

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGIA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**IMPACTO DE LA TERAPIA
HIPOLIPEMIANTE EN LA INCIDENCIA
DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE
PACIENTES MASCULINOS MAYORES DE
40 Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS SIN
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN
LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS (2013-2023),
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**ISRAEL DE LOS ANGELES GUZMÁN
CAMACHO**

Octubre, 2023

TABLA DE CONTENIDO DEL DOCUMENTO DE TESIS

INDICE DE CONTENIDOS

<u>INDICE DE CONTENIDOS</u>	<u>2</u>
<u>INDICE DE TABLAS</u>	<u>5</u>
<u>RESUMEN</u>	<u>6</u>
<u>CAPÍTULO I:</u>	<u>11</u>
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION	12
1.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES	12
1.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES	14
1.1.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.1.3 JUSTIFICACIÓN	16
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	17
1.3.1 OBJETIVO GENERAL	17
1.3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	17
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	18
1.4.1 ALCANCES DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.4.2 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	18
<u>CAPÍTULO II</u>	<u>19</u>
2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL	20
2.1.1 DISLIPIDEMIA	20
2.1.2 COLESTEROL LDL	20

2.1.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	22
2.1.3 RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL	24
2.1.4 TERAPIA HIPOLIPEMIANTE	25
2.1.4.1 Terapia con estatinas	26
2.1.4.2 Terapia sin estatinas	27

CAPÍTULO III **30**

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN	31
3.2 TIPO DE INVESTIGACION	32
3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	32
3.3.1 TIPOS DE ESTUDIOS	32
3.3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN	34
3.3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	35
3.3.4 POBLACIÓN	35
3.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION	40
3.4.1 ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	41
3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS	45
3.5 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	47
3.5 ANALISIS DE DATOS	54

CAPÍTULO IV **55**

4.1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	56
4.2 INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULAR	64

CAPÍTULO V **71**

5.1 INTERPRETRACION DE LOS RESULTADOS	72
5.1.1 MOMENTO DE INICIO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE	72
5.1.2 FACTORES DE RIESGO RELEVANTES EN LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE	73
5.1.3 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	76
5.2 LIMITACION DE LOS RESULTADOS	77

CAPÍTULO VI **78**

6.1 CONCLUSIONES	79
-------------------------	-----------

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	83
---------------------------------	-----------

ANEXOS	92
---------------	-----------

INDICE DE TABLAS

<u>TABLA N.1</u>	<u>35</u>
<u>TABLA N.2</u>	<u>36</u>
<u>TABLA N.3</u>	<u>37</u>
<u>TABLA N.4</u>	<u>38</u>
<u>TABLA N.5</u>	<u>38</u>
<u>TABLA N.6</u>	<u>39</u>
<u>TABLA N.7.1</u>	<u>41</u>
<u>TABLA N.7.2</u>	<u>41</u>
<u>TABLA N.8</u>	<u>47</u>
<u>TABLA N.9</u>	<u>66</u>
<u>TABLA N.10</u>	<u>67</u>

INDICE DE FIGURAS

<u>FIGURA 1</u>	<u>43</u>
<u>FIGURA 2</u>	<u>58</u>
<u>FIGURA 3</u>	<u>59</u>
<u>FIGURA 4</u>	<u>60</u>
<u>FIGURA 5</u>	<u>61</u>
<u>FIGURA 6</u>	<u>63</u>
<u>FIGURA 7</u>	<u>69</u>

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, enfocarse en su prevención es de suma importancia para la salud pública. Dentro de estas medidas, las terapias hipolipemiantes son un pilar fundamental en la salud en primer nivel.

Esta investigación consta de una revisión sistemática narrativa de la base de datos EBESCO. Se buscaron artículos de cohorte, ensayos clínicos y meta análisis con mujeres y hombres mayores a 50 y 40 años, respectivamente, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con exposición a terapias hipolipemiantes. La investigación pretende identificar los factores de riesgo asociados a los eventos cerebrovasculares en dicha población y analizar el efecto de la terapia hipolipemiantes en la prevención de dichos desenlaces.

El diseño de la investigación se basa en el método PRISMA para revisión sistemática. Mediante esta técnica, se lograron aislar 4208 artículos; de los cuales, una vez aplicados los criterios de exclusión e inclusión por rango de edad y antecedentes cerebrovascular de la población, como tipo de evidencia y lenguaje para los diversos estudios, se agrupan 2333. No obstante, una vez realizada la primera y segunda revisión por el autor, se concentra la búsqueda con 8 artículos.

La evidencia no logra descartar o confirmar el papel de la terapia hipolipemiente en prevención primaria para pacientes hombres y mujeres, mayores de 40 y 50 años respectivamente, antes de los 65 años. No obstante, en los subgrupos con diabetes, hipertensión y obesidad, mayores de 65 años, la terapia estatínica presenta fuerte evidencia de disminuir el riesgo de ictus, infarto al miocardio, muerte cardiovascular y por cualquier causa después de dos años posterior a su uso.

La información planteada permite afirmar que es prudente indicar fármacos estatínicos en mayores de 65 años con factores de riesgo para la prevención primaria de ictus e infarto al miocardio. Mientras que, poblaciones menores a dicho rango y terapias hipolipemiantes no estatínicas no presentan evidencia suficiente para descartar o confirmar un beneficio en la prevención primaria.

SUMMARY

Cardiovascular disease is the main cause of death around the world. Preventing its incidence is a priority for public health. Different strategies, such as hypolipidemic drugs, are a fundamental pillar in first heal-care level.

The current investigation consists of a narrative sistematic review from EBESCO. Articles considered clinical trials, cohorts-controls, and meta-analyses, in which women and men older than 50 and 40 years, respectively, without a history of cardiovascular disease had been exposed to hypolipidemic therapies, were gathered. This investigations intends to identify risk factors associated with cerebrovascular events in the mentioned groups, and analyse the prevention effect of hypolipidemic drugs in stablished outcomes.

PRISMA is sistemática review design selected to settle this investigation. Firstly, 4208 articles were identified; however, after excluding those based in exclusion and inclusion criteria -age, previous cardiovascular events, type of investigación and language -, only 2333 were grouped. Nevertheless, once author review were applied, 8 articles were considered qualified.

Evidence does not confirm or disregard primate care prevention of cerebrovascular disease of hypolipidemic drugs in women, and men older than 50 and 40 years, respectively, when age quantiles have not reached 65 years. However, in the subgroup of diabetic, hypertension, and obese patients older than 65 years old, statinic therapy holds up strong evidence to prevent ictus, myocardial infarction, and cardiovascular and all-cause of death after two years of use.

La información planteada permite afirmar que es prudente indicar fármacos estatínicos en mayores de 65 años con factores de riesgo para la prevención primaria de ictus e infarto al miocardio. Mientras que, poblaciones menores a dicho rango y terapias hipolipemiantes no estatínicas no presentan evidencia suficiente para descartar o confirmar un beneficio en la prevención primaria.

The presented information allows to suggest that prescribing statinic drugs en patients older than 65 years with cardiovascular risk factors for preventing AVC and ictus is effective. Nevertheless, less older population, and no-statinic hypolipidemic therapies does not holds enough evidence to disregard of confirmes its preventive benefit in primary prevention of cardiovascular events.

CAPÍTULO I:

Impacto de la terapia hipolipemiente en la incidencia de eventos cardiovasculares de pacientes masculinos mayores de 40 y mujeres mayores de 50 años en el periodo de 2013-2023, según los datos expuestos a partir de la revisión sistemática de la base de datos EBESCO, a nivel mundial.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1.1 Antecedentes Internacionales

El comportamiento de los eventos cardiovasculares (EC) varía según la región y los estilos de vida. Conocer su comportamiento epidemiológico es crucial para entender la relevancia del tema. Sin embargo, múltiples factores se ven involucrados en su prevalencia y en su incidencia. Por ello, a continuación, se narra de forma sucinta su papel en la salud pública internacional.

Distintos factores de riesgo (FR) influyen en las cifras epidemiológicas. Determinantes como la edad, sexo, factores genéticos y antecedentes cardiovasculares se agrupan como FR no modificables. Por otro lado, aquellos en los cuales pueda existir una variabilidad producto de intervenciones médico-personales se describen como modificables. Es por ello que, la hipertensión Arterial, tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidad y sedentarismo tienen gran interés en la prevención primaria. Además, se consideran factores de riesgo mayor y son independientes uno del otro (Lobos Bejarano & Brotons Cuixart, 2011).

La dislipidemia recibe gran interés epidemiológico por su correlación estadística. Para el 2017, la OMS reporta una prevalencia del 39% de hipercolesterolemia en mayores de 25 años. No obstante, en un informe llamado “Dyslipidemia in Mexico: A Call for Action”, se vaticina que existe un alto porcentaje de pacientes subdiagnóstico. En este estudio, la prevalencia de la dislipidemia en la población general muestra diferencias significativas con el porcentaje reportado por la misma. (Rivas et al., 2018).

Los altos niveles de colesterol y triglicéridos tienen una alta prevalencia en América Latina. De hecho, se estiman en la región valores del 56.1% y del 66,7% respectivamente (Borbor Sánchez & Merchán Villafuerte, 2022). Estos datos se han visto particularmente criticados por la presencia de sesgos producto del subdiagnóstico de los trastornos lipídicos. Hecho que enmascara el impacto real de la dislipidemia como factor de riesgo y, por ende, repercute en la mortalidad.

Los eventos cardiovasculares tienen una alta carga de enfermedad. Este hecho le exige a la salud pública tomar acción. Para el 2023, la OCDE y el Banco Mundial reconoce su descenso significativo en la mortalidad de casi todos los países latinoamericanos (2020). No obstante, siguen liderando como la primera causa de muerte a nivel mundial. Se estima que alrededor de 17,9 millones de personas sucumben al año producto de las mismas. Un tercio de estas se instauran antes de los 70 años de edad (Organización Mundial de la Salud, 2023). Contexto que prevalece pese al impacto positivo de la salud pública y evidencia la necesidad de mejores estrategias.

El panorama internación no difiere mucho del nacional. Sin embargo, no se puede traslapar los datos de otros países a la realidad costarricense. Antes de hacerlo, se debe entender el comportamiento de los EV a nivel país, influenciado por los mismos factores previamente revisados.

1.1.2 Antecedentes nacionales

Costa Rica cuenta con poca información epidemiológica accesible sobre este tema. Adicional a esta problemática, se estima que gran parte de la población tiene una alta probabilidad de no conocer sus trastornos lipídicos, escenario que sesga aún más los datos epidemiológicos. Con base en los pacientes del proyecto CRELES, se expone que el 53,6% de pacientes adultos mayores que aseveran no ser dislipidémicos presentan trastornos de los niveles de colesterol en las mediciones de laboratorio (Aguilar Fernández & Carballo Alfaro, 2012). Lo anterior es un hecho que aumenta su riesgo cardiovascular de manera silenciosa.

Aguilar y Carballo suman datos desalentadores a dicho panorama. Al estudiar los datos obtenidos del proyecto CRELES: “Costa Rica. Estudio de Longevidad y Envejecimiento Saludable”, identifican que el nivel promedio de colesterol de los pacientes con diagnósticos de hipercolesterolemia es mayor de los 200mg/dl, pese a estar bajo tratamiento. Además, como agravante, exponen una alta disparidad por sexo: se dice que la probabilidad de tener controlado la dislipidemia en hombres es de un 170% mayor en comparación a la población femenina (2012). Desafortunadamente estar diagnosticado no asegura un menor riesgo cardiovascular.

El Ministerio de Salud es responsable del pobre seguimiento médico-epidemiológico. Este, como órgano rector, es responsable de dar a conocer la realidad nacional previamente expuesta. Sin embargo, el último reporte accesible está basado en la “Encuesta de Factores de Riesgo Cardiovascular del 2010”, el cual se da a conocer en un reporte nacional hasta el 2014. Aquí, se estima que el 42% de la población presentan hipercolesterolemia por encima de los 200mg/dl. Dato alarmante, si se contempla la alta probabilidad de subdiagnóstico según estudios de años posteriores (Ministerio de Salud: Dirección de Vigilancia de la Salud, 2014).

Las bases de datos internacionales sobre mortalidad no difieren de las cifras costarricenses. Los eventos cerebrovasculares figuran como la principal causa de mortalidad en el continente y Costa Rica no es la excepción. Pese a ello, las medidas de salud pública actuales han tenido un impacto positivo. Desde el 2000 al 2027, hubo una caída del 19% en la tasa de mortalidad, hecho que borra la perspectiva desalentadora que generan los datos nacionales (OECD/The World Bank, 2020).

