

Coste-efectividad del manejo de la hipercolesterolemia familiar con estrategias de tratamiento preventivo basadas en atorvastatina

Rodrigo Alonso^a, Jaime Fernández de Bobadilla^b, Ignacio Méndez^c, Pablo Lázaro^c, Nelva Mata^a y Pedro Mata^a

^aUnidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

^bInvestigación de resultados en salud y Farmacoeconomía. Pfizer España. Madrid. España.

^cTAISS. Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud. Madrid. España.

Introducción y objetivos. Evaluar la eficiencia de distintas estrategias preventivas en hipercolesterolemia familiar (HF) mediante un modelo de coste-efectividad de atorvastatina 40 mg y 80 mg en monoterapia (A40, A80) o combinado con ezetimiba 10 mg (A40+E10, A80+E10) respecto a la práctica clínica (PC).

Métodos. Modelo poblacional longitudinal, horizonte temporal: esperanza de vida. Perspectiva del SNS. Las tablas de vida de población española (2002) se modificaron con la tasa de mortalidad estandarizada (TME) para la población con HF. La eficacia se transformó, al disminuir el riesgo (tablas de riesgo de Framingham) y aminorar la mortalidad cardiovascular en años de vida ganados (AVG). Los costes (de 2005) de intervención (CI) y los costes de manejo (CM) se descontaron al 6% y los efectos, al 3%.

Resultados. En PC, según el Registro Español de HF: 1,97 AVG por paciente respecto a no tratar; CI, 5.321 euros, y otros CM, 23.389 euros. A40: 2,59 AVG, reducción del 4,5% del CM sobre PC, y coste total (COT), 30.569 euros. A80: 2,75 AVG, reducción del 6,4% del CM, y COT, 30.133 euros. A40+E10: 3,38 AVG, CM de 14,3% y COT, 36.104 euros. A80+E10: 3,62 AVG, reducción del 17,6% de CM y COT, 35.317 euros. De más a menos eficiente, el coste-efectividad incremental (CEI) por AVG extra respecto a PC: a) A80: 1.821 euros; b) A40: 3.012 euros; c) A80+E10: 4.021 euros, y d) A40+E10: 5.250 euros.

Conclusiones. El manejo preventivo de los pacientes con HF con atorvastatina es eficiente. La máxima eficiencia se consigue con atorvastatina 80 mg en monoterapia. Añadir ezetimiba puede producir un efecto adicional a un coste incremental aceptable.

Palabras clave: Coste-efectividad. Hipercolesterolemia familiar. Atorvastatina.

Cost-Effectiveness of Managing Familial Hypercholesterolemia Using Atorvastatin-Based Preventive Therapy

Introduction and objectives. A cost-effectiveness model was developed to evaluate the efficiency of different preventive strategies in familial hypercholesterolemia (FH) in comparison with routine clinical practice (CP): atorvastatin monotherapy, 40 mg (A40) or 80 mg (A80), and atorvastatin combined with ezetimibe, 10 mg (A40+E10 or A80+E10).

Methods. A longitudinal population model with a time horizon for life-expectancy was developed within the context of the Spanish public healthcare system. Life tables for the Spanish population (2002) were modified using the standardized mortality rate for individuals with FH. Effectiveness was expressed in life-years gained (LYG), after taking into account reductions for risk (ie, Framingham risk score) and cardiovascular mortality. The costs (in 2005 terms) of the intervention (CI) and care (CC) were discounted at 6%, while effects were discounted at 3%.

Results. Routine CP, based on the Spanish FH registry: 1.97 LYG per patient vs. no treatment; CI €5321, CC €23,389. A40: 2.59 LYG; reduction in CC compared with CP 4.5%; total costs (TC) €30 569. A80: 2.75 LYG; reduction in CC 6.4%; TC €30 133. A40+E10: 3.38 LYG; reduction in CC 14.3%; TC €36 104. A80+E10: 3.62 LYG; reduction in CC 17.6%; TC €35 317. From most to least efficient strategy, the incremental cost-effectiveness per LYG compared with CP was: a) A80: €1821; b) A40: €3012; c) A80+E10: €4021, and d) A40+E10: €5250.

Conclusions. Preventive treatment of FH with atorvastatin was cost-effective. The greatest cost-effectiveness was obtained with atorvastatin monotherapy, 80 mg. The addition of ezetimibe could produce further benefits at an acceptable incremental cost.

Key words: Cost-effectiveness. Familial hypercholesterolemia. Atorvastatin.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J. Fernández de Bobadilla. Avda. de Europa, 20B. 28108 Alcobendas. Madrid. España. Correo electrónico: jaimedebobadilla@pfizer.com

Recibido el 31 de julio de 2007.

Aceptado para su publicación el 11 de diciembre de 2007.

ABREVIATURAS

APVP: años potenciales de vida perdidos.
 AVG: años de vida ganados.
 CEI: coste-efectividad incremental.
 CI: costes de intervención.
 CM: costes de manejo.
 COT: coste total.
 CV: enfermedad cardiovascular.
 HF: hipercolesterolemia familiar.
 PC: práctica clínica.
 TME: tasa de mortalidad estandarizada.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno hereditario que afecta a 1 de cada 400-500 personas en la población general. Se produce por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL) y se transmite de forma autosómica dominante; hereda este trastorno al menos el 50% de los familiares de primer grado de un afectado¹. La importancia de su diagnóstico radica en la alta incidencia de enfermedad cardiovascular (CV) prematura^{2,3} y en el mayor riesgo relativo de mortalidad por causa CV^{4,5}, especialmente en menores de 40 años⁴. Se estima que, de no recibir tratamiento adecuado, al menos el 50% de los varones y el 20% de las mujeres con HF sufrirán un episodio coronario a los 50 años^{2,4}. Existe suficiente evidencia de la reducción de la morbimortalidad CV mediante el tratamiento con estatinas en pacientes de alto riesgo o con enfermedad CV previa⁶⁻⁸, pero en pacientes con HF la evidencia es escasa^{9,10}. Por lo tanto, un diagnóstico precoz y un tratamiento hipolipemiente adecuado pueden reducir la mortalidad, especialmente en menores de 60 años⁹, y se puede considerar que son obligatorios en esta población¹¹. Sin embargo, el elevado coste de las estatinas y el tratamiento de por vida hacen de la prevención primaria un tema controvertido desde una perspectiva económica.

No hay estudios publicados de coste-efectividad en el tratamiento hipolipemiente de pacientes con HF. El objetivo de este estudio es evaluar la eficiencia de distintas estrategias terapéuticas mediante un modelo que compara el coste-efectividad de la administración sistemática de atorvastatina en monoterapia o combinada con ezetimiba frente a la práctica clínica habitual (PC) en los pacientes con HF en la prevención de enfermedades CV.

MÉTODOS**Diseño**

Modelo poblacional longitudinal de evaluación económica con el tiempo de esperanza de vida como horizonte temporal, aplicado a pacientes diagnosticados de

HF con un perfil igual al de la cohorte del Registro Español de HF². Se evalúa una intervención hipolipemiente preventiva de por vida para la reducción del riesgo CV compuesta por cinco alternativas terapéuticas, utilizando la perspectiva del sistema sanitario.

