

Estudio de utilización de medicamentos hipolipemiantes en la provincia de Huelva

Hypolipemiant drug use study in Huelva province

Manuel DÍAZ PARADELA, Rafael DÍAZ MANTIS, Luis BRAVO DÍAZ, Elisa MARHUENDA REQUENA

Pharmaceutical Care España 2002; 4: 31-40

• RESUMEN

Métodos: El presente trabajo analiza el consumo de medicamentos hipolipemiantes, en Dosis Diaria Definida por cada 1.000 habitante y día (DHD) en cada uno de los siete Distritos Sanitarios en que se encuentra dividida la provincia de Huelva, durante 1998 y 1999, mes a mes.

Resultados: Existe una intensificación de uso en el segundo año. Son los Distritos Huelva y Andévalo en los que más se prescriben y Aljarafe y Canas en los que menos. Atorvastatina y simvastatina son los principios de mayor utilización. Atorvastatina es, con gran diferencia, la más usada de todos en el segundo año de estudio.

PALABRAS CLAVE : Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día (DHD)

• INTRODUCCIÓN

En un trabajo de revisión, que publicó **Pharm Care Esp**¹, se expusieron los antecedentes existentes de los estudios de utilización de medicamentos y sus unidades de medida que, en el presente, se aplicará a la utilización de hipolipemiantes en la provincia de Huelva.

Las enfermedades cardiovasculares son causa de una morbimortalidad que, sin duda, justifica los enormes recursos sanitarios que, los países desarrollados, dedican a su prevención y tratamiento.

• ABSTRACT

Methods: This research analyzes the use of antihyperlipidemic drugs, in Diary Defined Dose per 1.000 residents and per day (DHD), by each of the seventh Health Districts in which the province of Huelva is subdivided, during the years of 1998 and 1999, on a monthly basis.

Results: There is an increased use during the second year. Antihyperlipidemic drugs were prescribed more often in the Health Districts of Huelva and Andévalo, and the ones with the lowest antihyperlipidemic drugs prescription rate were Health Districts of Aljarafe and Canas. Atorvastatin and simvastatin were the most used drugs. Atorvastatin is, by far, the most used statin during the second year.

KEY WORDS: Diary Defined Dose per 1.000 residents and per day (DHD)

• INTRODUCTION

In a review published by **Pharm Care Esp**¹, the existing antecedents of studies on drug use studies and their measure units were expounded, in the present study they will be applied to the use of hypolipemic agents in Huelva province.

Cardiovascular illnesses are a morbidity and mortality cause that, without a doubt, justifies the enormous health resources that the industrialized countries dedicate on its prevention and treatment.

Total plasma cholesterol is to be found among modifiable cardiovascular risk factors. Pharmacological

Manuel Díaz Paradela, Doctor en Farmacia. Farmacéutico Comunitario en Bollullos Par del Condado (Huelva).
Rafael Díaz Mantis, Doctor en Farmacia. Farmacéutico Comunitario en Bollullos Par del Condado (Huelva).
Luis Bravo Díaz, Doctor en Farmacia. Catedrático de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.
Elisa Marhuenda Requena, Doctora en Farmacia. Catedrática de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. C/ Prof. González García s/n. 410 12 Sevilla. elisa@fafar.us.es

Manuel Díaz Paradela, BSC Pharm. Community Pharmacist. Bollullos Par del Condado (Huelva).
Rafael Díaz Mantis, BSC Pharm. Community Pharmacist. Bollullos Par del Condado (Huelva).
Luis Bravo Díaz, BSC Pharm. Professor of Pharmaceutical Care. University of Sevilla.
Elisa Marhuenda Requena, BSC Pharm. Professor of Pharmaceutical Care. University of Sevilla. C/ Prof. González García s/n. 410 12 Sevilla. elisa@fafar.us.es

Entre los factores de riesgo cardiovascular modificables se encuentra el colesterol plasmático total. El tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia ha suscitado intensos debates y fuertes controversias en los foros científicos internacionales, debido a las diferentes interpretaciones científicas de un ingente número de estudios y ensayos clínicos publicados en revistas de difusión internacional.

En los últimos años, se ha avanzado en la eficacia terapéutica con la introducción de los nuevos fármacos hipolipemiantes inhibidores específicos de la 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima A reductasa, convirtiéndose en tratamiento primario en pacientes con concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad. Un estudio realizado con simvastatina puso de manifiesto su eficacia para disminuir la mortalidad coronaria, según datos de 1994 recogidos en el *Scandinavian Simvastatin Survival Study*², diseñado para evaluar, en hipercolesterolémicos, el efecto del tratamiento con este derivado sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con enfermedad coronaria.

Mejorar la morbimortalidad cardiovascular es necesario y deseable. Y el correcto tratamiento de la hipercolesterolemia es un objetivo público sanitario en la prevención primaria; tratamiento que debe realizarse en función del juicio clínico individualizado, con un control de los profesionales sanitarios implicados en el campo del medicamento.

