacientes que iniciaron tratamiento con simvastatina, que son los más numerosos en nuestro estudio, lo hicieron con una media de edad de 63,87 años, con una desviación típica de 12,374.

En la prescripción de estatinas según la edad del paciente y el principio activo no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,467$).

Tabla 61 <i>Prescripción de estatinas según la edad del paciente y el principio activo</i>			
Principio activo	Edad media	N	Desviación típica
Atorvastatina	61,83	132	12,15
Cerivastatina	61,93	14	9,911
Fluvastatina	65,91	22	12,42
Lovastatina	62,58	43	10,60
Pravastatina	62,32	34	12,11
Simvastatina	63,87	175	12,37
Total	63,01	420	12,03

La edad media de los 178 pacientes que iniciaron tratamiento con estatinas genéricas fue de 62,71 años, con una desviación típica de 12,289.

La edad media de los 244 pacientes que iniciaron tratamiento con estatinas no genéricas fue de 63,23 años, con una desviación típica de 11, 853.

En la prescripción de estatinas según la edad del paciente y la estatina genérica o de marca, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor de H de Kruskal-Wallis = 0,579).

Tabla 62 <i>Prescripción de estatinas, genéricas o de marca, según la edad del paciente</i>			
	Media	N	Desviación típica
Estatinas genéricas	62,71	176	12,289
Estatinas no genéricas	63,23	244	11,853
Total	63,01	420	12,026

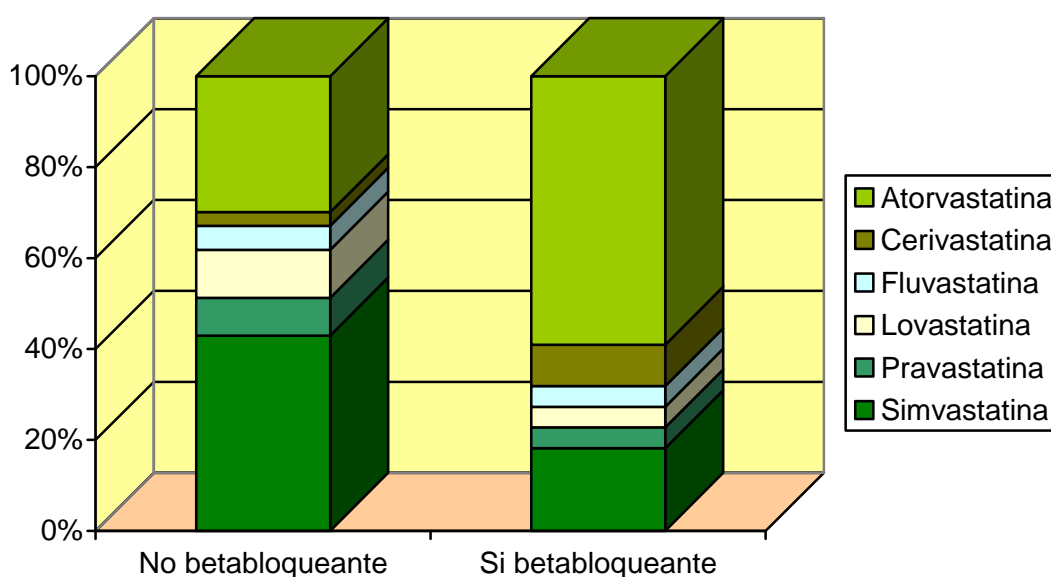
5.3- Prescripción de estatinas asociada al tratamiento con betabloqueantes

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 22 seguían tratamiento crónico con algún fármaco betabloqueante. Tomaban atorvastatina 13 de ellos (59,1%), cerivastatina 2 de ellos (9,1%), fluvastatina 1 de ellos (4,5%), lovastatina 1 de ellos (4,5%), pravastatina 1 de ellos (4,5%), y simvastatina 4 de ellos (18,2%).

El análisis de estos datos mostró diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al tratamiento farmacológico con betabloqueantes, destacando el uso de atorvastatina ($p = 0,033$).

Tabla 63							
<i>Prescripción según principio activo asociada al tratamiento con betabloqueantes</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	119(29,9%)	12 (3,0%)	21 (5,3%)	42(10,6%)	33(8,3%)	171(43,0%)	398
Si	13 (59,1%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	4 (18,2%)	22
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34(8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 52. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a betabloqueantes



Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes que siguen tratamiento con betabloqueantes (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 64. Había 13 (76,5%) casos que tomaban atorvastatina y 4 (23,5%) que tomaban simvastatina. El análisis de estos datos también mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,004$).

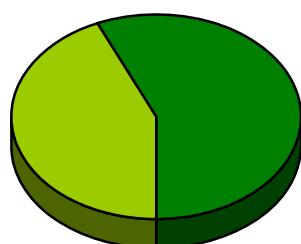
Tabla 64 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a betabloqueantes</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No betabloqueantes	119 (41,0%)	171 (59,0%)	290
Si betabloqueantes	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17
Total	132 (43,0%)	175 (57,0%)	307

De los 22 casos que seguían tratamiento con betabloqueantes, 4 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 18,2%, mientras que 18 de ellos tomaban estatinas no genéricas, lo cual supone un porcentaje del 81,8%.

Estos datos muestran una mayor proporción en la prescripción de estatinas no genéricas en pacientes que siguen tratamiento farmacológico con betabloqueantes, resultando las diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p = 0,021$).

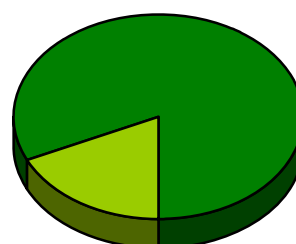
Tabla 65 <i>Prescripción de estatinas asociada al tratamiento con betabloqueantes</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No betabloqueantes	172 (43,2%)	226 (56,8%)	398
Si betabloqueantes	4 (18,2%)	18 (81,8%)	22
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 53. No betabloqueante



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 54. Si betabloqueante



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

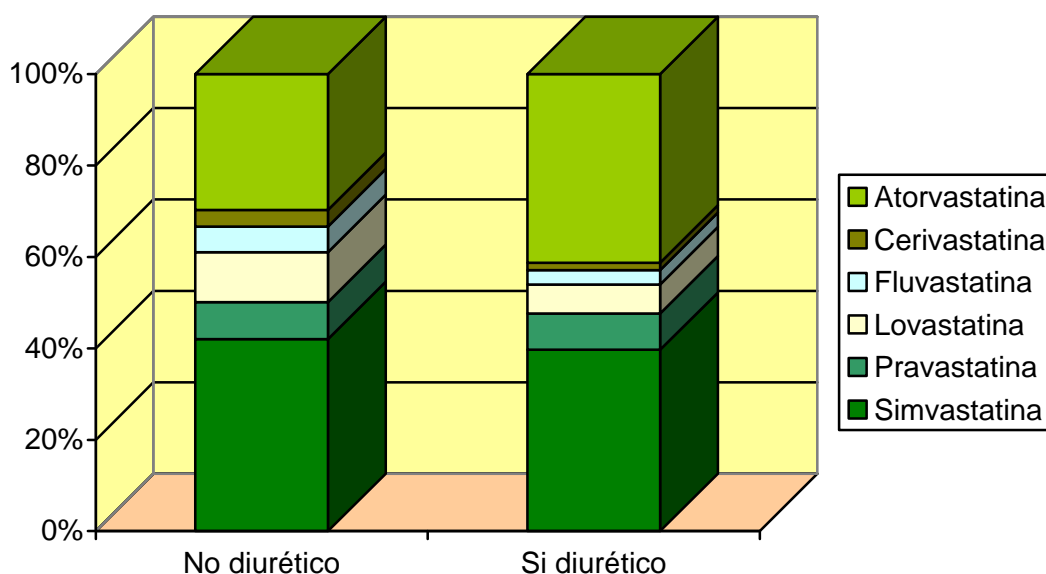
5.4- Prescripción de estatinas asociada al tratamiento con diuréticos

De los 420 casos incluidos en nuestro estudio, 63 seguían tratamiento crónico con algún fármaco diurético. Tomaban atorvastatina 26 de ellos (41,3%), cerivastatina 1 de ellos (1,6%), fluvastatina 2 de ellos (3,2%), lovastatina 4 de ellos (6,3%), pravastatina 5 de ellos (7,9%) y simvastatina 25 de ellos (39,7%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de estatinas según principio activo asociada al tratamiento farmacológico con diuréticos.

Tabla 66							
<i>Prescripción según principio activo asociada al tratamiento con diuréticos</i>							
	Atorvastatina	Cerivastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
No	106(29,7%)	13 (3,6%)	20 (5,6%)	39(10,9%)	29(8,1%)	150(42,0%)	357
Si	26 (41,3%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)	4 (6,3%)	5 (7,9%)	25 (39,7%)	63
Total	132(31,4%)	14 (3,3%)	22 (5,2%)	43(10,2%)	34(8,1%)	175(41,7%)	420

Figura 55. Distribución porcentual de la prescripción según principio activo asociada a diuréticos



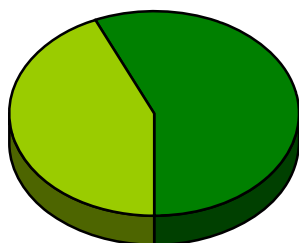
Seleccionando para el análisis únicamente los dos principios activos más prescritos en pacientes que siguen tratamiento con diuréticos (atorvastatina y simvastatina) se realizó la Tabla 67, que se muestra en la página siguiente. Había 26 (51,0%) casos que tomaban atorvastatina y 25 (49,0%) que tomaban simvastatina. En este análisis tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 67 <i>Prescripción según principios activos más utilizados asociada a diuréticos</i>			
	Atorvastatina	Simvastatina	Total
No diurético	106 (41,4%)	150 (58,6%)	256
Si diurético	26 (51,0%)	25 (49,0%)	51
Total	132 (43,0%)	175 (57,0%)	307

De los 63 casos que seguían tratamiento diurético, 21 tomaban estatinas genéricas, lo cual representa un porcentaje del 33,3%, mientras que 42 de ellos tomaban estatinas no genéricas, lo cual supone un porcentaje del 66,7%. Estos datos muestran una mayor proporción en la prescripción de estatinas no genéricas en pacientes que siguen tratamiento farmacológico con diuréticos, aunque las diferencias encontradas no resultaron estadísticamente significativas.

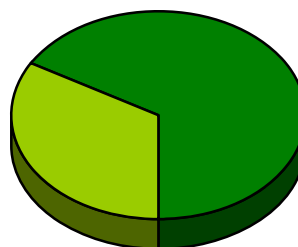
Tabla 68 <i>Prescripción de estatinas asociada al tratamiento con diuréticos</i>			
	Estatinas genéricas	Estatinas de marca	Total
No diurético	155 (43,4%)	202 (56,6%)	357
Si diurético	21 (33,3%)	42 (66,7%)	63
Total	176 (41,9%)	244 (58,1%)	420

Figura 56. No diurético



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

Figura 57. Si diurético



■ Estatinas genéricas ■ Estatinas de marca

5.5- Prescripción de estatinas asociada al tratamiento con otros fármacos

Además de diuréticos y betabloqueantes, se recogieron también datos relativos al tratamiento crónico con otros medicamentos que pueden alterar el perfil lipídico, como hormonas tiroideas, antigotosos, corticoides y anticonceptivos. Solo 4 pacientes tomaban hormonas tiroideas, 9 tomaban antigotosos, 4 corticoides y 1 anticonceptivos. Los resultados obtenidos en el análisis estadístico de estos datos son poco fiables debido al bajo número de casos incluidos, motivo por el cual no se presentan en este trabajo.

6- SÍNTOMAS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

De los 420 pacientes estudiados, 23 presentaron síntomas que fueron recogidos en su historia clínica como reacciones adversas en relación con el tratamiento con estatinas, y 397 no presentaron ningún síntoma que fuera recogido en su historia clínica. Esto supone unos porcentajes del 5,5% de pacientes con síntomas frente al 94,5% sin ellos.

De los 176 pacientes que consumían estatinas genéricas, 7 presentaron síntomas y 169 no, lo cual supone unos porcentajes del 4,0% con síntomas frente al 96,0% sin ellos. De los 244 pacientes que consumían estatinas no genéricas, 16 tuvieron síntomas y 228 no, lo cual supone unos porcentajes del 6,6% con síntomas frente al 93,4% sin ellos.

La diferencia entre el número de síntomas asociados al consumo de estatinas genéricas frente al número de síntomas asociados al consumo de estatinas no genéricas, no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,284$).

Tabla 69			
<i>Síntomas registrados agrupados</i>			
	Sin síntomas	Con síntomas	Total
Genéricas	169 (96,0%)	7 (4,0%)	176 (100%)
No genéricas	228 (93,4%)	16 (6,6%)	244 (100%)
Total	397 (94,5%)	23 (5,5%)	420 (100%)

De los 7 pacientes con síntomas relacionados con el consumo de estatinas genéricas, 5 (2,8%) presentaron *alteraciones musculares* y 2 (1,1%) presentaron *astenia*. De los 16 pacientes que presentaron sintomatología relacionada con el consumo de estatinas no genéricas, 9 (3,7%) presentaron *alteraciones musculares*, 1 (0,4%) *alteraciones gastrointestinales o digestivas*, 5 (2,0%) *astenia* y 1 (0,4%) *impotencia*.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las categorías.

Tabla 70						
<i>Síntomas registrados según categorías</i>						
	Sin síntomas	Alteraciones musculares	Alteraciones digestivas	Astenia	Impotencia	Total
Genéricas	169 (96,0%)	5 (2,8%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	176
No Genéricas	228 (93,4%)	9 (3,7%)	1 (0,4%)	5 (2,0%)	1 (0,4%)	244
Total	397 (94,5%)	14 (3,3%)	1 (0,2%)	7 (1,7%)	1 (0,2%)	420

7- DIFERENCIAS DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS ENTRE LA ANALÍTICA 0 Y LA ANALÍTICA 1

7.1- Diferencias entre ambas analíticas considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas

La tabla 71 recoge la media y la desviación típica de las cifras obtenidas en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros estudiados (colesterol total, cHDL, cLDL, etc...) en todos los casos seleccionados para nuestro estudio, así como el valor de la prueba utilizada en la comparación de ambas (*t* para datos apareados en distribuciones paramétricas y *Wilcoxon* en no paramétricas), junto con el grado de significación estadística y la variación porcentual entre los valores de ambas muestras.

Se observa un previsible descenso de las medias de colesterol total, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico, que alcanza significación estadística en todas estas categorías. La mayor variación corresponde al cLDL, que disminuye una media del 28,21%. Le siguen el colesterol total, con una reducción del 23,53% por término medio, los triglicéridos con un 23,35% y el índice aterogénico con un 23,03%. También se observa disminución del cHDL, que baja una media del 0,72%, sin alcanzar significación estadística. Se observan ascensos en las medias de transaminasas, FA, GGT y CPK, que no alcanzan significación estadística al ser analizados, excepto la GGT ($p = 0,038$).

Tabla 71																																																																																												
Grupo general de pacientes tratados con estatinas (analíticas 0 y 1)																																																																																												
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba	Significación (p)																																																																																						
Colesterol 0	409	275,17	29,57	-23,53	t = 36,612	0,000																																																																																						
Colesterol 1		210,42	36,54				HDL 0	400	56,89	17,92	-0,72	Z = -0,045	0,964	HDL 1	56,48	15,17	LDL 0	393	185,41	32,24	-28,21	t = 29,564	0,000	LDL 1	133,10	31,24	TGC 0	408	149,73	114,29	-23,35	Z = -11,559	0,000	TGC 1	114,76	84,74	Índice 0	290	5,21	1,44	-23,03	Z = -12,005	0,000	Índice 1	4,01	1,12	AST 0	327	22,75	9,78	+8,83	Z = -0,827	0,408	AST 1	24,76	8,74	ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074	ALT 1	45,37	18,71	FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974
HDL 0	400	56,89	17,92	-0,72	Z = -0,045	0,964																																																																																						
HDL 1		56,48	15,17				LDL 0	393	185,41	32,24	-28,21	t = 29,564	0,000	LDL 1	133,10	31,24	TGC 0	408	149,73	114,29	-23,35	Z = -11,559	0,000	TGC 1	114,76	84,74	Índice 0	290	5,21	1,44	-23,03	Z = -12,005	0,000	Índice 1	4,01	1,12	AST 0	327	22,75	9,78	+8,83	Z = -0,827	0,408	AST 1	24,76	8,74	ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074	ALT 1	45,37	18,71	FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03						
LDL 0	393	185,41	32,24	-28,21	t = 29,564	0,000																																																																																						
LDL 1		133,10	31,24				TGC 0	408	149,73	114,29	-23,35	Z = -11,559	0,000	TGC 1	114,76	84,74	Índice 0	290	5,21	1,44	-23,03	Z = -12,005	0,000	Índice 1	4,01	1,12	AST 0	327	22,75	9,78	+8,83	Z = -0,827	0,408	AST 1	24,76	8,74	ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074	ALT 1	45,37	18,71	FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																
TGC 0	408	149,73	114,29	-23,35	Z = -11,559	0,000																																																																																						
TGC 1		114,76	84,74				Índice 0	290	5,21	1,44	-23,03	Z = -12,005	0,000	Índice 1	4,01	1,12	AST 0	327	22,75	9,78	+8,83	Z = -0,827	0,408	AST 1	24,76	8,74	ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074	ALT 1	45,37	18,71	FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																										
Índice 0	290	5,21	1,44	-23,03	Z = -12,005	0,000																																																																																						
Índice 1		4,01	1,12				AST 0	327	22,75	9,78	+8,83	Z = -0,827	0,408	AST 1	24,76	8,74	ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074	ALT 1	45,37	18,71	FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																																				
AST 0	327	22,75	9,78	+8,83	Z = -0,827	0,408																																																																																						
AST 1		24,76	8,74				ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074	ALT 1	45,37	18,71	FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																																														
ALT 0	162	42,84	17,08	+5,91	Z = -1,787	0,074																																																																																						
ALT 1		45,37	18,71				FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168	FA 1	94,65	30,49	GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																																																								
FA 0	124	87,36	30,80	+8,34	t = 1,386	0,168																																																																																						
FA 1		94,65	30,49				GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038	GGT 1	44,71	34,09	CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																																																																		
GGT 0	160	38,86	30,29	+15,05	Z = -2,071	0,038																																																																																						
GGT 1		44,71	34,09				CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330	CPK 1	150,76	85,03																																																																												
CPK 0	27	134,54	75,23	+12,05	Z = -0,974	0,330																																																																																						
CPK 1		150,76	85,03																																																																																									

7.2- Diferencias entre ambas analíticas en el grupo tratado con atorvastatina

La Tabla 72 recoge la media y la desviación típica de las cifras obtenidas en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros estudiados en los pacientes que iniciaron tratamiento con **atorvastatina**, así como el valor de la prueba utilizada en la comparación de ambas, junto con el grado de significación estadística obtenido, y la variación porcentual observada entre los valores de ambas muestras.

Estos resultados muestran descensos estadísticamente significativos en los valores medios de colesterol total, cLDL, TGC e índice aterogénico. Se observan ascensos en las cifras medias de transaminasas, FA, GGT y CPK , aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística en su correspondiente análisis.

Los valores medios de HDL y fosfatasa alcalina no muestran modificaciones.

Tabla 72						
Grupo de pacientes tratado con atorvastatina (analíticas 0 y 1)						
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba	Significación (p)
Colesterol 0	130	276,96	32,05	-26,21	t = 22,82	0,000
Colesterol 1		204,37	37,35			
HDL 0	123	54,98	15,72	-0,05	t = 0,024	0,981
HDL 1		54,95	14,06			
LDL 0	124	187,49	32,91	-31,54	t = 18,98	0,000
LDL 1		128,35	32,84			
TGC 0	129	155,74	104,51	-26,75	Z = -7,064	0,000
TGC 1		114,08	58,21			
Índice 0	123	5,42	1,55	-27,50	t = 12,788	0,000
Índice 1		3,93	1,08			
AST 0	93	24,26	9,56	+5,34	Z = -0,604	0,546
AST 1		25,63	13,96			
ALT 0	42	45,20	13,99	+7,49	Z = -1,488	0,137
ALT 1		48,86	25,07			
FA 0	29	93,00	31,22	+0,11	t = -0,012	0,991
FA 1		93,10	36,92			
GGT 0	41	51,93	38,50	+14,95	Z = -1,530	0,126
GGT 1		61,06	44,12			
CPK 0	6	98,33	41,44	+5,45	t = 0,351	0,740
CPK 1		104,00	46,57			

7.3- Diferencias entre ambas analíticas en el grupo tratado con cerivastatina

La Tabla 73 recoge la media y la desviación típica de las cifras obtenidas en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros estudiados en los pacientes que iniciaron tratamiento con **cerivastatina**. También recoge el valor de la *t de Student* para datos apareados, prueba utilizada en la comparación de ambas muestras en todas las categorías, que seguían una distribución paramétrica, junto con el grado de significación estadística obtenido. También recoge la variación porcentual que tiene lugar entre los valores de ambas muestras.

Se obtuvieron datos de 14 pacientes que habían seguido tratamiento con **cerivastatina**, lo cual supone un tamaño muestral bajo. Además, la AST solo pudo registrarse en 7 pacientes. ALT, FA y GGT solo pudieron medirse en 3 pacientes, y la CPK en ninguno.

Estos resultados indican ascensos de los valores medios de cHDL, transaminasas, FA y GGT, aunque las diferencias encontradas no resultan estadísticamente significativas. Los demás parámetros estudiados indican descensos de sus valores medios, aunque solo el colesterol total, el cLDL y el índice aterogénico muestran descensos estadísticamente significativos.

Tabla 73																																																																																												
Grupo de pacientes tratado con cerivastatina (analíticas 0 y 1)																																																																																												
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba (t)	Significación (p)																																																																																						
Colesterol 0	14	268,79	19,96	-15,81	5,908	0,000																																																																																						
Colesterol 1		226,29	23,93				HDL 0	14	56,71	17,28	+5,68	-1,081	0,299	HDL 1	59,93	11,26	LDL 0	14	186,57	20,53	-20,63	5,849	0,005	LDL 1	148,07	22,24	TGC 0	14	104,21	56,08	-1,92	0,158	0,877	TGC 1	102,21	26,12	Índice 0	14	5,10	1,40	-24,70	3,341	0,000	Índice 1	3,84	0,56	AST 0	7	23,86	6,67	+16,48	1,278	0,248	AST 1	28,57	11,66	ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852	ALT 1	43,33	27,75	FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0				
HDL 0	14	56,71	17,28	+5,68	-1,081	0,299																																																																																						
HDL 1		59,93	11,26				LDL 0	14	186,57	20,53	-20,63	5,849	0,005	LDL 1	148,07	22,24	TGC 0	14	104,21	56,08	-1,92	0,158	0,877	TGC 1	102,21	26,12	Índice 0	14	5,10	1,40	-24,70	3,341	0,000	Índice 1	3,84	0,56	AST 0	7	23,86	6,67	+16,48	1,278	0,248	AST 1	28,57	11,66	ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852	ALT 1	43,33	27,75	FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1								
LDL 0	14	186,57	20,53	-20,63	5,849	0,005																																																																																						
LDL 1		148,07	22,24				TGC 0	14	104,21	56,08	-1,92	0,158	0,877	TGC 1	102,21	26,12	Índice 0	14	5,10	1,40	-24,70	3,341	0,000	Índice 1	3,84	0,56	AST 0	7	23,86	6,67	+16,48	1,278	0,248	AST 1	28,57	11,66	ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852	ALT 1	43,33	27,75	FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1																		
TGC 0	14	104,21	56,08	-1,92	0,158	0,877																																																																																						
TGC 1		102,21	26,12				Índice 0	14	5,10	1,40	-24,70	3,341	0,000	Índice 1	3,84	0,56	AST 0	7	23,86	6,67	+16,48	1,278	0,248	AST 1	28,57	11,66	ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852	ALT 1	43,33	27,75	FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1																												
Índice 0	14	5,10	1,40	-24,70	3,341	0,000																																																																																						
Índice 1		3,84	0,56				AST 0	7	23,86	6,67	+16,48	1,278	0,248	AST 1	28,57	11,66	ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852	ALT 1	43,33	27,75	FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1																																						
AST 0	7	23,86	6,67	+16,48	1,278	0,248																																																																																						
AST 1		28,57	11,66				ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852	ALT 1	43,33	27,75	FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1																																																
ALT 0	3	41,67	38,79	+3,98	-0,211	0,852																																																																																						
ALT 1		43,33	27,75				FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319	FA 1	107,67	54,89	GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1																																																										
FA 0	3	79,00	17,44	+26,63	1,316	0,319																																																																																						
FA 1		107,67	54,89				GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126	GGT 1	43,33	34,95	CPK 0	0						CPK 1																																																																				
GGT 0	3	34,00	30,64	+21,53	2,545	0,126																																																																																						
GGT 1		43,33	34,95				CPK 0	0						CPK 1																																																																														
CPK 0	0																																																																																											
CPK 1																																																																																												

7.4- Diferencias entre ambas analíticas en el grupo tratado con fluvastatina

La Tabla 74 recoge la media y la desviación típica de las cifras obtenidas en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros estudiados en los pacientes que iniciaron tratamiento con **fluvastatina**, y la variación porcentual resultante entre los valores de ambas muestras. También recoge el valor de la prueba *t de Student* para datos apareados, utilizada en la comparación de ambas muestras en todas las categorías, ya que todas seguían una distribución paramétrica. La última columna muestra el grado de significación estadística alcanzado.

Se obtuvieron datos de 22 pacientes que iniciaron tratamiento con **fluvastatina**, observándose descensos estadísticamente significativos en las cifras medias de colesterol total, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico. En estos pacientes se observa un aumento en los valores medios de cHDL, aunque no resulta estadísticamente significativo al ser analizado.

Se observa un ascenso estadísticamente significativo en la media de AST obtenida de una muestra de 16 pacientes. El resto de parámetros registrados proceden de muestras muy pequeñas y no presentan variaciones estadísticamente significativas.

Tabla 74																																																																																												
Grupo de pacientes tratado con fluvastatina (analíticas 0 y 1)																																																																																												
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba (t)	Significación (p)																																																																																						
Colesterol 0	22	275,77	30,84	-23,44	8,921	0,000																																																																																						
Colesterol 1		211,23	32,59				HDL 0	22	57,59	15,17	+4,18	-1,113	0,278	HDL 1	60,00	15,08	LDL 0	22	191,05	29,89	-31,81	8,463	0,000	LDL 1	130,27	25,31	TGC 0	22	125,91	74,80	-12,77	2,078	0,050	TGC 1	109,91	58,68	Índice 0	22	5,06	1,23	-27,67	6,580	0,000	Índice 1	3,66	0,79	AST 0	16	20,56	5,51	+10,36	-3,330	0,005	AST 1	22,69	5,71	ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000	ALT 1	39,40	5,68	FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077
HDL 0	22	57,59	15,17	+4,18	-1,113	0,278																																																																																						
HDL 1		60,00	15,08				LDL 0	22	191,05	29,89	-31,81	8,463	0,000	LDL 1	130,27	25,31	TGC 0	22	125,91	74,80	-12,77	2,078	0,050	TGC 1	109,91	58,68	Índice 0	22	5,06	1,23	-27,67	6,580	0,000	Índice 1	3,66	0,79	AST 0	16	20,56	5,51	+10,36	-3,330	0,005	AST 1	22,69	5,71	ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000	ALT 1	39,40	5,68	FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58						
LDL 0	22	191,05	29,89	-31,81	8,463	0,000																																																																																						
LDL 1		130,27	25,31				TGC 0	22	125,91	74,80	-12,77	2,078	0,050	TGC 1	109,91	58,68	Índice 0	22	5,06	1,23	-27,67	6,580	0,000	Índice 1	3,66	0,79	AST 0	16	20,56	5,51	+10,36	-3,330	0,005	AST 1	22,69	5,71	ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000	ALT 1	39,40	5,68	FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																
TGC 0	22	125,91	74,80	-12,77	2,078	0,050																																																																																						
TGC 1		109,91	58,68				Índice 0	22	5,06	1,23	-27,67	6,580	0,000	Índice 1	3,66	0,79	AST 0	16	20,56	5,51	+10,36	-3,330	0,005	AST 1	22,69	5,71	ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000	ALT 1	39,40	5,68	FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																										
Índice 0	22	5,06	1,23	-27,67	6,580	0,000																																																																																						
Índice 1		3,66	0,79				AST 0	16	20,56	5,51	+10,36	-3,330	0,005	AST 1	22,69	5,71	ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000	ALT 1	39,40	5,68	FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																																				
AST 0	16	20,56	5,51	+10,36	-3,330	0,005																																																																																						
AST 1		22,69	5,71				ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000	ALT 1	39,40	5,68	FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																																														
ALT 0	5	39,40	8,82	0	0,000	1,000																																																																																						
ALT 1		39,40	5,68				FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655	FA 1	101,20	24,85	GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																																																								
FA 0	5	97,00	24,41	+4,15	0,482	0,655																																																																																						
FA 1		101,20	24,85				GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874	GGT 1	32,33	14,35	CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																																																																		
GGT 0	6	31,67	11,64	+2,04	0,167	0,874																																																																																						
GGT 1		32,33	14,35				CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129	CPK 1	284,25	147,58																																																																												
CPK 0	4	235,00	113,44	+20,96	-2,077	0,129																																																																																						
CPK 1		284,25	147,58																																																																																									

7.5- Diferencias entre ambas analíticas en el grupo tratado con lovastatina

La Tabla 75 recoge la media y la desviación típica de las cifras obtenidas en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros estudiados en los pacientes que iniciaron tratamiento con **lovastatina**, la variación porcentual entre los valores de ambas muestras y el valor de la prueba utilizada en la comparación de ambas, junto con el grado de significación estadística obtenido.