Pacientes

Cohorte simulada a partir de datos de pacientes incluidos en el Registro Español de HF² con diagnóstico genético y datos completos sobre sus características sociodemográficas, fisiológicas, de hábitos de vida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, comorbilidades y tratamientos. La muestra final fue de 881 pacientes, el 44% varones, con una media de edad de 48 (18-82) años.

Intervención

Manejo hipolipemiente preventivo de por vida para la reducción del riesgo CV mediante: *a*) PC consignada en el Registro (en la tabla 1 se muestran las distintas estatinas y sus dosis según la práctica clínica habitual durante los años del registro de HF [1999-2002]); *b*) atorvastatina 40 mg en monoterapia (A40); *c*) atorvastatina 40 mg combinada con ezetimiba 10 mg (A40+E10); *d*) atorvastatina 80 mg en monoterapia (A80), y *e*) atorvastatina 80 mg combinada con ezetimiba 10 mg (A80+E10).

Modelo

Se utiliza la metodología actuarial para el cálculo de los años potenciales de vida perdidos (APVP) por causa CV en función del riesgo CV, y por cada paciente se imputan los costes anuales de intervención y los costes correspondientes al consumo promedio de recursos para el manejo de las complicaciones CV. La figura 1 muestra la base racional del modelo y la figura 2 lo describe.

Efectividad

Mediante las tablas de vida correspondientes a la población española, se calcularon los años de esperanza de vida por sexo y grupos de edad de los casos de la muestra, como si pertenecieran a la población general^{12,13}. Para el cálculo de los APVP por la HF se asumió: *a*) el incremento en la mortalidad por todas las causas se debe a la mayor mortalidad CV, y no varía la distribución de muertes por otras causas con respecto a la población general; *b*) el defecto genético se expresa durante toda la vida, por lo que la diferente distribución de la mortalidad respecto a la población general ocurre por igual en portadores de ambos sexos y para cada tramo de edad posible; *c*) la diferente mortalidad por todas las causas de los pacientes con HF respecto a la población general se obtiene a partir de asumir una

TABLA 1. Tratamiento recibido según la práctica clínica habitual de los pacientes incluidos en el Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar (en porcentaje)

	Estatina sola	Con resinas	Total
Atorvastatina			
10 mg	9,7	1,5	11,2
20 mg	9	2,5	11,4
30 mg	1,8	0,9	2,7
40 mg	4,8	2,6	7,4
50 mg	0,1	0,1	0,2
60 mg	0,9	0,2	1,1
80 mg	1,2	0,6	1,8
Total	27,5	8,3	35,9
Cerivastatina			
0,2 mg	3,1	0,3	3,4
0,4 mg	0,9	0,2	1,1
0,6 mg	0,1	0,3	0,4
0,8 mg	0,1		0,1
Total	4,2	0,7	4,9
Fluvastatina			
20 mg	0,2		0,2
40 mg	0,5	0,1	0,6
Total	0,7	0,1	0,8
Lovastatina			
10 mg	0,1		0,1
20 mg	0,9	0,1	1
40 mg	0,5	0,1	0,5
60 mg	0,1		0,1
80 mg	0,1		0,1
120 mg		0,1	0,1
Total	1,6	0,3	1,9
Pravastatina			
10 mg	0,5		0,5
20 mg	1,1	0,2	1,3
40 mg	1,4	0,5	1,8
60 mg	0,1		0,1
80 mg	0,1		0,1
Total	3,2	0,6	3,8
Simvastatina			
10 mg	2,3		2,3
20 mg	10	1,6	11,6
30 mg	0,3	0,2	0,5
40 mg	9,7	4,7	14,4
50 mg	0,1		0,1
60 mg	0,6	0,6	1,3
80 mg	1,1	1,3	2,4
120 mg		0,1	0,1
Total	24,1	8,5	32,6
Sin tratamiento			20

tasa de mortalidad estandarizada (TME) por grupo de edad y sexo de 1,59 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,07-2,26)⁵, y *d*) conocida la mortalidad de la población general por todas las causas y por causa CV¹³ y la TME de la población con HF, se calcula la diferente mortalidad de los pacientes con HF, su mortalidad CV, su esperanza de vida y los APVP si no hay

intervención con respecto a la población general¹⁴. Los resultados de estos cálculos se presentan en la tabla 2.

El efecto de los tratamientos se estimó a partir de la disminución del riesgo CV inicial (RCV_0) debido a la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) atribuida al tratamiento. El riesgo CV de cada paciente fue calculado a partir de las ecuaciones del Framingham Heart Study para eventos primarios y siguientes¹⁵. El efecto reductor de cLDL de las distintas terapias se obtuvo de datos de eficacia referidos en la literatura científica¹⁶. El riesgo CV modificado por el tratamiento (RCV_1) permite estimar la reducción relativa del riesgo CV en forma de cociente (RCV_1/RCV_0), que se corresponde con una menor probabilidad de muerte CV los siguientes 5 años. Al ser tratamientos de por vida y reducirse la probabilidad de muerte CV para cada período quinquenal hasta cumplirse el tiempo de esperanza de vida, disminuye la probabilidad de muerte por todas las causas, con lo que se modifica la esperanza de vida. Se ha asumido, además, que el tratamiento con estatinas, hasta el fin del tiempo de vida, tiene efecto constante independientemente de la edad, y no hay abandonos.

La mayoría de los sujetos del Registro tenían prescrito un tratamiento hipolipemiente. Por ello se calculó la esperanza de vida modificada para cada sujeto en virtud de la eficacia teórica de su tratamiento en la PC según la literatura¹⁶. La diferencia entre los APVP con y sin intervención en cada sujeto representa los años de vida ganados (AVG) con la PC. Este proceso se repitió para calcular los AVG que resultarían de cada rama de intervención. Para expresar los resultados en valores actuales, se asumió una tasa de descuento del 3% anual sobre los APVP¹⁷.

Costes

Los costes totales son los costes de la intervención más los costes de manejo de HF y de potenciales eventos CV. Los costes de intervención se obtienen sumando los costes anuales de tratamiento hasta el tiempo de vida. El coste anual por paciente fue de 573,31 euros para A40, 1.117,63 euros para A40+E10, 573,12 euros para A80, y 1.117,44 euros para A80+E10. Para calcular el coste PC, se imputó por paciente el coste del tratamiento que figuraba en el Registro para cubrir la dosis establecida durante 1 año, eligiéndose siempre las presentaciones comerciales más eficientes para cubrirla.

Los costes de manejo se calcularon asumiendo un consumo de recursos asistenciales (asistencia médica y hospitalaria), de pruebas diagnósticas y de manejo farmacológico de los eventos CV. Los recursos utilizados por paciente/año dependen de la incidencia de eventos CV, del tipo de evento (infarto de miocardio, otra cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardiaca) y de su letalidad.