El comportamiento de los eventos cardiovasculares y las dislipidemias tiene un patrón sumamente apreciable. Pese a que estos encabezan las listas de mortalidad, los factores de riesgo altamente ligados a los mismos, como lo son los trastornos lipídicos, siguen presentando una alta prevalencia poblacional. El subdiagnóstico y el pobre manejo pintan un panorama desalentador que debe alertar al sector salud, nacional e internacional, a tomar acciones que ataquen las claras falencias en la medicina preventiva cardiovascular.

1.1.2 Delimitación del Problema

La presente revisión sistemática se construye de los artículos en la base de datos EBESCO, cuya población incluye masculinos mayores de 40 y mujeres mayores de 50 años sin antecedentes personales de eventos cardiovasculares, en un periodo del 2013 al 2023. Los artículos deben ser en inglés, tipo meta-análisis, revisión sistemática, estudios de corte o un ensayo controlado aleatorizado. Se excluyen estudios animales, casos y reportes, estudios observacionales y experimentales.

Las palabras claves de búsqueda se exponen en la sección 3.3.2 con diferentes operadores booleanos. Una vez delimitada la información, se tabula mediante las palabras claves y se llega un total de artículos igual a 2333. De estos, al momento de aplicar los criterios de exclusión e inclusión se seleccionan únicamente 13 artículos.

1.1.3 Justificación

Las enfermedades cardiovasculares se posicionan como la causa de mortalidad número uno a nivel internacional (Organización Mundial de la Salud, 2023). Lo anterior es una realidad continua que, a pesar del esfuerzo invertido en intentar reducir dichas cifras mediante el abordaje de los principales factores de riesgo cardiovasculares, poco se ha logrado si de dislipidemia se habla.

Esta investigación surge producto de la dicotómica realidad de la salud pública. Distintos organismos internacionales llaman a la alerta del control de riesgo dislipidémico, mientras que una gran cantidad de pacientes no cuentan con medidas farmacológicas, pese a estar indicadas (Aguilar Fernández & Carballo Alfaro, 2012). Esto se traduce en que no se cumplen los lineamientos respecto al tratamiento hipolipemiante y no se da un correcto cribado de los pacientes enfermos.

Esta revisión sistemática pretende dejar en evidencia el papel que juega la terapia hipolipemiante en la prevención primaria y busca establecer la calidad de la misma en la prevención. La hipótesis de descifrar los posibles escollos en el sector salud responsables de las elevadas muertes por eventos cardiovasculares impulsa la realización de esta investigación.

Si se entabla una correcta terapia en los futuros eventos cardiovasculares y se establece con claridad las dificultades a superar, los clínicos modernos pueden seguir con los lineamientos basados en evidencia. De esta manera se pretende descubrir las variables que intervienen en los pacientes sin antecedentes cardiovasculares y determinar el abordaje apropiado de sus niveles lipídicos para disminuir la alarmante carga de esta enfermedad.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el impacto de la terapia hipolipemiante en la incidencia de eventos cardiovasculares en masculinos y femeninas, mayores de 40 y 50 años respectivamente, sin eventos cardiovasculares previos, en el periodo 2013-2023, según los datos a nivel mundial, sustentados en la revisión sistemática de la base de datos EBESCO?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Analizar el impacto de la terapia hipolipemiantes en la incidencia de eventos cardiovasculares en masculinos y femeninas, mayores de 40 y 50 años respectivamente, sin eventos cardiovasculares previos, en el periodo 2013-2023, según los datos a nivel mundial, sustentados en la revisión sistemática de la base de datos EBESCO.

1.3.2 Objetivo específicos

- Identificar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes femeninas y masculinos, mayores de 50 y 40 años respectivamente, sin eventos cardiovasculares previos, en el periodo 2013-2023, según los datos a nivel mundial, sustentados en la revisión sistemática de la base de datos EBESCO.
- Establecer la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes femeninas y masculinos, mayores de 50 y 40 años respectivamente, sin enfermedad cardiovascular, a nivel internacional, a partir de los datos de los últimos diez años presentes en la base de datos EBESCO.

- Reconocer la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes femeninas y masculinos, mayores de 50 y 40 años respectivamente, sin enfermedad cardiovascular, tras el uso de hipolipemiantes, a nivel internacional, a partir de los datos de los últimos diez años presentes en la base de datos EBESCO.

- Correlacionar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes femeninas y masculinos, mayores de 50 y 40 años respectivamente, sin enfermedad cardiovascular, con la incidencia de su población homóloga expuesta a hipolipemiente, según los factores de riesgo cardiovasculares identificados, a nivel internacional en los últimos diez años.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Los alcances en el trabajo de investigación se presentan en los objetivos descritos.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

- La evidencia recolectada únicamente corresponde a información encontrada en una base de datos, EBESCO.

- La revisión sistemática no presenta la correspondiente revisión por pares durante la fase de filtración de la evidencia, paso propio del diseño de investigación PRISMA.

CAPÍTULO II

MARCO TEORICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2.1.1 Dislipidemia

La dislipidemia se define como una alteración metabólica crónica, caracterizada por altos niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol con lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL-C) y una caída en los valores de las lipoproteínas de alto peso molecular (HDL). No existe una unanimidad sobre la alteración de los valores lipídicos que delimiten este concepto; por ello, el “Annals of Internal Medicine” lo establece como CT mayor a 240mg/dL, LDL-C mayor a 160mg/dl, TG mayores a 200mg/dl y HDL menor a 40mg. De todos estos, el LDL-C tiene una mayor relevancia en el campo clínico por su papel fisiopatológico (Kopin & Lowenstein, 2017).

2.1.2 Colesterol LDL

El colesterol es un precursor de los ácidos biliares y hormonas esteroideas. Este participa como componente estructural de las membranas plasmáticas; a su vez, es transportado por lipoproteínas ricas en ApoB. Las lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL) son reservorio del 90% de ApoB total, convirtiéndose en el principal transporte de colesterol durante el ayuno (Brian A Ference, 2017). Por esta razón, sus valores en sangre se monitorean constantemente.

El LDL no se mide directamente en la práctica clínica. Solo se calcula el colesterol concentrado en estas lipoproteínas, práctica de la que nace el colesterol LDL. En condiciones no patológicas, la concentración de LDL está altamente correlacionada con los niveles de colesterol LDL. En este escrito, se enfatiza en ser dos conceptos y moléculas diferentes (Brian A Ference, 2017).

Las lipoproteínas ricas en ApoB tienen la capacidad de acumularse en la íntima de los vasos y participar en la formación de placas ateroscleróticas. Esta capacidad depende de la concentración; ya que, se asevera que valores de LDL-C menores a los 40mg/dl pueden salir y entrar de la íntima libremente. No obstante, entre mayor sea su concentración y prolongación en el tiempo mayor, así aumenta la probabilidad de acumularse dentro de la capa endotelial (Brian A Ference, 2017).

Los macrófagos reconocen y generan una respuesta inmunitaria ante el contacto con las moléculas ricas en ApoB dentro del endotelio. Estas endocitan a las moléculas LDL y transicionan a células espumosas ricas en LDL. Este evento establece un ambiente inflamatorio local; ya que, las células espumosas liberan citoquinas que activan la proliferación y la síntesis de colágeno en las células del musculo liso. Estos acontecimientos marcan el inicio y la progresión de la placa aterosclerótica, la cual, si progresa, ocluye los vasos sanguíneos mediante la estenosis del lumen o la embolización de su contenido (Goldstein & Brown, 2015).

Dicho proceso fisiológico que ocurre en la íntima de los vasos es la génesis de muchas de las enfermedades cardiovasculares. Esto explica porque la terapia hipolipemiente se considera como una posible intervención de este proceso fisiopatológico; ya que, el proceso de acumulación es dependiente de la concentración de LDL. Es por ello que, su reducción se considera capaz de detener el debut de las enfermedades cardiovasculares.

2.1.2 Enfermedad Cardiovascular

La enfermedad cardiovascular hace referencia a un grupo de enfermedades y lesiones que afectan el sistema cardiovascular, no a una única enfermedad. (Nason, 2007). Mientras que, los eventos cardiovasculares se definen como un evento catastrófico o adverso que ocurre producto de una enfermedad que afecte el sistema cardiovascular. Normalmente, el término es intercambiable y se ajusta al tipo de estudio que se está desarrollando. (Ye, 2013). Para efectos de esta investigación, el concepto se delimita a enfermedad arterial coronaria, arritmias, falla cardíaca e ictus.

La enfermedad arterial coronaria es el producto final de los eventos ateroscleróticos que ocurren en las arterias. La acumulación de placas ateroscleróticas en las paredes de los vasos coronarios lleva a la limitación del flujo de sangre hacia el miocardio mediante la ruptura de una de sus partes y la obstrucción del lumen coronario. Este desenlace agudo lleva a la instauración de un infarto al miocardio, el cual puede culminar en muerte súbita. (Nason, 2007) Asimismo, este mecanismo lleva al desarrollo de arritmias y falla cardíaca, las cuales se evalúan como eventos cardiovasculares individuales.

Las arritmias, como evento cardiovascular, debutan usualmente durante el contexto de una enfermedad arterial coronaria. De todas las alteraciones electrocardiográficas, la taquicardia ventricular es la más común, ligada fuertemente a muerte súbita y paro cardiovascular. No obstante, cualquier tipo de arritmia puede manifestarse y provocar un desenlace fatal. (Healthcare Improvement Scotland, 2018). Asimismo, podría instaurar el colapso del funcionamiento normal de las cámaras cardíacas, generando una falla cardíaca.

La falla cardiaca aguda, al igual que las arritmias, suele debutar en el contexto de una enfermedad arterial coronaria. Es un síndrome clínico que nace de alteraciones estructurales y funcionales del corazón. Disnea y fatiga son los principales síntomas. Mientras que los crépitos pulmonares, edema periférico y distensión yugular son los signos más característicos. Este cuadro ocurre por la incapacidad cardiaca de compensar los altos niveles de presión de llenado durante el reposo o el ejercicio. (Arrigo, et al., 2020)

El debut o el empeoramiento clínico de una falla cardiaca establecida engloba al concepto de falla cardiaca aguda. Es por eso que se toma en este estudio el concepto “*de novo*”. Término que hace referencia a un cuadro en el cual no existe historia previa de dicha enfermedad. Los pacientes sufren de congestión sistémica, síndrome que conceptualiza la acumulación de fluido extracelular producto del aumento de las presiones de llenado. (Arrigo, et al., 2020)

Otro evento cardiovascular de importancia para este estudio es el accidente cerebrovascular. Este, conocido también como ictus, es una lesión neurológica aguda producto de la pérdida de irrigación sanguínea generado por una obstrucción o disminución del flujo arterial. Esta pérdida abrupta de la oxigenación genera necrosis de las células cerebrales, impidiendo el funcionamiento normal del encéfalo. (Nason, 2007)

Todos los eventos cardiovasculares expuestos son potencialmente mortales. Una vez que ocurre el debut de la enfermedad, poco se puede hacer para recuperar el estado basal previo. Por esta razón, la medicina moderna enfoca muchas fuerzas en determinar cuáles pacientes se encuentran en riesgo de sufrir alguna de estas afecciones.

2.1.3 Riesgo Cardiovascular Total

La medicina preventiva busca intervenir en la instauración de los eventos cardiovasculares en la población. Es por ello que nace el concepto de riesgo cardiovascular total; el cual, para la Asociación Europea del Corazón, es la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular en un tiempo determinado. Este riesgo se clasifica en muy alto, alto, moderado y bajo riesgo cardiovascular. (Reiner, et al., 2011). De esta manera los profesionales de salud pueden tener un mejor criterio de las medidas preventivas que deben aplicar según el tipo de paciente.

Todo paciente con Diabetes Mellitus con daño a órgano blanco, enfermedad renal crónica con una filtración glomerular (GFR) menor a 30ml/min/1.74m² o con enfermedad cardiovascular documentada es considerado de muy alto riesgo. Esto significa que el paciente tiene una probabilidad mayor al 15% de sufrir un evento cardiovascular en 10 años.