Se observan descensos estadísticamente significativos en los valores medios de colesterol total, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico. También se observa un moderado descenso de los niveles de cHDL, aunque no alcanza significación estadística.

Se observan ascensos en los valores medios de transaminasas, FA y GGT, aunque solamente en la AST y en la FA alcanzan significación estadística. La CPK solo se midió en un paciente, y presentó el aumento que muestra la tabla.

Tabla 75																																																																																												
Grupo de pacientes tratado con lovastatina (analíticas 0 y 1)																																																																																												
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba	Significación (p)																																																																																						
Colesterol 0	41	269,29	24,03	-21,38	t = 12,853	0,000																																																																																						
Colesterol 1		211,71	37,48				HDL 0	41	59,22	16,62	-3,09	t = 1,259	0,215	HDL 1	57,39	15,13	LDL 0	41	175,56	26,65	-22,06	t = 8,877	0,000	LDL 1	136,83	27,91	TGC 0	41	137,80	79,19	-28,36	Z = -4,024	0,000	TGC 1	98,72	56,68	Índice 0	41	4,89	1,41	-20,24	t = 6,906	0,000	Índice 1	3,90	1,15	AST 0	38	20,68	5,23	+7,88	t = 2,088	0,044	AST 1	22,45	5,65	ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061	ALT 1	44,56	14,02	FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05	
HDL 0	41	59,22	16,62	-3,09	t = 1,259	0,215																																																																																						
HDL 1		57,39	15,13				LDL 0	41	175,56	26,65	-22,06	t = 8,877	0,000	LDL 1	136,83	27,91	TGC 0	41	137,80	79,19	-28,36	Z = -4,024	0,000	TGC 1	98,72	56,68	Índice 0	41	4,89	1,41	-20,24	t = 6,906	0,000	Índice 1	3,90	1,15	AST 0	38	20,68	5,23	+7,88	t = 2,088	0,044	AST 1	22,45	5,65	ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061	ALT 1	44,56	14,02	FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00							
LDL 0	41	175,56	26,65	-22,06	t = 8,877	0,000																																																																																						
LDL 1		136,83	27,91				TGC 0	41	137,80	79,19	-28,36	Z = -4,024	0,000	TGC 1	98,72	56,68	Índice 0	41	4,89	1,41	-20,24	t = 6,906	0,000	Índice 1	3,90	1,15	AST 0	38	20,68	5,23	+7,88	t = 2,088	0,044	AST 1	22,45	5,65	ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061	ALT 1	44,56	14,02	FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																	
TGC 0	41	137,80	79,19	-28,36	Z = -4,024	0,000																																																																																						
TGC 1		98,72	56,68				Índice 0	41	4,89	1,41	-20,24	t = 6,906	0,000	Índice 1	3,90	1,15	AST 0	38	20,68	5,23	+7,88	t = 2,088	0,044	AST 1	22,45	5,65	ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061	ALT 1	44,56	14,02	FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																											
Índice 0	41	4,89	1,41	-20,24	t = 6,906	0,000																																																																																						
Índice 1		3,90	1,15				AST 0	38	20,68	5,23	+7,88	t = 2,088	0,044	AST 1	22,45	5,65	ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061	ALT 1	44,56	14,02	FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																																					
AST 0	38	20,68	5,23	+7,88	t = 2,088	0,044																																																																																						
AST 1		22,45	5,65				ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061	ALT 1	44,56	14,02	FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																																															
ALT 0	25	41,00	12,27	+7,99	t = 1,965	0,061																																																																																						
ALT 1		44,56	14,02				FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034	FA 1	92,87	30,07	GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																																																									
FA 0	23	85,65	28,90	+7,77	t = 2,263	0,034																																																																																						
FA 1		92,87	30,07				GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061	GGT 1	36,25	17,43	CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																																																																			
GGT 0	24	33,42	17,51	+7,81	t = 1,390	0,061																																																																																						
GGT 1		36,25	17,43				CPK 0	1	141,00		+12,05			CPK 1	158,00																																																																													
CPK 0	1	141,00		+12,05																																																																																								
CPK 1		158,00																																																																																										

7.6- Diferencias entre ambas analíticas en el grupo tratado con pravastatina

La Tabla 76 presenta la media y la desviación típica de los valores obtenidos en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros estudiados en los 34 pacientes que iniciaron tratamiento con **pravastatina**. También incluye el resultado de la prueba *t de Student* para datos apareados, utilizada en la comparación de ambas muestras en todas las categorías, y la variación porcentual calculada entre los valores de ambas muestras. La última columna presenta el grado de significación estadística alcanzado.

Los resultados obtenidos muestran descensos estadísticamente significativos en los valores medios de colesterol total, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico. Los niveles medios de cHDL muestran un moderado descenso, el cual no alcanza significación estadística al ser analizado.

El tamaño de las muestras de transaminasas, FA, GGT y CPK es menor, tal y como muestra la tabla, y las variaciones encontradas en los valores medios de estos parámetros son escasas y tampoco resultan estadísticamente significativas.

Tabla 76																																																																																												
<i>Grupo de pacientes tratado con pravastatina (analíticas 0 y 1)</i>																																																																																												
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba (t)	Significación (p)																																																																																						
Colesterol 0	34	284,68	24,45	-21,03	12,050	0,000																																																																																						
Colesterol 1		224,82	34,06				HDL 0	34	62,44	34,07	-3,86	0,599	0,553	HDL 1	60,03	23,27	LDL 0	34	189,65	37,46	-26,08	8,973	0,000	LDL 1	140,18	29,72	TGC 0	34	154,41	87,40	-20,32	2,999	0,005	TGC 1	123,03	63,46	Índice 0	34	5,38	1,83	-23,23	5,309	0,000	Índice 1	4,13	1,28	AST 0	26	24,96	8,25	+4,01	-0,852	0,402	AST 1	25,96	8,98	ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260	ALT 1	49,50	16,28	FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494
HDL 0	34	62,44	34,07	-3,86	0,599	0,553																																																																																						
HDL 1		60,03	23,27				LDL 0	34	189,65	37,46	-26,08	8,973	0,000	LDL 1	140,18	29,72	TGC 0	34	154,41	87,40	-20,32	2,999	0,005	TGC 1	123,03	63,46	Índice 0	34	5,38	1,83	-23,23	5,309	0,000	Índice 1	4,13	1,28	AST 0	26	24,96	8,25	+4,01	-0,852	0,402	AST 1	25,96	8,98	ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260	ALT 1	49,50	16,28	FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24						
LDL 0	34	189,65	37,46	-26,08	8,973	0,000																																																																																						
LDL 1		140,18	29,72				TGC 0	34	154,41	87,40	-20,32	2,999	0,005	TGC 1	123,03	63,46	Índice 0	34	5,38	1,83	-23,23	5,309	0,000	Índice 1	4,13	1,28	AST 0	26	24,96	8,25	+4,01	-0,852	0,402	AST 1	25,96	8,98	ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260	ALT 1	49,50	16,28	FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																
TGC 0	34	154,41	87,40	-20,32	2,999	0,005																																																																																						
TGC 1		123,03	63,46				Índice 0	34	5,38	1,83	-23,23	5,309	0,000	Índice 1	4,13	1,28	AST 0	26	24,96	8,25	+4,01	-0,852	0,402	AST 1	25,96	8,98	ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260	ALT 1	49,50	16,28	FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																										
Índice 0	34	5,38	1,83	-23,23	5,309	0,000																																																																																						
Índice 1		4,13	1,28				AST 0	26	24,96	8,25	+4,01	-0,852	0,402	AST 1	25,96	8,98	ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260	ALT 1	49,50	16,28	FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																																				
AST 0	26	24,96	8,25	+4,01	-0,852	0,402																																																																																						
AST 1		25,96	8,98				ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260	ALT 1	49,50	16,28	FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																																														
ALT 0	12	44,58	10,11	+9,94	1,187	0,260																																																																																						
ALT 1		49,50	16,28				FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000	FA 1	86,58	23,33	GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																																																								
FA 0	12	86,58	24,71	0	0,000	1,000																																																																																						
FA 1		86,58	23,33				GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287	GGT 1	49,67	31,33	CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																																																																		
GGT 0	12	42,33	29,20	+14,78	1,119	0,287																																																																																						
GGT 1		49,67	31,33				CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655	CPK 1	91,75	71,24																																																																												
CPK 0	4	88,00	65,98	+4,26	-0,494	0,655																																																																																						
CPK 1		91,75	71,24																																																																																									

7.7- Diferencias entre ambas analíticas en el grupo de tratado con simvastatina

La Tabla 77 recoge la media y la desviación típica de las cifras obtenidas en la *analítica 0* y en la *analítica 1* de los parámetros registrados en los pacientes que iniciaron tratamiento con **simvastatina**, así como el resultado de la prueba utilizada en la comparación de ambas, junto con el grado de significación estadística obtenido y la variación porcentual resultante entre los valores de ambas muestras.

Las cifras medias de colesterol total, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico presentan descensos estadísticamente significativos. Las cifras medias de cHDL presentan un ligero descenso que no alcanzan valores estadísticamente significativos.

En el resto de los parámetros registrados se observan discretas variaciones que tampoco alcanzan significación estadística al ser analizadas, aunque resulta llamativo el aumento porcentual de la GGT.

Tabla 77						
Grupo de pacientes tratado con simvastatina (analíticas 0 y 1)						
	N	Media	Desviación típica	Variación (%)	Prueba	Significación (p)
Colesterol 0	168	273,76	30,027	-23,13	t = 21,65	0,000
Colesterol 1		210,45	36,711			
HDL 0	164	56,53	15,25	-1,43	Z = -0,833	0,405
HDL 1		55,72	14,20			
LDL 0	158	184,53	32,832	-27,70	t = 17,20	0,000
LDL 1		133,42	32,048			
TGC 0	168	153,99	138,46	-25,10	Z = -7,991	0,000
TGC 1		119,23	112,35			
Índice 0	164	5,19	1,67	-23,12	Z = -9,733	0,000
Índice 1		3,99	1,20			
AST 0	145	22,21	7,75	+4,90	Z = -1,498	0,134
AST 1		23,30	9,48			
ALT 0	67	45,23	19,67	+2,96	Z = -0,272	0,786
ALT 1		46,61	17,32			
FA 0	52	82,96	30,082	+4,11	t = 1,01	0,319
FA 1		86,52	31,782			
GGT 0	66	39,85	27,12	+12,70	Z = -0,298	0,766
GGT 1		45,65	36,25			
CPK 0	10	110,40	51,08	+4,89	Z = -0,314	0,753
CPK 1		115,80	71,17			

7.8- Representación gráfica de la variación del colesterol total entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

La mayor variación porcentual del colesterol la ocasiona la atorvastatina, con una reducción media del 26,21%. Las demás estatinas generan reducciones que oscilan entre el 23,44% de la fluvastatina y el 21,03 de la pravastatina. La cerivastatina se asoció a una reducción media del 15,81%, pero la interpretación de este dato deberá ser cautelosa debido al reducido tamaño de la muestra, que solo incluyó 14 pacientes.

Figura 58. Media de colesterol en ambas analíticas

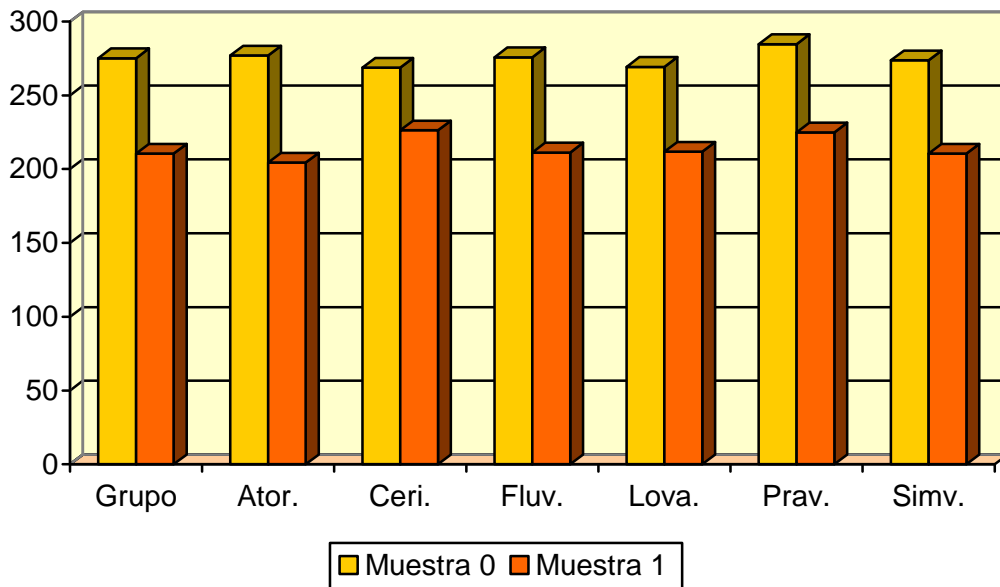
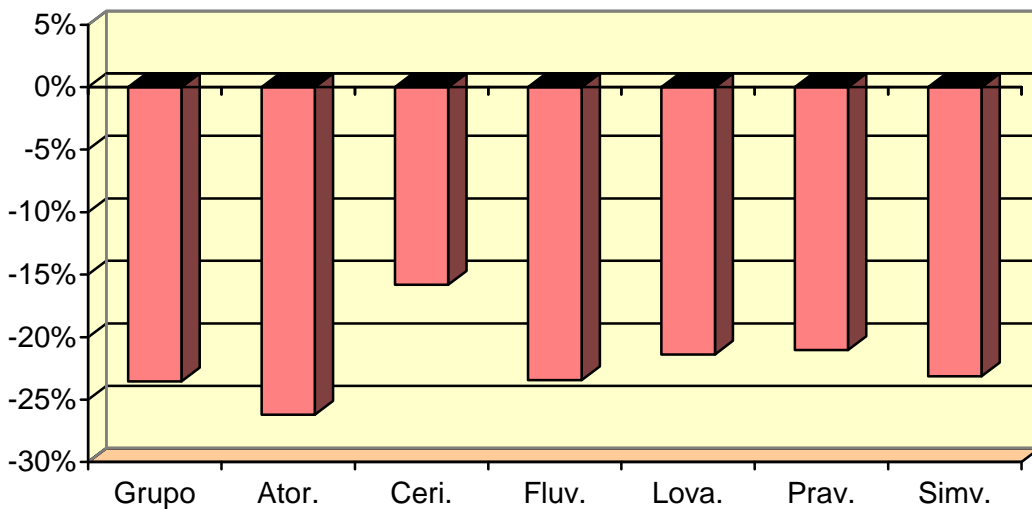


Figura 59. Variación del colesterol entre ambas analíticas



7.9- Representación gráfica de la variación de cHDL entre la analítica 0 y la analítica 1, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas.

La variación porcentual observada en los niveles plasmáticos de cHDL es muy diferente en dependencia de la estatina utilizada. Lovastatina, pravastatina y simvastatina disminuyen los niveles plasmáticos medios de cHDL en un 3,09%, 3,86% y 1,43% respectivamente. Mientras que cerivastatina y fluvastatina los aumentan en un 5,68% y 4,18%.

Figura 60. Media de cHDL en ambas analíticas

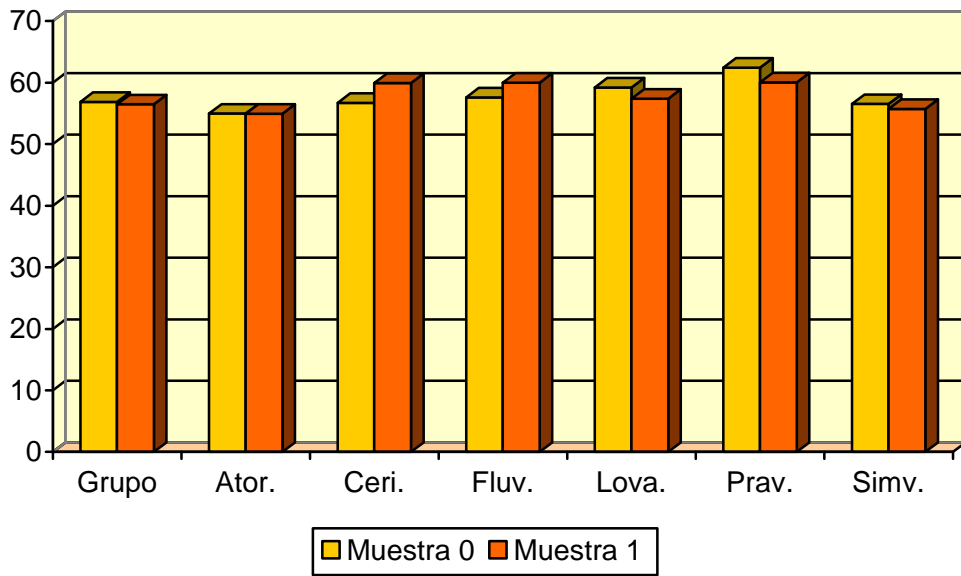
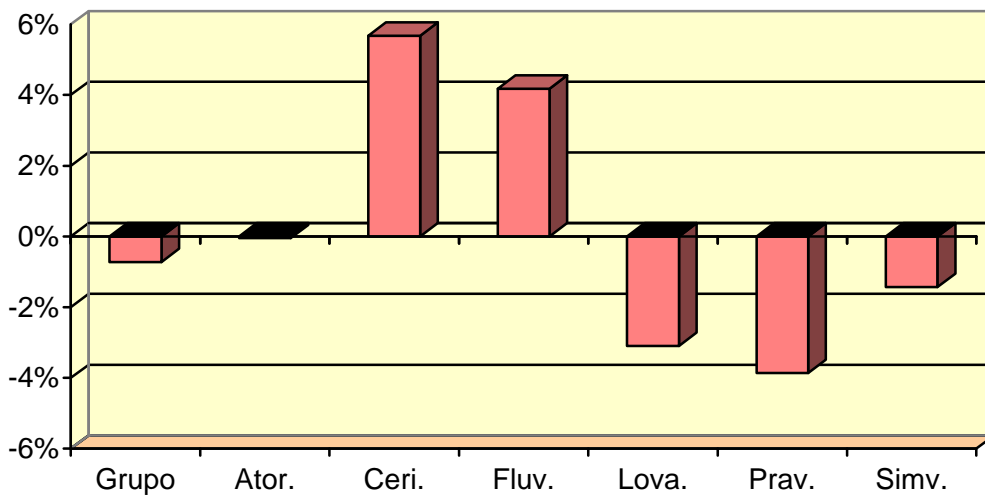


Figura 61. Variación de cHDL entre ambas analíticas



7.10- Representación gráfica de la variación de cLDL entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

Las estatinas que se relacionan con la mayor variación porcentual de los niveles de cLDL son la fluvastatina y la atorvastatina, con una reducción media del 31,81% y del 31,54% respectivamente. A estas les siguen la simvastatina, con una disminución media del 27,70%, la pravastatina con una disminución del 26,08%, la lovastatina con 22,06% y por último la cerivastatina, con una reducción del 20,63%.

Figura 62. Media de cLDL en ambas analíticas

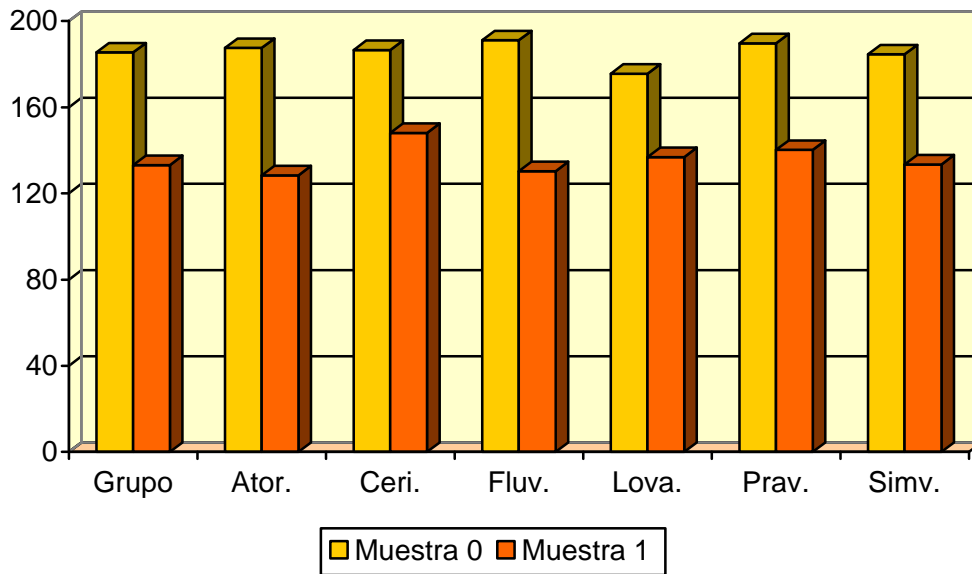
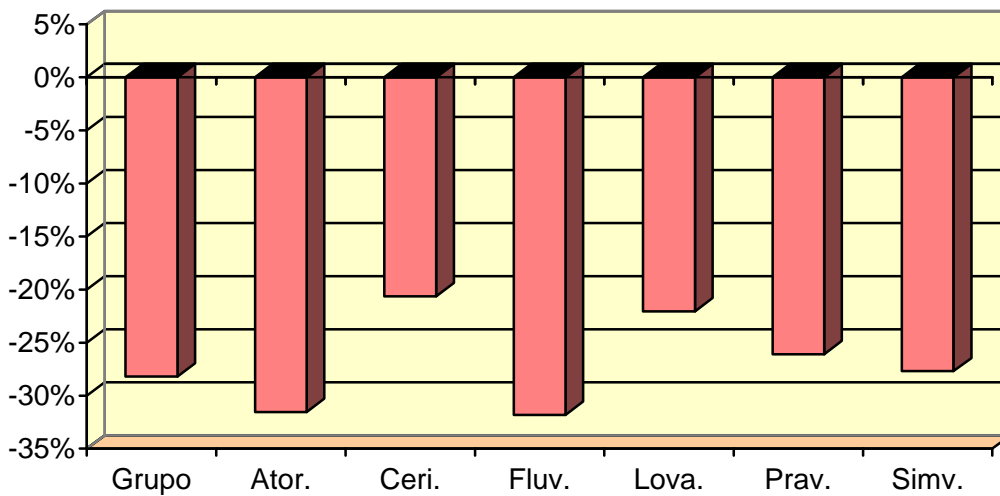


Figura 63. Variación de cLDL entre ambas analíticas



7.11- Representación gráfica de la variación de triglicéridos entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

Se aprecian diferencias llamativas en los niveles iniciales de TGC entre las diferentes estatinas. La estatina que produce mayor variación de los niveles plasmáticos de triglicéridos es la lovastatina, la cual los reduce una media del 28,36%. A esta le siguen la atorvastatina y la simvastatina, con una reducción media del 26,75% y del 25,10% respectivamente. La menor reducción la ocasiona la fluvastatina con un 12,77%, y la cerivastatina, que es poco valorable debido al escaso tamaño de la muestra.

Figura 64. Media de TGC en ambas analíticas

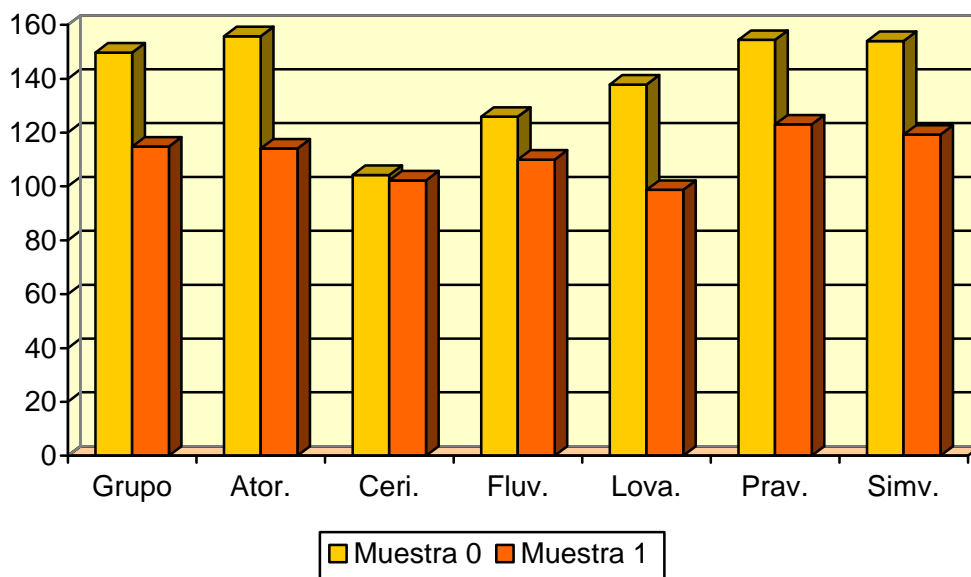
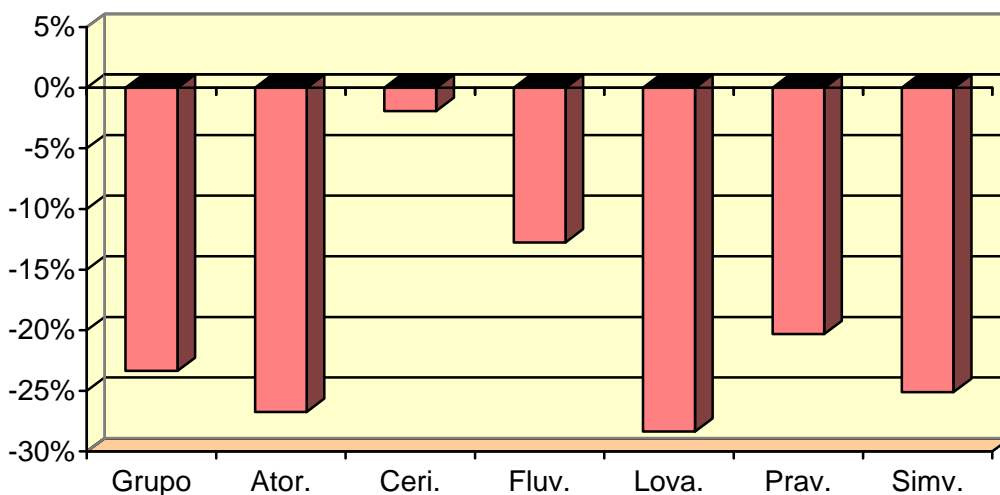


Figura 65. Variación de TGC entre ambas analíticas



7.12- Representación gráfica de la variación del índice ateroscлерótico entre la analítica 0 y la analítica 1, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

Nuestros datos indican que las estatinas que han ocasionado mayor variación en el índice ateroscлерótico son la fluvastatina y la atorvastatina, ocasionando una reducción media del 27,67% y del 27,50% respectivamente. El descenso de menor magnitud correspondió a la lovastatina, que alcanzó una media del 20,24%.

Figura 66. Media del índice en ambas analíticas

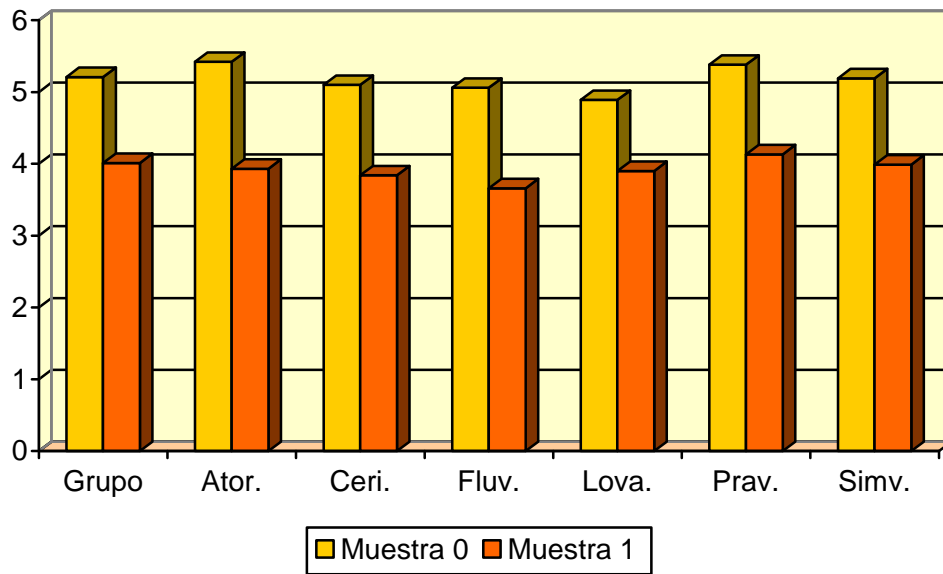
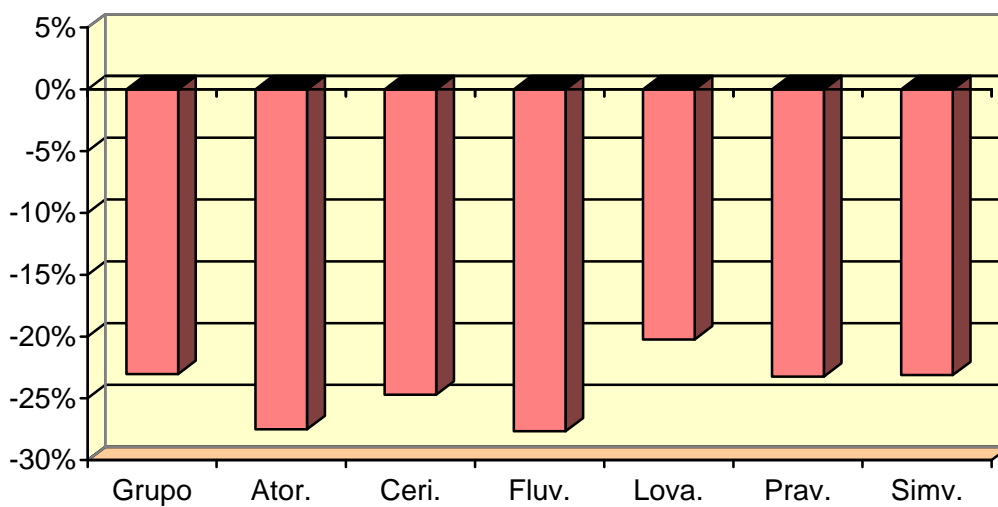


Figura 67. Variación del índice entre ambas analíticas



7.13- Representación gráfica de la variación de AST entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

Todas las estatinas tienden a aumentar la AST plasmática. Los incrementos porcentuales más llamativos se relacionan con la cerivastatina y la fluvastatina, con un 16,48% y un 10,36%, aunque el tamaño muestral de ambas es muy bajo. Las demás se relacionan con aumentos que oscilan entre el 4,01% de la pravastatina y el 7,88% de la lovastatina. Ninguno de los incrementos observados alcanza significación estadística.