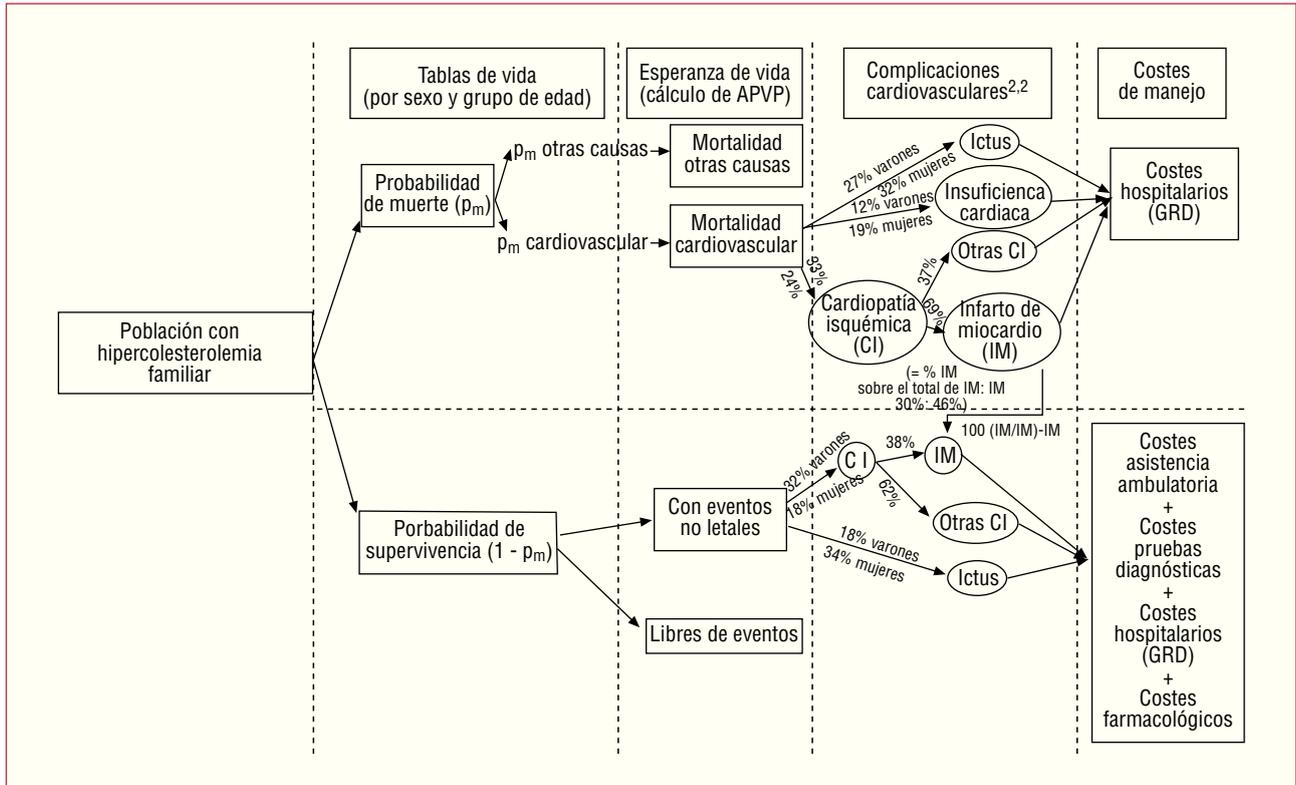


Fig. 1. Base racional del modelo.

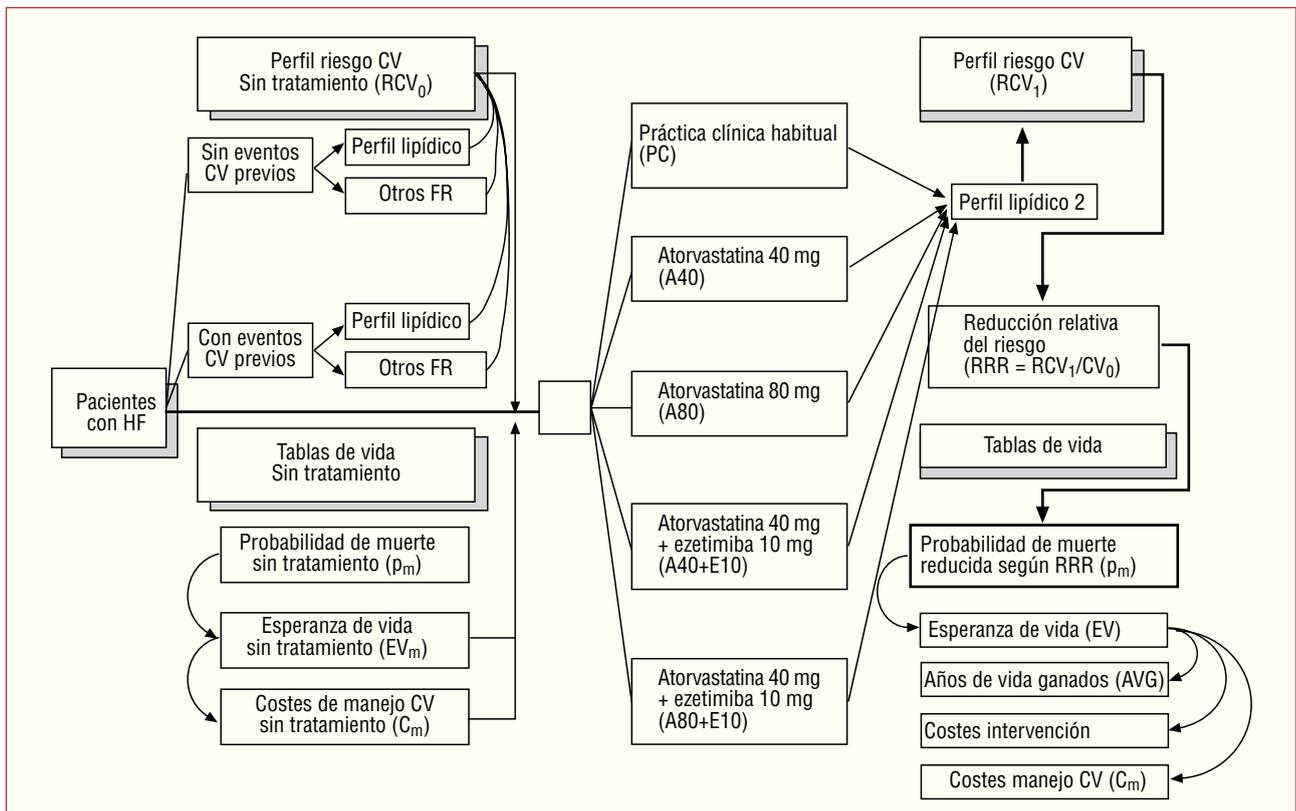


Fig. 2. Estructura del modelo de evaluación económica.