El alto riesgo engloba a aquellas personas con un 10 al 14% de probabilidad. El CT mayor a 310mg/dl, LDL-C mayor a 190mg/dl o la presión arterial mayor a 180/110 establecen si un paciente es de alto riesgo mediante la presencia de dos de los tres valores indicados. Además, este nivel incluye a pacientes con hipercolesterolemia familiar, DM sin daño a órgano blanco o con enfermedad renal crónica con una GFR entre 30-50ml/min/1.74m². Los otros estratos se calculan mediante sistemas de evaluación de riesgo estandarizadas (ESC Scientific Document Group, 2020).

La Asociación Europea del corazón recomienda el uso del sistema Score para determinar el riesgo cardiovascular del paciente. Esto permite hacer un cribado de los pacientes en los cuales no hay síntomas presentes, pero si factores de riesgo. La edad, el género, el IMC, el tabaco, las medidas de control arterial y el colesterol total se calculan en la formula Score para identificar a los pacientes de moderado o bajo riesgo. Estos tienen del 5 al 9 y del 3 al 4 por ciento de probabilidad de un evento a diez años respectivamente (Reiner, et al., 2011).

La estratificación del riesgo cardiovascular marca las pautas de intervención apropiadas para cada paciente. Las guías europeas del corazón dirigen el manejo de la dislipidemia según la estratificación de riesgo cardiovascular. Así se estandariza el cuándo intervenir con terapia farmacológica o únicamente recomendar cambios en el estilo de vida, los cuales giran en torno a reducir los factores modificables en la formula SCORE.

2.1.4 Terapia hipolipemiente

El pilar en el tratamiento de la dislipidemia es la terapia farmacológica y los cambios en el estilo de vida. No obstante, para motivos de esta investigación, la terapia hipolipemiente hace referencia al abordaje farmacológico que se inicia en la atención primaria. El mismo puede dividirse en manejo con estatinas o fármacos sin estatinas (Last et al., 2011).

2.1.4.1 Terapia con estatinas

Los fármacos con inhibición directa de la enzima HMG-CoA se conocen como estatinas. Esta proteína se encuentra en los hepatocitos y es capaz de transformar el HMG-CoA en ácido mevalónico, el cual es un precursor de colesterol *de novo*. El compuesto activo se liga al receptor del sustrato de esta enzima y generan un cambio estructural que la desactiva, impidiendo su función. El resultado final es una depletación del colesterol intracelular; lo cual, por medio de regulación alostérica, estimula la síntesis del receptor LDL (LDL-R). De este modo, se reduce el LDL en sangre y se mantiene la homeostasis intracelular (Hynes, et al., 2019).

Los efectos positivos de las estatinas se deben contrastar con sus reacciones adversas. Se conoce que muchos de los pacientes con uso continuo de este fármaco puede desarrollar patología muscular, trastornos en el metabolismo de la glucosa y toxicidad hepática. Además, se ha confirmado la asociación dosis dependiente; es decir, entre mas agresiva sea la terapia hipolipemiente, mayor será el riesgo de sufrir uno de sus efectos adversos. Es por esto que se han agrupado según su potencia (Hynes, et al., 2019).

La capacidad de reducir el LDL establece la fuerza farmacológica de las estatinas. Es por ello que la “National Institute for Health and Care Excellence” (2014) establece que: Toda dosis de estatina capaz de reducir más del 40% de LDL-C se considera de alta intensidad. Mientras que aquellas con una reducción del 31 al 40% y del 20 al 30% se consideran de mediana y baja intensidad respectivamente. Solamente dosis de 20mg y 10mg de Atorvastatina y Rosuvastatina reducen más del 40% de LDL-C. Por tanto, fuerzas menores se consideran de mediana intensidad. El resto de las estatinas se ubica en el rango de mediana y baja intensidad según dosis.

El balance riesgo-beneficio determina si el paciente debe usar esta terapia farmacológica. Sin embargo, muchos pacientes no logran alcanzar a reducir las cifras de colesterol a niveles óptimos o no soportan la terapia de alta intensidad debido a los efectos adversos. Por esta razón, el médico siempre puede optar por terapias farmacológicas no estatínicas para suplantar o sumar acción a los inhibidores de la HMG-CoA.

2.1.4.2 Terapia sin estatinas

Los pacientes que precisan intervención farmacológica para disminuir los niveles de LDL-C tienen otras opciones además de las estatinas. Actualmente en Costa Rica, los inhibidores de la absorción del colesterol, fibratos, los ácidos grasos n-3 y ácido nicotínico son las terapias en el mercado que muestran mejor resultado en la prevención.

El Ezetimibe se encarga de interferir en la absorción intestinal del colesterol proveniente de la dieta y secreciones biliares. Este es el inhibidor de la absorción más estudiado, el cual se une a la proteína similar al Nienmann-Pick C para no afectar la asimilación de nutrientes liposolubles. Se confirma una reducción entre el 15-22% de LDL en la monoterapia sin efectos adversos de importancia y sin necesidad de ajustes por insuficiencia renal o hepática. Además, tiene efecto simbiótico, pues suma un declive del 21 al 27% al uso conjunto con estatinas sin riesgo aumentado de miopatía o hepatopatía (ESC Scientific Document Group, 2020).

Los agonistas de los receptores activados por proliferadores peroxisomales, por sus siglas PPAR, se conocen como fibratos. Su acción activa vías metabólicas que estimulan la lipoproteína lipasa, enzima que metaboliza los TG; a su vez, aumenta la absorción y reduce la síntesis de ácidos grasos hepáticos. Además, estudios in vitro aseguran que estimula la síntesis de apo-A1 y apo-A2, las cuales incrementan la concentración de HDL y mejoran la afinidad de las moléculas LDL a su receptor hepático, facilitando así su absorción. (Staels, et al., 1998). Por lo expuesto anteriormente, se tiene gran expectativa de su papel en prevención primaria.

Los ensayos clínicos no han sido muy alentadores en su eficacia. Únicamente uno de los 6 ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado un papel en la prevención cardiovascular. Estos confirman que los fibratos tienen un mayor efecto en la reducción de los triglicéridos totales; mientras que, posee una acción pobre o paradójica en la reducción del LDL-C. Por ello, su papel en la disminución del riesgo cardiovascular no se ha podido comprobar de forma robusta. Sumado a esto, sus efectos adversos como la miotoxicidad y hepatotoxicidad dificultan su coadministración con estatinas, dificultando su uso (ESC Scientific Document Group, 2020).

Muchos clínicos utilizan también fórmulas de ácidos grasos Omega-3 como terapia hipolipemiente. Son grasas poliinsaturadas con doble unión en su carbono terciario. Se postula que su mecanismo de acción depende su capacidad de unión a la membrana plasmática y promover su fluidez. Esto estimula las propiedades del endotelio, estabiliza las placas de ateroma y actúa en el metabolismo lipídico. Esto último, por su capacidad de reducir los niveles de triglicéridos al promover la vía oxidativa y aumentar el tamaño de las moléculas de LDL, impidiendo la penetración de la misma en el endotelio (Zodda et al., 2018).

El poderoso mecanismo de acción de los ácidos grasos Omega-3 para prevenir los eventos cardiovasculares no es respaldado por la evidencia. El uso de ácido eicosapentaenoico y el docosahexaenoico no demuestra un impacto consistente en la reducción de riesgo cardiovascular; ya que, los estudios randomizados más modernos, como el STRENGTH y el OMEMI, no obtuvieron mejores resultados frente al placebo. Debido a la gran cantidad de participantes en dichos ensayos, el uso de Omega-3 para la prevención primaria de pacientes con alto riesgo es cuestionable (Kapoor, Alfaddagh, Stone, & Blumenthal, 2021).

Las fórmulas de Omega-3 no son las únicas estrategias con resultados desalentadores. La vitamina B3, o ácido nicotínico, frena la lipólisis del tejido adiposo, esto lleva a la disminución del transporte de ácidos grasos libres. En consecuencia, el hígado es incapaz de sintetizar triglicéridos y ocurre una caída en la producción de VLDL (Zodda, Giammona, & Schifilliti, 2018). No obstante, no efecto ha podido ser comprado a nivel cardiovascular (ESC Scientific Document Group, 2020).

La limitada reserva terapéutica para los clínicos sugiere distintas conclusiones. Actualmente en Costa Rica, la evidencia apoya el uso de estatinas y el Ezetimibe como únicas medidas farmacológicas que pueden alcanzar una reducción en los niveles de LDL-C y el riesgo cardiovascular. Por tanto, cualquier otra combinación no tiene beneficio comprobado por las guías internacionales europeas y se consideran una falla terapéutica. Otros fármacos, como los inhibidores de la PCSK9 no se comercializan a nivel nacional y son poco accesibles en países subdesarrollados, por lo que están fuera de esta revisión sistemática.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio es una revisión sistemática de tipo cualitativo. La misma permite evaluar evidencia ya recaudada mediante estudios previos. Por eso se dice que puede sintetizar la información sobre una intervención, sumar su magnitud y aumentar la validez de las conclusiones obtenidas en cada uno. (Ferreira González, Urrutia, & Alonso-Coello, 2011)

Los metaanálisis son revisiones sistemáticas (RS) de tipo narrativo. Sin embargo, los mismos ameritan que la información recopilada de las distintas bases de datos se pueda correlacionar entre sí.

El proceso de las revisiones sistemáticas se resume en cinco estrategias las cuales son:

- Definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
- Localización y selección de los estudios relevantes.
- Extracción de datos de los estudios primarios.
- Análisis y presentación de los resultados.
- Interpretación de los resultados.

3.2 TIPO DE INVESTIGACION

El presente estudio es de carácter descriptivo; ya que, se busca lograr sin un análisis estadístico y de forma descriptiva exponer la información recopilada a lo largo de un proceso sistemático. Se pretende recopilar de forma sistemática investigaciones con resultados cuantitativos con sus respectivas conclusiones para así sintetizar la evidencia en un único análisis. Así, se puede proceder con su respectiva interpretación.

3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

3.3.1 Tipos de estudios

La presente revisión sistemática responde la pregunta de investigación de forma cualitativa. Por ello se busca sustraer la información por medio de ensayos clínicos, estudios de cortes, casos y controles, revisiones sistemáticas cualitativas y meta-análisis de distintas fuentes. Este estudio utiliza la base de datos del periodo 2013-2023 de EBESCO, como su principal fuente de información.

Los ensayos clínicos son estudios con la intención de probar la eficacia de un fármaco. Este surge una vez se haya estudiado la droga en un laboratorio y se halla vaticinado su impacto en una enfermedad en específica. Así, se reclutan personas para medir si dicha molecular puede mejorar, o no, una característica de la enfermedad; como, por ejemplo, su prevención, su impacto en la calidad de vida, sus síntomas, entre otros. Además, el mismo pretende en listar sus efectos adversos y su bioseguridad. Esto lo hace un estudio valioso a la hora de tomar decisiones clínicas (F. Hoffmann-La Roche Ltd, 2023).

La medicina basada en evidencia tiene un gran apoyo en los estudios de cohorte. Por medio del mismo, como establece Antonio y colaboradores, se busca: “investigar qué factores aumentan (factor de riesgo) o disminuyen (factor protector) la probabilidad de desarrollar una enfermedad o desenlace de interés (outcome) (2020, pp. 333-336).” Esto quiere decir que, por medio del mismo se puede establecer el papel que juega una exposición en un evento específico. En esta investigación el uso de terapia hipolipemiente es la exposición y los eventos cardiovasculares el desenlace.

Los casos y controles tienen una menor jerarquía en la pirámide de evidencia en comparación que los casos y controles. No obstante, son una poderosa herramienta epidemiológica. Los mismos son estudios observacionales analíticos que evalúan la asociación entre dos variables. Se busca de forma retrospectiva el papel que juega la exposición de cierta variable, mediante la comparación de dos grupos de personas semejantes entre sí. No obstante, un grupo control no tiene exposición a la variable de interés y el otro sí. Así, al comparar los datos, mediante la medida de asociación “Odds Ratio” se establece una asociación (Cvetkovich & Soto, 2020).

La revisión sistemática es el resumen sucinto de la evidencia disponible en un artículo. Como su nombre lo indica, se revisa la información de primera mano en diferentes bases de datos. Mide los aspectos cualitativos y cuantitativos mediante el análisis y la comparación de la evidencia propuesta en diversos artículos relacionados entre sí. La calidad de la conclusión depende las cualidades de los estudios recolectados. Además, su principal característica es la capacidad sumar el efecto individual de cada estudio para calcular uno combinado (Manterolaa, Astudilloa, Ariasb, Clarosc, & Grupo MINCIR, 2011).