A partir de las DDD y DDD/e establecidas por el Grupo de Trabajo del SAS para la determinación de DDD y el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Farmacéuticos de España, que proporcionan los Grupos terapéuticos, principios activos, códigos nacionales, dosis diaria definida y dosis diaria definida/envase podrá efectuarse el cálculo de la DHD.

Se aplica, de conformidad con la definición, la fórmula:

$$DHD = \frac{1000 \times DDD/e \times U}{h \times t}$$

en la que:

DDD/e = dosis diarias de unidades que contiene un envase.

U = unidades dispensadas en el tiempo t.

h = población de estudio

t = tiempo transcurrido en días.

No debe olvidarse que la DHD anual es distinta de la suma de las DHD mensuales DHDanual = DHDenero + DHDfebrero + ... + DHD diciembre.

En el desarrollo del trabajo puede optarse por calcular la DHD anual o mensual. La primera opción reduciría los cálculos a la doceava parte pero ocultaría, por dilución en el tiempo, si un Distrito alcanza

treatment of hypercholesterolemia has produced intense debates and controversy in the international scientific forum, due to the different scientific interpretations of an enormous number of studies and clinical tests published in internationally published journals.

In recent years therapeutic efficacy has advanced with the introduction of new specific hypolipemic drugs of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-A reductase inhibitors, becoming primary treatment in patients with high low density lipoproteins concentrations. A study carried out with simvastatin showed its efficacy for diminishing coronary mortality, according to data gathered in the Scandinavian Simvastatin Survival Study of 1994, designed to evaluate in hypercholesterolemic patients, the effect of treatment with this derivative on mortality and morbidity in patients with coronary illness.

To improve cardiovascular morbidity and mortality is necessary and desirable, and the correct treatment of hypercholesterolemia is a public health objective in primary prevention; treatment that should be made in function of individualized clinical judgments, with a control by health professionals implicated in the drug field.

From the DDD and DDD/e established by the SAS Work Study Group for the determination of DDD and the Catalogue of Pharmaceutical Specialties of the Pharmacist General Council of Spain that supply the therapeutic Groups, principal active substances, national codes, defined daily doses and defined daily doses/package the DID calculus may be made.

In agreement with the definition the formula is applied:

$$DHD = \frac{1000 \times DDD/e \times U}{h \times t}$$

Where:

DDD/e = Defined Daily Dose containing a packet.

U = unit dispensed in time t

h = study population

t = time in days.

It should not be forgotten that annual DID is different from the monthly DID sum annual DID = DID January + DID February + ... + DID December.

In the development of the study annual DID or monthly DID is optional. The first option reduces the calculation to a 12th part but will conceal, by dilution in time, if a District reaches maximum or minimum DID, how often this is repeated and if there is a coincidence in the same months for the two consecutive years that the study covers. The first is a static study, the second is dynamic; the first searches for the "anatomy" of drug utilization, the second the "physiology".

Despite the fact that beforehand, it is known that there is a limit to the knowledge of how the medicines are used, but the reason why is vetoed: as for this, one has to accede to the person, prohibited by the legal

la DHD máxima o mínima, cuántas veces se repite y si hay coincidencia en los mismos meses de los dos años consecutivos que abarca el estudio³. El primero es un estudio estático, el segundo dinámico; el primero busca la "anatomía" de la utilización de medicamentos, el segundo la "fisiología".

Y ello a pesar de que, de antemano, se sabe hay un límite al conocimiento de cómo se utilizan los medicamentos, pero está vedado el porqué; ya que, para ello, habría que acceder al quién, prohibido por la reserva legal establecedora del derecho a la intimidad de los pacientes. Se alcanzará conocer cuáles y cuándo son utilizados, pero ha de pararse en el umbral de quienes lo prescriben y para qué pacientes individuales. Los estudios de utilización de medicamentos dan siempre imágenes colectivas y así será el abordado.

• OBJETIVO

Evaluar la utilización de hipolipemiantes y analizar el posible desplazamiento de unos principios activos por otros comercializados posteriormente, así como el nivel de prescripción de ellos en los diversos Distritos Sanitarios en que se encuentra dividida la provincia de Huelva.

• MÉTODOS

Recogida de datos

Las recetas dispensadas por la totalidad de las Oficinas de Farmacia de la provincia de Huelva, durante los años 1998 y 1999, son procesadas mes a mes, con la debida autorización del Servicio Andaluz de Salud, por el centro de cálculo (Informática Tartesos) concertado para la facturación de la provincia de Huelva por el Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos. Proporcionándole al centro de cálculo las DDD/e, las poblaciones de las Diferentes localidades y Distritos y la fórmula de cálculo de la DHD, al obtener éste el número de unidades facturadas, ha obtenido las DHD mensuales de cada localidad y Distrito.

Zonas de estudio

Se refiere la población total al censo al 1 de enero de 1998 y la población mayor de 50 años al censo al 1 de mayo de 1996, fecha a la que se tiene el último desglose de personas mayores de 50 años, eligiéndose esta edad de corte porque, como señala Duode Viñeta⁴, la prevalencia de la hipertensión arterial alcanza del 40 al 60% en mujeres a partir de

reservation that establishes the patients right to intimacy. What and when they are used is obtainable but one has to stop on the threshold of who prescribes them and to which individual patient. The studies on medicine use always give collective images and this is how it will be approached.