TABLA 2. Mortalidad y años potenciales de vida perdidos por causa cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia familiar sin tratamiento preventivo

G Grupos de edad	Población general			Escenario basal en población HF sin tratamiento preventivo (TEM = 1,59)				Escenario menos favorable en población HF sin tratamiento preventivo (TEM = 1,07)				Escenario más favorable en población HF sin tratamiento preventivo (TEM = 2,26)			
	Mortalidad todas las causas (%)	Mortalidad CV (%)	Mortalidad por otras causas (%)	Mortalidad todas las causas (%)	Mortalidad CV (%)	Mortalidad por otras causas (%)	Años potenciales de vida perdidos	Mortalidad todas las causas (%)	Mortalidad CV (%)	Mortalidad por otras causas (%)	Años potenciales de vida perdidos	Mortalidad todas las causas (%)	Mortalidad CV (%)	Mortalidad por otras causas (%)	Años potenciales de vida perdidos
Ambos sexos															
15-19	0,04	0,00	0,04	0,06	0,02	0,04	9,4	0,04	0,00	0,04	4,9	0,09	0,05	0,04	13,3
20-24	0,05	0,00	0,05	0,08	0,03	0,05	9,3	0,05	0,00	0,05	4,9	0,11	0,06	0,05	13,2
25-29	0,05	0,00	0,05	0,09	0,03	0,05	9,3	0,06	0,01	0,05	4,9	0,12	0,07	0,05	13,1
30-34	0,07	0,00	0,06	0,11	0,04	0,06	9,2	0,07	0,01	0,06	4,9	0,15	0,09	0,06	12,9
35-39	0,11	0,01	0,10	0,17	0,07	0,10	9,1	0,11	0,02	0,10	4,9	0,24	0,14	0,10	12,8
40-44	0,15	0,02	0,13	0,24	0,11	0,13	9,0	0,16	0,03	0,13	4,9	0,34	0,21	0,13	12,6
45-49	0,24	0,04	0,21	0,38	0,18	0,21	8,9	0,26	0,05	0,21	4,8	0,55	0,34	0,21	12,3
50-54	0,36	0,05	0,31	0,58	0,27	0,31	8,7	0,39	0,08	0,31	4,8	0,82	0,51	0,31	12,0
55-59	0,52	0,09	0,44	0,83	0,40	0,44	8,5	0,56	0,12	0,44	4,8	1,18	0,75	0,44	11,6
60-64	0,75	0,13	0,62	1,20	0,57	0,62	8,2	0,81	0,18	0,62	4,7	1,70	1,08	0,62	11,1
65-69	1,30	0,27	1,03	2,07	1,04	1,03	8,0	1,39	0,36	1,03	4,6	2,94	1,91	1,03	10,6
70-74	2,02	0,47	1,55	3,21	1,66	1,55	7,6	2,16	0,61	1,55	4,6	4,57	3,02	1,55	9,9
75-79	3,53	0,95	2,58	5,61	3,04	2,58	7,2	3,78	1,20	2,58	4,5	7,98	5,40	2,58	9,1
80-84	6,25	1,92	4,33	9,94	5,61	4,33	6,8	6,69	2,36	4,33	4,4	14,13	9,80	4,33	8,3
85 y más	14,57	5,21	9,36	23,17	13,81	9,36	6,4	15,59	6,23	9,36	4,3	32,94	23,58	9,36	7,6
Varones															
15-19	0,05	0,00	0,05	0,09	0,03	0,05	8,8	0,06	0,01	0,05	4,2	0,12	0,07	0,05	13,0
20-24	0,07	0,00	0,07	0,12	0,05	0,07	8,8	0,08	0,01	0,07	4,1	0,17	0,10	0,07	12,9
25-29	0,08	0,00	0,07	0,12	0,05	0,07	8,7	0,08	0,01	0,07	4,1	0,18	0,10	0,07	12,7
30-34	0,09	0,01	0,09	0,15	0,06	0,09	8,6	0,10	0,01	0,09	4,1	0,21	0,12	0,09	12,5
35-39	0,15	0,01	0,14	0,24	0,10	0,14	8,5	0,16	0,02	0,14	4,1	0,34	0,20	0,14	12,3
40-44	0,21	0,03	0,18	0,33	0,15	0,18	8,4	0,22	0,04	0,18	4,1	0,47	0,29	0,18	12,1
45-49	0,34	0,06	0,28	0,54	0,26	0,28	8,2	0,36	0,08	0,28	4,1	0,76	0,48	0,28	11,8
50-54	0,52	0,09	0,43	0,82	0,39	0,43	8,0	0,55	0,12	0,43	4,0	1,17	0,74	0,43	11,4
55-59	0,76	0,14	0,62	1,21	0,59	0,62	7,7	0,82	0,20	0,62	3,9	1,72	1,10	0,62	10,8
60-64	1,10	0,20	0,90	1,75	0,85	0,90	7,3	1,18	0,28	0,90	3,8	2,49	1,59	0,90	10,2
65-69	1,91	0,41	1,50	3,04	1,53	1,50	7,0	2,04	0,54	1,50	3,7	4,32	2,81	1,50	9,5
70-74	2,87	0,65	2,23	4,57	2,34	2,23	6,5	3,07	0,85	2,23	3,5	6,49	4,26	2,23	8,7
75-79	4,88	1,22	3,66	7,75	4,09	3,66	5,9	5,22	1,56	3,66	3,4	11,02	7,36	3,66	7,8
80-84	8,16	2,22	5,94	12,98	7,04	5,94	5,4	8,73	2,79	5,94	3,2	18,45	12,51	5,94	6,8
85 y más	16,62	5,08	11,54	26,43	14,88	11,54	4,9	17,78	6,24	11,54	3,0	37,56	26,02	11,54	6,0
Mujeres															
15-19	0,02	0,00	0,02	0,04	0,01	0,02	9,4	0,02	0,00	0,02	5,4	0,05	0,03	0,02	12,7
20-24	0,02	0,00	0,02	0,04	0,02	0,02	9,3	0,03	0,00	0,02	5,4	0,06	0,03	0,02	12,7
25-29	0,03	0,00	0,03	0,04	0,02	0,03	9,3	0,03	0,00	0,03	5,4	0,06	0,04	0,03	12,6
30-34	0,04	0,00	0,04	0,06	0,02	0,04	9,3	0,04	0,00	0,04	5,4	0,09	0,05	0,04	12,5
35-39	0,06	0,00	0,06	0,09	0,04	0,06	9,2	0,06	0,01	0,06	5,4	0,13	0,08	0,06	12,4
40-44	0,10	0,01	0,09	0,15	0,06	0,09	9,2	0,10	0,01	0,09	5,4	0,22	0,13	0,09	12,3
45-49	0,15	0,01	0,13	0,23	0,10	0,13	9,1	0,16	0,02	0,13	5,4	0,33	0,20	0,13	12,1
50-54	0,21	0,02	0,19	0,33	0,14	0,19	9,0	0,22	0,04	0,19	5,4	0,47	0,28	0,19	11,9
55-59	0,29	0,03	0,26	0,47	0,21	0,26	8,9	0,31	0,05	0,26	5,4	0,66	0,40	0,26	11,6
60-64	0,42	0,06	0,36	0,67	0,31	0,36	8,7	0,45	0,09	0,36	5,4	0,96	0,60	0,36	11,3
65-69	0,77	0,15	0,62	1,22	0,60	0,62	8,5	0,82	0,20	0,62	5,3	1,74	1,12	0,62	11,0
70-74	1,32	0,33	0,99	2,10	1,10	0,99	8,3	1,41	0,42	0,99	5,3	2,98	1,99	0,99	10,5
75-79	2,55	0,76	1,79	4,06	2,27	1,79	8,0	2,73	0,94	1,79	5,2	5,77	3,98	1,79	10,0
80-84	5,09	1,74	3,35	8,10	4,74	3,35	7,6	5,45	2,10	3,35	5,1	11,51	8,16	3,35	9,3
85 y más	13,70	5,27	8,43	21,78	13,35	8,43	7,3	14,66	6,23	8,43	5,0	30,96	22,53	8,43	8,6

CV: cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; TEM: tasa estandarizada de mortalidad.