La síntesis de la información en las revisiones sistemáticas puede ser cuantitativas y cualitativas. Al primero se le conoce también como metaanálisis. Este tiene una mayor precisión que la primera puesto los valores interpretados tiene la capacidad de combinarse estadísticamente y así medir el impacto real de cada estudio analizado en la conclusión interpretada.

3.3.2 Fuentes de Información

En el presente escrito se sustrajo información de distintas fuentes primarias digitales como lo son artículos científicos internacionales y nacionales, todos debidamente anexados, para sustentar las bases de la investigación. Además, se recurrió a reportes investigativas de organizaciones no gubernamentales y noticias internacionales, como nacionales. Todas las fuentes mencionadas con anterioridad se recopilaron a través de la web y la plataforma EBESCO, se redactaron y dieron sustento a los apartados como antecedentes, marco teórico y resultados.

Las revisiones sistemáticas, sitios web y guías recopiladas en sitios web son fuentes secundarias que brindan soporte a al investigador para comprender a cabalidad la información redactada en el marco teórico.

3.3.3 Criterios de Inclusión y de exclusión

Tabla N. 1

Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios con población de hombres mayores de 40 años.	Estudios con población con eventos cardiovasculares previos de todo tipo.
Estudios con población de mujeres mayores a 50 años	Información proveniente de libros, conferencias, estudios animales, estudios experimentales, estudio de casos y estudios observacionales.
Estudios que asocien las terapias hipolipemiantes basadas en estatinas, Fibratos y Ezetimibe con eventos cardiovasculares, las cuales sea: Evento coronario agudo, arritmia, falla cardiaca e ictus.	Estudios con población masculina y femenina menor de 40 y 50 años respectivamente.
Información en idioma español y en inglés.	
Estudios publicados en los últimos diez 10 años (2013 al 2023).	

Fuente:Elaboración propia

3.3.4 Población

Esta investigación sistemática cuenta con un numero de 4208 investigaciones como cantidad total de unidad de análisis.

Las investigaciones son recolectadas a través de la base de datos EBESCO de forma sistemática. Primeramente, se busca los resultados con base en el acrónimo PICO que se relacionen con los criterios de inclusión y exclusión. Lo anterior se resume en las tablas presentadas a continuación:

Tabla N. 2

Criterios de inclusión con base en el acrónimo PICO: Población

<i>ID de Búsqueda</i>	<i>Operador</i>	<i>Numero de resultados</i>
<i>S14</i>	<i>Meta-analysis OR meta W3 analysis or systematic N3 review OR RCT OR randomized W3 Controlled W5 trials OR cohort N5 Studies</i>	<i>28,070,605</i>
<i>S15</i>	<i>(without W3 cardiovascular) N5 disease</i>	<i>104,774</i>
<i>S16</i>	<i>(no W3 cardiovascular) N5 diseases</i>	<i>60,531</i>
<i>S17</i>	<i>(PRIMARY W8 PREVENTION) N5 CARDIOVASCULAR</i>	<i>129,032</i>
<i>S18</i>	<i>(non W3 cardiovascular) N5 diseases</i>	<i>38,718</i>
<i>S19</i>	<i>S15 OR S16 OR S17 OR S18</i>	<i>311,025</i>

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N. 3

Criterios de inclusión con base en el acrónimo PICO: Intervención

<i>ID de Búsqueda</i>	<i>Operador</i>	<i>Numero de resultados</i>
<i>S1</i>	<i>lipid W5 lowering N5 medication</i>	<i>73,640</i>
<i>S2</i>	<i>lipid W5 lowering N5 therapy</i>	<i>127,841</i>
<i>S3</i>	<i>Anti-Dyslipidemia N5 (Therapy OR Medication)</i>	<i>237</i>
<i>S4</i>	<i>Antidyslipidemia N5 (Therapy OR Medication)</i>	<i>145</i>
<i>S5</i>	<i>statins or statin N3 therapy or statin N3 use OR cholesterol N3 medication OR lipid W2 lowering medicine OR Hypercholesterolemia N3 therapy OR Hypercholesterolemia N3 medication OR Hypercholesterolemia N3 Drugs</i>	<i>1,681,276</i>
<i>S6</i>	<i>atorvastatin or Lipitor or rosuvastatin OR simvastatin OR pravastatin OR Lovastatin OR fluvastatin OR pitavastatin</i>	<i>1,084,360</i>
<i>S7</i>	<i>FIBRATES OR gemfibrozil OR Fenofibrate</i>	<i>259,378</i>
<i>S8</i>	<i>ezetimibe</i>	<i>133,319</i>
<i>S9</i>	<i>S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8</i>	<i>2,497,302</i>

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N. 4

Criterios de inclusión con base en el acrónimo PICO: “Outcome”

ID de Búsqueda	Operador	Numero de resultados
S10	<i>(Acute W3 coronary) N5 syndrome or myocardial N3 infarction or nstemi or stemi OR unstable N3 angina</i>	4,874,574
S11	<i>Acute W3 heart N3 failure or cardiac N5 failure or chronic W5 heart N5 failure or congestive W8 heart 5N failure OR Myocardial N3 Failure</i>	2,082,555
S12	<i>Ictus or strokes or CVA OR Cerebral N3 (Vascular W3 Accident) OR brain N3 (Vascular W3 Accident) OR Brain N3 Infarction</i>	22,113,822
S13	<i>S10 OR S11 OR S12</i>	26,781,863

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N. 5

Criterios de exclusión con base en el acrónimo PICO:

ID de Búsqueda	Operador	Numero de resultados
S20	<i>Evolocumab or alirocumab OR bococizumab OR pcsk9 OR antiPCSK9 OR anti-PCSK9 OR PCSK9 W3 inhibitor</i>	175,391
S21	<i>children or kids or child or childhood</i>	208,384,051
S22	<i>Animal N5 studies OR case W1 reports OR Case N1 Series OR Observational W1studies OR Experimental W1 Studies</i>	27,616,171
S23	<i>S20 OR S21 OR S22</i>	207,997,710

Fuente: Elaboración propia.

Los datos obtenidos con base en los criterios de exclusión e inclusión con base en el acrónimo PICO deben de ser entrecruzados. Por consiguiente, se operalizan con el comando “OR” los valores de exclusión; ya que, ninguno de los resultados puede presentar cualesquiera de estos. Seguidamente, el total de cada valor de inclusión se computa con el operador “AND”; puesto que, todos los posibles artículos meta deben de presentar cada uno de los mismos.

Los valores de inclusión computados con “AND” y los criterios de exclusión operalizados con “OR” se entrecruzan con el comando NOT; ya que, los resultados obtenidos deben de presentar todas las variables del primero. Los resultados que cumplen estos lineamientos son eliminados si presentan cualesquiera de los puntos de exclusión. Dicho procedimiento se evidencia en las tablas presentadas a continuación:

Tabla N. 6

Entrecruzamiento de los valores de exclusión e inclusión con base PICO

<i>Criterio</i>	<i>ID de Búsqueda</i>	<i>Operador</i>	<i>Numero de resultados</i>
<i>Exclusión</i>	<i>S23</i>	<i>S20 OR S21 OR S22</i>	<i>207,997,710</i>
<i>Inclusión</i>	<i>S24</i>	<i>S9 AND S13 AND S14 AND S19</i>	<i>56,956</i>
<i>RESULTADO</i>	<i>S25</i>	<i>(S9 AND S13 AND S14 AND S19) NOT S23</i>	<i>4,208</i>

Fuente: Elaboración propia.

3.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El método PRISMA es el pilar de la toma de decisión en el ámbito de la salud. Sus siglas resumen el concepto en inglés: “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”, el cual hace referencia al diseño metodológico utilizado en las revisiones sistemáticas. Este permite evaluar objetivamente el nivel de utilidad de una intervención médica y esclarecer el juicio en las decisiones clínicas. (Page, et al., 2021). A partir del 2020, se actualiza y estructura su antiguo diseño del 2009.

La más reciente declaración PRISMA consta de una lista de verificación de 27 ítems y un diagrama de flujo de cuatro etapas. Esto con el objetivo de estandarizar la elaboración de la revisión sistemática y meta-análisis. Sin embargo, estos criterios no se utilizan para medir la calidad de los estudios. (Moher , Liberati, Tetzlaff, Altmane, & The PRISMA Group, 2010)

Los primeros tres puntos de la lista verifican la presencia de un título, resumen y los antecedentes propios del tema. Dichos criterios están expuesto al principio de esta investigación. Seguidamente, es de vital importancia la presencia de la pregunta problema basada en el diseño PICO (Moher , Liberati, Tetzlaff, Altmane, & The PRISMA Group, 2010).

Paciente, intervención, comparación y resultado es la definición del acrónimo PICO. En la tabla N.1 se puede apreciar su aplicabilidad en esta revisión sistemática que lleva al desarrollo de la pregunta de investigación de este escrito: ¿Cuál es el impacto de la terapia hipolipemiente en la incidencia de eventos cardiovasculares en masculinos y femeninas, mayores de 40 y 50 años respectivamente, sin eventos cardiovasculares previos, en el periodo 2013-2023, según los datos a nivel mundial, sustentados en la revisión sistemática de la base de datos EBESCO?

Tabla N. 7.1

Pregunta de investigación basada en el diseño PICO

<i>P (Población)</i>	<i>I (Intervención)</i>	<i>C (Comparación)</i>	<i>O (“Outcome”)</i>
<i>Pacientes femeninos sin enfermedad cardiovascular mayores de 50 años.</i>	<i>Terapia hipolipemiente.</i>	<i>No uso de terapia hipolipemiente.</i>	<i>Eventos cardiovasculares.</i>

Fuente: elaboración propia.

Tabla N. 7.2

Pregunta de investigación basada en el diseño PICO

<i>P (Población)</i>	<i>I (Intervención)</i>	<i>C (Comparación)</i>	<i>O (“Outcome”)</i>
<i>Pacientes masculinos sin enfermedad cardiovascular mayores de 40 años.</i>	<i>Terapia hipolipemiente.</i>	<i>No uso de terapia hipolipemiente.</i>	<i>Eventos cardiovasculares.</i>

Fuente: elaboración propia.

3.4.1 Estrategia de recolección de datos

El presente estudio plantea conseguir la información a analizar mediante la búsqueda en bases de datos preestablecidas. Para esta revisión se escogió, debido a su accesibilidad gratuita, las base de EBESCO. Seguidamente, con base en el diseño PICO se establece la fórmula de búsqueda en cuatro estratos.

La población de este estudio abarca pacientes sin enfermedad cardiovascular, varones y mujeres mayores de 40 y 50 años respectivamente. Es por ello que se procede a buscar las palabras que ubiquen exclusivamente a pacientes con factores de riesgo y en eventual control de prevención primaria. La formulada dada corresponde al valor S19. Seguidamente, la información se correlaciona con la terapia hipolipemiente.

La intervención de este estudio involucra a los pacientes bajo tratamiento lipídico. Se toman valores que definen hiperlipidemia debido a que es un importante factor de riesgo cardiovascular. Por ello se toman sinónimos en inglés atribuibles a esta y se correlacionan variables que indiquen el uso de alguna terapia farmacológica dentro de los criterios de inclusión y exclusión. Esta correlación forma el valor S9 de la fórmula de pesquisa, completando así la “I” en el acrónimo y proceder con la “O”.

El “Outcome” definido en este proyecto es el evento cardiovascular. Sin embargo, debido a la amplitud de este concepto, esta revisión únicamente toma en consideración aquellos eventos cardiovasculares delimitados en el apartado de criterios (Evento coronario agudo, arritmia, falla cardíaca e ictus). Esta tabulación forma el valor S13. No obstante, la búsqueda por acrónimos no contempla todos los criterios de la investigación.

El investigador omite los valores de exclusión distintos a los del acrónimo, al pesquisar los datos según las siglas PICO. Los anteriores son tipo de estudio, lenguaje y periodo. Es por esto que los mismo se agregan en la fórmula de pesquisa de manera aislada, mientras que aquellos propios de cada sigla, se tabulan en cada sección correspondiente.

Esta investigación pretende recopilar material con evidencia elevada; por tanto, como último paso en la construcción de la formula se agrega los valores con baja evidencia científica para que sean omitidos en la búsqueda artículos. Estos se representan con el dato S22. Luego, se unifican con los valores excluyentes de cada letra en el acrónimo PICO mediante el operador AND y, entre paréntesis, se unen a los valores de inclusión PICO mencionados con anterioridad con el operador NOT. Finalmente, se encasilla la búsqueda de resultados en inglés, dentro del periodo 2013-2023.