• OBJECTIVE

To evaluate the use of hypolipemic agents and to analyze the possible displacing of some principal active ingredients for subsequent commercialized ones, as well as the level of their prescription in the diverse Health Districts that are to be found divided throughout Huelva Province.

• METHODS

Data gathering

The prescriptions dispensed for the whole of the community pharmacies of Huelva Province during the years 1998 and 1999 were processed month by month with the authorization of the Andalusian Health Service by the Calculation Center (Informática Tartesos) rented for the invoicing of Huelva Province by the Official Pharmaceutica/ Association. Supplying the calculation center the DDD/e, the population of the Different localities and Districts and the calculus form of the DHD, on obtaining the number of invoiced units, it obtained the monthly DHD of each locality and District.

Study Zones

It referred to the total population on January 1, 1998 and the population of over 50 years of age in the census on May 1, 1996, the date when the last census division of people older than fifty years of age was available, choosing this age as a sample, as pointed out by Duode Viñeta⁴ the prevalence of arterial hypertension reaches from 40 to 60% in women from this age on and 50% in males of more than 55, reaching more than 70% from the age of 75 (table 1).

• RESULTS

In table 2 the data gathered corresponds to the monthly evolution of DID in the Districts making up Huelva Province.

Table 3 contains the number (and percentage) of months in which each district presented the highest number and lowest number of DID corresponding to all the districts analyzed.

TABLA 1. Población de las zonas de estudio
TABLE 1. Population in the survey areas

Nº Distrito	Denominación	Población	Nº de localidades	%población >50 años
3.004	Al arafe	5.472	2	32,26%
3.009	Andévalo Central	39.241	10	35,50%
3.017	Camas	5.984	4	36,49%
3.022	Condado	68.591	11	30,71%
3.024	Costa	67.726	6	24,76%
3.030	Huelva	232.015	21	26,41%
3.063	Sierra	34.925	25	36,97%

esta edad y 50% en varones de más de 55 años, con superación del 70% a partir de los 75 años (Tabla 1).

•RESULTADOS

dientes a la evolución mensual de la DHD de los Distritos que componen la provincia de Huelva.

La tabla 3 contiene el número (y porcentaje) de meses en los que cada distrito presentó el número más alto y el más bajo de las DHD correspondientes a todos los distritos analizados.

En la tabla 4 se recogen las DHD de el medicamento más utilizado cada mes en cada distrito.

•DISCUSIÓN

Los hipolipemiantes son un grupo de fármacos de amplia prescripción. Durante 1997, ocuparon el quinto lugar en el Sistema Nacional de Salud⁵, incrementándose su prescripción en 1998 un 34,39%, lo que supuso pasar al tercer puesto en dicho año⁶.

De conformidad con la Tabla 2,

a) En la evolución mensual de la DHD, llama poderosamente la atención, las diferencias en su perfil los años 1998 y 1999. En el primero, existe una mayor homogeneidad en los distintos meses; mientras que, por el contrario, en 1999 aparecen unas modificaciones significativas en todos los distritos excepto Andévalo. Comportamiento que resulta paradójico ya que, los agentes hipocolesteremiantes, son fármacos propios de tratamientos crónicos, por lo que no debían existir estas fluctuaciones. Los distritos Huelva y Andévalo son los que mayor DHD presentan en 1998 y Aljarafe el que menos. En 1999, Huelva se

Table 4 shows the DIO of the medicine most used each month in each district.

•DISCUSSION

prescription. In 1997 they occupied the fifth place in the National Health Service⁵ increasing their prescription in 1998 34.39% which supposed reaching third place in that year.

According to table 2,

a) In the DHD monthly evolution the differences in the profile for the years 1998 and 1999 are noteworthy. In the first there exists a greater homogeneity in the different months, while on the other hand in 1999 significant modifications appear in all the districts except for Andévalo. This behavior being paradoxical as hypocholesteremic agents are drugs for chronic treatment and so these fluctuations should not have existed. Huelva and Andévalo districts are the ones which presented the highest DID in 1998 and Aljarafe the lowest. In 1999 Huelva is noteworthy, Aljarafe maintaining itself with less DIO and the rest of the districts with intermediate values.

b) The districts where greater and lesser use are those referred to in use frequency in table 3. Generally, they are derivatives of hydroxymethylglutaryl CoA reductase (statins) which occupy the position of hypolipemiant drugs as they possess a more powerful hypocholesteremic effect than the ionic interchange resins, probucol or nicotinic acid or the (brotes themselves). Also, in studies on tolerone⁸, it was proved that HMG-CoA reductase were best tolerated and the most efficacious in daily clinical practice.