TABLA 3. Códigos de los GRD que participan en el manejo de cada complicación y su frecuencia relativa en España en 2000

Complicación	Código GRD	Coste por GRD BOCM 2005 ²¹	Coste por GRD DOGV 2005 ²²	n (2000) ²⁰	Frecuencia relativa dentro de cada complicación	Coste del manejo hospitalario
Cardiopatía isquémica	132	3.123	2.427	783	0,03	4.874
	133	1.884	1.788	1.832	0,06	
	134	2.168		1.608	0,05	
	140	2.228	1.996	13.035	0,42	
	141	2.212		1.176	0,04	
	142	1.858	1.564	2.463	0,08	
	144	3.509	2.866	2.108	0,07	
	145	2.532	2.033	2.025	0,07	
Comunes a cardiopatía isquémica e infarto de miocardio	546	19.900	19.372	495	0,02	
	106	16.952		543	0,02	
	107	16.504		1.005	0,03	
	112	4.258	3.919	7.323	0,24	
	120	9.241	5.848	793	0,03	
	550	11.677		1.568	0,05	
Infarto de miocardio	121	6.099	4.568	3.891	0,19	8.355
	122	4.440	4.090	7.000	0,34	
	123	5.173	3.441	1.770	0,09	
	808	7.428	6.365	1.797	0,02	
Comunes a cardiopatía isquémica e infarto de miocardio	546	19.900	19.372	495	0,03	
	106	16.952		543	0,05	
	107	16.504		1.005	0,36	
	112	4.258	3.919	7.323	0,04	
	120	9.241	5.848	793	0,08	
	550	11.677		1.568	0,05	
Insuficiencia cardiaca congestiva	124	3.513	3.241	3.583	0,09	3.018
	125	2.181	2.004	8.250	0,21	
	127	2.702	2.698	17.615	0,46	
	544	4.176	5.604	9.237	0,24	
Ictus	14	3.423	2.759	15.942	0,48	3.742
	15	2.037	2.039	8.901	0,27	
	16	3.291	3.314	423	0,01	
	17	1.958	1.925	837	0,03	
	532	4.923	4.085	1.201	0,04	
	533	7.526	5.795	4.991	0,15	
	5	5.937	4.860	750	0,02	

Las complicaciones CV fueron simuladas a partir del perfil epidemiológico de las enfermedades CV en la población española^{18,19}, y se atribuyó a cada paciente y año de vida restante el consumo de recursos correspondiente a la suma de los recursos necesarios para manejar cada fracción que compone dicho perfil, ponderada por su prevalencia poblacional. La figura 1 describe las fracciones anuales consideradas y su peso en el coste de manejo.

La información para establecer los recursos consumidos en el manejo de los eventos procede de consultas a expertos de diferentes especialidades. Se asumió que los eventos mortales consumen únicamente recursos hospitalarios. Los no letales consumen además recursos extrahospitalarios. Los recursos hospitalarios se obtuvieron a partir agregados de gestión

clínica, los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), y se imputó el coste del manejo hospitalario de una complicación como la suma del coste de los GRD que la incluyen, ponderados por su frecuencia²⁰ (tabla 3). La tabla 4 recoge los recursos y los costes médicos considerados²¹⁻²⁴. Los recursos farmacológicos, estimados desde la información de los expertos y del cálculo del consumo anual necesario de cada grupo de medicamentos según la pauta señalada y su precio (PVP), procedente de diferentes bases de datos, se muestran en la tabla 5^{25,26}. La tabla 6 muestra los costes totales anuales de manejo de la HF y los eventos CV para cada fracción anual considerada. Los precios están actualizados a costes españoles de 2005. Se aplicó un 6% de descuento anual sobre los costes²⁷.

TABLA 4. Recursos médicos consumidos, su precio y fuente de información

Capítulos	Indicación	Consumo de recursos	Precio unitario (euros)	Fuente
Consultas				
Atención primaria	Todos	5 anuales si no hay eventos, 10 anuales con eventos	46,31	21-23
Atención especializada	Todos	2 anuales si no hay eventos, 3 anuales con eventos	138,33	21-23
Urgencias				
Hospitalarias		0,012 anuales en pacientes sin eventos	112,48	21-24
Pruebas diagnósticas	Todos			
Análítica basal	Todos	3 anuales	56,77	23
Análítica bioquímica	Todos	1 anual	23,16	24
Electrocardiograma	Todos	1 anual	7,36	22
Relacionadas con el evento (adicionales)				
Coronariografía	CI, IM, ICC	1 anual	889,52	22
Ergometría	CI, IM	1 anual	45,15	22
Electrocardiograma	Todos	1 anual	7,36	22
Ecocardiografía	Todos	1 anual	117,8	22
PET	IM	1 anual	1.290	21
Radiografía de tórax	CI, IM	1 anual	13,65	22
TC	Ictus	1 anual	107,14	22
Doppler	Ictus	1 anual	73,64	22
Eco-Doppler	Ictus	1 anual	72,65	22

CI: cardiopatía isquémica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IM: infarto de miocardio; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de escenarios en función de la TME³: *a*) caso basal: estimado central de la TME y el valor medio de los costes; *b*) el mejor escenario: límite superior de la TME y unos costes de manejo un 10% menores, y *c*) el peor: límite inferior de la TME y unos costes de manejo un 10% mayores. Además, se realizó un análisis de sensibilidad igualando la tasa de descuento para costes y resultados al 6%.

RESULTADOS

Los resultados de costes y efectividad se recogen en la tabla 7.

Escenario basal

Asumiendo una TME en HF respecto a la población general de 1,59, los APVP esperados son 7.551 (8,6 [intervalo, 5,4-9,4] AVPP/paciente).

Tratar con PC con respecto a no tratar supone una ganancia promedio, tras descontar anualmente el 3%, de 1,97 (0-4,75) AVG. El coste (descontado anualmente el 6%) de intervención, 5.321 (0-41.350) euros y el de manejo, 23.389 (13.686-54.505) euros, un 81,5% del total, que es de 28.710 (14.206-56.183) euros.

Con A40 la ganancia en AVG sobre no tratar es de 2,59 (1,19-4,05). El coste de intervención por paciente sería 8.237 (2.560-9.899) euros y el de manejo, 22.333 (13.412-49.459) euros, un 4,5% menos que con PC. El coste total sería 30.569 (23.311-53.931) euros.