Figura 68. Media de AST en ambas analíticas

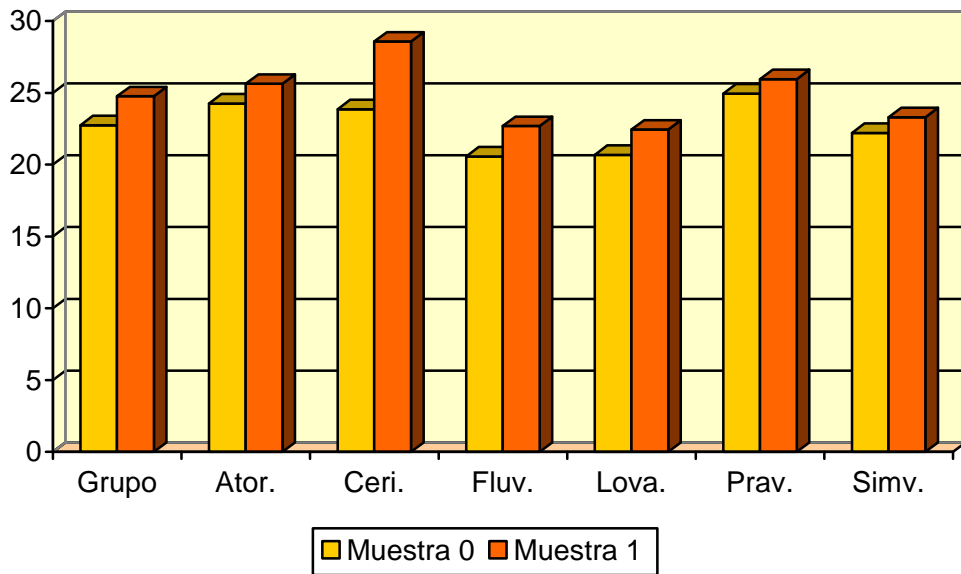
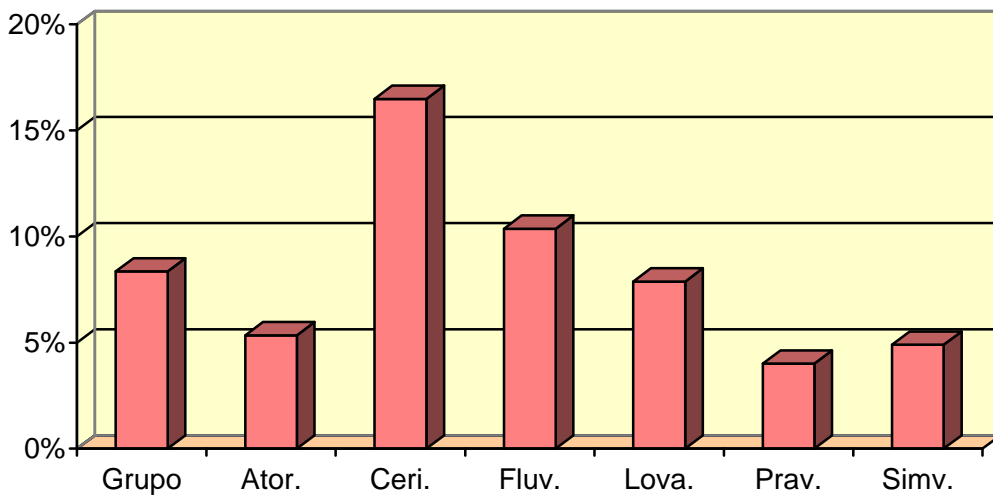


Figura 69. Variación de AST entre ambas analíticas



7.14- Representación gráfica de la variación de ALT entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

Las estatinas tienden a aumentar la ALT plasmática. El incremento porcentual más llamativo se relaciona con la pravastatina, con un 9,94%. Le siguen lovastatina y atorvastatina, con aumentos del 7,99% y 7,49%. La fluvastatina se ha relacionado con ausencia de la variación de los niveles de ALT plasmática. Ninguno de los incrementos observados alcanza significación estadística.

Figura 70. Media de ALT en ambas analíticas

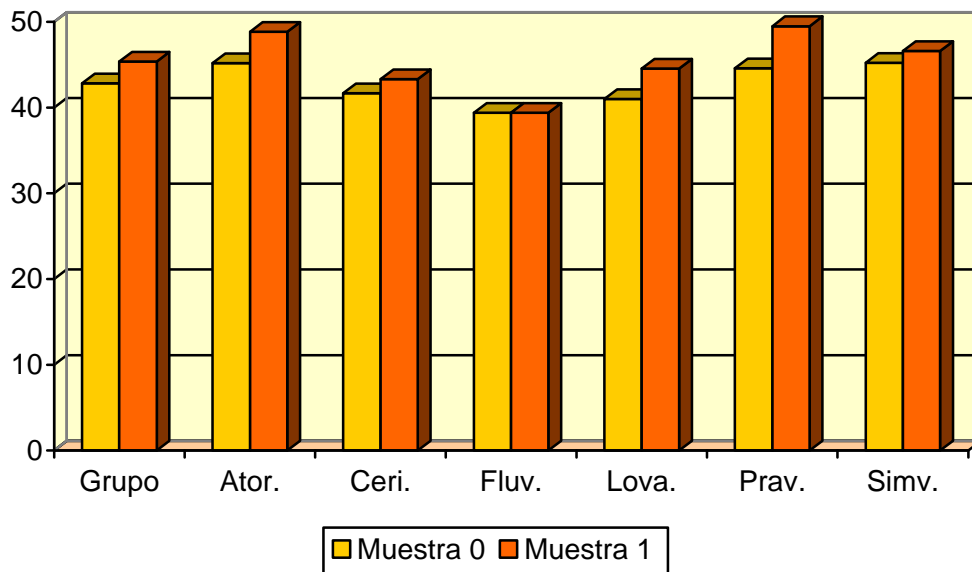
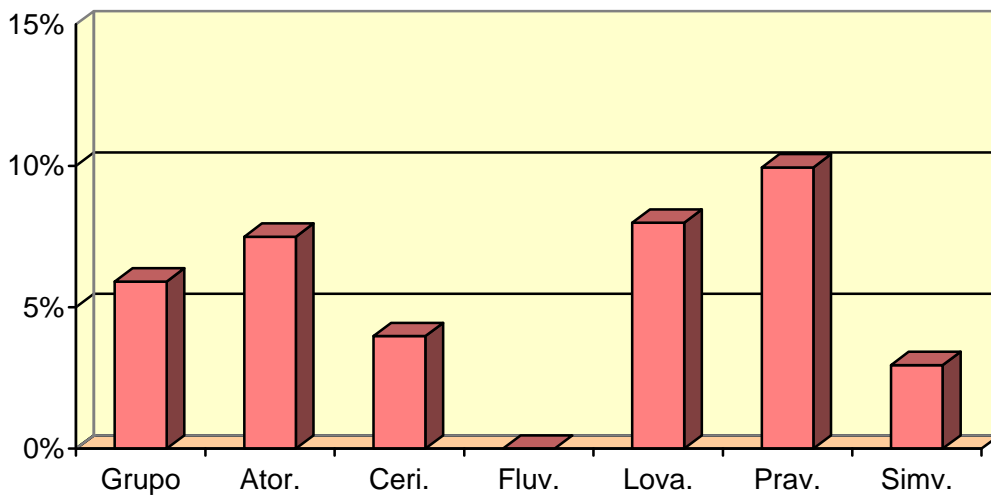


Figura 71. Variación de ALT entre ambas analíticas



7.15- Representación gráfica de la variación de Fosfatasa Alcalina entre la analítica 0 y la analítica 1, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

El incremento porcentual más llamativo se relaciona con la cerivastatina, con un 26,63%, pero el tamaño de la muestra incluye únicamente a 3 pacientes, por lo que este dato puede ser poco representativo. Atorvastatina y pravastatina se han relacionado con ausencia de la variación de los niveles plasmáticos de ALT. Ninguno de los incrementos observados alcanza significación estadística.

Figura 72. Media de FA en ambas analíticas

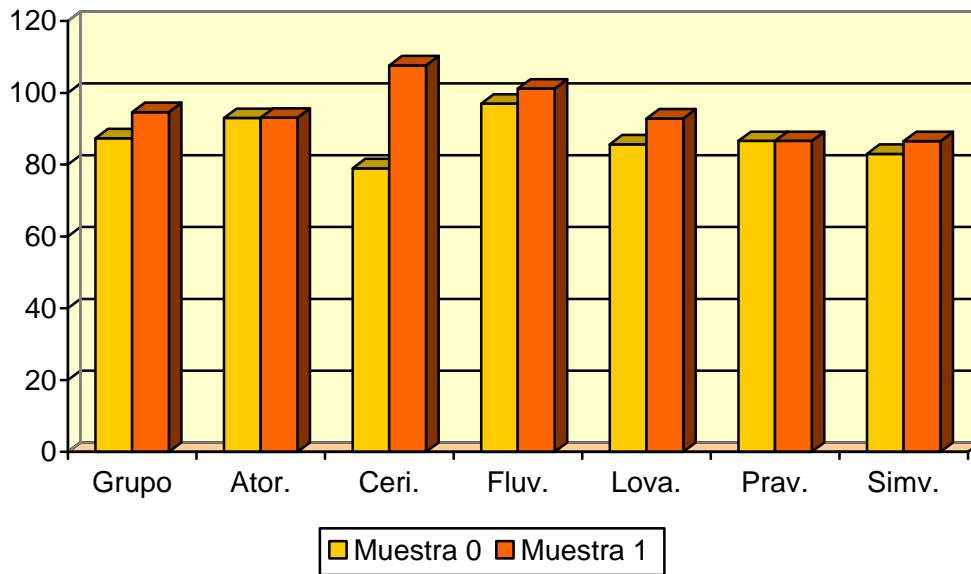
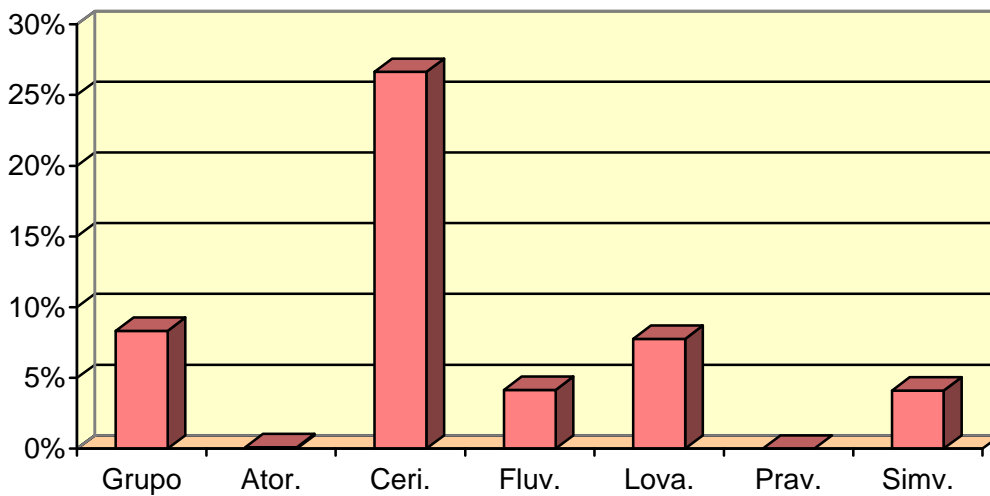


Figura 73. Variación de FA entre ambas analíticas



7.16- Representación gráfica de la variación del GGT entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

Las estatinas tienden a elevar la GGT plasmática. El incremento porcentual más llamativo se relaciona nuevamente con la cerivastatina, con un 21,53%, pero el tamaño de la muestra es también muy bajo, por lo que este dato puede ser poco representativo. Atorvastatina y pravastatina se han relacionado con aumentos del 14,95% y del 14,78% respectivamente. La fluvastatina se relaciona con el menor de los aumentos, que es del 2,04%. Ninguno de los incrementos observados alcanza significación estadística.

Figura 74. Media de GGT en ambas analíticas

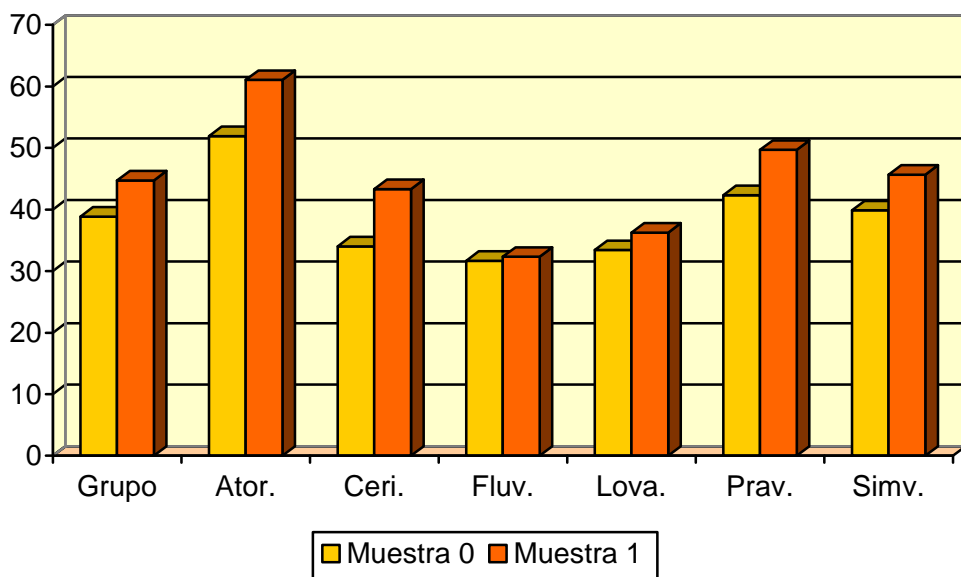
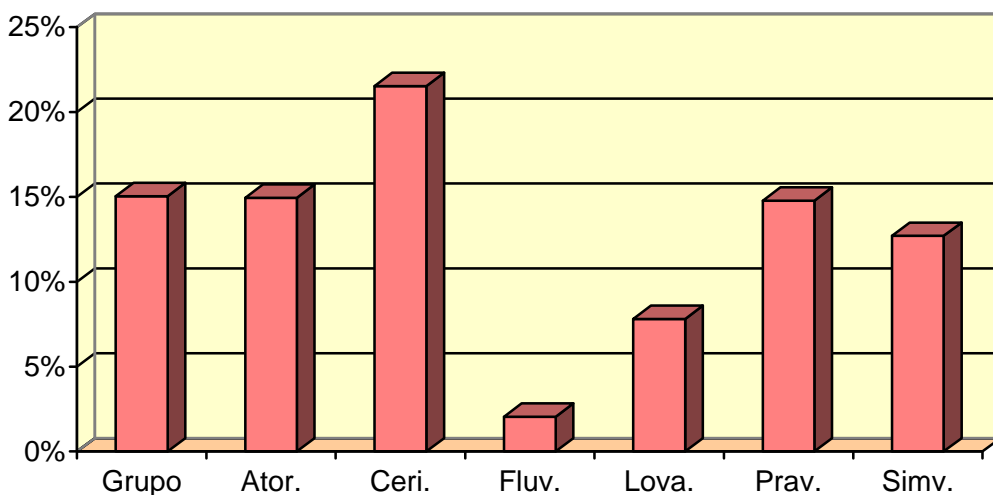


Figura 75. Variación de GGT entre ambas analíticas



7.17- Representación gráfica de la variación de CPK entre la *analítica 0* y la *analítica 1*, considerando el tratamiento conjunto con todas las estatinas estudiadas e individualmente con cada una de ellas

El mayor aumento porcentual de CPK se relaciona con la fluvastatina, con un 20,96%, no obstante, la muestra incluye solo a 4 pacientes, por lo que este dato puede ser poco representativo. Atorvastatina, simvastatina y pravastatina ocasionan ascensos similares, del 5,45%, 4,89% y 4,26% respectivamente. No disponemos de datos relativos a cerivastatina. Ninguno de los incrementos observados alcanza significación estadística.

Figura 76. Media de CPK en ambas analíticas

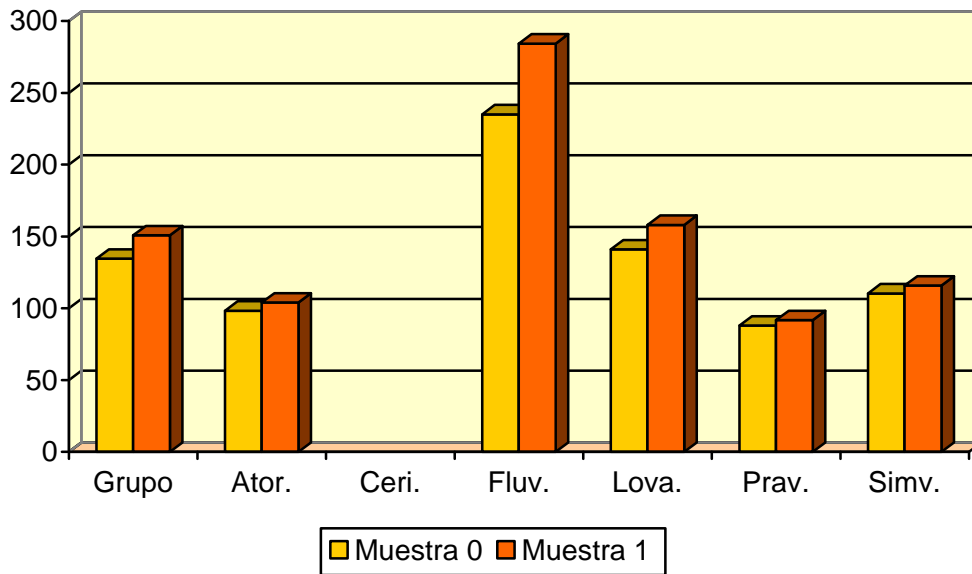
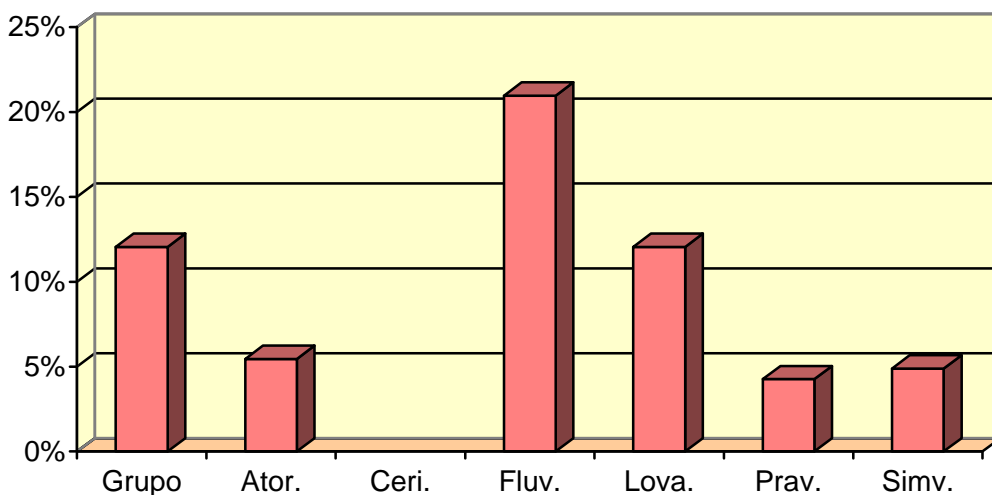


Figura 77. Variación de CPK entre ambas analíticas



8- VARIACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO CON ESTATINAS GENÉRICAS Y NO GENÉRICAS

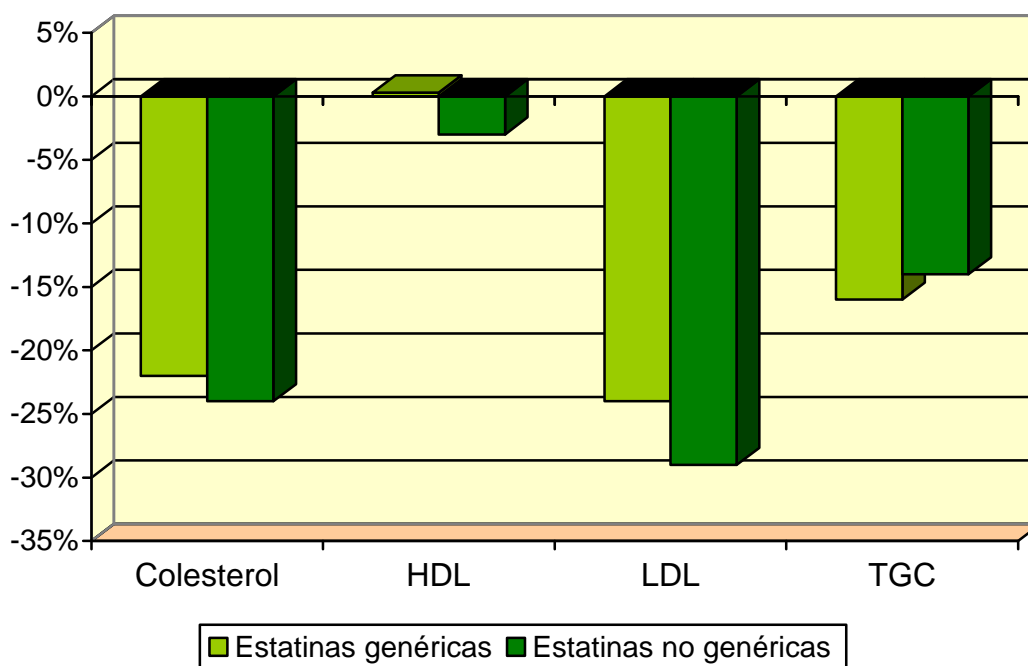
8.1- Variaciones del perfil lipídico con estatinas genéricas y no genéricas, considerando el tratamiento conjunto con todas ellas

La media de la diferencia obtenida entre los valores de la *analítica 0* y la *analítica 1* de los parámetros relativos al perfil lipídico se presenta en la tabla 78, separando los resultados según provengan de tratamiento con estatinas genéricas o no genéricas. La diferencia entre ambas analíticas se expresa como porcentaje de la variación resultante. También se presenta el valor de la prueba utilizada en la comparación de la variación media observada con estatinas genéricas y no genéricas, junto con el grado de significación estadística obtenido.

En pacientes tratados con estatinas no genéricas se observa mayor disminución de los valores medios de colesterol total y LDL que en tratados con estatinas genéricas, aunque solo la disminución de LDL resulta estadísticamente significativa ($p = 0,005$). La reducción media de los triglicéridos resulta mayor en aquellos tratados con estatinas genéricas, pero la diferencia no alcanza significación estadística ($p = 0,446$). Los valores medios de HDL disminuyen con estatinas no genéricas y aumentan levemente con estatinas genéricas, pero esta diferencia tampoco resulta estadísticamente significativa ($p = 0,304$).

Tabla 78					
<i>Variaciones del perfil lipídico con estatinas genéricas y no genéricas</i>					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	169	-22,30	13,06	t = -1,351	0,177
No genérico	240	-23,94	11,41		
Variación HDL					
Genérico	166	+0,30	15,84	Z = -1,027	0,304
No genérico	228	-2,74	21,17		
Variación LDL					
Genérico	164	-23,67	21,41	t = -2,855	0,005
No genérico	229	-29,04	15,90		
Variación TGC					
Genérico	169	-16,53	30,95	Z = -0,762	0,446
No genérico	239	-14,53	35,55		

Figura 78. Variación porcentual del perfil lipídico con estatinas genéricas y no genéricas



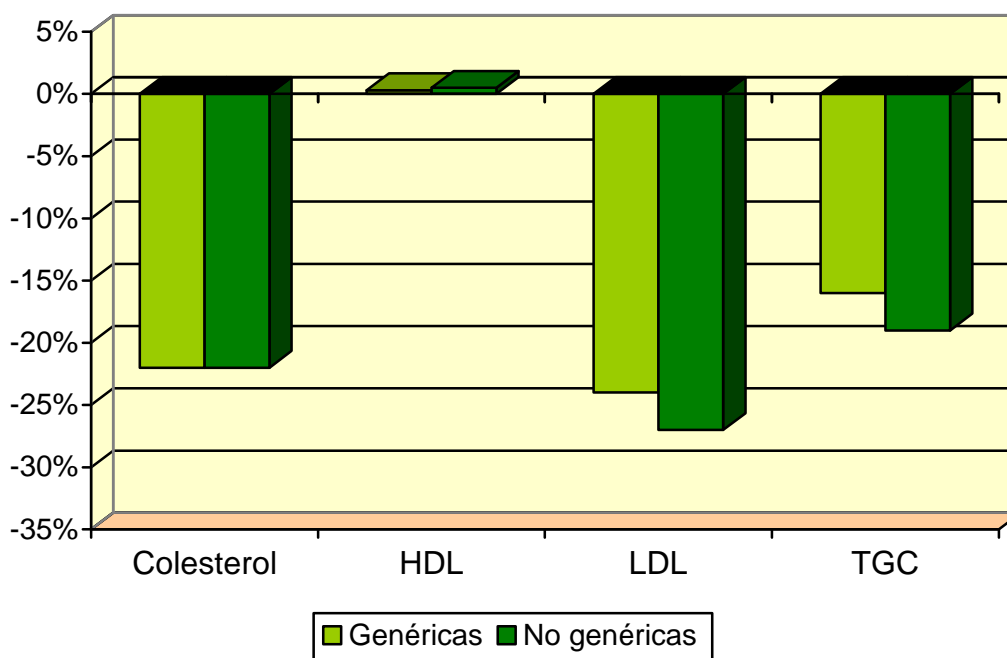
8.2- Variaciones del perfil lipídico con estatinas genéricas y no genéricas, considerando el tratamiento conjunto con lovastatina, pravastatina y simvastatina

Cuando se llevó a cabo el proceso de recogida de datos de este trabajo, en el mercado farmacéutico español no estaba disponible ninguna presentación comercial genérica de atorvastatina ni de fluvastatina, motivo por el cual se han excluido del análisis estadístico para realizar la tabla 79, que se presenta en la página siguiente. Esta tabla presenta la misma estructura que la tabla anterior, pero solo muestra resultados procedentes de lovastatina, pravastatina y simvastatina, de las cuales si fue posible recoger datos procedentes de presentaciones farmacéuticas genéricas y no genéricas. Para llevar a cabo el análisis estadístico las hemos agrupado a todas ellas en un mismo conjunto, dentro del cual las hemos separado entre presentaciones comerciales genéricas y no genéricas.

Se observa que en pacientes tratados con estatinas no genéricas se produce una mayor disminución en la media de cLDL y de triglicéridos que en pacientes tratados con estatinas genéricas. No obstante, ni estas diferencias ni las observadas en la medición de los demás parámetros resultan estadísticamente significativas.