Since the publication in 1994 of the study⁴⁵ (Second Motion Simvastatin Survival Study) demon-

TABLA 2. Evolución mensual del consumo expresado en DHD
TABLE 2. Monthly consumption evolution presented in DID

Localidad Town		DHD Mensual Monthly DID											
		ENE JAN	FEB FEB	MAR MAR	ABR APR	MAY MAY	JUN JUN	JUL JUL	AGO AUG	SEP SEP	OCT OCT	NOV NOV	DIC DEC
ALJARAFE	1998	14,62	10,98	13,45	13,70	13,68	13,45	15,38	13,95	13,11	12,74	14,27	14,54
	1999	16,51	15,71			4,94	19,39	16,50	19,79	18,01	19,12	22,09	20,51
ANDÉVALO	1998	26,05	23,62	23,50	21,72	25,21	25,36	26,50	21,73	28,16	27,74	29,40	29,24
	1999	29,47	30,71	29,91	29,30	28,11	29,13	30,73	28,44	30,78	29,11	30,90	31,82
CAMAS	1998	11,84	11,69	10,92	13,21	13,19	15,22	15,70	17,56	16,93	16,00	18,85	16,17
	1999	17,43	19,96	17,33	17,75	21,87	14,76	18,76	22,66	21,98	22,39	15,99	18,01
CONDADO	1998	18,84	18,56	18,42	19,60	17,68	19,68	20,48	20,10	21,04	20,67	22,62	22,63
	1999	23,35	25,55	25,31	26,27	26,12	27,65	27,79	28,81	28,08	25,37	29,16	28,53
COSTA	1998	13,68	13,96	13,39	14,00	12,19	14,00	16,07	18,16	16,86	16,87	17,10	17,19
	1999	17,10	19,93	21,28	21,89	20,70	22,59	24,71	24,90	25,88	25,00	23,84	22,19
HUELVA	1998	24,88		24,35	24,95	24,87	27,79	25,72	23,01	26,31	26,36	27,91	27,63
	1999	28,54	33,25	31,82	33,19	33,54	35,46	33,05	31,23	33,80	32,46	35,90	35,16
SIERRA	1998	15,52	17,47	18,05	17,94	17,13	19,12	19,00	22,27	21,51	20,03	23,20	22,42
	1999	23,16	24,81	23,90	24,01	27,59	20,62	28,46	26,46	26,42	25,08	20,81	23,58

Nota: Los valores en cursiva y subrayado resaltan los valores de DHD mensual más alta de entre los Distritos. Los valores en cursiva resaltan los valores de DHD mensual más baja de entre los Distritos. Note: Values in italics and underlined are higher month values of all districts. Values in italics are lesser month values of all districts.

destaca de manera importante, manteniéndose Aljarafe con menor DHD, y presentando, el resto de los distritos, valores intermedios. *It is noteworthy that Aljarafe has the lowest DHD, and the rest of the districts, intermediate values.*

b) Los Distritos en los que mayor y menor utilización han tenido son los referidos, en frecuencia de uso, en la tabla 3. De manera general, son los derivados de la hidroximetil- *the districts where greater and lesser use are those referred to in use frequency in table 3. Generally, they are derivatives of hydroxymethylglutaryl CoA reductase (statins) which occupy the position of hypolipemiant drugs as they possess a more powerful hypocholesteremic effect than the ionic interchange resins, probucol or nicotinic acid or the (brotes themselves). Also, in studies on tolerone⁸, it was proved that HMG-CoA reductase were best tolerated and the most efficacious in daily clinical practice.*

TABLA 3. Meses en que la DHD del distrito fue a mayor o la menor de toda la zona de estudio
TABLE 3. Months when district DID was the higher or the lesser in the study area

Distrito District	Máxima (meses) Higher (months)	%	Mínima (meses) Lesser (months)	%
Andévalo	8	33,33	0	0
Huelva	16	66,66	0	0
Aljarafe	0	0	17	70,83
Camas	0	0	5	20,83
Costa	0	0	2	8,33

TABLA 4. DHD y principios activos de mayor consumo en los distritos
TABLE 4. DID and active substances of higher consumption in all districts