El tratamiento con A40+E10 ganaría 3,38 AVG/paciente (1,67-5,16) respecto a no tratar. El coste de intervención por paciente sería 16.057 (4.990-19.297) euros y el de manejo, 20.047 (13.026-44.420) euros, el 14,3% menos que con PC. El coste total resultante es 36.104 (25.837-54.703) euros.

Tratar con A80 ganaría 2,75 AVG/paciente (1,29-4,29), con un coste de intervención de 8.234 (2.559-9.896) euros y un coste de manejo de 21.899 (13.339-48.572) euros, un 6,4% más económico que con PC. El coste total sería 30.133 (23.235-53.044) euros.

La combinación A80+E10, 3,62 AVG/paciente (1,82-5,48) respecto a no tratar. El coste de intervención sería 16.054 euros/paciente (4.990-19.294 euros) y el de manejo, 19.262 (12.891-42.453) euros, reduciéndose un 17,6% respecto a PC. El coste total por paciente con A80+E10 sería de 35.317 (24.477-53.778) euros.

La tabla 8 presenta los resultados de efectividad, costes y eficiencia comparando distintas intervenciones con PC.

Tratar con A40 supone ganar 0,62 AVG/paciente con un coste adicional de 1.859 euros/paciente respecto a PC, resultando una tasa coste-efectividad incremental (CEI) de 3.012 euros/AVG. Tratar con A40+E10 añade 1,41 AVG/paciente y cuesta 7.394 euros más que con PC, resultando un CEI de 5.250 euros/AVG. Con A80 se ganan de media 0,78 AVG/paciente más que PC con un coste adicional de 1.423 euros y un CEI de 1.821 euros/AVG. Finalmente, con A80+E10 la ganancia es de 1,64 AVG/paciente, cuesta 6.607 euros más que con PC, con un CEI de 4.021 euros/AVG.

TABLA 5. Recursos farmacológicos consumidos, su precio y método de cálculo

Fármacos para el tratamiento	Cardiopatía isquémica		Infarto de miocardio		Insuficiencia cardiaca		Ictus		Método de cálculo	Componentes	Precio unitario
	Proporción de consumo	Precio medio anual €	Proporción de consumo	Precio medio anual €	Proporción de consumo	Precio medio anual €	Proporción de consumo	Precio medio anual €			
Diuréticos	0,200	16,51	0,200	16,51	1,000	16,51	0,200	16,51	MPV	Hidroclorotiazida 12,5 mg/día	
										Furosemida 40 mg	NA
										Espironolactona 25 mg	
Aspirina	1,000	29,40	1,000	29,40	1,000	29,40	1,000	29,40	PGA	Indapamida 2,5 mg/día	
Clopidogrel	1,000	267,75	1,000	267,75	0,000	0,00	0,000	0,00	PGA	100 mg/día	2,45
	3-6 (4,5) meses		3-6 (4,5) meses								59,5
Bloqueadores beta	1,000	91,45	1,000	91,45	0,086	91,45	0,086	91,45	MPV	Atenolol 50 mg/día	
										Carvedilol 25 mg/día	NA
Inhibidores de los canales de calcio	0,781	256,4	0,781	256,4	0,781	256,4	1,000	256,4	MPV	Amlodipino 10 mg/día	
										Diltiazem 180 mg/día	NA
										Verapamilo 240 mg/día	
Bloqueadores alfa IECA	0,205	202,56	0,205	202,56	0,205	202,56	0,205	202,56	PRA	Doxazosina 4 mg/día	16,88
	0,660	84,62	0,660	84,62	0,660	84,62	0,660	84,62	MPV	Enalapril 20 mg/día	
										Lisinopril 20 mg/día	
										Perindopril 4 mg/día	NA
										Trandolapril 2 mg/día	
ARA-II	0,330	313,46	0,330	313,46	0,330	313,46	0,330	313,46	MPV	Irbesartán 150 mg/día	
										Losartán 50 mg/día	
										Valsartán 160 mg/día	
										Candesartán 32 mg/día	NA
Gastrointestinales	0,046	438,24	0,046	438,24	0,046	438,24	0,046	438,24	PBIB	Antiácidos (4,2%)	3,79
									(PGA-PARA)	Antilucerosos (4,8%)	13,62
										Antiespasmódicos (4,9%)	5,67

MPBIB (PGA-PARA): media ponderada a partir de la probabilidad de prescripción obtenida en la bibliografía* del precio de los envases (genéricos o en precio de referencia) necesarios para cubrir la dosis media diaria durante 1 año; MPV: media ponderada por volumen de ventas del precio de los envases necesarios para cubrir la dosis media diaria durante 1 año (2005). Se obtiene dentro de cada grupo farmacológico sumando, ponderados por su presencia en el grupo, el producto del número de envases necesarios de cada presentación que existe en el mercado de cada fármaco para cubrir 365 días por el cociente de los ingresos de ventas por cada formato de cada específico entre el número de envases vendidos; PGA: precio de los envases de medicamento genérico necesarios para cubrir la dosis media diaria durante 1 año; PRA: precio de los envases de medicamento con precio de referencia necesarios para cubrir la dosis media diaria durante 1 año.

*Evans JMM, MacDonald TM, Leese GP, Ruta DA, Morris AD. Impact of type 1 and type 2 diabetes on patterns and costs of drug prescribing. Diabetes Care. 2000;23:770-7.

TABLA 6. Costes (en euros) por consumo de recursos para el manejo de los pacientes con hipercolesterolemia familiar excluyendo la intervención

Pacientes libres de eventos	710,37	
Pacientes con eventos	No letales	Letales
Cardiopatía isquémica	8.230,79	5.584,78
Infarto	13.000,91	9.064,89
Insuficiencia cardiaca	6.015,49	3.728,33
Ictus	6.140,10	4.452,52

Análisis de sensibilidad

El escenario más desfavorable corresponde a mortalidades general y CV semejantes a las de la población

general (TME = 1,07), con costes del manejo CV un 10% menores, que minimizan los beneficios y cuestionarían la estrategia preventiva. Sin embargo, aunque los AVG se reducen prácticamente a la mitad, aumentan los costes diferenciales, y al menos se duplican los CEI respecto al escenario basal; obtener 1 AVG cuesta 7.941 euros con A40, 12.221 euros con A40+E10, 5.699 euros con A80 y 9.978 euros con A80+E10.