Tabla 79					
Variaciones del perfil lipídico con lovastatina, pravastatina y simvastatina					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	169	-22,30	13,06	t = -0,016	0,988
No genérico	74	-22,32	10,16		
Variación HDL					
Genérico	166	+0,30	15,84	t = -0,076	0,940
No genérico	69	+0,48	19,99		
Variación LDL					
Genérico	164	-23,67	21,41	t = -1,296	0,196
No genérico	69	-27,39	16,13		
Variación TGC					
Genérico	169	-16,53	30,95	t = -0,694	0,488
No genérico	74	-19,36	24,95		

Figura 79. Variaciones del perfil lipídico con lovastatina, pravastatina y simvastatina genéricas y no genéricas



8.3- Variaciones del perfil lipídico con lovastatina genérica y no genérica

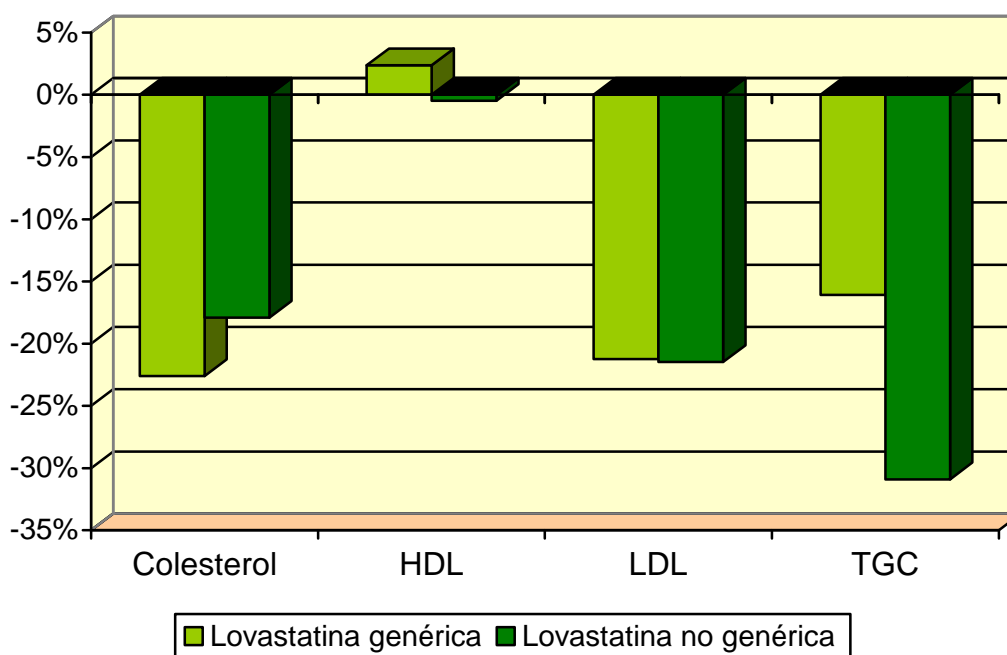
La tabla 80 presenta la media de la diferencia obtenida entre los valores de la *analítica 0* y la *analítica 1* de los parámetros relativos al perfil lipídico en pacientes tratados con **lovastatina**, separando los resultados según provengan de tratamiento con lovastatina genérica o no genérica. La diferencia entre ambas analíticas se expresa como porcentaje de la variación resultante. También se presenta el valor de la prueba *t de Student*, aplicada en la comparación de la variación media observada con lovastatina genérica y no genérica, junto con el grado de significación estadística obtenido.

Según nuestros datos, en pacientes tratados con lovastatina genérica tiene lugar una reducción media del colesterol total mayor que en tratados con lovastatina no genérica. Con los triglicéridos sucede lo contrario: disminuyen más en pacientes tratados con estatinas no genéricas que con genéricas. Se observa un incremento del cHDL en pacientes tratados con lovastatina genérica, mientras que en pacientes tratados con lovastatina no genérica el cHDL disminuye.

No obstante, ninguna de estas diferencias alcanza significación estadística y hay que considerar que el tamaño de la muestra de pacientes tratados con lovastatina no genérica es muy reducido.

Tabla 80					
<i>Variaciones del perfil lipídico con lovastatina genérica y no genérica</i>					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba (t)	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	32	-22,59	11,77	1,125	0,267
No genérico	9	-17,94	6,85		
Variación HDL					
Genérico	32	+2,37	14,51	-0,529	0,600
No genérico	9	-0,49	13,83		
Variación LDL					
Genérico	32	-21,23	16,54	-0,041	0,967
No genérico	9	-21,48	11,90		
Variación TGC					
Genérico	32	-16,07	38,49	-1,070	0,291
No genérico	9	-30,89	28,71		

Figura 80. Variaciones del perfil lipídico con lovastatina genérica y no genérica



8.4- Variaciones del perfil lipídico con pravastatina genérica y no genérica

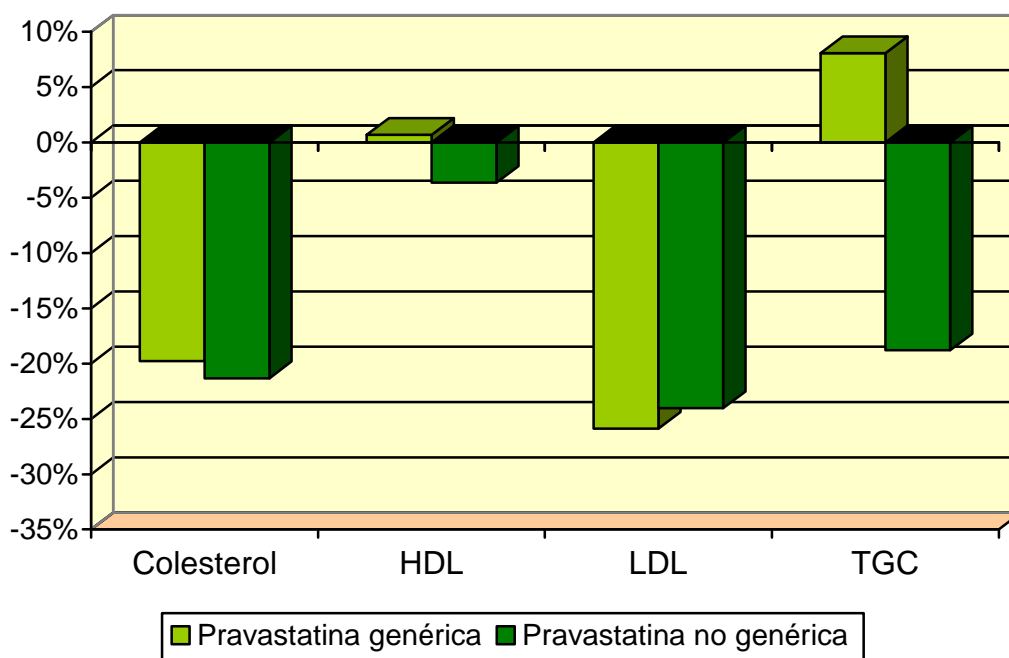
La tabla 81 recoge la media de la diferencia obtenida entre los valores de la *analítica 0* y la *analítica 1* de los parámetros del perfil lipídico registrados en pacientes tratados con **pravastatina**, ordenando los resultados según provengan del tratamiento con pravastatina genérica o no genérica. La diferencia entre ambas analíticas se expresa como porcentaje de la variación resultante. También se presenta el valor de la prueba estadística utilizada en la comparación de la variación media observada con pravastatina genérica y no genérica, junto con el grado de significación estadística obtenido, siguiendo el mismo esquema de las tablas anteriores.

El tamaño de la muestra bajo: de los 34 pacientes que tomaban pravastatina, 7 pacientes tomaban pravastatina genérica y 27 no genérica. Las diferencias más destacables son las observadas en la variación de los triglicéridos, que disminuyen en pacientes tratados con pravastatina no genérica, mientras que aumentan en tratados con pravastatina genérica.

Sin embargo, ni esta diferencia ni las halladas en la comparación de las medias de los demás parámetros resultan estadísticamente significativas.

Tabla 81					
Variaciones del perfil lipídico con pravastatina genérica y no genérica					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	7	-19,79	9,77	t = -0,356	0,724
No genérico	27	-21,33	10,30		
Variación HDL					
Genérico	7	+0,68	14,19	t = -0,437	0,665
No genérico	27	-3,65	25,08		
Variación LDL					
Genérico	7	-25,88	13,42	t = 0,243	0,810
No genérico	27	-24,03	18,81		
Variación TGC					
Genérico	7	+8,05	42,62	t = -1,578	0,157
No genérico	27	-18,63	26,70		

Figura 81. Variaciones del perfil lipídico con pravastatina genérica y no genérica



8.5- Variaciones del perfil lipídico con simvastatina genérica y no genérica

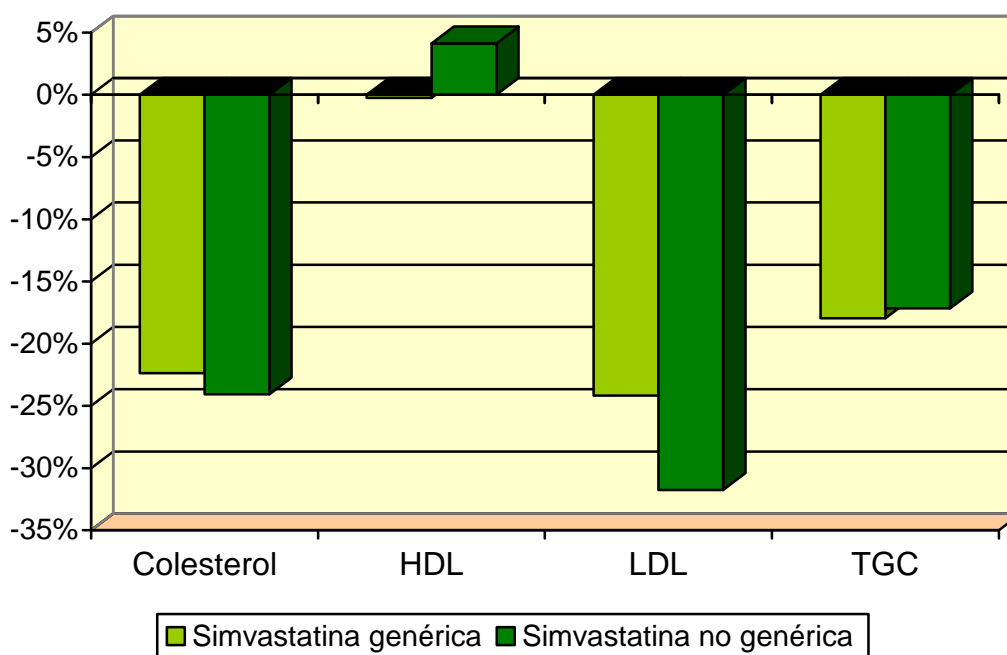
La tabla 82 presenta la media de la diferencia resultante entre los valores de la *analítica 0* y la *analítica 1* de los parámetros relativos al perfil lipídico medidos en pacientes tratados con **simvastatina**, diferenciando los resultados según provengan del tratamiento con simvastatina genérica o no genérica. La diferencia entre ambas analíticas se presenta como porcentaje de la variación resultante. También se recoge en la misma tabla el valor de la prueba *t de Student*, utilizada en la comparación de la variación media observada con simvastatina genérica y no genérica, junto con el grado de significación estadística alcanzado en el análisis.

En pacientes tratados con simvastatina no genérica se observa una mayor disminución media de los niveles plasmáticos de colesterol total y de cLDL que en pacientes tratados con simvastatina genérica. Además, en tratados con simvastatina no genérica, los niveles plasmáticos de cHDL aumentan, mientras que disminuyen en pacientes tratados con simvastatina genérica.

No obstante, ninguna de las diferencias observadas en este análisis resulta estadísticamente significativa.

Tabla 82					
<i>Variaciones del perfil lipídico con simvastatina genérica y no genérica</i>					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba (t)	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	130	-22,36	13,57	-0,714	0,476
No genérico	38	-24,07	10,52		
Variación HDL					
Genérico	127	-0,25	16,30	1,378	0,170
No genérico	33	+4,13	16,19		
Variación LDL					
Genérico	125	-24,17	22,88	-1,814	0,072
No genérico	33	-31,74	13,83		
Variación TGC					
Genérico	130	-17,96	27,78	0,165	0,869
No genérico	38	-17,15	22,62		

Figura 82. Variaciones del perfil lipídico con simvastatina genérica y no genérica



8.6- Variaciones del perfil lipídico con simvastatina 20 mg. genérica y no genérica.

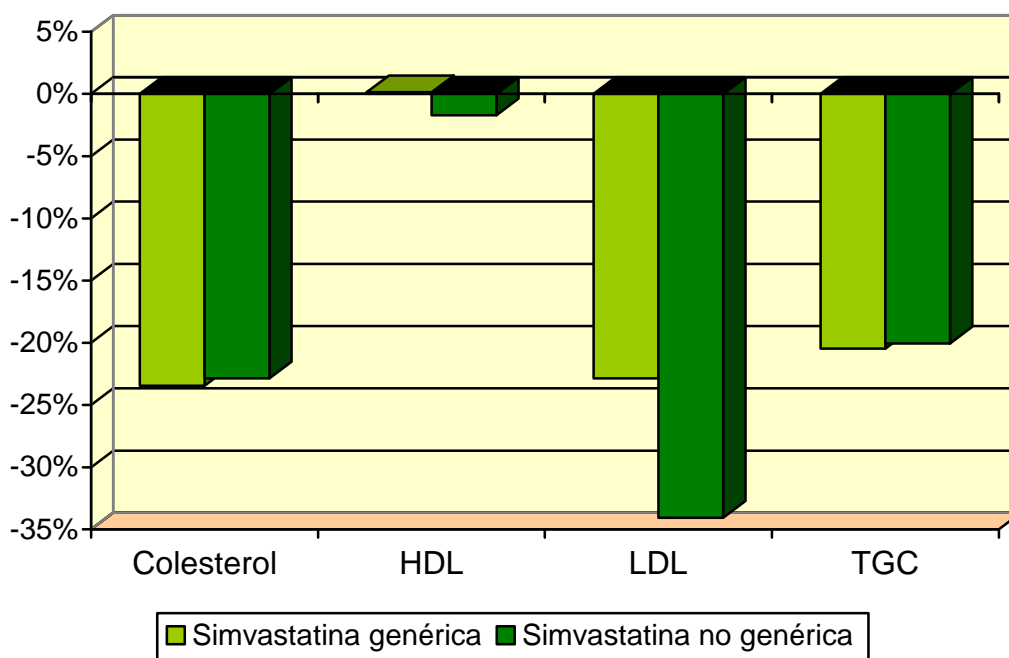
La tabla 83 presenta la media de la diferencia resultante entre los valores de la analítica 0 y la analítica 1 de los parámetros del perfil lipídico registrados en pacientes tratados con **simvastatina 20mg**, seleccionando los resultados según provengan del tratamiento con simvastatina genérica o no genérica, siempre con dosis diaria de 20 mg. La diferencia entre ambas analíticas se expresa como porcentaje de la variación resultante. También se recoge en la misma tabla el valor de la prueba estadística utilizada en la comparación de la variación media observada con simvastatina genérica y no genérica, junto con el grado de significación estadística obtenido.

En pacientes tratados con simvastatina 20 mg. no genérica se observa una disminución media de cLDL y del índice aterogénico mayor que la observada en pacientes tratados con la misma dosis de simvastatina genérica. También se observa una disminución media de los niveles de cHDL, mientras que estos niveles aumentan en pacientes tratados con simvastatina genérica.

Ninguna de las diferencias observadas en este apartado alcanza significación estadística en el correspondiente análisis.

Tabla 83					
<i>Variaciones del perfil lipídico con simvastatina 20 mg. genérica y no genérica.</i>					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	72	-23,46	14,16	t = 0,152	0,880
No genérico	15	-22,86	12,93		
Variación HDL					
Genérico	69	+0,13	17,51	t = -0,340	0,735
No genérico	12	-1,71	15,94		
Variación LDL					
Genérico	68	-22,86	27,27	Z = -1,226	0,220
No genérico	12	-34,05	14,83		
Variación TGC					
Genérico	72	-20,48	26,74	t = 0,059	0,953
No genérico	15	-20,05	21,72		

Figura 83. Variaciones del perfil lipídico con simvastatina 20 mg genérica y no genérica



8.7- Variaciones del perfil lipídico con simvastatina 40 mg. genérica y no genérica.

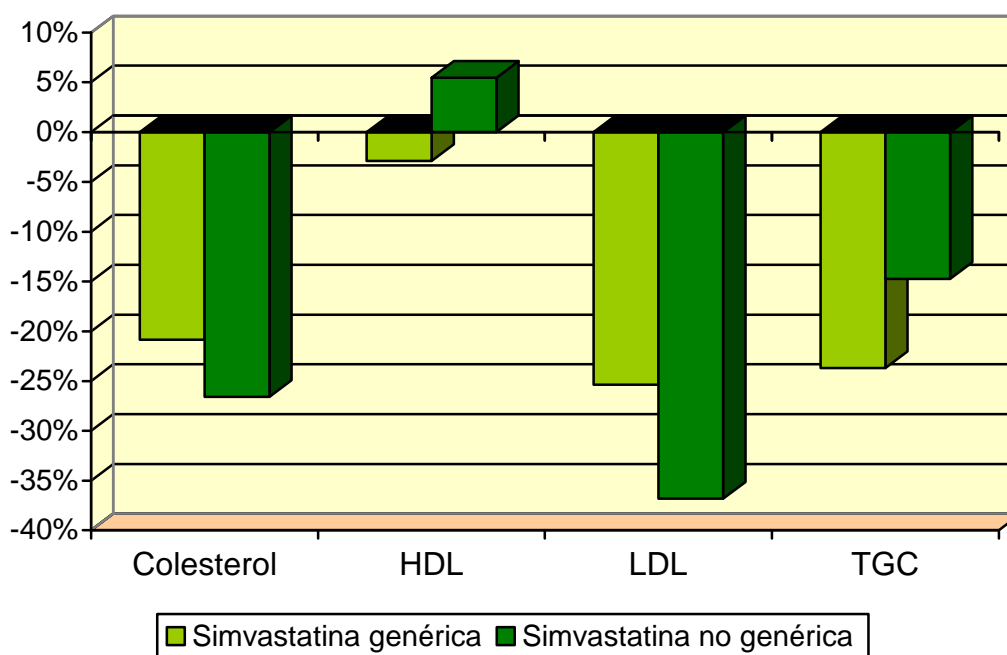
La tabla siguiente se ha diseñado siguiendo las mismas premisas que la tabla anterior, pero en este caso se han seleccionado los pacientes que tomaban tratamiento con **simvastatina 40 mg**, separando los resultados según provengan del tratamiento con simvastatina genérica o no genérica. En todos los casos incluidos en este apartado la dosis diaria es de 40 mg. Todas las distribuciones resultaron paramétricas, por lo que la prueba estadística utilizada en el análisis de todas ellas fue la *t de Student* para datos apareados.

En los pacientes tratados con simvastatina no genérica se observa un mayor descenso medio del colesterol total y de cLDL que en los tratados con simvastatina genérica, al contrario de lo sucedido con los triglicéridos, que disminuyeron más en los pacientes tratados con simvastatina genérica. En pacientes que siguieron tratamiento con simvastatina no genérica se observa un aumento medio del cHDL, mientras que este parámetro disminuyó en aquellos que siguieron tratamiento con simvastatina genérica.

Ninguna de las diferencias analizadas resultó estadísticamente significativa.

Tabla 84					
Variaciones del perfil lipídico con simvastatina 40 mg. genérica y no genérica					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba (t)	Significación (p)
Variación Colesterol					
Genérico	21	-20,84	15,16	-1,330	0,195
No genérico	10	-26,60	8,86		
Variación HDL					
Genérico	21	-2,89	13,37	1,716	0,097
No genérico	9	+5,46	8,67		
Variación LDL					
Genérico	21	-25,36	18,52	-1,683	0,103
No genérico	9	-36,82	12,81		
Variación TGC					
Genérico	21	-23,71	28,10	0,904	0,374
No genérico	10	-14,74	19,94		

Figura 84. Variaciones del perfil lipídico con simvastatina 40 mg genérica y no genérica



9- VARIACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE AST, ALT, FA, GGT Y CPK EN EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS GENÉRICAS Y NO GENÉRICAS.

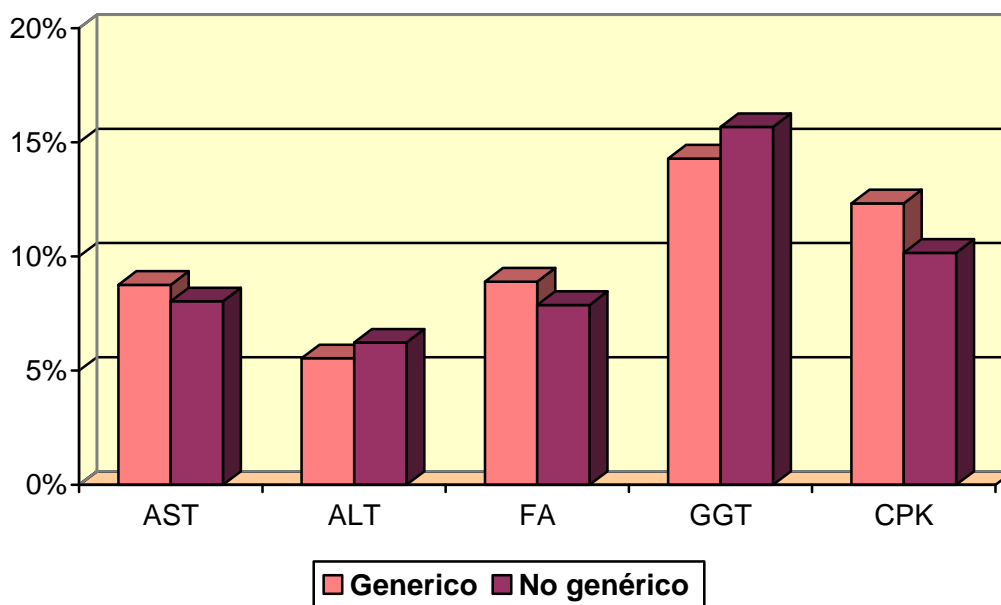
La tabla 85 presenta la media de la diferencia resultante entre los valores de la muestra 0 y la muestra 1 de AST, ALT, FA, GGT y CPK en el grupo general de pacientes tratados con estatinas, seleccionando los datos según provengan del tratamiento con estatinas genéricas o no genéricas, independientemente del principio activo prescrito o la dosis pautada. La diferencia entre ambas analíticas se expresa como porcentaje de la variación resultante. También se presenta en la misma tabla el valor de la prueba estadística utilizada en la comparación de la variación media observada con estatinas genéricas y no genéricas, junto con el grado de significación estadística obtenido.

Se observan discretos ascensos de los valores medios de todos los parámetros estudiados. Las cifras medias de GGT aumentan más con estatinas no genéricas que con genéricas, mientras que las medias de CPK aumenta más con estatinas genéricas.

No obstante, todos los ascensos observados alcanzan límites muy moderados, y las diferencias entre estatinas genéricas y no genéricas son tan escasas que el análisis de las mismas ofrece resultados muy alejados de la significación estadística.

Tabla 85					
Variación de AST, ALT, FA, GGT y CPK con estatinas genéricas y no genéricas					
	N	Media (%)	Desviación típica	Prueba	Significación (p)
Variación AST					
Genérico	146	+8,76	8,08	t = -1,470	0,187
No genérico	181	+8,04	11,24		
Variación ALT					
Genérico	68	+5,55	14,85	Z = -1,536	0,098
No genérico	94	+6,23	21,7		
Variación FA					
Genérico	45	+8,90	29,53	t = -1,482	0,111
No genérico	79	+7,88	30,47		
Variación GGT					
Genérico	67	+14,29	21,52	t = 0,915	0,393
No genérico	93	+15,67	45,76		
Variación CPK					
Genérico	9	+12,33	48,03	Z = -1,142	0,106
No genérico	18	+10,16	84,68		

Figura 85. Variación de AST, ALT, FA, GGT y CPK con estatinas genéricas y no genéricas



IX- DISCUSIÓN

Fue durante el año 2000 cuando los siete facultativos incluidos en nuestro estudio comenzaron a prescribir estatinas genéricas. Y lo hicieron de un modo tímido y precavido, aunque razonable, al igual que lo hicieron la mayoría de los facultativos del Sistema Nacional de Salud. Las precauciones que casi todos los médicos tienen al utilizar un nuevo medicamento son fácilmente comprensibles²⁰³, pero en el caso de los medicamentos genéricos resultaron difíciles de prever. Los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos genéricos y las Autoridades Sanitarias esperaban mejor acogida de las recién llegadas *Especialidades Farmacéuticas Genéricas*, confiaban en que estas irrumpirían en el mercado farmacéutico de un modo espectacular y que alcanzarían altas cuotas de mercado en poco tiempo, pero no fue así. Quizá se creyó que los médicos no mostrarían tantas precauciones a la hora de prescribir medicamentos genéricos, básicamente por que no eran “nuevos medicamentos”, y por lo tanto, no era previsible tropezar con el mismo recelo que suele suscitar la prescripción de medicamentos desconocidos.

Cuando los primeros genéricos llegaron al mercado farmacéutico español se abrió el debate entre promotores y detractores. Teóricamente eran los mismos medicamentos de siempre, con la única diferencia de ser más baratos y generalmente, aunque no en todos los casos, producidos por laboratorios diferentes de los que en su día diseñaron y patentaron el producto original. Y así ha sido desde entonces hasta hoy. El planteamiento básico de la Administración Sanitaria y de los laboratorios fabricantes de genéricos era y continúa siendo el mismo: esencialmente, principios activos bien conocidos y ampliamente utilizados, pero con la ventaja de ser comercializados a un precio muy por debajo al de los medicamentos originales, y además, con las mismas garantías que estos. No obstante, probablemente muchos médicos responsables de la prescripción desconfiaron de estos “nuevos medicamentos”, ya que aunque llegaron avalados por las Autoridades Sanitarias y prometían funcionar igual que “los de siempre”, su coste era muy inferior. No fue sencillo entender que un producto “sin marca” pudiera ofrecer exactamente las mismas garantías que el producto original, y además, con un precio mucho menor. Pudo resultar difícil de asumir esta nueva situación, que de entrada parecía contradictoria, y que podía ser interpretada como una priorización de criterios económicos y de los objetivos de contención del gasto farmacéutico por parte de la Administración Sanitaria, a expensas de trabajar con productos de menor calidad. Por este motivo, y otros que hemos descrito en la *Introducción* de este trabajo, se comprende fácilmente que los inicios en la prescripción de estatinas genéricas fueran más cautos y modestos de lo que se esperó en un principio, no solo en lo referente a los facultativos incluidos en nuestro estudio, ni a los de Atención Primaria en particular, sino a la gran mayoría de los médicos de todo el Sistema Nacional de Salud.

Superados los recelos iniciales, la proporción en la prescripción de presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas aumentó en los años siguientes, aunque a un ritmo menor al previsto, si bien de un modo firme y constante. Según los datos obtenidos en nuestro estudio, es en el año 2004 cuando la prescripción de estatinas genéricas supera la de estatinas no genéricas y en los años posteriores continúa la misma tendencia al alza. Esto indica que los médicos han dejado atrás su escepticismo inicial, y que su confianza en los hipolipemiantes genéricos ha ido aumentando progresivamente durante estos años. Y si esto ha sido así, deberíamos interpretar que es debido principalmente a

que los facultativos, en su práctica clínica diaria, han podido comprobar que las estatinas genéricas funcionan igual que las formulaciones originales. Creemos que, por muchas que sean las campañas a favor de la prescripción de medicamentos genéricos, por elevada que resulte la presión de una parte de la industria farmacéutica en éste sentido y por apetecibles que resulten los escasos incentivos dedicados a fomentar la prescripción de genéricos, si en los últimos años las estatinas genéricas han superado en ventas a las no genéricas, será porque los médicos que las prescriben confían en ellas. Y si confían en ellas será porque han podido verificar tras años de uso que funcionan igual que las estatinas de referencia. ¿O cabe otra interpretación?. Así llegamos a uno de los temas mas importantes que desarrollaremos en esta *Discusión*: la confianza y seguridad que tienen los médicos en los medicamentos genéricos, y más concretamente en las estatinas.

¿Acaso la prescripción de estatinas genéricas, a pesar de haber aumentado durante los últimos años, sigue patrones o pautas que hacen dudar de la confianza que los médicos que las recetan tienen en ellas?. ¿Es posible que los médicos utilicen las estatinas genéricas en pacientes de bajo riesgo cardiovascular reservando las estatinas “de marca” para los pacientes de riesgo mas elevado?. En síntesis, nos preguntamos si los médicos que recetan estatinas confían por igual en las presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas que en las presentaciones farmacéuticas de estatinas no genéricas o de referencia. Más adelante, a lo largo de la presente *Discusión*, comentaremos varios detalles relativos a todos estos aspectos que nos han sorprendido al analizar los datos obtenidos en nuestro trabajo.

Creemos muy importante destacar la posibilidad de que la actual incertidumbre económica haya podido desviar la prescripción de estatinas y otros fármacos hacia las presentaciones genéricas, que por lo general son mucho más baratas. No obstante, los datos de nuestro estudio proceden de años anteriores, y esto facilita extraer conclusiones sobre la confianza de los médicos en los medicamentos genéricos a partir de datos relativos a la prescripción de los mismos, sin el sesgo que implica en este sentido la presente crisis financiera.