Distrito Ostrías	Año Year	Principio activo Active substance	DHD Mes 1 Month												
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
ALJARAFE	1998	ATORVASTATINA	3,30 3,41									3,63	3,92	5,78	
		SIMVASTATINA	5,06	4,51	3,96	4,09		3,41	4,95	4,51	3,86				
	1999	ATORVASTATINA	5,94	5,67	5,28	5,97	4,62	6,31	5,61	7,76	6,82	6,77	6,31	6,31	
ANDÉVALO	1998	SIMVASTATINA	10,55	8,93	8,34	7,27	8,51	7,65	8,48	6,93	9,52	8,34	8,85	8,71	
		ATORVASTATINA	8,49	9,71	8,91	8,73	8,56	8,94	9,16			8,93	10,04	10,24	
	1999	SIMVASTATINA	8,49								8,49	9,35			
CAMAS	1998	ATORVASTATINA					3,92	5,30	4,98	5,88	4,52	4,53	6,86	4,98	
		PRAVASTATINA		3,59	2,72										
		SIMVASTATINA	3,92			3,42									
	1999	ATORVASTATINA	6,49	7,35	4,83	5,61	7,69	3,58	4,98			5,58	3,90	4,22	
		SIMVASTATINA								5,92	5,08				
		ATORVASTATINA					4,60	5,10	5,02	5,81	5,31	6,34	6,31		
CONDADO	1999	ATORVASTATINA	4,69	4,89	4,66	4,51	3,94								
	SIMVASTATINA	6,52	7,23	6,61	6,90	6,66	7,57	7,01	7,30	7,58	6,70	8,41	7,85		
COSTA	1998	ATORVASTATINA								5,04					
		SIMVASTATINA	5,14	4,61	4,21	4,52	3,59	4,50	5,22	5,59		4,92	4,76	4,59	
	1999	ATORVASTATINA	4,67	5,32	5,27	5,73	5,44	6,02	6,03	6,68	6,85	6,56	6,39	5,97	
HUELVA	1998	ATORVASTATINA					6,55	7,47	7,40	6,56	7,47	7,38	7,92	7,59	
		SIMVASTATINA	7,71	7,24	6,71	6,60									
	1999	ATORVASTATINA	8,12	9,15	8,71	8,72	8,82	9,28	8,71	8,43	9,47	8,78	9,47	9,59	
SIERRA	1998	SIMVASTATINA	7,08	7,82	5,94	7,45	7,25	7,10	6,22	6,87	7,22	6,16	7,13	6,77	
		ATORVASTATINA			6,91	7,14							5,45	7,16	
	1999	SIMVASTATINA	7,80					5,89		7,25					

glutaril CoA reductasa (estatinas) los que ocupan la parcela de fármacos hipolipemiantes, ya que poseen un efecto hipocolesterolizante más potente que las resinas de intercambio iónico, probucol o ácido nicotínico o bien los propios fibratos? Además, en estudios de tolerancia⁸ se comprobó que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa eran los mejor tolerados y los más eficaces en la práctica clínica diaria.

Desde que en 1994 apareció publicado el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹ demostrando que un tratamiento hipocolesterolizante prolongado reduce la morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares, han aparecido numerosas evidencias de que las estatinas son capaces de

A double-blind multi-centric study on 381 patients submitted to a diet together with simvastatin (20 mg/day) or placebo, allowed Oliver¹ state that after a period of four years, treatment with simvastatin effectively reduces hyperlipidemia and slows down the progression of local and diffused atherosclerosis. Likewise, Johnson² et al¹⁰ esteem that using simvastatin in patients with a history of heart attacks seems not only to reduce cardiac mortality but also is cost-effective, analyzing the annual cost per year of life gained.

All these first tests demonstrated the capacity of simvastatin to reduce total mortality, making this drug the most used in the habitual clinic and logically, in Huelva province, during the first part of the study period until the appearance of atorvastatin which has substituted it in practically all the districts.

intervenir en fenómenos que acompañan a la hipercolesterolemia. Se demostró que el tratamiento a largo plazo con simvastatina es seguro y mejora la supervivencia de pacientes con coronariopatía.

Un estudio multicéntrico a doble ciego, sobre 381 pacientes sometidos a dieta junto con simvastatina (20 mg/día) o placebo, permitió a Oliver evidenciar que, tras un período de cuatro años, el tratamiento con simvastatina reduce eficazmente la hiperlipidemia y frena la progresión de la aterosclerosis coronaria local y difusa. De igual modo, Johansson et al¹⁰ estiman que el empleo de simvastatina en pacientes con historia de infarto de miocardio parece ser que no sólo reduce la mortalidad cardíaca, sino que es coste-efectivo, analizando el coste anual por año de vida ganado.

Todos estos primeros ensayos que demostraban la capacidad de simvastatina para reducir la mortalidad total, hicieron de este fármaco el más utilizado en la clínica habitual y, lógicamente, en la provincia de Huelva, durante la primera parte del período de estudio, hasta que apareció la atorvastatina, que la ha ido sustituyendo prácticamente en todos los distritos.

Un estudio de Datamonitor¹¹ preveía que atorvastatina tomaría el relevo de simvastatina en el año 2005, desplazándola de la primera posición que ocupaba desde 1997. Esta predicción se puede dar por cumplida cinco años antes en los distritos en que se encuentra dividida la provincia de Huelva; ya que, atorvastatina, que fue comercializada en octubre de 1997, presentó un incremento al año siguiente de 2.528,66%⁶. Este agente, produce las mayores reducciones de colesterol y triglicéridos por mg administrado, aunque hay autores que discrepan de este criterio, tal como ocurre con Carretero¹², que cuantifica las dosis de estatinas en función de los mg/año para conseguir reducciones del 30% en LDL.

Nuestros datos no concuerdan con la selección realizada según el método SOJA (System of Objectified Judgement Analysis) que racionaliza el uso de medicamentos¹³. Según esta valoración, simvastatina mostró la más alta puntuación, seguida de pravastatina y atorvastatina. Simvastatina destacó en la mayoría de los criterios incluidos para el análisis. Pravastatina mostró muy pocas ventajas sobre la anterior. Tiene un uso muy limitado y casi estacionario, aunque es capaz de disminuir las concentraciones de colesterol plasmático de manera más marcada y a pesar de que Ridker¹⁴ ha puesto de manifiesto su actividad antiinflamatoria, que puede potenciar el efecto protector cardiovascular, al actuar sobre dos frentes: concentraciones de colesterol e inflamación.