De esta manera se forma la siguiente fórmula:

((Meta-analysis OR meta W3 analysis or systematic N3 review OR RCT OR randomized W3 Controlled W5 trials OR cohort N5 Studies) OR ((without W3 cardiovascular) N5 disease) OR((no W3 cardiovascular) N5 diseases) OR ((PRIMARY W8 PREVENTION) N5 CARDIOVASCULAR) OR ((non W3 cardiovascular) N5 diseases)) AND ((lipid W5 lowering N5 medication) OR (lipid W5 lowering N5 therapy) OR (Anti-Dyslipidemia N5 (Therapy OR Medication)) OR (Antidyslipidemia N5 (Therapy OR Medication)) OR (statins or statin N3 therapy or statin N3 use OR cholesterol N3 medication OR lipid W2 lowering medicine OR Hypercholesterolemia N3 therapy OR Hypercholesterolemia N3 medication OR Hypercholesterolemia N3 Drugs) OR (atorvastatin or Lipitor or rosuvastatin OR simvastatin OR pravastatin OR Lovastatin OR fluvastatin OR pitavastatin) OR(fibrates OR gemfibrozil OR Fenofibrate) OR ezetimibe) AND (((Acute W3 coronary) N5 syndrome or myocardial N3 infarction or nstemi or stemi OR unstable N3 angina) OR (Acute W3 heart N3 failure or cardiac N5 failure or chronic W5 heart N5 failure or congestive W8 heart 5N failure OR Myocardial N3 Failure) OR (Ictus or strokes or CVA OR Cerebral N3 (Vascular W3 Accident) OR brain N3 (Vascular W3 Accident) OR Brain N3 Infarction)) NOT((Evolocumab or alirocumab OR bococizumab OR pcsk9 OR antiPCSK9 OR anti-PCSK9 OR PCSK9 W3 inhibitor) OR (children or kids or child or childhood) OR (Animal N5 studies OR case W1 reports OR Case N1 Series OR Observational W1 studies OR Experimental W1 Studies)

La fórmula construida está sustentada al formato de búsqueda exclusivo de la plataforma EBESCO. Una vez tabulada la información en dicha base de datos, se arrojan como resultado preliminar 4208 artículos; los cuales pueden llegar a responder el problema planteado en la investigación.

3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Los datos provenientes de la búsqueda sistemática deben de ser procesados de manera secuencial. Esto según los pasos de diseño PRISMA, el cual primeramente obliga a realizar un cribado de la información resultante de la búsqueda. Por ello, se trasladan los resultados al gestor bibliográfico de uso gratuito Mendeley. Así, de forma automática se eliminan los duplicados que se puedan encontrar producto de la estrategia de búsqueda. Manualmente el investigador comienza a descartar investigaciones que no estén relacionados con el tema, esto mediante la lectura del “abstract” y el título.

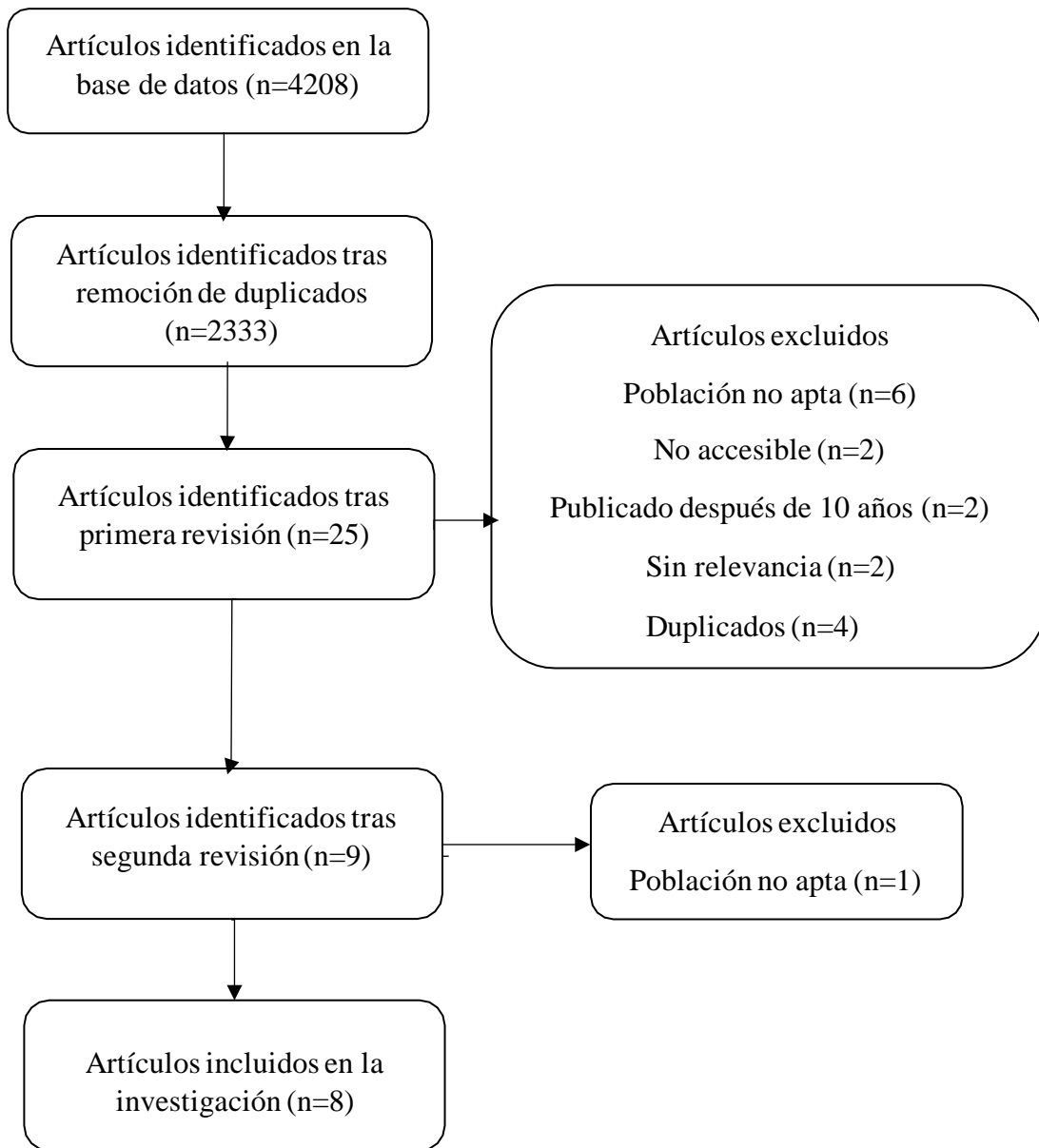
Las investigaciones con alta validez científica presentan revisión manual de un par de investigadores para después entrecruzar la información. Ante la carencia de otro investigador en este proyecto, se realiza una segunda revisión manual.

Los estudios obtenidos del cribado inicial deben ser nuevamente valorados. Por ello, como segundo paso se empiezan a aplicar los criterios de inclusión y exclusión de la Tabla N2 de este escrito. De esta manera, se obtienen las investigaciones que sean pertinentes a los intereses de la premisa PICO y puedan dar respuesta al problema de investigación.

Todo el proceso, anteriormente narrado, permite sustraer únicamente los artículos que sean relevantes para este proyecto. Por tanto, se reduce los resultados de búsqueda de 4208 a 13. El procedimiento de recolección de datos se resume en el siguiente esquema secuencial:

Figura 1

Esquema de recolección de datos método PRISMA



3.5 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Todos los datos obtenidos de la metodología establecida se organizan según, título, fuente, fecha de publicación, desarrollo y conclusión. De esta manera se sucinta la información principal de cada artículo de investigación para poder proyectarlo en este escrito y realizar la interpretación de los resultados de cada artículo. A continuación, se muestra la tabla de organización de los 11 artículos recopilados.

Tabla N. 7

Síntesis de los datos provenientes de los artículos recopilados

<i>TITULO</i>	<i>FECHA Y FUENTE</i>	<i>DESARROLLO</i>	<i>CONCLUSIONES</i>
<i>Statins for the Primary Prevention of Coronary Heart Disease.</i>	<i>29/1/2019 PMC6374814</i>	<i>Seguimiento medio de la población entre 1 a 5.3 años. Las estatinas pueden disminuir la incidencia de angina, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardiaca. Sin evidencia para la disminución en la mortalidad por cualquier causa y por IC.</i>	<i>Las estatinas apuntan ser beneficiosas en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes sin enfermedad coronaria previa; sin embargo, no existe diferencia estadística para la mortalidad por cualquier causa o por enfermedad coronaria.</i>

<p><i>Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older.</i></p>	<p>7/7/2020 PMC7341181</p>	<p><i>Pacientes de 75 años y mayores, con o sin demencia, asocian un bajo riesgo para mortalidad cardiovascular o por cualquier causa al utilizar estatinas.</i></p> <p><i>Pacientes de 75 años y mayores asocian bajo riesgo de eventos cardiovascular (Infarto al miocardio e ictus.) según resultados secundarios.</i></p> <p><i>Los efectos se pueden apreciar a partir de los dos años.</i></p> <p><i>Existe una elevada presencia de población masculina versus la femenina, limitando las conclusiones en este último grupo.</i></p>	<p><i>En adultos de 75 años y mayores, libres de enfermedad cardiovascular, el uso de estatina se asocia con un bajo riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa; sin embargo, se necesita mayores estudios de RCT para determinar el rol preventivo de evento cerebrovascular.</i></p>
--	--------------------------------	---	---

<p><i>Efficacy of intensive lipid-lowering therapy with statins stratified by blood pressure levels in patients with type 2 diabetes mellitus and retinopathy: Insight from the EMPATHY study.</i></p>	<p>PMC34526672</p>	<p><i>Se recolecta una población con una media de edad de 63.4 años quienes eran diabéticos con retinopatía diabética y presentaban niveles de LDL >120mg/dL sin terapia hipolipemiente. Después de la exclusión por eventos cardiovasculares previos o intervención estatínica, se estudia 5042 sujetos.</i></p> <p><i>Como intervención se asigna a la población una terapia moderada y estándar estatínica. Además, se dividió el estudio en diversos subgrupos según factores de riesgo de cifras tensionales y el diagnóstico de hipertensión arterial.</i></p>	<p><i>La terapia intensiva estatínica con una meta <70mg/dL está asociada con un menor riesgo de eventos cerebrovasculares que la terapia moderada estatínica con metas de LDL entre >100 a <120mg/dL, si existen presiones tensionales >130/80mmHG en subgrupos diabéticos con retinopatías diabéticas sin eventos previos. Esta premisa no se observa en diabéticos con cifras tensionales <130/80mmHG.</i></p>
--	--------------------	---	--

<p><i>Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study</i></p>	<p>05/06/2024 PMc34126505</p>	<p><i>Pacientes con o sin factores de riesgo quienes utilizaron estatinas se asocian con cifras de mortalidad cardiovascular disminuida en comparación con el grupo control.</i></p> <p><i>Únicamente los pacientes con DM2 que utilizaron estatinas, asociaron mejor riesgo para infarto al miocardio e ictus comparado con aquellos sin dicha patología.</i></p> <p><i>Los valores de LDL previo y posterior al tratamiento no se efectuaron; por tanto, se podría infravalorar el impacto de las estatinas en la incidencia de ictus y IM.</i></p>	<p><i>En pacientes de 75 años y mayores, con uso estatinas, se reduce la mortalidad cardiovascular de forma significativa en comparación con aquellos quienes no utilizan las mismas; además, existe una asociación de mejor riesgo de ictus en esta población si sufren de DM2.</i></p>
--	-----------------------------------	---	--