En el escenario más favorable, donde los pacientes con HF mueren 2,26 veces más que la población general, las estrategias preventivas mejorarían la ganancia en AVG sobre PC, reduciéndose los costes diferenciales hasta aproximarse al coste de la PC en algún caso (352 euros con A80). Los CEI resultantes son de 1.241 euros con A40, 2.589 euros con A40+E10, 319 euros con A80 y 1.616 euros con A80+E10. El análisis igualando las tasas de descuento para coste y resultados en

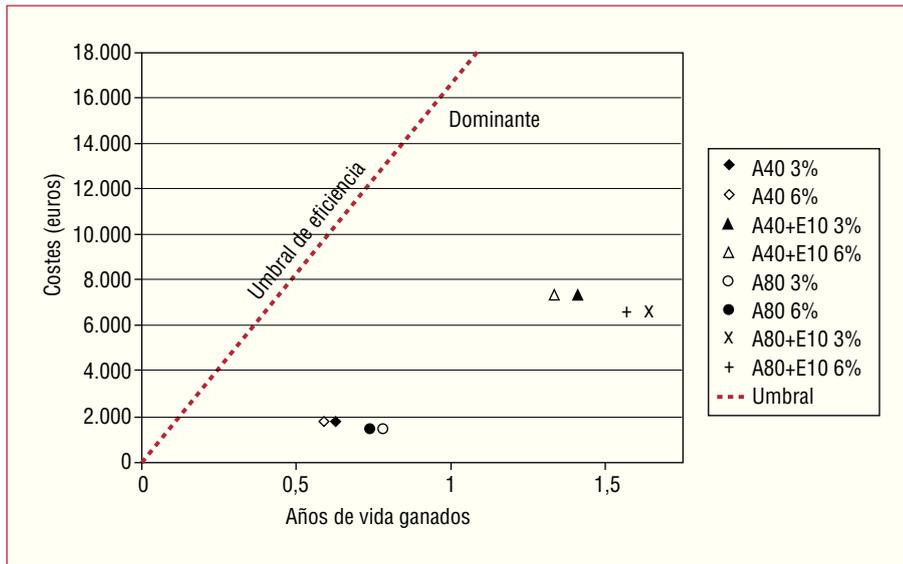


Fig. 3. Escenario basal: valores de eficiencia con tasa de descuento anual del 3 y el 6% sobre los AVG y del 6% para los costes.

un 6% no modifica sustancialmente los resultados. La figura 3 muestra los resultados del escenario basal aplicando distintos descuentos a los resultados.

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, éste es el primer estudio de coste-efectividad realizado en pacientes con HF para evaluar el beneficio del tratamiento con una estatina (atorvastatina) en dosis altas, sola o combinada. Sustituir la PC habitual de los pacientes con HF por una estrategia terapéutica común basada en atorvastatina sola o combinada con ezetimiba produciría una ganancia en salud, aunque dependa del estado inicial de los pacientes y de su tratamiento previo. La gradación de los resultados, mayor para las terapias combinadas y para las posologías con mayor dosis de atorvastatina y la concordancia de los distintos análisis de sensibilidad hablan a favor de cualquiera de estas estrategias.

Los costes totales de las intervenciones, comparadas con PC, son siempre superiores. Se debe a que en PC hay pacientes sin tratamiento preventivo o con dosis más bajas y a que mayor efectividad implica vivir más, importando el coste de tratar esos AVG de más. Los costes de manejo de HF y CV están inversamente relacionados con la efectividad del tratamiento al disminuir la probabilidad de evento CV (A80 frente a PC en el mejor escenario).

El CEI expresa el coste extra de obtener 1 AVG más que con PC. Según su CEI, son más eficientes las monoterapias y las posologías con mayores dosis de atorvastatina. Cualquier intervención de las propuestas en cualquier escenario considerado es eficiente según los umbrales de eficiencia habitualmente considerados, 20.000 dólares/AVG (16.848 euros/AVG al 30-12-2005)²⁸⁻³⁰, y se justifica el tratamiento preventivo pro-

tolizado de todo paciente con diagnóstico genético de HF. Para quienes presenten un mayor riesgo CV, ese tratamiento debe reajustarse y complementarse con otros tratamientos.

El modelo desarrollado se fundamenta en la distinta mortalidad CV de los pacientes con HF, lo que condiciona una TME distinta que la de la población general. El referente utilizado, un estudio holandés⁵, es una aproximación novedosa al estudio de la diferente mortalidad de los afectos de HF, que aunque se pueda cuestionar por su método y precisión, aporta una estimación con unos intervalos de variabilidad. El presente modelo asume que esa diferente mortalidad puede darse en otras localizaciones con similar estructura poblacional y presencia del factor de riesgo (mutaciones), como es el caso. Además, se analiza la incertidumbre en ese estimador con análisis de sensibilidad, aproximando la mortalidad en pacientes con HF a la de la población general (peor escenario).

No hay evidencia sobre proyectar al tiempo de vida los efectos de los tratamientos. Ello implica utilizar datos secundarios documentados y realizar presunciones explícitas. Asumida la diferente TME respecto a la población general, las tablas de vida permiten estimar la esperanza de vida y calcular los APVP por causa CV. Tras calcularlos, el modelo más plausible es aquel que permite valorar el efecto de las distintas intervenciones en los APVP por causa CV².

La presunción de un tratamiento preventivo de por vida, tiene sentido en enfermedades genéticas que se expresan durante toda la vida, además de ser una presunción frecuente en los modelos económicos del uso de estatinas en enfermedades CV²⁸⁻³¹. Más reservas tiene presumir que el efecto del tratamiento se mantiene toda la vida y que no hay abandonos ni cambios de tratamiento. Este modelo es estático y simula el hipotético caso de que las condiciones iniciales persistan

TABLA 7. Años de vida ganados (AVG) y costes del tratamiento y del manejo de complicaciones cardiovasculares por tratamiento preventivo

	AVG respecto a no tratamiento						Coste del tratamiento (descuento 6%)			Coste del manejo (descuento 6%)			Coste total (descuento 6%)		
	Peor escenario		Escenario basal		Mejor escenario		Peor escenario	Escenario basal	Mejor escenario	Peor escenario	Escenario basal	Mejor escenario	Peor escenario	Escenario basal	Mejor escenario
	Descuento 3%	Descuento 6%	Descuento 3%	Descuento 6%	Descuento 3%	Descuento 6%									
Tratamiento habitual															
Total por paciente	832,49	784,07	1.737,89	1.637,66	2.635,67	2.484,21	4.688.122	4.688.122	4.688.122	12.571.969	20.605.397	30.929.613	17.260.091	25.293.519	35.617.735
Media	0,94	0,89	1,97	1,86	2,99	2,82	5.321	5.321	5.321	14.270	23.389	35.107	19.591	28.710	40.429
Desviación estándar	0,51	0,48	0,99	0,92	1,44	1,35	4.317	4.317	4.317	2.677	7.868	14.512	4.712	8.490	14.672
Atorvastatina 40 mg															
Total por paciente	1.108,38	1.046,12	2.281,68	2.154,45	3.417,99	3.227,99	7.256.558	7.256.558	7.256.558	12.194.403	19.674.984	29.331.901	19.450.961	26.931.542	36.588.459
Media	1,26	1,19	2,59	2,45	3,88	3,66	8.237	8.237	8.237	13.842	22.333	33.294	22.078	30.569	41.531
Desviación estándar	0,32	0,29	0,51	0,47	0,67	0,61	1.569	1.569	1.569	2.473	7.439	13.854	1.568	6.230	12.611
Atorvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg															
Total por paciente	1.509,12	1.424,21	2.978,71	2.812,44	4.321,51	4.081,22	14.146.244	14.146.244	14.146.244	11.382.638	17.661.338	25.836.454	25.528.882	31.807.582	39.982.698
Media	1,71	1,62	3,38	3,19	4,91	4,63	16.057	16.057	16.057	12.920	20.047	29.326	28.977	36.104	45.383
Desviación estándar	0,42	0,38	0,62	0,55	0,76	0,68	3.059	3.059	3.059	1.941	6.121	11.669	2.148	4.146	9.396
Atorvastatina 80 mg															
Total por paciente	1.189,29	1.122,46	2.426,45	2.291,12	3.609,01	3.408,38	7.254.182	7.254.182	7.254.182	12.039.363	19.293.212	28.674.165	19.293.544	26.547.393	35.928.347
Media	1,35	1,27	2,75	2,60	4,10	3,87	8.234	8.234	8.234	13.666	21.899	32.547	21.900	30.133	40.781
Desviación estándar	0,34	0,31	0,54	0,49	0,70	0,63	1.569	1.569	1.569	2.367	7.184	13.437	1.509	5.983	12.197
Atorvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg															
Total por paciente	1.633,34	1.541,40	3.185,55	3.007,68	4.582,78	4.327,94	14.143.867	14.143.867	14.143.867	11.107.371	16.970.104	24.621.066	25.251.238	31.113.971	38.764.933
Media	1,85	1,75	3,62	3,41	5,20	4,91	16.054	16.054	16.054	12.608	19.262	27.947	28.662	35.317	44.001
Desviación estándar	0,45	0,41	0,64	0,58	0,78	0,69	3.059	3.059	3.059	1.777	5.687	10.931	2.277	3.830	8.708