En tercer lugar aparece atorvastatina, con una desventaja fundamental sobre las anteriores que es

A Data-monitor study¹¹ predicted that atorvastatin would take over from simvastatin in 2005, displacing it from the first position it has held since 1997. This prediction can be said to have been fulfilled five years earlier in the districts which Huelva province is divided into; as atorvastatin, which was commercialized in October 1997 presented an increase the following year of 2.528,66% This agent produces the greatest reductions of cholesterol and triglycerids per mg administered, although there are authors who disagree with this criterion, as occurs with Carretero¹² who quantifies the doses of statins in function of mg/year to obtain reduction of 30% in LDL.

Our data does not concord with the selection mode according to the SOJA (System of Objectified Judgment Analysis) method that rationalized the use of medicines¹³. According to this evolution, simvastatin shows the highest score, followed by pravastatin and atorvastatin. Simvastatin stands out in the majority of criteria included for analysis. Pravastatin shows very few advantages over the latter. It has a very limited almost

stationary use, although it is capable of diminishing the concentrations of plasmatic cholesterol in a more marked manner despite the fact that Ridker¹⁴ has pointed out its anti-inflammatory activity, that might enhance cardiovascular protective effect by acting on two fronts: cholesterol concentrations and inflammation.

Atorvastatin stands in third place, with a fundamental disadvantage over the previous ones, which is the lack of sufficient clinical studies. Pravastatin and cerivastatin showed the lowest mark, as they do not present significant advantages.

In the evolution of statins, lovastatin does not appear. This was the 20th active substance of greater consumption in 1997 in the Notional Health Service⁵ and which according to studies made in Spain in 1998 comparing lovastatin with other hypolipemiantes, presented the best cost-efficacy relationship compared with cholestyramine and gemfibrozil not only for its higher strength as for its better tolerance¹⁵. The active substances of greater use in the District are shown in table 4.

The relative use of simvastatin has been in Aljarfe District, higher in 1999 than in 1998, although it has been displaced by atorvastatin.

Andévalo District, together with Huelva District, are those that make the highest use of hypolipemic drugs and the same may be applied to Aljarfe District; atorvastatin displaced simvastatin from being the most used in 1999. It is noteworthy the intensification of prescribing cerivastatin, approximating to the thesis of Cuesta Terón and Martínez de los Gándara^{16,17}, for whom we find ourselves faced with another synthetic inhibitor of HMG-CoA (3-hydroxy-methyl-glucosyl-CoA) reductase of the statin group, this being the sixth that is commercialized in Spain, which is the sodium salt of a pyridinyl ruorphenyl substitute of heptanoic acid.

la carencia de suficientes estudios clínicos. Fluvastatina y cerivastatina mostraron la más baja puntuación, ya que no presentan ventajas significativas.

En esta valoración de estatinas, no aparece lovastatina, que fue el vigésimo primer principio activo de mayor consumo durante 1997 en el Sistema Nacional de Salud⁵ y que, según estudios, realizados en España en 1998, comparando lovastatina con otros hipolipemiantes, presentaba la mejor relación coste-eficacia frente a colestiramina y gemfibrozilo, tanto por su mayor potencia como por su mejor tolerabilidad⁶.

Los principios activos de mayor utilización en los Distritos quedan reflejados en la Tabla 4.

La utilización relativa de simvastatina ha sido, en el Distrito Aljarafe, mayor en 1999 que en 1998, aunque ha sido desplazada por atorvastatina.

El Distrito Andévalo, junto con el Distrito Huelva, son los que mayor utilización realizan de fármacos hipolipemiantes y puede aplicársele lo dicho para el Distrito Aljarafe: atorvastatina desplaza en 1999 a simvastatina de ser la más usada. Es de resaltar la intensificación prescriptora de cerivastatina, aproximándose a las tesis de Cuesta Terán y Martínez de la Gándara^{6,7} para quienes nos encontramos ante otro inhibidor sintético de la HMG-CoA (3-hidroxi-metil-glutaril-CoA) reductasa, del grupo de las estatinas, siendo el sexto que se comercializa en España. Es la sal disódica de un fluorfenil piridililuido uel ácido heptanoico.

En la revisión que el Panorama Actual del Medicamento⁸ efectúa sobre las estatinas, "la única diferencia de cierta importancia es el número de tomas diarias. Por lo demás, son todos parecidos entre sí y es dudoso que la diferencia de potencia hipolipemiente tenga importancia práctica a las dosis usuales. En cualquier caso, la atorvastatina sigue ostentando un récord de potencia hipolipemiente, de cuestionable utilidad en la mayoría de los casos".

En el Distrito Camas, hay un incremento notable en el uso de estatinas en 1999 respecto al año anterior; y, también, aparecen las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol), agentes que reducen de forma selectiva colesterol, sin afectar a los niveles de triglicéridos, siendo eficaces y seguros a largo plazo⁹ pero que, por sus características organolépticas, no son bien aceptados, por lo que su prescripción es de baja significación.