Además, nuestros datos también son anteriores al ya comentado Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto⁴, que estableció por primera vez y como norma general la prescripción por principio activo, introduciendo así un sesgo que actualmente resultaría insalvable para desarrollar nuestro estudio. Por otra parte, creemos conveniente destacar que este Real Decreto-Ley autoriza la prescripción por nombre comercial de algunos medicamentos que no cuentan en el mercado con equivalente genérico, que forman parte de agrupaciones integradas exclusivamente por un medicamento y sus licencias con el mismo precio que el medicamento de referencia y por lo tanto se incluyen en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Este es el caso de la pitavastatina y la rosuvastatina, y de otras presentaciones comerciales que combinan dos principios activos en un mismo comprimido, como la asociación de simvastatina y ezetimiba, o atorvastatina y amlodipino. Esta situación puede hacer que los médicos que desconfían de los medicamentos genéricos desvíen su prescripción de estatinas hacia estas presentaciones comerciales “de marca”, que son mucho más caras, incrementando aún más el gasto farmacéutico. Mas recientemente, la Jefatura del Estado publicó el Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones²⁰⁴, que flexibiliza las normas generales en la prescripción de

medicamentos introducidas por el Real Decreto-Ley 9/2011, facilitando la prescripción por nombre comercial “*siempre y cuando se respete el principio de mayor eficiencia para el sistema*” y también para “*los procesos crónicos cuya prescripción se corresponda con la continuidad de tratamiento*”.

Los resultados derivados de nuestro estudio muestran que los porcentajes en la prescripción de estatinas genéricas varían mucho entre unos facultativos y otros. La mayoría de los médicos de nuestro entorno más próximo receta mayor cantidad de estatinas no genéricas o “de marca” que de estatinas genéricas. Concretamente, solamente dos de los siete facultativos recetan más estatinas genéricas que no genéricas. Aunque como ya se ha comentado, la tendencia actual es, en general, iniciar el tratamiento con una estatina genérica en la mayoría de los pacientes, en aquellos que comenzaron a tomar una estatina no genérica no se suele sustituir por su equivalente genérico, motivo por el cual la mayoría de prescripciones son de estatinas no genéricas. Y así lo reflejan los resultados de nuestro estudio, donde la mayoría de casos incluidos consumen presentaciones comerciales de estatinas no genéricas. Es probable que la reciente llegada al mercado farmacéutico español de nuevas presentaciones farmacéuticas genéricas, como la atorvastatina, contribuya a inclinar la balanza todavía más hacia el lado de los medicamentos genéricos. Aunque también hay que tener en consideración que este efecto ventajoso para el mercado de genéricos podría verse compensado con la comercialización casi simultánea de la rosuvastatina, y posteriormente de la pitavastatina, últimas estatinas en llegar al mercado farmacéutico de nuestro país, y que solamente se encuentran disponibles, por el momento, como presentaciones comerciales no genéricas.

Efectivamente, las diferencias que hemos encontrado en la prescripción de estatinas genéricas entre unos facultativos y otros resultan llamativas. Mientras que en un extremo se situaría el *Facultativo 2*, cuyas recetas de estatinas genéricas no alcanzan el 10% de su prescripción total de estatinas, en el otro extremo se localizaría al *Facultativo 5*, cuyas recetas de estatinas genéricas alcanzan proporciones mucho mayores, próximas al 90%. Entre ambos extremos se encuentra el resto de los facultativos de nuestro estudio. Si tenemos en cuenta que todos estos médicos desarrollan su labor asistencial en la misma zona de salud, y que por lo tanto atienden al mismo tipo de pacientes con características socioculturales y epidemiológicas relativamente homogéneas, es decir, con patologías similares, no deberíamos haber encontrado diferencias tan marcadas en la prescripción de estatinas. Bien es cierto que en el “arte” de pautar un tratamiento farmacológico crónico a un paciente determinado intervienen muchos otros factores ajenos al enfermo y a su enfermedad, entre ellos las características particulares del facultativo prescriptor, como son su formación, su experiencia, sus costumbres, sus creencias, etc., y esto implica que existan diferencias entre profesionales. Pero la base del “arte” de la prescripción farmacológica debe ser siempre la misma ciencia médica^{205, 206}, lo cual nos induce a considerar carentes de fundamento, aunque sin trascendencia clínica, las desigualdades que hemos observado entre unos y otros facultativos en la prescripción de estatinas genéricas.

Cuando la prescripción es analizada en relación al principio activo pautado, las diferencias encontradas parecen de menor relevancia, aunque también resultan llamativas. En general, el principio activo más utilizado en nuestros pacientes es la simvastatina, seguido por la atorvastatina. Hay excepciones a esta generalidad, como la que supone el *Facultativo 2*, que utiliza mayoritariamente la atorvastatina. Otra

excepción es el *Facultativo 5*, que maneja únicamente tres principios activos: simvastatina, atorvastatina y mayoritariamente la lovastatina. Esto último contrasta, por ejemplo, con los hábitos en la prescripción del *Facultativo 4*, que no utiliza en ningún paciente la lovastatina, y sí la pravastatina en un amplio porcentaje de casos. Llama la atención el hecho de que el mismo principio activo que utiliza el *Facultativo 5* en la mayoría de sus prescripciones no sea utilizado nunca por el *Facultativo 4*. En síntesis, podemos concluir que hemos encontrado gran variedad en la prescripción de estatinas desglosada por principio activo.

Como previamente hemos comentado, cuando un médico decide pautar un tratamiento y tiene que optar entre diferentes medicamentos, van a intervenir varios factores que harán que el facultativo opte por la prescripción de uno u otro fármaco. Pero en el caso de los medicamentos genéricos, y más concretamente con las estatinas, una vez establecida la indicación de iniciar un tratamiento farmacológico en un paciente determinado, ¿qué factores pueden influir para que el médico elija recetar una estatina “de marca” o su homóloga genérica?, ¿qué elementos participan en esta decisión?. Este es otro de los puntos clave que desarrollaremos en la presente *Discusión*: los factores o condicionantes que participan en la elección que hace el facultativo entre una estatina de referencia y su equivalente genérica.

Cuando nos planteamos llevar a cabo el presente estudio, teníamos la sospecha de que el médico que decide prescribir una estatina a un paciente determinado, optará entre elegir una presentación genérica o una no genérica según la menor o mayor confianza que tenga en estos medicamentos. Intuíamos que la prescripción de estatinas podía estar afectada por cierta percepción de mayor seguridad en las formulaciones de referencia o no genéricas, recetando estas con mayor frecuencia en aquellos pacientes que presentan un riesgo cardiovascular más elevado, y reservando las formulaciones de estatinas genéricas para los pacientes dislipémicos de bajo riesgo. En caso de existir, esta discriminación en el proceso de selección de la estatina podría desarrollarse de manera involuntaria o deliberada, y aunque no intentaremos profundizar en este punto, creemos que cualquiera de los dos supuestos sería muestra evidente de unos hábitos de prescripción marcados por la desconfianza en las presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas. Con el objetivo de determinar si realmente existen diferencias en la selección entre estatinas genéricas y no genéricas, en dependencia de la patología previa y de los factores de riesgo cardiovascular que presente el paciente, nos planteamos estudiar la distribución de la prescripción de estatinas en relación con los siguientes antecedentes de interés registrados en la historia clínica: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, sobrepeso, cardiopatía, patología cerebrovascular y tabaquismo. Conviene recordar que entre los *factores de riesgo causales mayores* de la cardiopatía isquémica se encuentran claramente establecidos la hipertensión arterial, la dislipemia, la hiperglucemia y el tabaquismo, mientras que la obesidad, el sedentarismo y los factores psicosociales son considerados por algunos autores *factores predisponentes* de cardiopatía isquémica²⁰⁷.

Los datos que hemos hallado en nuestro estudio demuestran que el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, previo o simultáneo al inicio del tratamiento con estatinas, se encuentra relacionado con la decisión de pautar una estatina no genérica o “de marca” en vez de una estatina genérica. El porcentaje de la prescripción de presentaciones farmacéuticas de estatinas “de marca” que hemos observado en los pacientes diagnosticados de hipertensión arterial es muy superior al observado en

pacientes que no han sido diagnosticados de esta patología, resultando estadísticamente significativo el análisis de esta diferencia.

También hemos encontrado mayores porcentajes en la prescripción de estatinas “de marca” que en la prescripción de estatinas genéricas en pacientes diagnosticados previamente, o durante el mismo acto médico, de una o varias de las siguientes patologías y factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, cardiopatía y patología cerebrovascular. Aunque el análisis de las diferencias observadas no ha alcanzado significación estadística en ninguna de estas categorías, sí que puede apreciarse una llamativa tendencia a dirigir la prescripción de estatinas “de marca” hacia los pacientes que presentan los antecedentes descritos, desviando la prescripción de estatinas genéricas hacia los pacientes dislipémicos sin otras patologías o factores de riesgo cardiovascular sobreañadidos.

Donde no hemos hallado diferencias importantes, es en el estudio de la distribución de la prescripción de estatinas desglosada según el principio activo pautado en relación con las patologías mencionadas. Tal y como puede observarse en los resultados de nuestro trabajo, el análisis de estas diferencias no ha alcanzado significación estadística en ninguno de los casos. Por lo tanto, no parece que los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía o patología cerebrovascular condicionen la elección del principio activo en la prescripción de estatinas.

Las diferencias observadas entre la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas en pacientes con antecedentes de patología cerebrovascular se muestran muy llamativas. Probablemente no resultan estadísticamente significativas al ser analizadas por que el tamaño de la muestra es muy reducido en este apartado, ya que solo contamos con 25 pacientes que presentan este tipo de antecedentes, entre los 420 del total de casos incluidos en nuestro estudio. Sería de esperar un aumento en el valor de la significación estadística si hubiéramos podido incluir mayor número de pacientes con patología cerebrovascular en nuestra tabla de recogida de datos.

Asimismo, los datos derivados de nuestro estudio muestran notables diferencias entre la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas en pacientes que presentan antecedentes de algún tipo de cardiopatía, aunque estas diferencias no resultan tan llamativas como las que se aprecian en los pacientes con patología cerebrovascular, y tampoco adquieren significación estadística al ser sometidas al correspondiente análisis. A priori, estos resultados pueden sorprendernos porque si tal y como sospechábamos, los médicos tienden a recetar con mayor frecuencia estatinas no genéricas en pacientes de moderado o alto riesgo cardiovascular, reservando las estatinas genéricas para los pacientes de bajo riesgo, las diferencias encontradas en esta categoría deberían de ser aún mayores, y además tendrían que haber alcanzado un resultado estadísticamente significativo al ser comparadas. No obstante, para interpretar correctamente estos resultados, hay que tener en cuenta que el proceso de recogida de datos de este estudio se llevó a cabo siguiendo los criterios establecidos en el apartado “Pacientes, Material y Métodos” del mismo, los cuales, en la categoría “antecedentes de cardiopatía” especifican que en esta variable se incluiría a todos aquellos pacientes a los que se les había diagnosticado, previa o simultáneamente, *alguna cardiopatía, independientemente del tipo de cardiopatía, sea esta isquémica, estructural, por alteraciones del ritmo cardiaco u otras*. De este modo, los 43 casos que fueron incluidos en esta categoría habían sido diagnosticados de alguna cardiopatía, pero no

todos tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, que es el tipo de patología cardiaca en la cual la dislipemia adquiere mayor importancia como factor de riesgo. Por lo tanto, la inclusión en esta categoría de casos de cardiopatía de etiología no isquémica puede acarrear un *sesgo de confusión*, o más concretamente una *variable de confusión*, la cual debería de ser controlada para obtener una estimación no distorsionada sobre el efecto de estudio, o cuando menos, considerada en la valoración final de estos resultados. Si en el análisis estadístico no se hubieran incluido casos de cardiopatía no isquémica, como las valvulopatías o las arritmias, en las cuales la dislipemia no participa directamente como factor etiológico, podría haberse evitado la *variable de confusión* mencionada, ya que solamente se habrían seleccionado casos procedentes de pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica. De este modo, las diferencias observadas entre la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas en pacientes con antecedentes de algún tipo de cardiopatía, serían más llamativas y probablemente alcanzarían significación estadística, siempre y cuando el tamaño de la muestra fuese el adecuado.

Otro de los factores de riesgo cardiovascular que hemos estudiado en relación con la distribución de la prescripción de estatinas es el consumo de tabaco. El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular sobradamente reconocido como tal desde hace varios años en la literatura médica nacional e internacional²⁰⁸, y es la principal causa de muerte prevenible en el mundo²⁰⁹. Los problemas que genera el consumo de tabaco en España, y en general en todos los países desarrollados, repercuten considerablemente no solo en el sector sanitario, sino también en los ámbitos económico y social de dichos países^{210, 211}. Se calcula que en el año 2000 fallecieron en el mundo alrededor de 4.830.000 personas por causa del tabaco, lo cual representa un 12% del total de muertes a nivel mundial²¹², y se estima que para el año 2020 este porcentaje alcanzará el 20% del total de defunciones²¹³, ocasionando 10 millones de fallecidos anualmente en la década de 2030, a no ser que antes se desarrollen sistemas de contención del tabaquismo, más efectivos que los actuales, en las sociedades industrializadas²¹⁴.

Sin embargo, al contrario de lo que hemos podido observar que sucede en relación a los factores de riesgo cardiovascular comentados anteriormente, el tabaquismo no parece condicionar el criterio del médico cuando este tiene que optar entre prescribir una estatina genérica o una estatina no genérica. Según se aprecia en los datos derivados de nuestro estudio, las diferencias detectadas al comparar los porcentajes de la prescripción de unas y otras estatinas son mínimas, y el análisis de dichas diferencias ofrece resultados muy alejados de la significación estadística. Por lo tanto, mientras que la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular tiende a desviar la prescripción de estatinas hacia las presentaciones comerciales no genéricas o “de marca”, tal y como hemos descrito, el tabaquismo no influye en este proceso de selección, a pesar de ser un problema de salud pública de primera magnitud y la principal causa prevenible de morbilidad y mortalidad en cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares^{215, 216}. Parece que los facultativos incluidos en nuestro estudio no se dejan influir por este factor de riesgo cardiovascular al decidir entre una estatina genérica y no genérica, lo cual nos sorprende al haber observado que, de forma consciente o inconsciente, sí son influenciados o condicionados por la presencia de otras patologías y factores de riesgo cardiovascular ya comentados en la presente *Discusión*.

En consecuencia, resulta coherente preguntarse cuál puede ser el motivo de estas diferencias, es decir, ¿por qué el tabaquismo no participa en la elección de la estatina como sí parece que lo hacen otros factores de riesgo cardiovascular?. Creemos que la

respuesta a esta cuestión podría fundamentarse en la gran tolerancia social existente en España hacia el consumo de tabaco, donde el hábito de fumar todavía es considerado con normalidad por amplios sectores de la población²¹⁷. Han sido varias las campañas informativas y las medidas legislativas desarrolladas en nuestro país con el objetivo de disminuir el tabaquismo, no obstante, aunque se haya avanzado mucho en este sentido, España todavía cuenta con una de las prevalencias de consumo de tabaco más altas de Europa en la población general²¹⁸, y también entre los profesionales sanitarios en particular²¹⁹. Probablemente, el bagaje de conocimientos científicos que poseen los médicos no es suficiente para protegerlos de la influencia de una sociedad que tolera y acepta el tabaquismo con relativa normalidad. Desde esta perspectiva, no debería sorprendernos demasiado haber encontrado en nuestro estudio datos que sugieren cierto grado de condescendencia en los facultativos hacia los pacientes fumadores, así como actitudes medicas que infravaloran las repercusiones del consumo de tabaco. Sobre esta misma línea argumental se desarrolla buena parte de algunos trabajos publicados por F. Carrión y J. O'Loughlin, entre otros autores, quienes observaron previamente el escaso interés que muestran los facultativos hacia el tratamiento y la prevención del tabaquismo^{220, 221}, a pesar de contar con guías de práctica clínica desarrolladas específicamente con este objetivo^{222, 223}. Es frecuente que los médicos, y principalmente los médicos fumadores, no consideren el hábito de fumar al mismo nivel que otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, cuyo control acostumbra a ser mucho más exhaustivo y metódico que el del tabaquismo. De este modo, la adicción al tabaco no es abordada con toda la atención que merece. Tanto más cuando el tabaquismo supone, entre otras cosas, un factor de riesgo cardiovascular que teóricamente podría ser eliminado por completo²²⁴.

Por lo tanto, si los facultativos que recetan hipolipemiantes tienden a prescribir más estatinas “de marca” en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, reservando las estatinas genéricas para pacientes de bajo riesgo, pero el tabaquismo no toma parte en esta elección, seguramente nos encontramos ante un reflejo de la tolerancia que algunos médicos muestran frente a la adicción al tabaco. Y si esto es así, no será por falta de información ni de herramientas útiles para su prevención y tratamiento de deshabitación, sino más bien por que el tabaquismo continúa siendo una adicción socialmente aceptada y culturalmente arraigada²²⁵.

Algo semejante a lo que hemos observado y descrito en relación al tabaquismo sucede con el *sobrepeso* y la *obesidad*, que tampoco parecen relacionarse con el desvío de la prescripción de estatinas en uno u otro sentido. Los resultados que hemos obtenido al comparar los porcentajes entre la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas en relación al sobrepeso y la obesidad muestran escasas diferencias, y estas no alcanzan significación estadística al ser analizadas. No obstante, como ya hemos comentado previamente, si que se observan diferencias llamativas al estudiar la distribución de la prescripción de estatinas en relación a otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, y también en relación a otras variables seleccionadas que comentaremos a continuación. Desde esta perspectiva, y recordando que la adicción al tabaco no influye en la distribución de la prescripción de estatinas, tal y como hemos descrito, nos preguntamos si ocurre algo similar con la obesidad, es decir: ¿nos encontramos nuevamente ante un factor de riesgo cardiovascular infravalorado como tal por parte de los médicos?. De ser así, podríamos justificar la interpretación de nuestros resultados desde una línea argumental semejante a la desarrollada con el tabaquismo,

motivo por el cual dedicaremos los próximos párrafos a profundizar sobre determinados aspectos de la obesidad que consideramos interesantes para nuestro razonamiento.

Conceptualmente, la obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento de la masa grasa, y en consecuencia por un aumento de peso. Esta definición ha sido ampliada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por el Grupo Internacional de Trabajo en Obesidad (IOTF), que entienden la obesidad como la epidemia del siglo XXI, por sus repercusiones sobre la morbilidad, sobre la calidad de vida, sobre el gasto sanitario y por la magnitud que ha alcanzado a lo largo de las últimas décadas, representando un importante problema de salud pública^{226, 227}. Las consecuencias de la obesidad sobre las enfermedades cardiovasculares y otras patologías, se encuentran claramente establecidas en la literatura médica^{228, 229}. En España, la prevalencia de la *obesidad* en la población comprendida entre los 25 y los 60 años de edad es del 15,5%, mientras que la prevalencia de *sobrepeso* se sitúa en el 39,2%, y se estima que en conjunto, el exceso ponderal afecta al 54,7% de la población adulta²³⁰. El problema es de tal dimensión que el Ministerio de Sanidad y Consumo, siguiendo las orientaciones de la OMS, puso en marcha en el año 2005 la Estrategia de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (Estrategia NAOS), liderada por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AESA)²³¹, que ha marcado durante estos años las principales líneas de prevención, fundamentalmente en la población infantil y juvenil. Con el objetivo de estructurar y facilitar la atención y el tratamiento de la obesidad en Atención Primaria de un modo práctico, se publicó en el año 2006 la guía del Foro ACTUA²³², y en el año 2007 un documento de consenso elaborado por la SEEDO²³³, y otro por SEMERGEN, SEEDO y SEEN²³⁴. No obstante, a pesar de estas iniciativas, son varios los estudios publicados que han observado una tendencia progresiva al aumento del *índice de masa corporal* y de la prevalencia de la obesidad en España²³⁵, lo cual, probablemente acarreará un aumento de la mortalidad atribuible, que en nuestro país se estima alrededor de 28.000 muertes anuales²³⁶.

Ante este panorama, resulta pertinente preguntarse acerca de los motivos que pueden estar interfiriendo en el control de la epidemia, y por lo tanto, favoreciendo su extensión. Parece que las causas del aumento mantenido en la prevalencia de la obesidad en España responden, fundamentalmente, a los cambios que han experimentado a lo largo de los últimos años algunos factores relacionados con los hábitos de vida de la población española, principalmente la dieta y el sedentarismo²³⁷. Sería interesante saber cuál es la percepción de la obesidad que tienen los médicos de Atención Primaria, ¿que grado de importancia atribuyen a la obesidad con relación a otras patologías?, ¿consideran estos médicos la obesidad como una enfermedad en sí misma tal y como la HTA o la diabetes mellitus?, ¿prefieren los médicos de Atención Primaria trabajar con pacientes con normopeso?, ¿detectan actitudes negativas hacia los pacientes obesos por parte de muchos profesionales de la salud?. Las respuestas a estas y otras cuestiones son analizadas en un estudio publicado en SEMERGEN en el año 2009 por Corio Andújar et al.²³⁸, desarrollado con el objetivo de conocer la opinión del médico de Atención Primaria ante la obesidad y su motivación para atender a estos pacientes. Los resultados de este estudio indican que aunque más del 90% de los médicos de Atención Primaria consideran la obesidad como una enfermedad en sí misma, el 50% prefiere trabajar con pacientes cuyo peso se encuentre dentro de los límites de la normalidad, casi el 60% prefiere centrarse en otras patologías antes que en la obesidad y más del 30% reconocen actitudes negativas hacia los pacientes obesos en muchos profesionales de la salud. La interpretación de los resultados de este estudio no

resulta compleja: aunque la gran mayoría de los médicos de Atención Primaria son conscientes de la importancia de la obesidad como una enfermedad en sí misma y también como factor de riesgo de otras patologías, más de la mitad dirige su atención a otras prioridades. En este mismo sentido, otros estudios dedicados a valorar la disposición que ofrecen los profesionales sanitarios frente a la obesidad también han detectado actitudes tendentes a discriminar a los pacientes con esta patología^{239, 240}.

Enfocando el problema desde esta perspectiva, y teniendo en cuenta que según hemos observado parece que existe mayor confianza en las estatinas no genéricas que en las genéricas, la falta de diferencias estadísticamente significativas observada en nuestro estudio al comparar los porcentajes entre la prescripción de ambos grupos de estatinas en relación al sobrepeso y la obesidad, podría entenderse dentro del contexto de las actitudes médicas negativas o discriminatorias que acabamos de comentar frente a esta patología. Mientras que en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular el médico dirige la prescripción de estatinas de forma preferente hacia las presentaciones farmacéuticas de referencia, en pacientes con obesidad o sobrepeso no observamos esta diferencia. Y probablemente, la confianza que tiene el médico en las presentaciones comerciales de estatinas genéricas es menor que la que tiene en las presentaciones de estatinas no genéricas. Por lo tanto, los resultados de nuestro trabajo encajarían con los de otros estudios comentados, que muestran actitudes tendentes a discriminar o menospreciar a los pacientes con obesidad o sobrepeso, tal y como describieron previamente las publicaciones que hemos citado en el párrafo anterior^{238, 239, 240}.

Sin embargo, somos conscientes de que los resultados sobre los que se fundamenta esta interpretación pueden proceder de una muestra poco homogénea, lo cual nos obliga a valorar con cautela nuestro razonamiento. La clave reside en el apartado *material y métodos* de este trabajo, donde incluimos dentro de la variable *sobrepeso* tanto a pacientes diagnosticados de sobrepeso como a pacientes diagnosticados de obesidad, unificando ambos conceptos, que para muchos autores no son sinónimos. Hay que tener en cuenta que el índice de masa corporal más utilizado como umbral de *obesidad* para hombres y mujeres es igual a 30, mientras que algunos autores utilizan el término *sobrepeso* para referirse exclusivamente a aquellos pacientes cuyo índice de masa corporal se sitúa entre 25 y 30²⁴¹. Es decir, que cuando el *sobrepeso* supera el índice de masa corporal de 30 ya no se define como *sobrepeso*, sino que es considerado *obesidad*. Por lo tanto, la muestra que incluimos en esta variable puede corresponder a pacientes con muy diferentes grados de exceso ponderal, y por lo tanto con un riesgo cardiovascular muy diferente. Si en la variable *sobrepeso* hubiéramos incluido únicamente pacientes obesos, es decir, con un índice de masa corporal superior a 30, la muestra poblacional obtenida resultaría más homogénea en cuanto a la distribución del exceso ponderal, y también en cuanto al riesgo cardiovascular, que resultaría más elevado y aportaría así mayor validez a nuestro razonamiento. Pero desconocemos cuantos de los 163 pacientes incluidos en la variable *sobrepeso* de nuestro estudio padecen solamente sobrepeso y cuantos son realmente obesos, por lo tanto, la interpretación que hemos expuesto de los resultados obtenidos debe ser asumida con cautela. Hecha esta aclaración, cabría preguntarse cual sería la significación alcanzada en el análisis estadístico de nuestros resultados si solamente se hubieran seleccionado en esta categoría pacientes diagnosticados de obesidad, con mayor riesgo cardiovascular que los pacientes con sobrepeso. Posiblemente, en este caso dispondríamos de datos más llamativos que vendrían a refrendar los obtenidos en apartados anteriores, y nos servirían para dar mas peso a nuestra argumentación. No obstante, aunque nuestra

sospecha en este sentido es fuerte, no podemos extraer conclusiones de lo que solamente son suposiciones sin confirmar.

En esta *Discusión* hemos comentado, entre otros aspectos, los resultados obtenidos en nuestro estudio al asociar diferentes antecedentes patológicos y factores de riesgo cardiovascular registrados en la historia clínica del paciente con la prescripción de estatinas. Al margen de la dislipemia, que es el único antecedente que comparten todos nuestros pacientes, los seis antecedentes patológicos que hemos seleccionado y desarrollado independientemente en su relación con la prescripción de estatinas son: la hipertensión arterial sistémica, las cardiopatías, la patología cerebrovascular, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el sobrepeso. Además, también hemos estudiado estos seis antecedentes de manera conjunta, agrupados, para conocer como se distribuye la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas según la cantidad de patologías de riesgo que presenta el paciente. Al hacerlo de este modo, hemos observado que cuando el paciente no presenta ninguna de las seis patologías de riesgo citadas, la distribución de la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas es muy similar, tanto en valores absolutos como en valores porcentuales. Pero los valores de la prescripción de presentaciones farmacéuticas de estatinas “de marca” o no genéricas aumentan progresivamente según aumenta la cantidad de patologías de riesgo que padece el paciente, llegando a alcanzar cifras que casi duplican los valores de la prescripción de las presentaciones de estatinas genéricas cuando el paciente presenta tres de las patologías mencionadas. Los pacientes incluidos en nuestro estudio que cuentan con cuatro patologías son solo diez y solamente uno presenta las cinco, lo cual supone un tamaño muestral demasiado bajo para ser tenidos en cuenta en la interpretación de los resultados. No obstante, hemos observado que cuanto mayor es la cantidad de patologías de riesgo que presenta el paciente, mayor resulta la prescripción de estatinas “de marca” o no genéricas, y menor la prescripción de estatinas genéricas, tanto en valores absolutos como en valores porcentuales. Si bien el análisis estadístico de las diferencias detectadas no ha resultado significativo, sí que puede apreciarse una clara tendencia a incrementar los porcentajes en la prescripción de estatinas no genéricas en los grupos de pacientes de mayor riesgo, es decir, en aquellos que acumulan entre sus antecedentes mayor cantidad de las patologías mencionadas.

A estas alturas de la presente *Discusión* y teniendo en cuenta todo lo dicho hasta ahora, ya no debería causarnos sorpresa observar que el porcentaje de la prescripción de estatinas no genéricas o “de marca” resulta progresivamente mayor conforme aumenta la cantidad de patologías de riesgo que presentan los pacientes seleccionados. ¿Por qué sucede esto?, ¿por qué los porcentajes de la prescripción de estatinas genéricas y no genéricas no son similares en todos los grupos de pacientes, independientemente del número de patologías de riesgo que presentan?. A nuestro modo de ver, la explicación a estas diferencias es sencilla: el médico confía más en las estatinas no genéricas que en las genéricas. Si el facultativo tuviera la misma seguridad o confianza en las estatinas genéricas que en las no genéricas, los porcentajes de prescripción de ambos tipos de estatinas serían similares en todos los grupos de pacientes, al margen del riesgo cardiovascular que presentasen y de cualquier otra consideración clínica. Pero lo cierto es que las diferencias observadas son notables, y solo podemos entenderlas asumiendo que cuando el médico pauta un tratamiento con estatinas, lo hace desde la sospecha, por el momento infundada, en que las presentaciones farmacéuticas no genéricas funcionan mejor que las genéricas.

En el supuesto de que los facultativos, tal y como parece, desconfíen de las estatinas genéricas para el tratamiento de pacientes con varias patologías de riesgo, ¿sucederá lo mismo con aquellos pacientes cuyas cifras de lipoproteínas plasmáticas se encuentran más elevadas?, es decir, ¿qué tipo de presentaciones farmacéuticas de estatinas elegirán preferentemente los médicos para tratar las hipercolesterolemias más altas, genéricas o no genéricas?