<p><i>Myocardial Infarction, Stroke, and All-Cause Mortality according to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in the Elderly, a Nationwide Study</i></p>	<p>08/03/2024 PMC9532170</p>	<p><i>Existe asociación entre los bajos niveles de LDL y la disminución de riesgo por ictus e infarto al miocardio, especialmente en usuarios de estatina, diabéticos y obesos. Además, el uso de estatinas en pacientes obesos, hipertensos y diabéticos contrarresta el efecto de J invertida observado en otros pacientes al disminuir los niveles de LDL por debajo de 100 mg/dL.</i></p> <p><i>Se evidencio una paradoja de los niveles de LDL. A medida que disminuían, aumentaba la mortalidad por cualquier causa; sin embargo, eso se atenuaba en los pacientes diabéticos, hipertensos, obesos y usuarios de estatinas. Además, si los bajos niveles de LDL eran producto de una terapia con estatinas dicha paradoja no ocurría e, inversamente, la mortalidad se disminuía.</i></p>	<p><i>En el adulto mayor, bajos niveles de LDL se asocian con descenso del riesgo para infarto al miocardio e ictus. Además, la disminución de LDL por medio de estatinas, en el adulto mayor, es proporcional al riesgo de muerte por cualquier causa. La terapia intensiva no debería retrasarse en el adulto mayor con factores de riesgo cardiovascular, incluyendo diabetes.</i></p>
--	----------------------------------	---	---

<p><i>Efficacy, safety and clinical outcome associated with statin use for primary prevention in Korean patients with low-density lipoprotein cholesterol level \geq 190 mg/dL: A retrospective cohort study</i></p>	<p>12/06/2023 PMC10259785</p>	<p><i>La reducción de los niveles de LDL se vio en la población con estatinas de alta intensidad (56.0% de reducción en 6 meses) en comparación con la de moderada intensidad (48.0% en 6 meses), sin ser este estadísticamente significativa.</i></p> <p><i>La incidencia de eventos cardiovasculares (muerte, infarto al miocardio e ictus) disminuye con el uso de estatinas a 2.23 años, independientemente si son de moderada o alta intensidad; no obstante, no se puede asegurar lo mismo a largo plazo.</i></p> <p><i>El uso de Simvastatina + Ezetimibe produce una reducción de LDL mayor; sin ser estadísticamente significativa, en comparación con las estatinas de moderada intensidad.</i></p>	<p><i>Comparado con las estatinas de mediana intensidad, las de alta potencia presentan mayor capacidad de reducir LDL pero ambas logran alcanzar una reducción mayor al 50%. Las estatinas de rango medio y alto reducen la incidencia de eventos cardiovasculares.</i></p>
---	-----------------------------------	---	--

<p><i>Statins, Mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events Among US Veterans With Chronic Kidney Disease.</i></p>	<p>31/10/24 PMCI0619122</p>	<p><i>Estudio presenta una limitada población femenina (1%) y variedad por etnia (75% blancos).</i></p> <p><i>Mayores de 65 años con enfermedad renal crónica III y IV, sin eventos cardiovasculares previos, asocian una reducción en mortalidad por cualquier causa al iniciar estatinas como terapia, en comparación con el grupo control. Dicho efecto no es estadísticamente significativo para la incidencia de eventos cardiovasculares.</i></p> <p><i>Se identifica la edad como el factor de riesgo no modificable más fuertemente asociado a eventos cardiovasculares.</i></p> <p><i>Adicional a esto, se confirma el rol protector de las estatinas con cada grupo etario con enfermedad renal crónica.</i></p> <p><i>No se hizo diferenciación entre los efectos de las estatinas por poder de acción, existiendo la posibilidad de que se infravalore su acción en los resultados.</i></p>	<p><i>Pacientes mayores de 65 años con enfermedad renal crónica III y IV, sin eventos cardiovasculares previos, asocian una reducción en la mortalidad por cualquier causa al iniciar terapia con estatinas. Pese a que hacen falta RCT que confirmen los resultados, estos resultados respaldan el no retener la prescripción de estatinas en dicha población.</i></p>
--	---------------------------------	---	---

3.5 ANALISIS DE DATOS

Esta investigación pretende analizar los datos obtenidos de manera cualitativa. Se buscará analizar de manera cualitativa el impacto de las terapias hipolipemiantes en los desenlaces planteados en el método prisma. Esta información será extraída de los artículos que logren pasar a lo largo de los filtros de inclusión y exclusión propuestos en el diseño de la investigación. Una vez recopilada la información, se exponen los resultados en el capítulo 4. De esta manera, se buscará la consistencia de los resultados a lo largo de los diversos escritos para poder hacer aseveraciones acerca del impacto de la terapia.

CAPÍTULO IV

PRESENTACION DE RESULTADOS

4.1 Factores de riesgo Cardiovascular

Los eventos cerebrovasculares guardan correlación con distintos factores de riesgo. Esta premisa se ve rectificada con los diversos autores recolectados en la investigación. Se plantea que la edad, la raza y los factores de riesgo cardiovascular tienen un importante papel en la prevención de la enfermedad aterosclerótica.

En un estudio de cohorte retrospectivo, publicado en la revista *Jama*, en donde se reunían 326 981 veteranos americanos mayores de 75 años, sin enfermedad aterosclerótica, se correlacionó la longevidad y el uso de estatinas con un menor riesgo de sufrir infarto al miocardio, ictus isquémico y muerte cardiovascular. Los investigadores estratificaron por cada cinco años a la población y se reportó un descenso en los eventos de manera proporcional a la edad, experimentando una mayor población en la población con 90 años.

Orkaby y colaboradores hacen énfasis en el tiempo de acción necesaria para ver una protección cardiovascular estadísticamente significativa. Se partió del segundo año con uso de estatinas, con un intervalo de cada dos años. Se demuestra un efecto protector en aumento para la reducción en la mortalidad por cualquier causa al 2do, 4to, and 6to año con un HR de 0.68 (95% CI, 0.66-0.69), 0.79 (95% CI, 0.77-0.81), and 0.87 (95% CI, 0.84-0.91), respectivamente.

El 9.3 % de la población del estudio de cohorte anterior eran afrodescendiente o no caucásicos. Esta variable no implicaba una diferencia significativa en comparación con el 90.7 % de la población caucásica. Así como tampoco se evidenció una diferencia significativa entre la población diabética como, no diabética ($P > .05$).

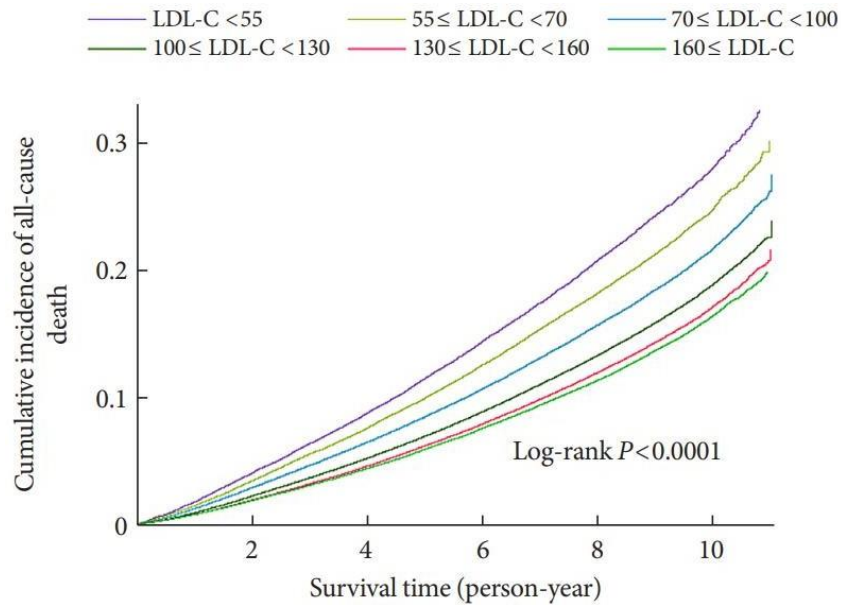
La revista “Diabetes & Metabolism Journal” realiza en el 2022 un estudio de cohortes del 2002 al 2020 con una población de 1391616 personas para estudiar más a fondo la relación entre el LDL y los factores de riesgo, en relación con el uso de estatinas. Consecuentemente, los investigadores estratificaron 6 niveles de LDL basados en las guías europeas internacionales para el manejo de la dislipidemia (mg/dL; LDL-C <55, 55 ≤ LDL-C <70, 70 ≤ LDL-C <100, 100 ≤ LDL-C <130, 130 ≤ LDL-C <160, 160 ≤ LDL-C). Asimismo, se utiliza como valor de referencia la media obtenida de los valores de la población en estudio.

Los niveles de LDL son evaluados como un factor de riesgo independiente. Al equiparse el riesgo de la población por sus factores de riesgo cardiovasculares, Lee y colaboradores identifican que la población con niveles mayores de 160mg/dL presentan el mayor HR para sufrir un IM e ictus, (HR, 1.27; 95% CI, 1.24 – 1.31 y 1.16; 95% CI, 1.13 – 1.18, respectivamente). A su vez, quienes se encuentran en el perfil de LDL <55 mg/dL se exponen al menor riesgo de IM (HR, 0.99; 95% CI, 0.91–1.05).

La causa de muerte cardiovascular también está correlacionado con los niveles de LDL según este estudio. Tal como se expone en la figura 1, al ajustar los datos por regresión de Cox, existe un efecto de curva J invertida en la incidencia para muerte por cualquier causa. Se expone el menor HR en la población con niveles entre 130 ≤ LDL-C <160 mg/dL (HR, 1.00; 95% CI, 0.98 – 1.01). Mientras que, existe el mayor HR para los niveles más bajos de LDL (HR, 1.35; 95% CI, 1.32 to 1.38). No obstante, esta paradoja no está presente en la incidencia de IM e ictus.

Figura 2

Incidencia acumulativa durante el tiempo de seguimiento de la investigación para muerte por cualquier causa en relación a los niveles de LDL.

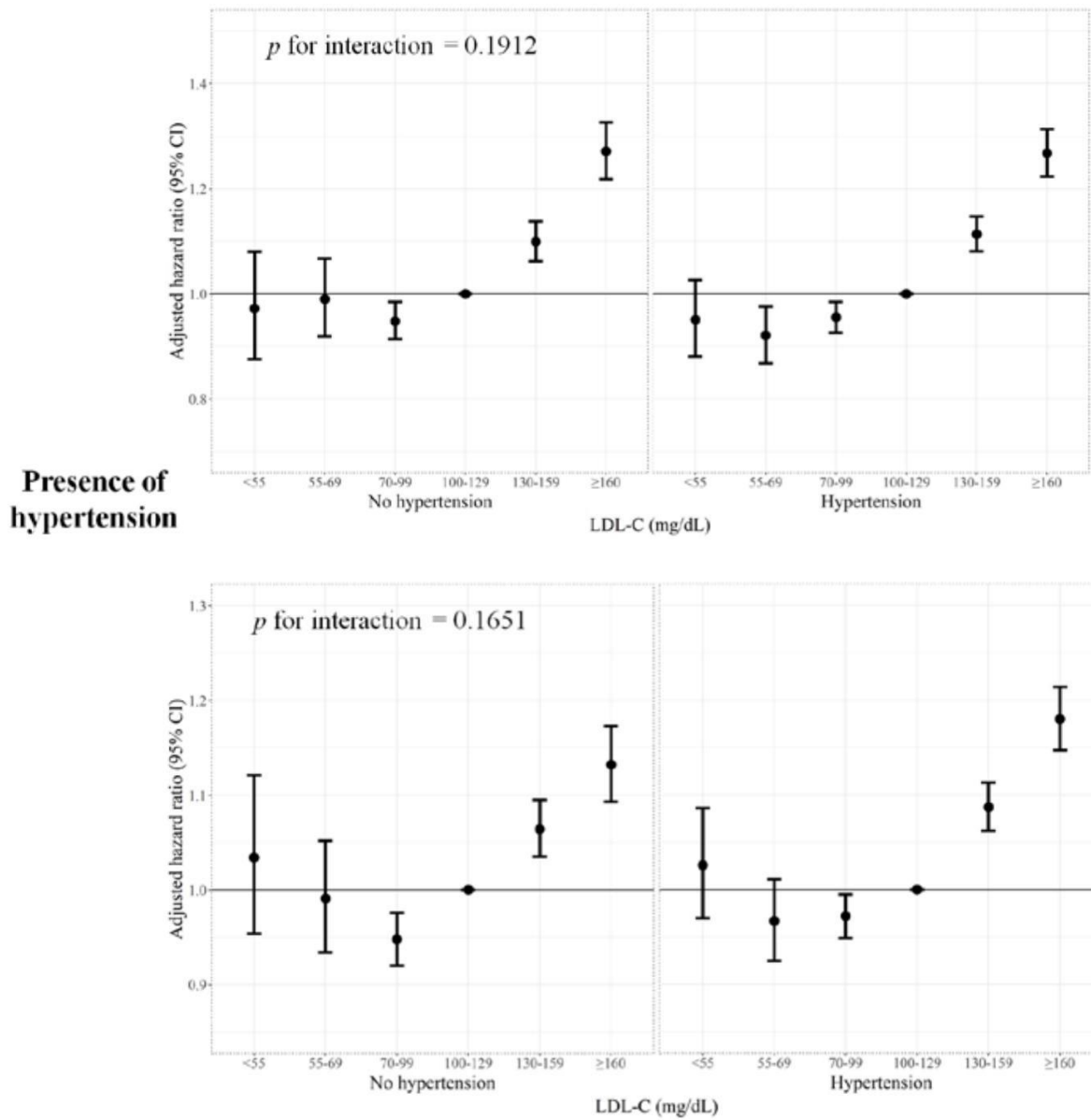


Fuente: (You-Bin, et al., 2022)

El estudio de cohorte diseñado por Lee y colaboradores correlaciona los factores de riesgo cardiovascular con los niveles de LDL. Se confirma que la presencia de Hipertensión, diabetes y obesidad asociado a niveles de LDL >160mg/dL presenta el valor de HR más alto para IM e ictus en comparación con aquellos con cifras menores a 55mg/dL. Datos estadísticamente significativos y con un $HR \geq 1.2$ con intervalos como expuestos en la figura 2, 3 y 4.