El Distrito Condado se intensifica la utilización de hipolipemiantes el segundo año respecto al primero, fundamentalmente por un crecimiento en las prescripciones de atorvastatina.

Los Distritos Condado, Costa y Huelva, aunque sin llegar a las cifras de atorvastatina, son los que más utilizan cerivastatina, en 1999. Esta estatina no

In the review carried out by Panorama Actual del Medicamento⁸ on statins "the sole difference of certain importance is the number of daily doses. For everything else, they are all comparatively similar and it is doubtful that the difference of hypolipemic power has any practical importance to the usual doses. In any case, atorvastatin still holds a record of hypolipemic power of a questionable utility in the majority of cases".

In Camas District, there was a notable increase in the use of statins in 1999 with respect to the previous year, and the ionic interchange resins (cholestyramine and colestipol) also appeared, agents that reduce cholesterol selectively, without affecting triglyceride levels, being efficacious and safe for a long period but that, because of their organoleptic characteristics are not well accepted, and therefore their prescription is of a low importance.

Condado District intensified hypolipemic use for the second year with respect to the first, fundamentally due to a growth in atorvastatin prescriptions.

Condado District, Coast and Huelva, although without reaching the atorvastatin figures, are the ones that most used cerivastatin in 1999. This statin did not appear on the Spanish pharmaceutical market until April 1998, under the commercial name of Lipobay®, Liposterol® being commercialized three months later and Zenas® Micro three months after that, they are at the moment no longer on the market.

The other parameters coincide fully with the rest of the districts, the tendency to maintain the use of atorvastatin and cerivastatin in detriment to simvastatin and with exception of gemfibrozil and bezafibrate, used very little in 1998 and less in 1999, the other hypolipemic drugs are of scarce or null prescription.

It is also worth noting the fact that typical summer holiday resorts, Coastal District as well as Huelva district did not register significant increases of consumption in the summer season, with the exception of Punta Umbria in 1998. This demonstrating society's conscientiousness towards hypercholesterolemia as the patient goes on holiday with his/her own treatment.

The DID values reached in Huelva district are superior in the second year to the first, not only in maximum and minimum levels but also in the whole of the district.

It presents in common with previous ones, the tendency to use more atorvastatin and cerivastatin and the fall of simvastatin and fibrates.

With the exception of gemfibrozil and bezafibrate, used little in 1998 and less in 1999 in this District, and fenofibrate (prescribed very little in the two years study period) all the rest are of scarce or null prescription.

Studies carried out on dietetic condition in Sierra District by Martín de Toro et al²⁰¹², on a sample of 548

aparece en el mercado farmacéutico español hasta abril de 1998, bajo el nombre comercial de Lipobay®, comercializándose tres meses más tarde Liposterol® y tres meses después Zenas® Micro, y actualmente retiradas del mercado.

Los demás parámetros coinciden plenamente con el resto de los distritos: se mantiene la tendencia al uso de atorvastatina y cerivastatina en detrimento de simvastatina y con excepción de gemfibrozilo y bezafibrato, poco usados en 1998 y menos en 1999, los demás fármacos hipocolesterolémicos son de escasa o nula prescripción.

Es también digno de comentar el hecho de que localidades típicamente de veraneo, tanto del Distrito Costa como del Distrito Huelva no registren incremento significativo de consumo durante la época estival, con la excepción de Punta Umbria en el año 1998. Ello pone en evidencia la propia concienciación de la sociedad hacia la hipercolesterolemia que hace que el enfermo se desplace con su propio tratamiento.

Los valores alcanzados por DHD, en el Distrito Huelva, son superiores el segundo año a los del primero, tanto en los niveles de máximo y mínimo como en la del conjunto del Distrito.

Presenta de común, con otros anteriores, la tendencia a usarse más atorvastatina y cerivastatina y decaimiento de simvastatina y fibratos.

Con excepción de gemfibrozilo y bezafibrato, poco usados en 1998 y menos en 1999 en este Distrito, y fenofibrato (muy poco prescrito en los dos años del estudio), los demás son de escasa o nula prescripción.

Estudios realizados sobre las condiciones dietéticas del Distrito Sierra, por Martín de Toro et al²⁰¹², sobre una muestra de 548 personas (270 mujeres y 278 varones) resultó ser hipercalórica, estableciendo que la prevalencia de los factores de riesgo es superior a la del resto de la población. Otro estudio realizado por los mismos autores²³ en el que vincularon factores de riesgo cardiovascular con edad y sexo, encontraron una relación más determinante en mujeres que en hombres respecto a edad y valores de presión arterial y una similitud entre ambos sexos respecto a las cifras de colesterol en la población, diferenciándose por sexos (mayor en el varón) en individuos jóvenes.

Estos datos no se ha podido relacionar en este estudio, ya que ha sido imposible agrupar consumos por edad y sexo.