Para contestar a estas preguntas, cuya respuesta ya intuíamos, registramos las medias de los valores plasmáticos de colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos e índice aterogénico medidos antes del inicio del tratamiento con estatinas, tanto en el grupo de pacientes al que se le prescribió una presentación farmacéutica genérica como en el grupo al que se le prescribió una presentación no genérica. Al comparar los resultados obtenidos en ambos grupos, tal y como se describe en el apartado *Resultados* de este estudio, observamos que el grupo de pacientes que comenzó el tratamiento con estatinas no genéricas presenta las medias de los valores de lipoproteínas plasmáticas más elevadas que el grupo que inició el tratamiento con estatinas genéricas, en todos los parámetros registrados. Contrariamente a lo esperado, también el valor inicial de la media de cHDL resulta mayor en el grupo que comenzó el tratamiento con estatinas no genéricas, pero la diferencia es muy pequeña y no parece adquirir entidad suficiente para ser tenida en cuenta. Aunque solamente alcanzó significación estadística la comparación de las medias de colesterol total y de cLDL, resulta evidente la predilección que muestran los facultativos por el uso de estatinas “de marca” o no genéricas en los pacientes con las hiperlipemias más altas. La trascendencia de estos resultados es muy elevada, sobretodo al tener en cuenta que el colesterol total y las cLDL son los parámetros analíticos más importantes que hay que valorar antes de iniciar el tratamiento con estatinas, y también posteriormente para el control evolutivo de la dislipemia, según recomiendan las guías de práctica clínica y los protocolos de tratamiento de las dislipemias^{242, 243}.

Cuando el médico decide tratar farmacológicamente a un paciente dislipémico en concreto, lo hace valorando los factores de riesgo cardiovascular que presenta así como otras patologías asociadas, y también en base a la determinación analítica de sus lipoproteínas plasmáticas, que generalmente superan en mayor o menor medida los límites máximos de la normalidad fijados por el laboratorio. Pues bien, en esta situación y a la luz de los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos deducir que es más probable que el médico opte por pautar una estatina no genérica cuando las lipoproteínas están más elevadas, mientras que en los pacientes con aumentos menos llamativos de las lipoproteínas plasmáticas lo más probable es que se incline por utilizar una estatina genérica. O dicho de otro modo, lo más habitual es que para comenzar el tratamiento de una dislipemia importante, el médico no se “arriesgue” a utilizar una estatina genérica, y elija una presentación farmacéutica de referencia. La trascendencia que va a tener este punto en el desarrollo posterior de la presente *Discusión* es enorme, no solo por la importancia que representa como variable independiente, sino también por su estrecha relación con otras variables que se comentarán detenidamente más adelante.

No obstante, al haber creado estos dos grandes grupos, deberíamos tener en cuenta una serie de factores que pueden, de alguna manera, interferir en los datos generados en nuestro trabajo. Por una parte, dentro del grupo de pacientes tratados con estatinas genéricas, hemos incluido diferentes presentaciones farmacéuticas de los tres principios

activos que estaban comercializados en forma genérica durante el periodo de recogida de datos de nuestro estudio. Estas son: la simvastatina, la lovastatina y la pravastatina. Deberemos tener en cuenta que estas estatinas han sido sintetizadas y producidas industrialmente por varios laboratorios o empresas farmacéuticas, y que posteriormente fueron pautadas por los médicos en dosis diferentes, según la magnitud de la dislipemia, la patología de base y los factores de riesgo de unos y otros pacientes. Por otra parte, en el grupo de pacientes tratados con estatinas no genéricas, también llamadas “de marca” o “de referencia”, hemos incluido presentaciones farmacéuticas diferentes de seis principios activos que son o han sido comercializados en forma no genérica, producidas también por varios laboratorios, y pautadas a su vez en dosis diferentes. En este grupo de estatinas no genéricas contamos con seis principios activos: atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina y también cerivastatina, aunque esta última fue retirada del mercado farmacéutico hace algunos años. Así pues, sabemos que hemos mezclado en ambos grupos de estatinas diferentes principios activos, procedentes de diversos laboratorios farmacéuticos y además, con posologías desiguales en cuanto a las dosis utilizadas. Por lo tanto, hemos formado dos grandes grupos muy heterogéneos, lo cual puede alterar la precisión de nuestros resultados, principalmente al llevar a cabo la comparación estadística de ambos grupos. Sin embargo, al hacerlo así, creemos que hemos logrado establecer dos conjuntos de pacientes que reflejan fielmente la variedad real de la prescripción de estatinas, tal y como sucede en la práctica médica diaria en las consultas de Atención Primaria. Además, si bien es cierto que cada uno de estos dos grupos resulta muy heterogéneo en algunos aspectos, cada uno de ellos es absolutamente homogéneo en cuanto a la variable principal que los define, es decir, la presentación farmacéutica genérica o no genérica de la estatina pautada. Por lo tanto, creemos que aunque la diversidad interna de cada grupo ha podido generar alguna imprecisión en nuestros resultados, estos reflejan de un modo bastante fiable la realidad de la prescripción de las estatinas en el primer nivel asistencial de nuestro Sistema de Salud y conforman una base sólida para la presente *Discusión*.

Con la intención de mejorar la precisión de nuestros resultados acerca del tipo de estatinas que prefieren los médicos para tratar las hipercolesterolemias más elevadas, nos propusimos crear grupos más homogéneos, y lo hicimos seleccionando únicamente a los pacientes tratados con simvastatina. De este modo, formamos un subgrupo con todos los pacientes tratados con simvastatina genérica, y otro subgrupo con todos los pacientes tratados con simvastatina no genérica, independientemente de la dosis diaria pautada y de las diferentes presentaciones comerciales utilizadas. Es evidente que estos dos subgrupos, al recoger selectivamente los pacientes tratados con simvastatina, resultaron más reducidos que los dos grandes grupos anteriores, que contenían el total de la muestra y de los cuales hemos extraído estos dos nuevos subgrupos. En cada uno de ellos medimos las medias de los valores plasmáticos de lipoproteínas y el índice aterogénico, antes del comienzo del tratamiento con simvastatina, igual que hicimos con los dos grandes grupos de pacientes descritos anteriormente. Y también en el mismo sentido, al comparar ambos subgrupos, nos propusimos averiguar si el inicio del tratamiento con simvastatina no genérica se relaciona con cifras medias más elevadas de lipoproteínas plasmáticas y de índice aterogénico, mientras que el tratamiento con simvastatina genérica se relaciona con aumentos más moderados de las lipoproteínas plasmáticas, de forma semejante a lo que hemos observado al comparar los dos grandes grupos de estatinas genéricas y no genéricas. En efecto, tal y como sospechábamos, así fue. Al estudiar únicamente los casos que comenzaron tratamiento con simvastatina, observamos que la elección por parte del médico de una presentación farmacéutica de

simvastatina no genérica, o “de marca”, se relaciona con cifras medias de lipoproteínas plasmáticas e índice aterogénico mayores que las que se relacionan con la elección de una presentación del mismo principio activo en forma genérica. Si bien es cierto que el análisis estadístico de estas diferencias solamente mostró valores significativos en la comparación de las cifras de colesterol total, parece evidente que los médicos prefieren prescribir presentaciones farmacéuticas de simvastatina “de marca” en aquellos pacientes que muestran dislipemias más altas, frente a la prescripción de formulaciones de simvastatina genérica, que resulta más frecuente en los pacientes que presentan dislipemias menos elevadas.

Hicimos lo mismo con la lovastatina. Reprodujimos el mismo esquema de trabajo que habíamos desarrollado con la simvastatina y que acabamos de comentar en el párrafo anterior. De este modo, y con idéntico objetivo, formamos un subgrupo de pacientes que había iniciado tratamiento con una presentación farmacéutica de lovastatina no genérica, y otro subgrupo que había comenzado tratamiento con una presentación farmacéutica genérica del mismo principio activo. Al comparar ambos subgrupos, pudimos observar que los valores medios de lipoproteínas plasmáticas e índice aterogénico, previos al inicio del tratamiento, son mayores en el subgrupo en el cual el médico eligió una presentación comercial de lovastatina no genérica que en el subgrupo en el cual eligió una presentación genérica de la misma estatina. Estos resultados concuerdan con los anteriores en todos los parámetros estudiados, y también alcanzan significación estadística en la comparación de las cifras de colesterol total y de cLDL, aumentando así la validez interna de nuestro trabajo y la consistencia de sus resultados.

Por último, siguiendo la línea de investigación emprendida, llevamos a cabo el mismo proceso de selección y formación de subgrupos con los pacientes que iniciaron tratamiento con pravastatina. El análisis de los datos obtenidos en la comparación de los dos subgrupos creados no alcanzó significación estadística, probablemente por que el tamaño de la muestra de pacientes que comenzó tratamiento con este hipolipemiente es muy pequeño. Pero mostró, como era de esperar, resultados similares a los descritos hasta ahora en la comparación de los dos grandes grupos de pacientes que comenzaron tratamiento con estatinas genéricas y no genéricas, que son semejantes a su vez a los observados al comparar entre sí los dos subgrupos de pacientes en tratamiento con simvastatina, y también a los obtenidos en la comparación de los dos subgrupos de pacientes en tratamiento con lovastatina, tal y como hemos comentado previamente.

A la luz de estos datos, es fácil deducir que cuando el médico toma la decisión de iniciar un tratamiento con estatinas en un paciente determinado, y tiene que optar entre una presentación farmacéutica genérica o su homóloga de referencia, va a tener en cuenta entre otros factores, la magnitud del ascenso de los niveles plasmáticos de lipoproteínas que muestra la analítica del paciente en cuestión. De manera que, según hemos observado, en los pacientes que muestran niveles plasmáticos de lipoproteínas más elevados, el médico tiende a prescribir prestaciones farmacéuticas de estatinas no genéricas o “de marca” con mayor frecuencia que las presentaciones genéricas, reservando estas últimas preferentemente para aquellos pacientes que muestran aumentos más moderados de los niveles plasmáticos de lipoproteínas. Por lo tanto, creemos haber identificado otro de los factores que influye en el criterio del médico prescriptor, y que participa en la elección que éste debe tomar al decidir entre una estatina genérica y su homóloga de referencia.

Según indican los resultados obtenidos en nuestro estudio, uno de los factores que parece inclinar la balanza hacia la prescripción de estatinas genéricas es el sexo del paciente que va a recibir el tratamiento hipolipemiante. En este sentido, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a una mayor prescripción de presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas en las mujeres con respecto a la prescripción en hombres. Sorprendentemente, parece que el hecho de ser mujer condiciona una mayor probabilidad de que la estatina prescrita por el médico sea genérica. Y del mismo modo pero en sentido contrario, parece que el hecho de ser hombre condiciona una mayor probabilidad de que la estatina prescrita sea “de marca” o no genérica.

Llegados a este punto, resulta oportuno preguntarse por qué el médico tiende a recetar más estatinas genéricas en las mujeres que en los hombres. La respuesta podría enmarcarse en el conocido cuadro de la falta de confianza en los medicamentos genéricos, con un fondo, también habitual, de actitudes clínicas que implican un *sesgo de género* en el diagnóstico y el tratamiento de las mujeres con enfermedad cardiovascular²⁴⁴. En julio del año 1991, la revista *New England Journal of Medicine*, publicó un artículo que alertaba sobre la “necesidad” que tenían las mujeres con cardiopatía isquémica de expresar sus dolencias como lo hacen los hombres para ser atendidas por los médicos de manera adecuada, revelando la existencia de un *sesgo de género* en el abordaje de la cardiopatía isquémica y sus factores de riesgo²⁴⁵. Desde entonces hasta la actualidad han sido varias las publicaciones que han profundizado en este asunto^{246, 247}, encontrando que las mujeres con cardiopatía isquémica suelen estar menos diagnosticadas que los hombres y además reciben menos tratamiento que estos, tanto farmacológico como invasivo²⁴⁸. En la misma línea, son varios los autores que recomiendan fomentar la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos^{249, 250}, y animan a presentar los datos específicos obtenidos en la subpoblación femenina, ya que la mayoría de ensayos clínicos y estudios sobre enfermedades cardiovasculares incluyen un número de mujeres muy escaso²⁵¹.

Hay que tener en cuenta que las enfermedades cardiovasculares, y más concretamente las enfermedades coronarias, son la causa más frecuente de muerte en la mujer en los países desarrollados; además, mientras que la mortalidad por cardiopatía isquémica ha disminuido en los varones, su incidencia se mantiene estable en las mujeres^{252, 253}. Pero en nuestra sociedad, la percepción de la gravedad y de la dimensión real de este problema ha sido muy escasa, no solo entre las mujeres, sino también entre los médicos²⁵¹. Y este entorno tan poco favorable para la mujer se ha relacionado con una menor utilización en ella de las técnicas diagnósticas disponibles, y también con una menor indicación de estrategias terapéuticas de eficacia demostrada²⁵⁴. El problema es de tal magnitud que varias asociaciones pusieron en marcha diferentes campañas o iniciativas con el objetivo de intentar minimizarlo: la American Heart Association diseñó la “Go Red for Women” (www.americanheart.org), la Sociedad Europea de Cardiología la “Women at Heart” (www.escardio.org/initiatives/womenheart) y la Sociedad Española de Cardiología creó en el año 2006 un Grupo de Trabajo específico de Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer²⁵⁵.

Más recientemente, en el año 2008, la Sociedad Española de Cardiología publicó los resultados y conclusiones de un estudio que desarrolló con el objetivo de conocer la situación de la enfermedad cardiovascular en la mujer en España²⁵⁶. Los resultados de

este trabajo demuestran que las diferencias en el manejo diagnóstico y terapéutico continúan siendo, en general, desfavorables para las mujeres. La dimensión alcanzada por estas diferencias justifica que dicho estudio proponga además una serie de recomendaciones específicas, encaminadas a adoptar medidas que contribuyan a concienciar tanto a la sociedad en su conjunto como a los profesionales sanitarios en particular sobre las desigualdades detectadas. La evidencia de la morbilidad diferencial entre hombres y mujeres lleva a que cada vez más voces planteen la necesidad de incorporar asignaturas específicas sobre género, mujeres y salud en las carreras sanitarias²⁵⁷.

Por lo tanto, entendiendo las dislipemias como un factor de riesgo cardiovascular, todos estos datos relativos al *sesgo de género* coincidirían con los que aporta nuestro estudio, desde una perspectiva en la que se asume que las estatinas no genéricas funcionan mejor que las genéricas, desviando la prescripción de estas últimas a las mujeres y utilizando en los hombres las estatinas “de marca” con mayor frecuencia.

Además del sexo, otra de las variables que hemos estudiado en relación con la distribución de la prescripción de estatinas es la edad del paciente. Nuestros objetivos eran, por una parte, comprobar si en los pacientes más mayores se utilizan con más frecuencia determinados principios activos, mientras que en otros pacientes con menos años se prefiere utilizar principios activos diferentes. Y por otra parte, también pretendíamos establecer si la edad del paciente es un factor que influye en el médico cuando éste debe elegir entre una presentación farmacéutica de una estatina genérica en concreto o su homóloga de referencia. Pues bien, según muestran los resultados de nuestro estudio, las diferencias que hemos encontrado al relacionar la edad del paciente con el principio activo pautado son muy pequeñas, y no parecen suficientes para ser tenidas en cuenta como elemento diferenciador. Asimismo, las diferencias observadas al relacionar la edad con la forma farmacéutica genérica o no genérica de la estatina pautada también resultan mínimas, y se muestran insuficientes para ser valoradas en el mismo sentido. En ninguno de los casos planteados las diferencias observadas alcanzan significación estadística en su correspondiente análisis. Por todo lo cual, creemos que la edad del paciente no es un factor que participe de manera determinante en la distribución de la prescripción de estatinas.

Otro de los factores que si parece asociarse a la decisión de utilizar una estatina “de marca” en vez de una estatina genérica es el tratamiento simultáneo con fármacos bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta. El porcentaje de la prescripción de estatinas “de marca” que hemos observado en los pacientes que siguen tratamiento con algún fármaco betabloqueante es muy superior al observado en pacientes que no toman este tipo de medicamentos, mostrando un resultado significativo el análisis estadístico de estas diferencias. Para interpretar estos resultados, deberíamos tener en cuenta que todos los pacientes de nuestro estudio que siguen tratamiento con betabloqueantes han sido diagnosticados previamente de hipertensión arterial sistémica o de algún tipo de cardiopatía, o de ambas, y por lo tanto son pacientes que cuentan en su historia clínica con algún factor de riesgo cardiovascular, el cual, además, se manifiesta con entidad suficiente como para precisar tratamiento farmacológico. Por ejemplo, una hipertensión arterial esencial elevada o que no ha podido ser controlada con medidas higiénico-dietéticas, o antecedentes de angina de pecho estable. Partiendo de esta premisa, podríamos considerar el tratamiento crónico con fármacos betabloqueantes como un indicador de la existencia de algún factor de riesgo cardiovascular de cierta importancia

clínica y pronóstica, en el mejor de los casos, ya que en otras ocasiones podríamos considerarlo como indicador de la existencia de una enfermedad cardiovascular plenamente establecida.

Según los datos que aporta nuestro estudio, en los pacientes que siguen tratamiento crónico con fármacos betabloqueantes, es decir, en pacientes en los que se presupone o se conoce cierto riesgo cardiovascular, el médico que decide comenzar un tratamiento con estatinas prefiere hacerlo con presentaciones comerciales “de marca” en vez de con presentaciones comerciales genéricas.

Desde una perspectiva similar podrían interpretarse las diferencias que hemos hallado en la comparación de la prescripción de estatinas desglosada por principio activo asociada al tratamiento crónico con fármacos betabloqueantes. Dichas diferencias resultan estadísticamente significativas al ser analizadas y muestran una mayor proporción en la prescripción de atorvastatina en los pacientes que siguen tratamiento con betabloqueantes que en la prescripción de los demás principios activos, aumentando todavía más los valores de la significación estadística obtenida cuando la comparación se realiza entre atorvastatina y simvastatina, que son los dos principios activos más prescritos. Para valorar estas diferencias hay que tener en cuenta que durante el periodo de recogida de datos de este estudio no existía ninguna presentación de atorvastatina genérica comercializada en España, por lo tanto, todos los pacientes incluidos en nuestro estudio que toman este principio activo corresponden a casos de estatinas no genéricas o “de marca”, mientras que solamente el 22% del total de pacientes que seguían tratamiento con simvastatina lo hacían con una presentación farmacéutica no genérica o “de marca”. Así pues, estos datos vienen a sumarse a los anteriores, y muestran también la predilección del médico prescriptor por las estatinas no genéricas, concretamente la atorvastatina, en cualquiera de sus presentaciones farmacéuticas “de marca”, cuando el tratamiento hipolipemiente va destinado a un paciente que además sigue tratamiento crónico con fármacos betabloqueantes, y al cual, por lo tanto, se le asocia de forma implícita cierto riesgo cardiovascular.

Otro factor que hemos registrado son los síntomas recogidos en la historia clínica que pueden interpretarse como efectos secundarios derivados del tratamiento con estatinas, como alteraciones musculares, digestivas, astenia e impotencia. No obstante, según consta en las historias clínicas seleccionadas, la incidencia de estos síntomas ha sido tan baja que los resultados obtenidos en la comparación entre pacientes tratados con estatinas genéricas y no genéricas no alcanzan magnitud suficiente para ser tenidos en cuenta como factor condicionante de la prescripción, tal y como puede verse en el apartado *Resultados* de este trabajo.

El análisis de los datos referentes a la prescripción de estatinas desglosada según el principio activo en relación al tratamiento crónico con algún fármaco diurético, no muestra diferencias de interés, ni cuando se considera desglosando la prescripción según el principio activo pautado, ni cuando se considera comparando únicamente atorvastatina con simvastatina. No obstante, sí que se aprecian notables diferencias cuando la comparación se lleva a cabo entre presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas y no genéricas. Al hacerlo así, se observan mayores porcentajes en la prescripción de estatinas no genéricas en los pacientes que siguen tratamiento con diuréticos que en los pacientes que no toman estos medicamentos, en los cuales la mayoría de estatinas prescritas son genéricas. Aunque estas diferencias no alcanzan

significación estadística al ser estudiadas, si que muestran una tendencia clara, la cual parece seguir las mismas influencias que afectan a la prescripción de estatinas cuando esta se asocia al tratamiento crónico con fármacos betabloqueantes, tal y como acabamos de comentar en el párrafo anterior.

Creemos conveniente hacer un pequeño resumen de lo expuesto hasta ahora, con la finalidad de aclarar y unificar, en la medida de lo posible, los aspectos más importantes de los diferentes apartados que hemos comentado. Y también con el propósito de que este resumen, en síntesis, forme la base y el fundamento de nuestra próxima argumentación.

Comenzábamos a detallar la materia de la presente *Discusión* confirmando el progresivo aumento de la prescripción de estatinas genéricas que ha tenido lugar en los últimos años. Y nos planteábamos si tal y como era de suponer, este incremento era debido a que los médicos que las recetan confían en ellas tanto como en las estatinas de referencia. Para resolver esta duda y comprobar la existencia de diferentes tendencias en la prescripción de estatinas, estudiamos la relación de dicha prescripción con algunas variables de interés, como el sexo y la edad del paciente, otros fármacos asociados al tratamiento con estatinas, y determinadas patologías y factores de riesgo cardiovascular. Al hacerlo así, observamos que algunas de estas variables participan decididamente en el desvío de la prescripción de estatinas hacia las presentaciones farmacéuticas de referencia. Destaca la **hipertensión arterial**, como factor de riesgo cardiovascular, y también los antecedentes de **diabetes mellitus**, **cardiopatía** y **patología cerebrovascular**, aunque en estos últimos la fuerza de la asociación que hemos podido constatar es discretamente menor. También sobresale como variable independiente el tratamiento conjunto con **fármacos betabloqueantes**, considerado como indicador inespecífico de la existencia de hipertensión arterial o de cardiopatía, o de ambas, y el tratamiento con **fármacos diuréticos**, valorado en el mismo sentido. Otra de las variables examinadas, y que se muestra claramente relacionada con un mayor porcentaje en la prescripción de estatinas de referencia son los **niveles plasmáticos de lipoproteínas**, cuando estos se encuentran en valores más elevados. Y para nuestra sorpresa, también la variable **sexo** participa en la cuestión, dirigiendo la prescripción de estatinas genéricas a las mujeres y la de estatinas “de marca” a los hombres, preferentemente, ocasionando el *sesgo de género* previamente comentado. Así pues, parece claro que cuando el médico decide comenzar un tratamiento farmacológico con estatinas en un paciente en concreto, y se plantea optar entre una estatina genérica y su homóloga de referencia, la presencia de las variables citadas va a influir en este planteamiento, encaminando la prescripción de estatinas hacia las presentaciones farmacéuticas de referencia.

Todo esto nos hace pensar que el facultativo no confía igual en las estatinas genéricas que en las estatinas “de marca”, parece que estas le transmiten mayor seguridad, y en consecuencia, tiende a aumentar su prescripción en los pacientes que presentan un riesgo cardiovascular más elevado, reservando las formulaciones genéricas para los casos que *a priori* presentan un riesgo más bajo. Resulta evidente que si el médico tuviera la misma seguridad en las presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas que en las presentaciones “de marca”, en ningún caso habríamos observado en nuestro estudio las diferencias a las que hacemos referencia. Pero los resultados son claros y las diferencias detectadas en el análisis estadístico no son debidas al azar.

A partir de aquí, resulta inevitable preguntarnos acerca de, al menos, dos cuestiones que no pueden pasar desapercibidas. A la primera de ellas no podremos dar respuesta, pero no sería oportuno eludir su planteamiento: deberíamos considerar la posibilidad de que la falta de confianza que hemos detectado en las estatinas genéricas no afecte exclusivamente a las estatinas. Una vez establecida la priorización de la prescripción de estatinas de referencia en los pacientes de riesgo más elevado, frente a la prescripción de estatinas genéricas, que es mayor en los pacientes de riesgo más bajo, nos cuestionamos la posibilidad de que se aplique el mismo esquema en la prescripción de otros medicamentos, y así, se utilicen preferentemente presentaciones comerciales “de marca” en el tratamiento de patologías severas o que impliquen un riesgo elevado, reservando la prescripción de medicamentos genéricos para el tratamiento de patologías banales o de bajo riesgo. Sospechamos que la falta de seguridad detectada puede afectar también a principios activos de otros grupos farmacológicos, como antibióticos, analgésicos, antihipertensivos, etc. En este supuesto, a modo de ejemplo, para tratar una amigdalitis banal el médico recetaría amoxicilina genérica, pero para tratar una infección más severa utilizaría una presentación comercial de amoxicilina “de marca”. De la misma manera, si necesitara pautar un tratamiento antihipertensivo en un paciente de bajo riesgo, probablemente elegiría un fármaco genérico, pero utilizaría su homólogo de referencia si el paciente cumpliera criterios de riesgo cardiovascular o la hipertensión fuera elevada. ¿Cabe la posibilidad de que los médicos sigan en su prescripción habitual patrones de decisión clínica o terapéutica similares a estos?. No lo sabemos. Fuera de lo que concierne a la prescripción de estatinas, nuestros argumentos son solo suposiciones sin datos directos que las respalden y su demostración escapa a nuestros objetivos, pero posiblemente abran camino a futuras investigaciones que despejen nuestras dudas en uno u otro sentido.

La otra cuestión que se nos presenta ineludible, y a la cual trataremos de dar respuesta, es averiguar el principal motivo que puede llevar al médico a desconfiar de las presentaciones comerciales de estatinas genéricas. Según hemos explicado previamente, interpretamos que la causa de las diferencias detectadas en nuestro estudio entre la prescripción de estatinas “de marca” y estatinas genéricas no puede ser otra que la falta de confianza que el médico tiene en estas últimas. Pero ¿por qué el facultativo desconfía de las estatinas genéricas?, o dicho de otro modo ¿por qué las presentaciones farmacéuticas de estatinas genéricas no logran transmitir al médico la seguridad que éste necesita?. Nos preguntamos si existen causas objetivas que justifiquen la desconfianza detectada.

En buena lógica, deberíamos pensar que cuando los facultativos llevan varios años manejando medicamentos genéricos y medicamentos de referencia, han podido comprobar *in vivo* los efectos de ambos y, en consecuencia, tendrán en cuenta su experiencia profesional individual al decidir entre unos y otros. Pues bien, después de más de diez años pudiendo elegir entre recetar un hipolipemiante de referencia o su homólogo genérico, los médicos incluidos en nuestro estudio todavía se muestran reacios a utilizar ambos tipos de medicamentos por igual. En este sentido, y tal y como hemos descrito, tienden a dirigir la prescripción de estatinas “de marca” al grupo de pacientes que presenta mayor riesgo cardiovascular, como si estas funcionaran mejor que las estatinas genéricas. Sospechamos que tal falta de confianza podría estar basada en la creencia, acertada o no, en que las propiedades terapéuticas de las estatinas genéricas no alcanzan los mismos niveles de efectividad que los de las estatinas de referencia. Pero, ¿esto puede ser cierto?, ¿acaso pueden actuar de forma diferente los

medicamentos genéricos de los medicamentos “de marca”?. En teoría no: los estudios de bioequivalencia aseguran el mismo comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de ambos medicamentos y las Autoridades Sanitarias garantizan la calidad de los medicamentos genéricos en todos sus aspectos.

No obstante, aunque nosotros creemos que los medicamentos genéricos actúan igual que sus homólogos de referencia, parece que la opinión de los médicos incluidos en nuestro estudio no es la misma. Esto nos hace dudar. Sobretudo, al comprobar que otros estudios¹⁸⁸ que recogen la opinión de un amplio número de facultativos de Atención Primaria, ponen de manifiesto ciertas reservas con respecto al uso de medicamentos genéricos. Desde esta perspectiva, nos preguntamos si es posible que el facultativo, en su práctica médica diaria, haya advertido de algún modo más o menos evidente que las estatinas genéricas funcionan peor, en algún sentido, que las estatinas de referencia. De ser así, esto podría explicar las diferencias que hemos observado en nuestro estudio entre la prescripción de ambos grupos de estatinas, y quizá también el recelo que muestran algunos profesionales sanitarios con respecto al manejo de medicamentos genéricos de otros grupos terapéuticos.

Con el fin de averiguar si existen diferencias objetivas entre los efectos hipolipemiantes de las estatinas de referencia y sus homólogos genéricos en los pacientes seleccionados para nuestro estudio, calculamos a partir de los datos registrados en sus historias clínicas los descensos que ocasionaron estos medicamentos sobre las lipoproteínas plasmáticas, tanto en el grupo formado por todos los pacientes que siguieron tratamiento con estatinas genéricas como en el grupo formado por todos los pacientes que siguieron tratamiento con estatinas “de marca”, y posteriormente comparamos dichos descensos entre ambos grupos, tal y como se detalla en el apartado “*Pacientes, Material y Métodos*” y en el apartado “*Resultados*” de este trabajo. Al proceder de este modo, observamos que en el grupo de pacientes que siguió tratamiento con estatinas “de marca”, el descenso porcentual de la media de colesterol total y de cLDL fue mayor que en el grupo de pacientes tratado con estatinas genéricas, resultando estadísticamente significativo el descenso de cLDL.

Esta diferencia, que a priori puede resultar sorprendente, parece indicar que las estatinas de referencia resultan más efectivas que las genéricas. Podría entenderse que aunque ambos tipos de medicamentos hayan demostrado la misma biodisponibilidad en los estudios de bioequivalencia, por algún motivo desconocido su acción hipolipemiente es diferente cuando se utilizan en la práctica médica diaria, es decir, cuando se administran a pacientes reales que no están sujetos a los estrictos protocolos de un ensayo clínico determinado. No obstante, esto resulta muy difícil de asimilar.