Figura 3

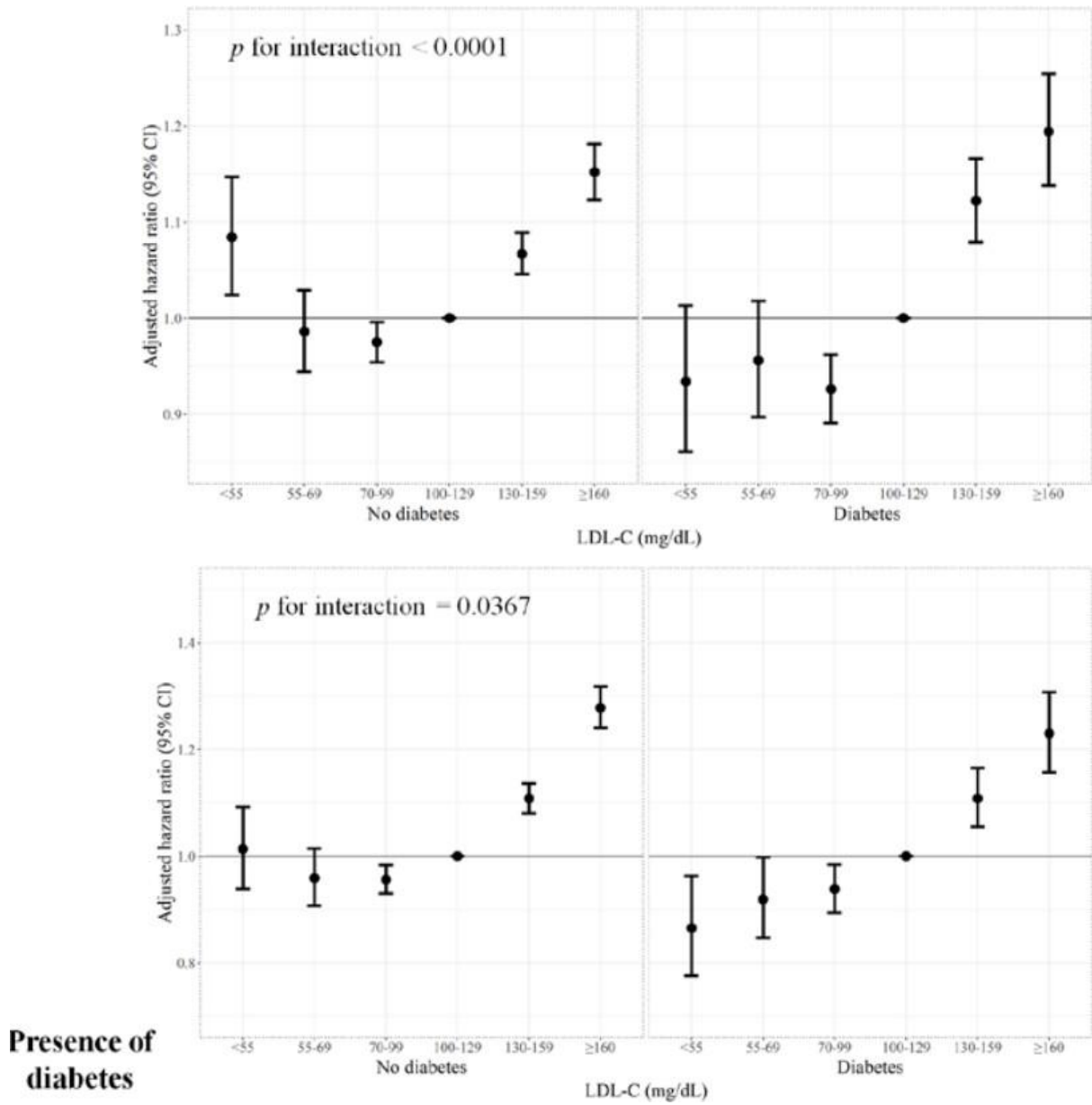
HR para IM e ictus, respectivamente, en relación a los niveles de LDL en la población hipertensa.



Fuente: (You-Bin, et al., 2022)

Figura 4

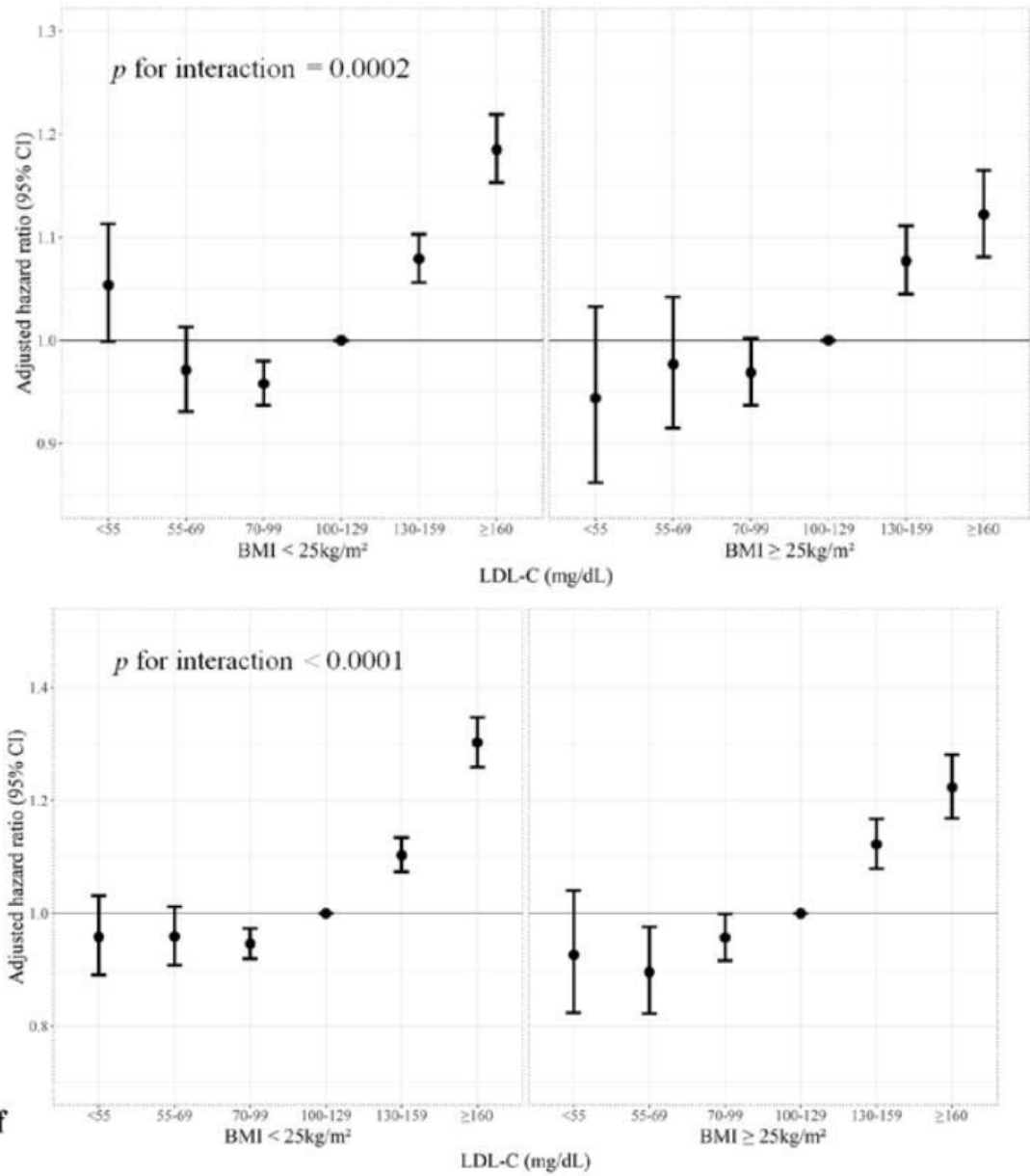
HR para ictus y MI, respectivamente, en relación a los niveles de LDL en la población diabética.



Fuente: (You-Bin, et al., 2022)

Figura 5

HR para ictus y MI, respectivamente, en relación a los niveles de LDL en la población obesa.



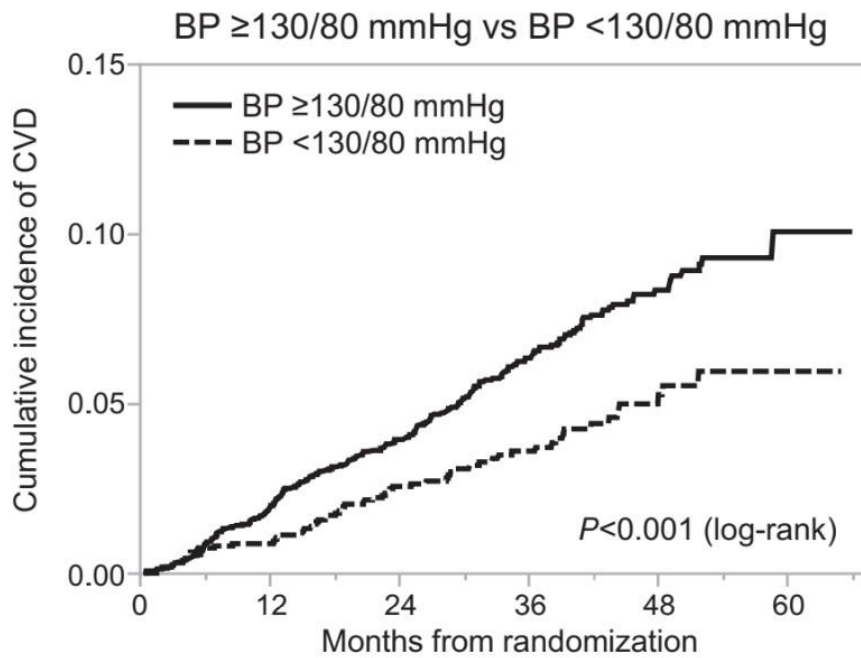
Presence of obesity

Fuente: (You-Bin, et al., 2022)

El estudio EMPATHY trae a colación estas mismas variables: hipertensión, diabetes y niveles de LDL. En este estudio de 4980 pacientes, diabéticos con hiperlipidemia, sin eventos cerebrovasculares previos, fueron reclutados y estratificados por niveles de presión arterial. Se formaron subpoblaciones con cifras tensionales $<130/80$ mmHg y mayores a esta. Al realizarse una comparación población y eliminarse todas las variables mediante el método Cox, se identifica, como se muestra en la figura 3, que aquellos participantes con cifras mayores a las propuestas presentan una incidencia acumulativa mayor que el grupo control.

Figura 6

Incidencia acumulada de eventos cerebrovasculares a lo largo del tiempo. Se observa a la izquierda los niveles de incidencia acumulada asociado con tiempo en la parte baja. Se expone el avance en el tiempo medido en periodos de doce meses.