durante la esperanza de vida proyectando el estado «actual». No es un modelo dinámico que varía en función de variables de interacción o de resultados intermedios, porque las suposiciones requeridas irían mucho más allá de la evidencia conocida. Su objetivo es informar sobre las diferencias que resultarían de tratar con diferentes alternativas. Por ello, y por la parsimonia del modelo, tampoco se han modelado los efectos adversos. Los efectos adversos idiosincrásicos incidirían por igual en cada rama del modelo, ya que en PC ya son tratados mayoritariamente con estatinas (tabla 1). Los dependientes de dosis afectarían más a las ramas con A80, aproximando sus resultados a los de las ramas de A40, dentro del umbral de eficiencia. En todo caso, la incidencia de estos últimos es pequeña: el 2,3% el aumento de enzimas hepáticas, no relacionado con trastornos hepáticos, 5/100.000 personas-año los casos de miopatía y 1,6/100.000 personas-año los de rabdomiolisis³².

La aproximación al riesgo CV mediante las ecuaciones de Framingham ya ha sido utilizada en estudios sobre la HF³³. Este modelo no utiliza las originales, sino las posteriores que estiman el riesgo primario y secundario a un evento, por dos razones: *a)* el diagnóstico de HF se establece, en una alta proporción, tras un evento a edad temprana, y *b)* hay evidencia de un mayor riesgo de evento CV entre quienes ya han padecido un evento. Además, esta población es de alto riesgo CV, sometida a ese factor de riesgo desde que nace⁴, por ello no sería correcto estimar el riesgo coronario con fórmulas que aplican a la población general (como la versión adaptada del REGICOR o el SCORE). Aun así, aplicar sus ecuaciones a edades distintas de aquellas sobre las que fueron estimadas (30 a 55 años) puede sesgar los resultados. Puede considerarse aceptable aplicarlas en menores de 30 años al haber estudios que demuestran la relación entre hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica en menores de 30 años³³. Más cuestionable es en

CONCLUSIONES

Los resultados de esta evaluación económica informan de que el uso de estrategias protocolizadas basadas en atorvastatina a dosis de 40 y 80 mg en pacientes con HF reportan ganancias en AVG a un coste socialmente aceptable según los umbrales de eficiencia aceptados internacionalmente. La eficiencia mayor se consigue al pautar atorvastatina 80 mg en monoterapia. La adición de ezetimiba a atorvastatina 80 mg puede producir efectos adicionales a un coste incremental asumible.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular basis of inherited disease. Vol. II. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, De la Cruz JJ, Pocoví M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:487-92.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992;1:445-66.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991;3030:893-6.
- Sijbrands EJG, Westendorp RGJ, Defesche JC, De Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JJP. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ*. 2001;322:1019-23.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- 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. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-12.
- Smilde T, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
- WHO Human Genetics Organization. Familial Hypercholesterolemia (FH), Report of a WHO Consultation: WHO/HGN/CONS/98.7. Geneva: World Health Organization; 1998.
- OPS. Boletín Epidemiológico, Vol. 24 N.º 4, diciembre de 2003. La tabla de vida: una técnica para resumir la mortalidad y la supervivencia [citado Mar 2007]. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/dd/ais/be_v24n4-tabla_vida.htm
- Instituto Nacional de Estadística [citado Mar 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Discounting and mortality adjusting Years of Potential Life Lost (YPLL) [citado Mar 2007]. Disponible en: <http://home.clara.net/sisa/paper6.htm>
- D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. *Am Heart J*. 2000;139:272-81.
- Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA*. 1996;276:1253-8.
- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: Hechos y cifras. Informe SEA 2003. Sociedad Española de Arteriosclerosis [citado Mar 2007]. Disponible en: www.searteriosclerosis.org
- Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:5-15.
- Análisis y desarrollo de los GDR en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
- ORDEN 234/2005, de 23 de febrero, del Consejero de Sanidad y Consumo. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. 2005;56:5-23.
- Decreto Legislativo 1/2005, de 25 de febrero, del Consell de la Generalitat. Diario Oficial de la Comunidad Valenciana. 2005;22 Mar:4971 [citado 1 Oct 2006]. Disponible en: <https://www.docv.gva.es>
- Orden SLT/483/2005, de 15 de diciembre. DOGC. 2005;30 Dic:4540:43584.
- Base de datos de costes sanitarios de SOIKOS, S.L. (1998).
- Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. (SEFAP) Base de datos de medicamentos genéricos de SEFAP [citado 1 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.sefap.optyma.com>
- Base de datos de ventas de medicamentos de IMS correspondiente a los años 2000 a 2005 [comunicación interna].
- Antoñanzas F. Hacia una homogeneización del valor de la tasa de descuento en los proyectos sociales. Libro de Comunicaciones de las XII Jornadas de Economía de la Salud. Madrid, 27-29 de mayo de 1992. Madrid: Comunidad de Madrid; 1993.
- Franco OH, Peeters A, Looman CWN, Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:927-33.
- McKenney JM, Kinosian B. Economic benefits of aggressive lipid lowering: a managed care perspective. *Am J Manage Care*. 1998;4:65-74.
- Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal*. 1995;15:369-90.
- Franco OH, Steyerberg EW, Peeters A, Bonneux L. Effectiveness calculation in economic analysis: the case of statins for cardiovascular disease prevention. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:839-45.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97:C89-94.
- Marang-van de Meen PJ, Ten Asbroek AHA, Bonneux L, Bonsel GJ, Klazinga NS. Cost-effectiveness of a family and DNA based screening programme on familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *Eur Heart J*. 2002;23:1922-30.