Con el objetivo de aumentar la precisión de los resultados de nuestra investigación en cuanto a la diferencia observada entre la efectividad de las estatinas genéricas y las estatinas de referencia, dividimos en subgrupos los dos grandes grupos mencionados anteriormente. Así, formamos un subgrupo que incluía a todos los pacientes que fueron tratados con una presentación comercial genérica de lovastatina, pravastatina o simvastatina, y otro subgrupo con todos los pacientes que fueron tratados con una presentación comercial “de marca” de los mismos principios activos. No incluimos pacientes tratados con atorvastatina ni con fluvastatina, porque durante el periodo de recogida de datos de nuestro estudio no existían en el mercado farmacéutico de nuestro país presentaciones comerciales genéricas de estos principios activos. Al comparar el

perfil lipídico de ambos subgrupos, observamos que en el subgrupo tratado con estatinas “de marca” el descenso porcentual de la media de cLDL y de triglicéridos fue mayor que en el subgrupo de pacientes tratado con estatinas genéricas. Aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística y el descenso de colesterol total fue similar en ambos subgrupos, estos resultados podrían ser interpretados siguiendo la misma línea argumental que los del párrafo anterior.

Formamos otro subgrupo con todos los pacientes que siguieron tratamiento con lovastatina genérica y otro con todos aquellos que siguieron tratamiento con lovastatina “de marca”. Al comparar el perfil lipídico de ambos subgrupos, observamos que en el subgrupo tratado con lovastatina “de marca” el descenso porcentual de la media de colesterol total fue menor que en el subgrupo tratado con lovastatina genérica, mientras que el descenso porcentual de la media de triglicéridos fue muy superior en el subgrupo de pacientes tratados con lovastatina “de marca”. Ambos subgrupos ocasionaron el mismo descenso porcentual en la media de cLDL. Ninguna de estas diferencias resultó estadísticamente significativa al ser analizada, aunque el porcentaje en la disminución de triglicéridos en el subgrupo tratado con lovastatina “de marca” fue el doble que en el otro subgrupo. Probablemente, el reducido tamaño de la muestra con la que hemos formado estos dos subgrupos de pacientes que han seguido tratamiento con lovastatina, hace arriesgado valorar con fiabilidad los resultados obtenidos en su comparación.

También creamos otro subgrupo con los pacientes que siguieron tratamiento con pravastatina genérica y otro con los pacientes que siguieron tratamiento con pravastatina “de marca”. La comparación del perfil lipídico de ambos mostró que en el subgrupo tratado con pravastatina “de marca” el descenso porcentual de la media de colesterol total y de triglicéridos fue discretamente superior que en el otro subgrupo. Mientras que el descenso porcentual de la media de cLDL fue algo mayor en el subgrupo de pacientes tratados con pravastatina genérica. No obstante, volvemos a trabajar con tamaños muestrales pequeños y ninguna de las diferencias observadas en la comparación de estos dos subgrupos alcanzó significación estadística en el correspondiente análisis.

Repetiendo idéntico procedimiento en la comparación de subgrupos de pacientes tratados con el mismo principio activo, formamos un subgrupo con todos los pacientes que siguieron tratamiento con simvastatina “de marca” y otro con todos aquellos que siguieron tratamiento con simvastatina genérica. Los subgrupos que obtuvimos en este caso reúnen un tamaño muestral más amplio que los estudiados anteriormente con lovastatina y pravastatina, lo cual permite valorar estos resultados con más fiabilidad. Al comparar el perfil lipídico de ambos, observamos que en el subgrupo tratado con simvastatina “de marca” el descenso porcentual de la media de colesterol total y de cLDL fue superior al del subgrupo tratado con simvastatina genérica, principalmente el descenso de cLDL, que resultó más llamativo. Además, en el subgrupo tratado con simvastatina “de marca” se constató un aumento porcentual de la media de cHDL, mientras que en el otro subgrupo la media del cHDL no solo no aumentó, sino que disminuyó ligeramente. Ninguna de las diferencias descritas resultó estadísticamente significativa al ser analizada, no obstante, parece que los pacientes tratados con simvastatina “de marca” experimentan mejorías más llamativas del perfil lipídico que los pacientes tratados con presentaciones farmacéuticas genéricas del mismo principio activo. No solamente porque el descenso del colesterol total y de cLDL resulta de mayor magnitud, sino también porque la simvastatina “de marca” parece aumentar los niveles plasmáticos de cHDL, lo cual supondría un beneficio extra en pacientes

dislipémicos, ya que el cHDL es una variable que tienen en cuenta la mayoría de protocolos y tablas utilizadas para el cálculo del riesgo cardiovascular, de forma que dicho riesgo disminuye conforme aumentan los niveles plasmáticos de cHDL²⁵⁸.

Buscando mayor precisión en los resultados de nuestro estudio tuvimos en cuenta la dosis diaria del fármaco pautado, y así formamos un subgrupo con los pacientes que siguieron tratamiento con simvastatina “de marca” en dosis de 20 mg al día, y otro subgrupo con aquellos que siguieron tratamiento con el mismo principio activo y en la misma dosis con una presentación farmacéutica genérica. De este modo, los subgrupos formados son más homogéneos que los anteriores y la comparación de las características de ambos ofrece resultados, a priori, más precisos, aunque a expensas de disminuir el tamaño de la muestra. La comparación del perfil lipídico de ambos subgrupos mostró mayor descenso porcentual de la media de cLDL en el subgrupo tratado con simvastatina “de marca”, pero en contra de lo que cabría esperar, el colesterol total y el cHDL mostraron variaciones diferentes a las obtenidas en la comparación anterior, donde se incluyó a todos los pacientes tratados con simvastatina sin tener en cuenta la dosis diaria administrada. Tampoco en la comparación de estos subgrupos encontramos diferencias estadísticamente significativas, y aunque las variaciones del colesterol total y del cHDL no concuerdan con la comparación anterior, si lo hace la disminución del cLDL, que vuelve a resultar superior en el subgrupo de pacientes tratado con presentaciones farmacéuticas de simvastatina “de marca”.

Para formar el último subgrupo de nuestro estudio también tuvimos en cuenta la dosis diaria administrada. En este caso, también seleccionamos a los pacientes que siguieron tratamiento con simvastatina “de marca”, pero en dosis de 40 mg al día, y otro subgrupo con aquellos que siguieron tratamiento con el mismo principio activo y en la misma dosis con una presentación farmacéutica genérica. Al comparar el perfil lipídico de ambos, observamos que en el subgrupo tratado con simvastatina “de marca” el descenso porcentual de la media de colesterol total y de cLDL fue mayor que en el subgrupo tratado con simvastatina genérica, de manera semejante a lo sucedido en la comparación de los dos subgrupos que incluyeron a todos los pacientes en tratamiento con simvastatina, independientemente de la dosis diaria pautada. Y también en este caso, en el subgrupo tratado con simvastatina “de marca” se observó un aumento porcentual de la media de cHDL, mientras que en el subgrupo tratado con simvastatina genérica la media del cHDL disminuyó. Por lo tanto, los resultados se repiten en ambos grupos, y aunque ninguna de las diferencias detectadas alcanzó significación estadística, parece que las estatinas de referencia ocasionan en los pacientes de nuestro estudio mayores descensos en los valores plasmáticos de colesterol total y de cLDL que las estatinas genéricas, y adicionalmente parece que aumentan el cHDL, lo cual contribuye aún más a mejorar el perfil lipídico del paciente y a disminuir el riesgo cardiovascular, tal y como ya se ha comentado. La comparación de estos dos últimos subgrupos creados muestra diferencias que no resultan estadísticamente significativas al ser analizadas, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra incluida en estos dos subgrupos. No obstante, sería de esperar mayor grado de significación estadística si hubiésemos podido incluir mayor número de pacientes en ambos subgrupos.

Por lo tanto, a la luz de los resultados que ofrece nuestro estudio en relación a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico, podríamos llegar a la conclusión de que en los pacientes tratados con presentaciones comerciales de referencia se consiguen descensos plasmáticos del colesterol total, de cLDL y de triglicéridos, discretamente

superiores a los que se logran en pacientes tratados con presentaciones comerciales genéricas. Y adicionalmente, también podríamos concluir que en pacientes tratados con estatinas de referencia se obtienen moderados aumentos de los niveles plasmáticos de cHDL, mientras que esto no sucede, según parece, en los pacientes tratados con estatinas genéricas. No obstante, consideramos que estas conclusiones serían precipitadas y que no pueden ser planteadas tal cual se han expuesto sin correr el riesgo, más que probable, de equivocarnos contundentemente. Quedarnos en este punto supondría aceptar una interpretación simplista y sesgada de nuestros resultados, ya que hasta el momento, no hemos tenido en cuenta algunos detalles o factores que afectan de manera decisiva el significado de los resultados de nuestro trabajo. Así pues, dedicaremos los siguientes apartados a desarrollar dichos factores y procuraremos explicar en que sentido van a determinar la interpretación de los datos obtenidos y hasta que punto pueden modificar las conclusiones previas.

El primero de estos factores, que necesariamente debe de ser considerado para valorar de forma adecuada los resultados relativos a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico, resulta evidente desde el planteamiento básico de nuestra investigación. Hemos desarrollado un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, muy alejado desde su diseño y concepción inicial de un *ensayo clínico*, que se considera el modelo de estudio que aporta mayor evidencia científica y que mejor establece la relación causa-efecto cuando se quiere investigar o comparar el efecto terapéutico de los medicamentos. Seguramente, el modelo de estudio más adecuado para evaluar los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico habría sido un *ensayo clínico controlado y aleatorizado*, por estructura de tratamiento, bien desarrollando un diseño de tratamiento cruzado o bien desarrollando un diseño de equivalencia²⁵⁹. No obstante, nosotros hemos planteado un estudio estrictamente observacional, sin intervención de ningún tipo: no hemos asignado aleatoriamente los medicamentos investigados a los pacientes incluidos en el estudio, ni hemos formado un grupo control, ni hemos llevado a cabo un seguimiento prospectivo de los pacientes seleccionados. Nos hemos limitado a trabajar con historias clínicas y no con pacientes, tal y como hemos descrito en el apartado "*Pacientes, material y métodos*", recogiendo los datos registrados con anterioridad en dichas historias, para posteriormente crear grupos en dependencia de unas u otras variables, analizar estadísticamente los datos obtenidos y comparar los resultados derivados de dicho análisis. Por lo tanto, nuestros datos no proceden de un entorno experimental más o menos controlado, tal y como sucede en un *ensayo clínico*, sino que provienen de una revisión sistemática del trabajo habitual diario desarrollado previamente por un grupo de médicos de Atención Primaria, sin ningún tipo de intervención por nuestra parte.

Debemos tener en cuenta que el objetivo principal de nuestra investigación no era evaluar los efectos farmacológicos de las estatinas, sino averiguar que factores influyen en el médico cuando éste tiene que elegir entre una presentación comercial genérica y su homóloga de referencia. Lógicamente, la percepción personal que tenga el médico de los diferentes tipos de presentaciones comerciales de estatinas será determinante en la elección de una especialidad farmacéutica determinada, y esta percepción personal dependerá, en gran medida, de la experiencia particular adquirida al utilizar el medicamento en cuestión. Sobre esta base, para alcanzar nuestro objetivo principal, era necesario determinar si los médicos de nuestro estudio, al tratar a sus pacientes en su forma habitual, podían haber detectado diferencias objetivas entre los efectos farmacológicos de las estatinas genéricas y las no genéricas. Y el modo de aclarar este punto, que es uno de nuestros objetivos secundarios, ha sido mediante la revisión

reglada de las analíticas de los pacientes seleccionados, comparando las cifras de lipoproteínas plasmáticas antes y después del tratamiento con estatinas, tal y como hemos descrito en otros apartados.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio, y aunque hemos trabajado de forma rigurosa y exhaustiva, sabemos que la evidencia científica que podemos aportar en relación a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico dista mucho de la que aportaría un *ensayo clínico*. Aún así, creemos haber reflejado fielmente una pequeña parte del entorno de la práctica médica habitual que tiene lugar en las consultas de Atención Primaria. Por lo tanto, nuestros resultados deberían ser tenidos en cuenta, al menos, como una aproximación a los efectos hipolipemiantes de las estatinas cuando estas son administradas a una población real.

Otro de los factores que debemos considerar en la interpretación de nuestros resultados, en relación a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico, es la importancia clínica de las diferencias que hemos observado en dichos efectos. Es decir, sobre la base de los resultados de nuestro estudio, que muestra algunas diferencias entre los efectos hipolipemiantes de las estatinas de referencia y sus homólogas genéricas, nos preguntamos si estas diferencias alcanzan suficiente magnitud para tener repercusión real sobre la salud del sujeto que sigue el tratamiento, o si por el contrario, no tienen ninguna relevancia ni en la evolución ni en el pronóstico del paciente.

Para intentar aclarar este punto, vamos a tomar como referencia la única comparación que ha alcanzado significación estadística en relación a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico. Esta comparación es la del descenso medio de los valores plasmáticos de cLDL en el grupo general de pacientes tratados con estatinas genéricas y no genéricas, habiendo resultado dicho descenso del 23,67% y del 29,4% respectivamente. Si extrapolamos estas medias a un caso concreto, a modo de ejemplo, podríamos suponer que un paciente con una determinación inicial de cLDL de 220 mg/dl, pasaría a tener un cLDL de 167,93 mg/dl después del tratamiento con una estatina genérica, mientras que el mismo paciente con la misma cifra inicial de cLDL pasaría a tener 155,32 mg/dl después del tratamiento con una estatina no genérica. La diferencia resulta llamativa a primera vista en este supuesto, con una diferencia algo mayor de 12 mg/dl entre un tratamiento y otro. Esto implica que el paciente con un cLDL inicial de 220 mg/dl, que se considera “*muy elevado*” en varios protocolos de referencia de manejo de las dislipemias²⁶⁰, pasaría a tenerlo “*elevado*” tras el tratamiento con una estatina genérica y “*en el límite alto*” tras el tratamiento con una estatina no genérica, con las consiguientes repercusiones en la clasificación del riesgo cardiovascular que esto conlleva²⁶¹. Por lo tanto, si las diferencias observadas en nuestro estudio en relación a los efectos de las estatinas sobre el cLDL son fiables, la decisión del médico entre iniciar un tratamiento con una estatina genérica o con su homóloga de referencia podría afectar la evolución clínica del paciente, ya que repercutiría no solo en el manejo posterior de éste, sino también en su pronóstico y esperanza de vida, teniendo en cuenta que la posición que ocuparía en las tablas de riesgo cardiovascular no sería la misma después del tratamiento con una presentación farmacéutica genérica que con su correspondiente de referencia.

Sin embargo, debemos recordar que estos dos grupos generales de pacientes tratados con estatinas son muy heterogéneos en su composición, ya que incluyen varios principios activos que asimismo han sido pautados en dosis que abarcan todas las

alternativas terapéuticas recomendadas. Además, aunque antes de llevar a cabo el análisis estadístico de nuestros datos, se procuró seleccionar determinaciones analíticas obtenidas después de un número de meses de tratamiento similar en la mayoría de pacientes, también se incluyeron algunos casos que habían seguido el tratamiento durante periodos de tiempo diferentes, lo cual contribuyó a aumentar la diversificación de las características de la muestra. Por lo tanto, la evidencia científica que podemos extraer de este apartado es muy escasa. Por otra parte, ninguna de las demás comparaciones desarrolladas entre estatinas genéricas y no genéricas han alcanzado significación estadística en relación a sus efectos hipolipemiantes, aunque las diferencias observadas resultan llamativas en algunos casos, tal y como hemos descrito previamente.

El tercero de los factores que vamos a tener en cuenta en la valoración de nuestros resultados referentes a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico es, probablemente, el más importante de los tres, y vamos a desarrollarlo a continuación.

Hemos visto que aunque el diseño de nuestro estudio no es el más apropiado para comparar los efectos de los medicamentos, parece que los efectos hipolipemiantes de las presentaciones farmacéuticas de las estatinas de referencia resultan superiores a los de las presentaciones genéricas, y si nuestros datos son fiables, la diferencia observada alcanzaría magnitud suficiente para tener repercusión en la clínica y en el pronóstico del paciente. Llegados a este punto, es coherente pensar que los médicos que manejan estos fármacos han podido percibir en su trabajo habitual las mismas diferencias que nosotros hemos detectado en nuestro estudio, entre los efectos de las estatinas genéricas y las de referencia. De ser así, esto explicaría el desvío en la prescripción de las presentaciones “de marca” hacia los pacientes que presentan mayor riesgo cardiovascular y otras patologías asociadas, así como en aquellos que presentan las hipercolesterolemias más elevadas, mientras que en los pacientes de bajo riesgo o con dislipemias más moderadas es mayor la prescripción de presentaciones genéricas, tal y como hemos descrito en detalle anteriormente. Por todo ello, nos inclinamos a pensar que los facultativos incluidos en nuestro estudio consideran que las estatinas de referencia funcionan mejor que las genéricas, y probablemente muchos otros médicos de Atención Primaria y de otras áreas sanitarias son también de la misma opinión. Nosotros creemos que están en un error porque, seguramente, no han reparado en un importante detalle que modificaría de manera radical la percepción que deberían tener en relación a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico, así como también va a modificar la valoración que haremos de los resultados de nuestro estudio referente a dichos efectos.

El importante detalle del que hablamos es el anunciado “tercer factor” que vamos a considerar: los descensos más llamativos en las cifras de lipoproteínas plasmáticas, gracias al tratamiento con estatinas, tienen lugar en los pacientes que presentan las hipercolesterolemias más elevadas. Este es un concepto trascendental en el asunto que nos ocupa. Hemos observado que los médicos de nuestro estudio, para tratar las dislipemias más elevadas utilizan preferentemente estatinas de referencia, y en consecuencia, es en estos pacientes en los que pueden observar los descensos más espectaculares en los niveles de lipoproteínas plasmáticas. Pero estos descensos tan llamativos no suceden por que la estatina utilizada sea de referencia, sino porque lógicamente, es más sencillo conseguir una reducción del 30% en pacientes que tienen el cLDL *muy elevado* que en los que lo tienen *en el límite alto*, ya que éstos últimos

están mucho más próximos a los niveles fisiológicos normales, a partir de los cuales resulta muy complicado obtener descensos importantes.

En nuestra sociedad, con un sistema comercial organizado desde las bases teóricas del libre mercado y la legítima competencia, los medicamentos genéricos no pueden evitar competir en el mercado farmacéutico con los fármacos de referencia, y viceversa. Pero los genéricos parten de una situación de *desventaja histórica* que todavía arrastran en la actualidad, con un lastre inoportuno enquistado en múltiples creencias erróneas: “son medicamentos de peor calidad”, “no funcionan igual que los originales”, “pueden contener hasta un 20% menos de principio activo...”, y otras, como hemos mencionado al principio de la presente *Discusión*. Analizando la situación actual desde esta perspectiva, podemos entender el recelo inicial de muchos médicos ante la prescripción de genéricos. Seguramente la precaución aconsejó no arriesgar, y en los pacientes en los que se diagnosticaban las hiperlipemias más elevadas se optó por una presentación comercial de referencia, y se obtuvieron, como era de esperar, importantes descensos de los valores plasmáticos de lipoproteínas. Mientras tanto, las estatinas genéricas eran pautadas en su mayoría a pacientes con hiperlipemias moderadas o límites, y lógicamente los descensos obtenidos fueron más discretos. De este modo, la percepción global de los efectos de unas y otras estatinas atribuyó menor efectividad a las genéricas, y probablemente, no fueron pocos los facultativos que vieron justificado su recelo y fundamentaron su desconfianza sobre las bases de una percepción que, como hemos explicado, resulta errónea y sesgada desde sus orígenes. Al dirigir la prescripción de estatinas siguiendo la pauta descrita, los resultados parecen superiores con las presentaciones de referencia y se retroalimenta la desacertada idea de que estas funcionan mejor que las genéricas. Desafortunadamente, sospechamos que pueden ser muchos los médicos de nuestro país que vienen actuando así desde que las primeras estatinas genéricas llegaron al mercado farmacéutico, influidos por un concepto equivocado que se consolida y fortalece con la experiencia diaria.

En el estudio que hemos desarrollado y basándonos en los datos que hemos expuesto, todo parecía indicar, hasta ahora, que las estatinas de referencia funcionan mejor que las genéricas. Pero solo en apariencia. Faltaba considerar este último factor, que modifica radicalmente la interpretación de nuestros resultados referentes a los efectos de las estatinas sobre el perfil lipídico. No podemos comparar la efectividad de ambos tipos de estatinas cuando los niveles plasmáticos iniciales de lipoproteínas no son similares en ambos grupos. No obstante, tanto para el médico en su trabajo diario como para nosotros en el presente estudio, puede resultar relativamente sencillo pasar por alto este importante detalle, al centrar toda nuestra atención en los efectos de las estatinas en su conjunto. Si la prescripción de estatinas se distribuyera uniformemente, por igual entre genéricas y no genéricas, independientemente de los niveles iniciales de lipoproteínas plasmáticas que tuviera el paciente, nosotros no habríamos observado las diferencias mencionadas en los efectos hipolipemiantes entre unas y otras estatinas, y lo que es más importante, tampoco los facultativos que las manejan habrían detectado diferencias en su práctica médica habitual.

Nuevamente nos surge la duda de si puede estar sucediendo algo semejante en relación con otros medicamentos de grupos terapéuticos diferentes a los hipolipemiantes. Nos preguntamos si es posible que los facultativos que dirigen la prescripción de estatinas de referencia a los pacientes que precisan mayor efecto hipolipemiante, creyendo que son más efectivas que las genéricas, actúan siguiendo la misma pauta, desde una percepción

equivocada similar a la descrita, para tratar otras patologías diferentes. Siguiendo esta línea argumental, es fácil suponer que si tratan las hipertensiones mas elevadas con presentaciones comerciales de fármacos antihipertensivos de referencia, el efecto parecerá superior al obtenido con antihipertensivos genéricos, que probablemente serán utilizados para las hipertensiones mas moderadas, repitiendo y perpetuando el mismo error que hemos descrito con las estatinas. Igualmente puede suceder con el tratamiento de infecciones severas, dolores intensos, fiebres elevadas, etc., derivando la prescripción de los medicamentos de referencia hacia el tratamiento o el control de aquellas entidades que precisen el máximo efecto farmacológico y reservando los medicamentos genéricos para el tratamiento de patologías o síntomas banales, donde se tendrá la sensación de que el efecto del fármaco en cuestión es menor que el de su homólogo de referencia. Y así se cierra un circulo donde un error genera otro que se retroalimenta y consolida en si mismo.

En lo referente a las reacciones adversas estudiadas, lógicamente y como era de esperar, no se observaron diferencias significativas entre estatinas genéricas y no genéricas en la elevación de transaminasas, GGT, fostatasa alcalina y CPK.

X- CONCLUSIONES

Las conclusiones más importantes que pueden extraerse de este trabajo de tesis doctoral son las siguientes:

- 1- Las preferencias en la prescripción de estatinas difieren mucho entre los facultativos seleccionados, tanto en la elección del principio activo como en la elección de una presentación genérica o de referencia.
- 2- El aumento en la prescripción de estatinas genéricas ha sido, fundamentalmente, en el tratamiento de hiperlipemias límites o moderadas, en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o moderado y en mujeres.
- 3- La prescripción de estatinas de referencia es más frecuente en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía, patología cerebrovascular y en aquellos que muestran las hiperlipemias más elevadas. Su frecuencia aumenta cuanto mayor es el número de estas patologías que presenta el mismo paciente. También es más frecuente en pacientes en tratamiento con fármacos betabloqueantes o diuréticos, y en varones más que en mujeres.
- 4- Otros factores como el tabaquismo, el sobrepeso y la edad del paciente no influyen en la prescripción de estatinas en pacientes dislipémicos.
- 5- El tratamiento concomitante con fármacos betabloqueantes determina que el principio activo pautado con mayor frecuencia sea la atorvastatina. Ninguno de las demás factores estudiados se ha podido relacionar con un principio activo en concreto.
- 6- No se ha conseguido demostrar que existan diferencias reales entre los efectos farmacológicos de las estatinas genéricas y las de referencia, valorados según la modificación del perfil lipídico, y tampoco en las reacciones adversas, valoradas según la elevación de las transaminasas y la CPK.
- 7- Cabe destacar una diferencia significativa en la reducción del cLDL en el grupo de pacientes tratados con estatinas de marca, si bien se puede atribuir a la tendencia de pautar dichas estatinas en pacientes que parten con niveles más altos de lipoproteínas.
- 8- Los médicos tienden a infravalorar el efecto de las presentaciones comerciales de estatinas genéricas, al pautarlas preferentemente a pacientes que presentan hiperlipemias límites o moderadas.
- 9- Sería recomendable difundir los resultados de este estudio, para desterrar creencias erróneas sobre los medicamentos genéricos y contribuir a su desarrollo.

XI- BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. (BOE nº 306, 22-12-1990).
- ² Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE nº 178, 27-07-2006).
- ³ Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el cual se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE nº 267, 07-11-2007).
- ⁴ Real Decreto-Ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. (BOE nº 200, 20-08-2011)
- ⁵ Díez MV. Aclaraciones al concepto de genérico. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1998. Vol. 22, Nº 3.
- ⁶ Real Decreto Ley de 26 de julio de 1929, sobre propiedad industrial (Gaceta Oficial 11-06-1929).
- ⁷ Real Orden de 30 de abril de 1930, por la que se dispone la publicación del texto refundido y revisado sobre el Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929 (Gaceta Oficial 07-05-1930).
- ⁸ Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE nº 157, 02-07-1993)
- ⁹ Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales, y de orden social. Acción administrativa en materia educativa y sanitaria, que modifica la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. (BOE nº 315, de 31 de diciembre de 1996).
- ¹⁰ Circular 3/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de solicitudes de Especialidades Farmacéuticas Genéricas.
- ¹¹ Lacasa V. La regulación de los genéricos. *Farmespaña Industrial* 2005; 2: 24-6.
- ¹² Velasco C. En: Díez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, EDIMSA; 1999, (3) p. 67.
- ¹³ Ley 11/1986, de 20 de marzo de 1986, de Patentes. (BOE 26-03-1986).
- ¹⁴ Tratado de 19 de junio de 1970 de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), elaborado en Washington, enmendado el 2 de octubre de 1979 y modificado el 3 de febrero de 1984, y su Reglamento en ejecución (BOE 07-11-1989)
- ¹⁵ Tratado de 12 de junio de 1985 relativo a la adhesión del Reino de España y de la República Portuguesa a la Comunidad Económica Europea de la Energía Atómica. Instrumento de ratificación de España de 20 de septiembre de 1985. (BOE 01-01-1986).
- ¹⁶ Reglamento CEE 1768/92 del Consejo de 18 de junio de 1992, relativo a la creación de un Certificado complementario de Protección para los medicamentos (DOCE 02-07-1992).
- ¹⁷ Berenguer C. La “Excepción Bolar” al derecho de patente. *Farmaespaña Industrial* 2005; 1: 40-1.
- ¹⁸ Segura P. Patentes y Medicamentos Genéricos en España. *Revista Española de Farmacoeconomía* 1998; 13-9.
- ¹⁹ Real Decreto 271/1990 de 23 de febrero de 1990, sobre la reorganización de la intervención de precios de especialidades farmacéuticas de uso humano. (BOE 02-03-1990).
- ²⁰ Orden Ministerial del 17 de diciembre de 1990, por la que se establecen determinados parámetros para la aplicación del Real Decreto 271/1990. (BOE 18-12-1996).
- ²¹ Real Decreto 2000/1995, de 7 de diciembre de 1995, por el que se modifica la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE 02-01-1993).
- ²² The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 2B. Notice to Applicant: Presentation and Content of the Dossier, Common Technical Document (CTD). Edición 2001. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2001.
- ²³ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. (DO L 311 de 28-11-2001).
- ²⁴ Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. (DO L159 de 27-06-2003).
- ²⁵ Monpart E, Martin MP. Características del Common Technical Document. *OFFARM* 2004; 23: 96-100.
- ²⁶ Real Decreto 271/90, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. (BOE de 02-03-1990).