Lovastatina, que presenta una utilización media en otros Distritos, en el Sierra tiene un escaso uso en 1998, aunque se incrementa el segundo año de estudio. Es raro que esta molécula, que ocupó el vigésimo primer lugar de principios activos en el sistema Nacional de Salud, tal como ocurre con pra-

people (270 women and 278 men) resulted to be hypercaloric, establishing that the prevalence of risk factors is superior to the rest of the population. Another study made by the same authors in where they associated cardiovascular risk (actors with age and gender, found a more determinant relationship in women than in men with respect to age and blood pressure values and a similarity between both sexes with respect to the figures for cholesterol in the population, being different for sexes (higher in men) in individual young people.

It has not been possible to relate these data in this study as it has been impossible to group consumers into age and gender.

Lovastatin, that presents an average use in other Districts in the Sierra was hardly used in 1998 although it increased in the second year of the study. It is strange that this molecule that occupies the twenty first place (or active substances in the National Health Service, as occurs with pravastatin, should be used so little and with a decreasing tendency in the evolution of the monthly relative use.

• CONCLUSIONS

Huelva and Andévalo are the districts with the highest use of hypolipemic agents and Aljarafe and Camas are the least. There is an intensification of use in the second year in all the Districts.

In all the districts atorvastatin has displaced simvastatin.

vastatina, sea tan poco usada y con tendencia a la baja en la evolución de uso relativo mensual.

CONCLUSIONES

Son los Distritos Huelva y Andévalo los de mayor utilización de hipolipemiantes y Aljarafe y Camas los de menos. Existe una intensificación de uso en el segundo año en todos los Distritos.

En todos los Distritos Atorvastatina ha desplazado a Simvastatina.

BIBLIOGRAFÍA / REFERENCES

- Díaz Paradelo M. Díoz Montis R. Bravo Díoz L. Marhuendo Requeno E. Estudios de utilización de medicamentos: revisión. *Pharm Care Esp* 2000;2: 3-7.
- Pedersen TR et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Díaz Paradelo M. Díoz Montis R. Marhuenda Requena E. Bravo Díoz L. Estudio de utilización de medicamentos activos sobre el aparato respiratorio en la provincia de Huelva. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 264-269.
- Duolde Viñeta E. Control y seguimiento de medicación en pacientes hipertensos. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 28-34.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. *Int Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 123-126.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1997. *Int Ter Sist Nac Salud* 1999;23: 144-147.
- BOT Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1998.
- Androde SE. Walker AM. Gottlieb LK. Hollenberg NK. Testa MA. Saperia GM. Platt R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs: do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995;332: 1125-1131.
- O'Leary MF. Effect of Simvastatin on coronary atherosclerosis: the Multicentre Anti-Atherosclerosis Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-638.
- Johannesson M. Jonsson B. Kjeksus T. Olsson AG. Pedersen TR. Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997;336:332-336.
- Anónimo. Atorvastatina se dibuja como líder del mercado hipolipemiante en el año 2005. *Panorama Actual Med* 1998, 22(215): 453-454.
- Carretero M. Cerivastatina. *Offarm* 1999; 18: 140-142.
- Jonknecht R et al. HMG-Coenzima A Reductasa Inhibitors: Drug selection by means of the SOJA Method. *Eur Hosp Pharm.* 1999;5: 29-43.
- Ridker PM. Rifai N. Pfeffer MA. Sacks FM. Moyer LA. Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
- Plans Rubió P. Cost effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease. *Evaluation Study carried out in Spain. Pharmacoeconomics* 1998; 13(5 Pt2): 623-643.
- Cuesta Terán MT. Martínez de la Gándara M. Nuevos principios activos: Cerivastatina. *Int Terap Sist Nac Salud* 1998;22: 148-149.
- Cuesta Terán MT. Martínez de la Gándara M. Nuevos principios activos: revisión 1998 (1ª parte). *Int Terap Sist Nac Salud* 1999; 23 (2):55-57.
- PAM. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Revisión. Cerivastatina. *Panorama Actual Med* 1999;23:100.
- Talbert RL. Hyperlipidemia. In: Di Piro JT, et al, editors. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 3rd ed. Stamford: Apleton & Lange 1997; p459-89.
- Martín de Toro FJ. Soto Díoz FJ. Localé JR, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población de dieta hipocalórica, rica en ácidos grasos monoinsaturados y colesterol. XIII Congreso Sociedad Andaluza Medicina Interna. *Anal Medie Interna* 1995; (Extr): 48.
- Martín de Toro FJ. Soto Díoz FJ. Camacho Hueda H, et al. Prevalence of cardiovascular risk in a population with hypercaloric diet, enriched with monounsaturated fatty acids (MUFA), and rich in cholesterol. *Atherosclerosis* 1995; 115(Suppl): 167.
- Martín de Toro FJ. Soto Díoz FJ. Localé JR, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población de dieta hipocalórica, rica en grasa monoinsaturada y colesterol. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1995; 7(Supl 1): 32.
- Martín de Toro FJ. Soto Díoz FJ. Localé JR, et al. Factores de riesgo cardiovascular (metabólicos, hipertensión, sobrepeso) por edad y sexo en nuestro medio. XIII Congreso Sociedad Andaluza Medicina Interna. *Anal Medie Intern* 1995; (Extr 48)