-
- ²⁷ Comunicación de la Comisión (85/C 310/08) relativa a la compatibilidad con el artículo 30 del Tratado CEE de las medidas adoptadas por los Estados Miembros en materia de control de precios y de reembolso de medicamentos (DOCE nº C 310/7 del 14-12-1986).
- ²⁸ Segura M. En: Díez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, EDIMSA; 1999, 274-9.
- ²⁹ Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales y de orden social, que modifica la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. (BOE 31-12-1997).
- ³⁰ Real Decreto 1035/1999, de 18 de julio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad. (BOE 29-06-1999).
- ³¹ Real Decreto Ley 5/2000, de 23 de junio de 2000, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos. (BOE 24-06-2000).
- ³² Orden Ministerial del 13 de julio de 2000, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia. (BOE 25-07-2000 – rect. BOE 08-08-2000).
- ³³ Orden Ministerial del 27 de diciembre de 2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones farmacéuticas y se aprueban y revisan sus correspondientes precios de referencia. (BOE 29-12-2001).
- ³⁴ El Mercado del medicamento en España. Boletín de coyuntura nº 41. Farmaindustria 2008. Disponible en: www.farmaindustria.es
- ³⁵ CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence. Draft document. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. (CPMP/EWP/QWP/1401/98/Draft). Dec 1998.
- ³⁶ Díez MV. En: Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, EDIMSA 1999, Capítulo 1.
- ³⁷ Baños J, Farré M. Principios de Farmacología Clínica. Bases Científicas de la utilización de medicamentos. Madrid: Massón 2002.
- ³⁸ Armijo JA. En: Flórez J. Farmacología Humana. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008: p 57-9.
- ³⁹ Salgado A. Medicamentos genéricos. Realidad y perspectivas. Barcelona: Rubens Editorial; 1999: p9.
- ⁴⁰ “Investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia” en *The rules governing medicinal products in the European Union*, Eudralex, volumen 3C, Guidelines on medicinal products for human use, Efficacy, Edition 1998.
- ⁴¹ Estevez E. Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 133-43.
- ⁴² CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Guideline on the Investigation of bioequivalence. Draft document. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Draft). London, Jul 2008. Disponible en <http://www.emea.europa.eu>
- ⁴³ FDA (Food and Drug Administration): Bioavailability and bioequivalence requirements. HHS 21 Code of Federal Register Chl (Ed 4/1/1996).
- ⁴⁴ Díez MV. En: Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, EDIMSA; 1999: Capítulo 5.
- ⁴⁵ Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, sobre ensayos clínicos con medicamentos. (BOE nº114 13-05-1993).
- ⁴⁶ Directiva Comunitaria 1991/507/CEE, de 19 de julio, sobre normas y protocolos analíticos, toxifarmacológicos y clínicos en materia de medicamentos. (DOCE nº L 270, 26-09-1991).
- ⁴⁷ Monpart E, Martín MP. Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. *OFFARM* 2002; 21: 88-92.
- ⁴⁸ CIOMS (Consejo de Organizaciones internacionales de las Ciencias Médicas). Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. ISBN 92 9036 0569. Ginebra, 1993, 53-56.
- ⁴⁹ Zapater P, Horga FJ. Bioequivalencia y genéricos: los estudios de bioequivalencia, I: una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. *Revista de Neurología* 1999; 29: 1235-46.
- ⁵⁰ Abad F, Martínez E, Gálvez MA. El ensayo clínico en España. Estudios de bioequivalencia: análisis y aspectos metodológicos. Serie científica, Madrid; 2001.
- ⁵¹ Shtasel DL, Gur RE, Mozley D. Volunteers for biomedical research. Recruitment and screening of normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1022-5.
- ⁵² Estevez FE, Giusti M, Parrillo S. Dextromethorphan O-demethylation in the Uruguayan population. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 417-8.

- ⁵³ Estevez FE, Giusti M, Parrillo . Variabilidad del metabolismo oxidativo de fármacos en la población uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1997; 13: 93-100.
- ⁵⁴ Guidance on statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design. FDA (Food and Drug Administration): Division of bioequivalence, Office of Generic Drugs. Centre for Drug Evaluation and Research. Maryland, 1992.
- ⁵⁵ Commission of the European Communities. Guideline UE Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, III/54/898-EN, CPMP (*Comitee for Proprietary Medicinal Products*) Working Party on Efficacy of Medical Products. 1991.
- ⁵⁶ CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). European Medicines Agency 2001. Directive 2001/83/EC.
- ⁵⁷ Mateos L. La hora del medicamento genérico. B-36.669-1999: vol 1, p. 61.
- ⁵⁸ Steinijans VW, Hanschke D, Jonkman JHG. Controversies in bioequivalence studies. *Clin Pharmacokinetics* 1992; 22: 247-53.
- ⁵⁹ Shulz HU, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30 (Suppl. 1): S1-S6.
- ⁶⁰ Sauter R, Steinijans VW, Diletti E. Presentation of results from bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ter Tox* 1992; 30 (Suppl. 1): S7-S30.
- ⁶¹ Palma D, Domínguez JC. Genéricos, cuestión de bioequivalencia. *Farm Hosp.* 2007; 31: 73-4.
- ⁶² Guerra P, Lubomirov L. Medicamentos genéricos y estudios de bioequivalencia. Manual Normon. Laboratorios Normon, Madrid 2006; 34: 609-17.
- ⁶³ McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked questions about generic medicines. *Aust Prescr* 2007; 30: 41-3.
- ⁶⁴ Domínguez-Gil A. Los medicamentos genéricos y el 20%. *Economía de la Salud* 2007; 6 (5), 266-7.
- ⁶⁵ Domínguez-Gil A, García MJ. Tribuna: Genéricos, ¿fármacos menos eficaces?. *Diario Médico* 2007: 9 Oct.
- ⁶⁶ García AG. Sustitución de medicamentos. Periódico El Mundo. 20 Mar 2000. Disponible en: <http://www.el-mundo.es/diario/sociedad/20N0105.html>
- ⁶⁷ Tacuino. Gerencia Regional de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Junta de Castilla y León. El ojo de Harkov. EFG vs Marca. Bioequivalencia. Valladolid 2006; 10.
- ⁶⁸ Medicamentos genéricos y su aplicación a la práctica asistencial: ventajas e inconvenientes. Mesa redonda I. Material educativo del programa INFORMED para el uso racional del medicamento. Servicio de Salud de las Islas Baleares. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/INFORMED>
- ⁶⁹ Strom BL. Generic drug substitution revised. *N Eng J Med* 1987; 361: 1456-62.
- ⁷⁰ Ríos R. En: Díez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, EDIMSA; 1999, 22-4.
- ⁷¹ Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el fármaco con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- ⁷² Resolución de 12 de noviembre de 2008, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se actualiza el anexo I de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posibilidad de sustitución por el fármaco con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.
- ⁷³ Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada. *Panorama Actual Med* 2008; 32 (313): 395-401.
- ⁷⁴ Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada. *Panorama Actual Med* 2009; 33 (323): 365-371.
- ⁷⁵ Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada. *Panorama Actual Med* 2010; 34 (337): 717-724.
- ⁷⁶ Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada. *Panorama Actual Med* 2006; 30 (290): 26-30.
- ⁷⁷ Disponible en: <http://www.la-moncloa.es> (Consultado el 26-05-2010).
- ⁷⁸ Nuevos principios activos genéricos. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Vol 33, nº 1/2009; 22.
- ⁷⁹ Staffa C. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
- ⁸⁰ El mercado de medicamentos del Sistema Nacional de Salud 2007. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.
- ⁸¹ Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre , por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos , sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia determinados por Orden

SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, y por Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre. (BOE nº 315, 31-12-08).

⁸² Orden SAS/3499/2009, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia y se revisan los precios de referencia de determinados y revisados por la Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre. (BOE nº 313, 29-12-09).

⁸³ Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2007. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2008; 32(4): 128.

⁸⁴ Flórez J, Freijanes J. En: Flórez J. Farmacología humana. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008, p 1073-84.

⁸⁵ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003; 326(7404): 1423.

⁸⁶ Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 89-118.

⁸⁷ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olson AG, Tikkanen MJ, Olme I et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatina for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study, a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.

⁸⁸ López A. Estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada?. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2007; 15(1): 1-14.

⁸⁹ Pasternak RC, Smith SC, Bairey CN, Grundy SN, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-28.

⁹⁰ Civeira F, Gonzalvo C, Ferrando J. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arterioscl* 2002; 14 (Supl): 33-40.

⁹¹ Andrade SE, Donahue JG, Chan KA, Watson DJ, Platt R. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(4): 307-313.

⁹² Maiques A, Franch T, Fluixá C. Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 89-100.

⁹³ Hamilton-Craig I. Statins and muscle damage. *Aust Precr* 2003; 26: 74-5.

⁹⁴ Ballantine CM et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553-64.

⁹⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Cerivastatina y casos de rhabdomiolisis. 2001/03. 2001. Ref Type: Report.

⁹⁶ Armitage J. Current approaches to lipid lowering treatment. *Prescriber* 2004; 38-46.

⁹⁷ Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 907-12.

⁹⁸ Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ et al. Statins-associates myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-85.

⁹⁹ Gram. DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.

¹⁰⁰ Colesterol and Statins. *Bandolier Extra. Evidence Based Health Care*. Abril 2004. Disponible en: <http://www.ebandolier.com> (consultado 17 octubre 2009)

¹⁰¹ Beattie MS, Lane NE, Hung Y, Nevitt NC. Association of statin use and development and progression of hip osteoarthritis in elderly women. *J Rheumatol* 2005; 32: 106-110.

¹⁰² Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatina survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-262.

¹⁰³ LIPID: Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9.014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow up. *Lancet* 2002; 359: 1379-87.

¹⁰⁴ Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk. A meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 74-80.

¹⁰⁵ Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.

¹⁰⁶ Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis and cancer. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409-18.

¹⁰⁷ Shek A, Ferill MJ. Statin-Fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.

¹⁰⁸ Candás MA. Uso de medicamentos durante el embarazo. *Boletín de Información Terapéutica de Asturias* 2002; 4 (2).

¹⁰⁹ Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Resumen definitivo del tercer informe del National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on

Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* (ed. esp) 2001; 10: 299-313.

¹¹⁰ Lago FI, Álvarez A, Blasco M, Lapetra J, Llor C, Maiques A et al. *Dislipemias*. 2ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 2004.

¹¹¹ Medimecum. *Guía de terapia farmacológica*. 15ª edición, edit. Adis, 2010; 18: 6.

¹¹² Peiró S, Sanfelix G, Ridaó M, Cervera P. La evaluación económica de medicamentos. ¿Ciencia o marketing farmacéutico?. *FAP* 2006; 2: 28-30.

¹¹³ Friedberg M, Salfrán B, Stinson TJ, Nelson W, Bennet CI. Evaluation of conflict of interest in economic analysis of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-57.

¹¹⁴ Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 498-506.

¹¹⁵ Gazzaniga P, Garattini L. Economic evaluation of pharmaceutical: a critical appraisal of seven studies on cholesterol-lowering agents. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 270-78.

¹¹⁶ Barbieri M, Drummond MF. Conflict of interest in industry-sponsored economic evaluations: real or images?. *Curr Oncol Rep* 2001. 3: 410-13.

¹¹⁷ Fernández de Bobadilla J, Soto J. Evaluaciones económicas. ¿Ciencia o marketing farmacéutico?. Necesidad de un lenguaje común. *FAP* 2006; 3: 90-1.

¹¹⁸ Skolbekken J. Communicating the risk reduction achieved by cholesterol reducing drugs. *Br Med J* 1998; 316: 1956-58.

¹¹⁹ Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.

¹²⁰ Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/texCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-27.

¹²¹ Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346): 1623-30.

¹²² The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.

¹²³ Server PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Bejers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149-58.

¹²⁴ Ertivi J, Burgos A. Estudio "ASCOT-LLA" (Atorvastatina en hipertensos con colesterol normal): revisión bibliográfica y evaluación crítica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2003; 11(3): 17-22.

¹²⁵ Devroey D, Vander Ginst L. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. *Lancet* 2003; 361: 1985-86.

¹²⁶ Vreecer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 567-77.

¹²⁷ Pignone M, Philips C, Mulrow C. Use of lipid drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2000; 321: 983-86.

¹²⁸ Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 439-46.

¹²⁹ Walsh J, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-52.

¹³⁰ Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9542): 1155-63.

¹³¹ Cosejería de Salud. Subdirección General de Farmacia y Uso Racional del Medicamento. *Estatinas* (2). *Boletín Farmacoterapéutico de la Rioja* 2007; 2(2): 1-8.

¹³² Packard CJ, Ford I, Robertson M, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 2005; 112: 3058-65.

¹³³ Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thies L, Pessina AC et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2159-64.

- ¹³⁴ Resumen Ejecutivo. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Tercer Grupo de Trabajo (Third Joint Task Force) de las Sociedades Europeas y otras Sociedades sobre Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 439-56.
- ¹³⁵ Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-42.
- ¹³⁶ Otzet I, Costa B, Franch J, Morató J, Pons P. IGT Research Group. Riesgo cardiovascular y metabolismo de la glucosa. Acuerdo y discrepancias entre las clasificaciones OMS-85 y ADA-97. *Aten Primaria* 2002; 29: 205-12.
- ¹³⁷ Juutilainen A, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": a 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901-07.
- ¹³⁸ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- ¹³⁹ Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, Maton SM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 201-11.
- ¹⁴⁰ Erviti J, Berjon J. ¿Atorvastatina para la prevención primaria cardiovascular en diabéticos tipo 2, con independencia de sus niveles de colesterol?. *Lectura crítica del estudio CARDS. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2005; 13(2): 11-17.
- ¹⁴¹ Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(3): 253-61.
- ¹⁴² Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-years follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-36.
- ¹⁴³ Bosh M, Danés I. Prevención primaria con estatinas en diabéticos. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(8): 314-16.
- ¹⁴⁴ Grag A. Statins for all patients with type-2 diabetes: not so soon [Comment]. *Lancet* 2004; 346: 641-42.
- ¹⁴⁵ Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ on behalf of the ASPEN Study Group. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular Endpoints in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1478-85.
- ¹⁴⁶ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: 4-42.
- ¹⁴⁷ Costa J, Borges M, David C, Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115-24.
- ¹⁴⁸ Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650-58.
- ¹⁴⁹ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- ¹⁵⁰ Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-09.
- ¹⁵¹ The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- ¹⁵² Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
- ¹⁵³ Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Arder DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Eng J Med* 2004; 350: 1495-504.
- ¹⁵⁴ Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.

-
- ¹⁵⁵ Área de Evaluación de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Gobierno del Principado de Asturias. Selección de medicamentos: Estatinas 2005; SM 02.
- ¹⁵⁶ Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J et al. Statin Therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *New Eng J Med* 2005; 352: 29-38.
- ¹⁵⁷ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al for the TNT investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Eng J Med* 2005; 352: 1425-35.
- ¹⁵⁸ Pitt B. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary heart disease . Is it time to shift our goals?. *New Eng J Med* 2005; 352(14): 1483-84.
- ¹⁵⁹ López A, Imizcoz MA. Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular con estatinas. ¿Hasta donde?. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2008; 16(2): 17-36.
- ¹⁶⁰ De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatina strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
- ¹⁶¹ Martínez-Vila E, Irimia P. The cost of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl) 1: 124-9.
- ¹⁶² Castilla L, Fernández MC, Jiménez MD, López JM. Papel actual de las estatinas en la prevención del ictus. *Rev Clin Esp* 2007; 207(2): 83-85.
- ¹⁶³ Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular daths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
- ¹⁶⁴ Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke; 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647- 53.
- ¹⁶⁵ Amarenco P, Labreuche J, Lavallée Ph. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2902-09.
- ¹⁶⁶ Laufs U, Wassmann S, Hilgers S et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, noncholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1306-07.
- ¹⁶⁷ Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M et al. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 901-08.
- ¹⁶⁸ Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828-35.
- ¹⁶⁹ Kumar S, Savitz S, Schlaug G, Caplan L, Selim M, Antiplatelets, ACE inhibitors, and statins combination reduces stroke severity and tissue at risk. *Neurology* 2006; 25: 1153-58.
- ¹⁷⁰ Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici H, Rudolf AE et al. High-Dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Egn J Med* 2006; 355(6): 549-59.
- ¹⁷¹ Sacco RL, Benjamín EJ, Broderic PJ, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM. Risk factors. *AHA Conference Proceedings. Stroke* 1997; 28: 1507-17.
- ¹⁷² European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (Suppl 4): 1-61-
- ¹⁷³ O'Reagan C, Wu P, Aurora P. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121.000 patients. *Am J Med* 2008; 121: 24-33.
- ¹⁷⁴ Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I et al. American Heart Association/American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39(5): 1647-52.
- ¹⁷⁵ Fuentes B, Díez E, Gil A, Gil A, Matías J. Guía para et tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, editor. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del icéis*. Barcelona: Proas Science; 2006. p. 133-83.
- ¹⁷⁶ Ministerio de Sanidad y Consumo. Datos de consumo, 2006. (Consultado el 05-09-2006). Disponible en: <http://www.msc.es/>
- ¹⁷⁷ Crespo B, Benedí A, GomezV. Genéricos, financiación selectiva y nuevos principios activos: análisis en 1998. *Rev Admin. Sanit* 1999; 12: 141-66.
- ¹⁷⁸ Siles M, Goldaracena M. Medicamentos genéricos en España: primera etapa. *Aten Primaria* 2000; 26: 162-8.
- ¹⁷⁹ Ortega de la Cruz C, Villalba D, Guerrero RD, Hormigo A, Gonzalez R. Medicamentos genéricos. Aproximación económica. *Centro de Salud* 2001; 575-81.
- ¹⁸⁰ Carné X, Díez M, García-Alonso F. Las especialidades farmacéuticas genéricas en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 337-9.

- ¹⁸¹ Vallano A, Fortuny J, Arnau JM, Laporte JR. Prescripción de medicamentos genéricos en pacientes dados de alta de un servicio hospitalario de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(17): 645-9.
- ¹⁸² Jano On-line y agencias: Noticias. España se encuentra a la cola de la UE en el uso de medicamentos genéricos. (Consultado el 01-02-2010). Disponible en: <http://www.doyma.es/>
- ¹⁸³ Datos proporcionados por la Gerencia de Atención Primaria de Barbastro, del Servicio Aragonés de Salud (SALUD).
- ¹⁸⁴ Orureta R. Medicamentos genéricos. ¿Por qué no se cumplen las expectativas?. *Aten Primaria* 2005; 35(5): 227-8.
- ¹⁸⁵ Malo de Molina C. Encuesta Nacional sobre genéricos. Sigma Dos. Presentada en la 5ª Jornada Nacional "Los genéricos hoy". Madrid, mayo de 2003.
- ¹⁸⁶ Casado S, Sagardui JK, Lacalle M. Sustitución de medicamentos de marca por genéricos en la consulta de atención primaria. *Aten Primaria* 2002; 30(6): 343-9.
- ¹⁸⁷ Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5(6): 995-98.
- ¹⁸⁸ García AJ, Martos F, Leiva F, Sánchez de la Cuesta F. Genéricos: ¿buenos o malos?. Conocimientos y actitudes de los médicos ante los medicamentos genéricos. *Gac Sanit* 2003; 17(2): 144-9.
- ¹⁸⁹ De Muyllder JA. Generics: authorization to market and quality guarantees. *Rev Med Brux* 2000; 21: 276-78.
- ¹⁹⁰ Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC et al. Therapeutic bioequivalence study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42(6): 1147-53.
- ¹⁹¹ Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J, Maloie M, Doelman J et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(2): 185-92.
- ¹⁹² Kim SH, Kim YD, Lim DS, Yoon MH, Ahn YK et al. Results of a phase III, 8 week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the effects of amlodipine camsylate versus amlodipine besylate in Korean adults with mild to moderate hypertension. *Clin Ther* 2007; 29(9): 1924-36.
- ¹⁹³ Sarkar MA, Noonan PK, Adams MJ, O'Donnell JP. Pharmacodynamic and pharmacokinetic comparisons to evaluate bioequivalence of atenolol. *Clinical research and regulatory affairs* 1995; 12(1): 47-62.
- ¹⁹⁴ Wiwanitkit V, Wangsaturaka D, tangphao O. LDL-cholesterol lowering effects of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (ZocorTM) in the Thai hypercholesterolemic subjects. A randomized crossover study, the first report from Thailand. *BMC Clin Pharmacol* 2002; 1.
- ¹⁹⁵ Torres JJ. Resultados clínicos de medicamentos de marca frente a genéricos: Una revisión actualizada a 28/02/2011. *Boletín Terapéutico Extremeño* 2011; 2(2): 1-8.
- ¹⁹⁶ Giannone I, Musumeci T, Pecora TM, Puglisi G. In vitro and in vivo biopharmaceutical evaluation of lorazepam commercial tablets. *Clin Ter* 2005; 156(5): 197-201.
- ¹⁹⁷ Trotter L, Owen H, Holme P, Heylings J, Collin IP. Are all aciclovir cream formulations bioequivalent? *Int J Pharm* 2005; 304(1-2): 63-71.
- ¹⁹⁸ Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zancheta JR, Walliser J. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4): 575.
- ¹⁹⁹ Lambert PA, Conway BR. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother* 2003; 15(4): 357-68.
- ²⁰⁰ Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 567-77.
- ²⁰¹ Wright JM. Are the benefits of statins a class effect? *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1195-96.
- ²⁰² Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, Austin PC, Pilote L. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1187-94.
- ²⁰³ Abánades JC, Cabedo VR, Cunillera R, García JJ, Jolín L et al. Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *Aten Prim* 1998; 22(6): 391-98.
- ²⁰⁴ Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. (BOE nº 98, 24-04-2012).
- ²⁰⁵ Capella D. El proceso de terapéutica razonada. En: Nin Julve E, editor. *Manual de Gestión de la Prescripción Farmacéutica en Atención Primaria*. Madrid: Sociedad Española de Directivos de Atención Primaria, 2001. p. 43-8.

- ²⁰⁶ Llor C. Cómo hacemos la selección personal de medicamentos. En Nin Julve E, editor. Manual de Gestión de la Prescripción Farmacéutica en Atención Primaria. Madrid: Sociedad Española de Directivos de Atención Primaria, 2001. p. 49-62.
- ²⁰⁷ Moreno Esteban E, Pérez Trullén A, Herrero I, Azúa Romero J, Usón Bouthelier T, Placer L. Contribución del tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular en la aparición de un segundo evento isquémico. *Prev Tab* 2006; 8(3): 108-15.
- ²⁰⁸ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. On behalf of the study Interheart Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- ²⁰⁹ Pardell H, Saltó E, Salleras LL. Capítulo 3, Tabaco y riesgo. Capítulo 7, La actuación del médico. En: Pardell H, Saltó E, Salleras LL, editores. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Tabaquismo. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996. p 45-71 y 121-134.
- ²¹⁰ Plan Nacional de Control y Prevención del Tabaquismo 2003-2007. Documento Técnico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, mayo 2002.
- ²¹¹ Documento técnico de consenso sobre la atención sanitaria del tabaquismo en España. Observatorio para la prevención del tabaquismo. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2008.
- ²¹² Ezzatti M, López AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
- ²¹³ Prabhat JHA, Chaloupka FJ, Brown P, Nguyen S, Severino-Márquez J, Van der Merwe R, et al. Curbing the epidemic. Governments and the economics of tobacco control. World Bank. Washington DC., 1999.
- ²¹⁴ Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62: 1-9.
- ²¹⁵ Tomás L, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146-54.
- ²¹⁶ Abeytua Jiménez M. El tabaquismo como factor de riesgo de la enfermedad ateromatosa cardiovascular. *Prev Tab* 2006; 8(4): 141.
- ²¹⁷ Guallar-Castillón P, Lafuente Urdingio P, Garteizurrekoa Dublang P, Sáinz Martínez O, Díez Azcárate JI, Foj Alemán M, et al. Probabilidad de éxito en el abandono del tabaco en el curso de dos intervenciones sencillas para dejar de fumar. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77(1): 117-24.
- ²¹⁸ Moreno Esteban E, Pérez Trullén A, Herrero I, Usón Bouthelier T, Placer Peralta L. Características clínico- funcionales en pacientes fumadores con infarto agudo de miocardio y su situación a los 5 años. *Prev Tab* 2006; 8(4): 149-156.
- ²¹⁹ Carrión F, Hernández J, Plaza P. Tabaquismo en sanitarios: identificación de factores asociados. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 379-83.
- ²²⁰ Carrión Valero F, Furest Carrasco I, Pascual Izuel JM, Marín pardo J. Intervención mínima en tabaquismo en España. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 124-8.
- ²²¹ O'Loughlin J, Makni H, Tremblay M, Lacroix Ch, Gervais A, Déry V, Meshfedjian G, Paradis G. Smoking cessation counselling practices of general practitioners in Montreal. *Prev Med* 2001; 33: 627-38.
- ²²² Grupo de Educación Sanitaria y Promoción de la Salud (ESPS). Guías de educación sanitaria y promoción de la salud del PPAS. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2000: 43-62.
- ²²³ A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US Public Health Service Report. The tobacco use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; 283: 3244-54.
- ²²⁴ Thun MJ, Da Costa VL. Introduction and overview of global tobacco surveillance. En: Tobacco Control Country Profiles, 2ª ed. Shafey O, Dolwick S, Guindon GE. The 12th World Conference on Tobacco or Helth. Helsinki 2003.
- ²²⁵ Bellido Casado J, Martín Escudero JC, Dueñas Laita A, Mena Martí FJ, Arzua Mouronte D, Simal Blanco F. Hábito tabáquico en una población general: descripción de la prevalencia, grado de consolidación y fase de abandono. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 75-80.
- ²²⁶ WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical report series 894. WHO: Geneva 2000.
- ²²⁷ WHO. Diet, nutrition and the preventing of chronic diseases. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation. WHO Technical report series 916. WHO: Geneva 2003.

- ²²⁸ Hu G, Tuomilento J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47.212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 894-902.
- ²²⁹ Key TJ, Schatzkin A, Willet WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7: 187-200.
- ²³⁰ Aranceta-Bartina J, Serra-Majem LJ, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de la obesidad en España. *Méd Clin (Barc)*. 2005; 125(12): 460-66.
- ²³¹ Ministerio de Salud y Consumo. Estrategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Madrid: MSC; 2005. Disponible en: <http://www.aesa.msc.es>
- ²³² Foro ACTUA. Abordaje y recomendaciones de actuación útil sobre el exceso de peso en Atención Primaria. El paciente con exceso de peso: guía práctica de actuación en Atención Primaria. *Rev Esp Obes*. 2006; 4(1): 5-16.
- ²³³ Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48.
- ²³⁴ Corio R, Cortés P, Monereo S, Moreno B, Piñeiro R, Rubio MA et al. Estrategia SEMERGEN, SEEDO y SEEN para la prevención y el tratamiento de la obesidad en Atención Primaria. *SEMERGEN* 2007; 33(9): 463-65.
- ²³⁵ Schroder H, Elosua R, Vila J, Martí H, Covas MI, Marrugat J. Secular trends of obesity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15: 557-62.
- ²³⁶ Banegas JR, López García E, Gutiérrez-Fisac JI, Guallar-Castillón P, Rodríguez Artelejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: 201-08.
- ²³⁷ Serra-Majem L, Rivas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, editores. *Obesidad infantil y juvenil: estudio enKid*. Barcelona: Masson; 2001, p. 81-108.
- ²³⁸ Corio Andújar R, Vidal Cortada J, Rodríguez de Cossío A, Rodríguez Sánchez R, Arbonés Fincias L, Alonso Moreno FJ. Opinión y motivación del médico de Atención Primaria sobre la obesidad y el sobrepeso. *SEMERGEN* 2009; 35(10): 498-504.
- ²³⁹ Brotons C, Ciurana R, Piñeiro R, Kloppe P, Godycki-Cwirko M, Sammut MR; EUROPREV. Dietary advice in clinical practice: the views of general practitioners in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(4): 1048-51.
- ²⁴⁰ McQuigg M, Brown J, Broom J, Laws RA, Reckless JP, Noble PA, et al. Empowering primary care to tackle the obesity epidemic: the Counterweight Programme. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59, Suppl 1: 93-101.
- ²⁴¹ Flier JS, Maratos-Flier E. Obesidad. En: Harrison. *Principios de medicina interna*. 16ª ed. McGraw-Hill Interamericana 2006: vol 1 p. 473.
- ²⁴² SEMERGEN DoC. Documentos Clínicos SEMERGEN. Dislipemias. Edicomplet 2009.
- ²⁴³ Fernández Calvo MA, Fernández Calvo O, Charlín Pato G. Tratamiento de las dislipemias en Atención Primaria. *Farmacia de Atención Primaria* 2006; 4: 85-9.
- ²⁴⁴ Alonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedades cardiovasculares en la mujer: ¿por que ahora?. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(3): 259-63.
- ²⁴⁵ Healy B. The Yentl síndrome. *N Engl J Med*. 1991; 25: 325(4): 274-6.
- ²⁴⁶ Mosca L, Jones WK, King KB, Ouyang P, Redberg RF et al. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. *Arch Fam Med*. 2009; 9: 506-15.
- ²⁴⁷ Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med*. 2002; 5: 27-37.
- ²⁴⁸ Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(4): 371-81.
- ²⁴⁹ Merz NB, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO et al. Women's Ischemic Síndrome Evaluation. Current status and future research directions. Report on the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop October 2-4, 2002. Executive summary. *Circulation* 2004; 109: 805-07.
- ²⁵⁰ Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-72.
- ²⁵¹ Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. *Revista Española de Cardiología* 2005: actividad y reconocimiento científico. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1482-87.
- ²⁵² Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.

-
- ²⁵³ Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease. An American Heart Association National Study. *Circulation* 2004; 109: 573-79.
- ²⁵⁴ Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 832-37.
- ²⁵⁵ Murga N, Pedreira M, Mazón P, Alonso A. Temas de actualidad em cardiologia clínica y extrahospitalaria. Um nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 Supl 1: 99-104.
- ²⁵⁶ Anguita M, Alonso J, Bertomeu V, Gómez-Doblas JJ, López-Palop R et al. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Estudio de la situación en España. Proyecto de estudio sobre la situación de la enfermedad cardiovascular de la mujer en España: conclusiones y recomendaciones finales. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008; 8: 55D-58D.
- ²⁵⁷ Arrizabalaga P. La investigación en salud con perspectiva de género, un determinante de buenas prácticas. *Jano* 2011; 1772: 7.
- ²⁵⁸ Dislipemias. Recomendaciones SEMFYC. Barcelona 2004; 41-50.
- ²⁵⁹ Lazcano Ponce E, Salazar Martínez E, Gutiérrez Castellón P, Ángeles Llerenas A, Hernández Garduño A. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México* 2004; 46(6): 559-84.
- ²⁶⁰ Informe ejecutivo del Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486.
- ²⁶¹ Arder DJ, Hobbs H. Transtornos del metabolismo de las lipoproteínas. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. McGraw-Hill Interamericana 2006: vol. 2 p. 2516-30.