Number at risk

High BP	3335	3258	3158	3055	2889	2162	1765	1312	710	368	75
Non-high BP	1645	1601	1567	1518	1442	1007	840	590	351	159	53

El estudio: “Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older” demuestra la edad como una variable que aumenta la incidencia de mortalidad por cualquier causa. Lee y colaboradores demuestra resultados distintos. Ellos exponen la paradoja de la J invertida, existiendo el mayor riesgo de incidencia para los menores de 75 años con LDL $<$ 55 (HR, 1.45; 95% CI, 0.9 – 1.6). Dicha situación no ocurre en el IM; ya que, una mayor edad aumenta la incidencia según el valor de LDL.

Los datos expuestos resaltan las poblaciones más vulnerables de sufrir un evento cerebrovascular. Este hecho permite a los investigadores enfocarse en las poblaciones más vulnerables y así, como este escrito pretende, encontrar el papel que ejerce la terapia hipolipemiente en su incidencia.

4.2 Incidencia de eventos cardiovascular

Nueve de las investigaciones extraídas de la investigación arrojan datos que entrecruzan la terapia hipolipemiente con los eventos cerebrovasculares. Li y colaboradores realizan un estudio de cohorte retrospectivo con 69159 participantes sin eventos cerebrovasculares, en donde se compara el uso de estatinas con placebo o cuidado regular, mismo definido como el manejo de otras comorbilidades metabólicas. El seguimiento parte desde 1 año hasta 5.3 años en algunos otros reportes. Se reporta una disminución en la incidencia de angina e infarto al miocardio en el grupo con estatinas.

Los pacientes medicados con estatinas presentaron una menor incidencia de IM; de hecho 106/16248 (0.65%) pacientes sufrieron de este evento en comparación con los 201/16346 (1.23%) del grupo control (RR=0.53, 95% CI: 0.42–0.67, I² =0%), con una diferencia estadísticamente significativa. Mismos resultados se observaron en el 65% de la población, quienes presentaron como desenlace la angina. De pacientes intervenidos, 84 de 22886 (0.80%) presentaron angina, datos menores que el grupo placebo. El 1.15% de los pacientes sin estatinas desarrollaron angina, demostrando un RR del 0.70 (95% CI: 0.58–0.85, I² =0%).

Los resultados anteriores discrepan de los datos expuestos en el estudio retrospectivo de 206 902 participantes, veteranos, mayores de 75, realizado por Orkaby y colaboradores. El ensayo demuestra HR menores; pero no estadísticamente significativos. Los pacientes expuestos a estatinas, en comparación con aquellos que no, arrojaron un HR de 0.99 (95% CI: 0.97–1.03) y 0.98 (95% CI: 0.96–1.01) para IM e ictus; sin embargo, ambos resultados presentan un valor P mayor .20.

Los dos anteriores estudios retrospectivos se contradicen, no únicamente en el desenlace de IM e ictus; sino también; en los valores de incidencia para muerte cardiovascular. En el estudio retrospectivo chino, no existe diferencia significativa entre aquellos participantes que utilizaron estatinas versus el grupo control, con un valor de P igual a 0.53. Mientras que, la cohorte con veteranos mayores de 75 años presenta un valor, estadísticamente significativo, de HR igual a 0.75 (95% CI, 0.74–0.76) y 0.80 (95% CI, 0.78–0.81) para muerte por cualquier causa y muerte cardiovascular, respectivamente.

Cho y colaboradores realizaron un estudio de cohorte en donde se evaluaron desenlaces similares a los anteriores ensayos retrospectivos; sin embargo, en la investigación “Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study” se agrega una variable entre los grupos. 81 729 adultos de 75 años, sin enfermedad aterosclerótica, fueron primero estratificados por el uso o no de estatinas y, posteriormente, por la presencia o no de DM2. Como se muestra en la tabla 4, la reducción en riesgo de IM en pacientes con estatinas existe; sin embargo, no es estadísticamente significativo.

Tabla N. 9

Valoración estadística del IM en pacientes diabéticos y no diabéticos, al compararse el uso de estatina como intervención.

<i>Variable</i>	<i>DIABETICOS</i>	<i>NO DIABETICOS</i>
<i>Hazard ratio (95% CI)</i>	<i>0.95 (0.73–1.24)</i>	<i>0.85 (0.55–1.33)</i>
<i>Valor P</i>	<i>0.489</i>	<i>0.712</i>

Fuente: elaboración propia.

La reducción de riesgo de ictus es significativa si se toma en cuenta la DM2 como variable. Asimismo, el HR para muerte cardiovascular siempre se reduce de manera significativa. Inclusive, la misma disminuye si el paciente es diabético, presentando valores de 0.29 (0.20–0.45). Estos datos se reflejan en la Tabla 5. Adicionalmente, la presencia de hipertensión como variable también representa un cambio en los HR para ictus, disminuyendo de manera significativa.

Tabla N. 10

Valoración estadística de la muerte cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabético, al compararse el uso de estatina como intervención.

Variable	POBLACION			DESENLACE
	DIABETICOS	NO DIABETICOS	TOTAL	
Hazard ratio (95% CI)	0.29 (0.20–0.45)	0.34 (0.28–0.41)	0.34 (0.28–0.4)	CARDIOVASCULAR MUERTE
Valor P	<0.001	<0.001	<0.001	
Hazard ratio (95% CI)	0.75 (0.60–0.93)	1.13 (1.01–1.26)	1.00 (0.91–1.1)	ICTUS
Valor P	<0.001	0.038	0.983	

Fuente: elaboración propia

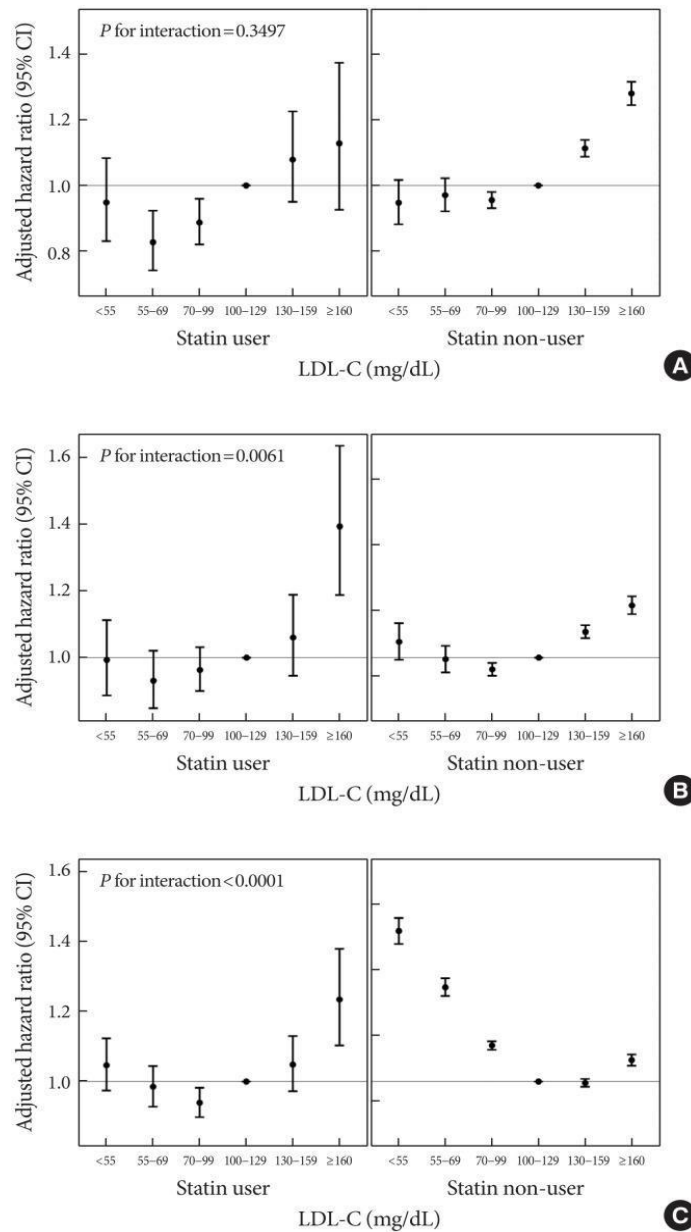
Los niveles de LDL, al igual que la DM, son una variable que influye en los desenlaces estudiados. Es por ello que, en Korea, se propone otro estudio de cohorte retrospectivo con 4016 pacientes sin enfermedad aterosclerótica, pero con niveles de LDL mayor a 190, en donde se comparan los efectos de las estatinas por su fuerza de acción. Es así como, Kim y colaboradores exponen una diferencia no significativa en prevención primaria para el tiempo de supervivencia total o libre del desenlace (infarto e ictus), P igual a 0.884 y 0.823 respectivamente. De los 1075 participantes, únicamente 45 evolucionaron a un desenlace.

En la cohorte de 1075 participantes coreanos se determinó también el impacto de las estatinas en los niveles de LDL. Se comprueba que el porcentaje de reducción entre las estatinas de alta intensidad y la combinación moderada más Ezetimibe no tienen diferencia significativa. Mientras que, ambos grupos son superiores a las estatinas de baja intensidad. No obstante, la incidencia de efectos adversos es superior en el grupo de alta intensidad, siendo estadísticamente significativa si se compara con los otros dos grupos.

El equipo de Lee desarrolla otro estudio retrospectivo en Corea con más participantes y entrecruza los valores de LDL con los desenlaces en estudio. Así se presenta el impacto de la terapia con estatinas sobre la J invertida presente en la incidencia de muerte por cualquier causa previamente expuesta. Se concluye que los pacientes con estatinas presentan atenuan y corrigen la curva paradójica tal como se expone en la figura 4.

Figura 7

“Hazard Ratio” con CI al 95 para la incidencia de (A) Infarto al Miocardio, (B) derrame y (C) muerte por cualquier causa al compararse los pacientes intervenidos con estatinas versus el grupo control. En el lado izquierdo de cada cuadro se muestra el HR apareado con el nivel de LDL-C en mg/dL, según si usa o no estatinas.



Fuente: (You-Bin, et al., 2022)

La recolección de datos acoge el estudio Barayev y colaboradores, quienes agregan como variable el diagnóstico de enfermedad renal crónica 3 y 4 en veteranos americanos mayores de 65 años. La mortalidad por cualquier causa tiene un riesgo disminuido del 9% en pacientes que inician estatinas dentro de los primeros cinco años de diagnóstico de ERC si se compara con el grupo placebo (HR; 0.85; 95% CI, 0.76-0.96). También, se reporta una disminución de riesgo para los eventos cardiovasculares; sin embargo, el 4% de reducción no es estadísticamente significativa.

Shinohara y colaboradores compararon el impacto de terapia intensiva con estatinas versus terapia moderada. Se demuestra que el uso de estatinas en pacientes diabéticos con hiperlipidemia disminuye un 30% de riesgo para eventos cerebrovasculares si están tomando estatinas al tener cifras tensionales mayores a 130/80mmHg. No obstante, la terapia intensiva no presenta un impacto en pacientes con niveles de presión arterial menores a 130/80mmHg.

Los resultados presentados con anterioridad son el resultado de la búsqueda sistemática del método Prisma. Esta información acerca del impacto de las terapias hipolipemiantes en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores permite construir las implicaciones de la toma de decisión clínicas, primera intención de este escrito.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 INTERPRETRACION DE LOS RESULTADOS

5.1.1 Momento de inicio de la terapia hipolipemiente

La longevidad es una de las variables mayormente estudiadas en las distintas investigaciones recopiladas. La misma marca la interpretación de los resultados expuestos; ya que, 6 de los 7 artículos incluyen únicamente población mayor a 65 años. Por lo tanto, se debe asumir que las conclusiones extraídas aplican a este grupo de la población, no consiguiéndose extrapolar los resultados a sectores de menor edad.

La evidencia respalda una iniciación temprana de la terapia hipolipemiente en el adulto mayor. El único estudio con población entre 52 y 63 años no presentó un beneficio significativo en la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa (LI, et al., 2019) con el uso de estatinas. Lo anterior, es contrario a la conclusión de los otros 5 autores. Asimismo, Hack-Lyong, et al., (2023) no lograron demostrar de forma significativa la reducción de los eventos cerebrovasculares debido al corto periodo de tiempo de dos años; ya que, cuando se hace una proyección en años, el valor estadístico si se alcanza.

Orkaby, et al. (2020) demuestran que entre más años se utilice las estatinas, mayor será la protección para muerte cardiovascular. Es decir, que cuando se observa la acción de las estatinas a lo largo de más de 2 años, se alcanza la relevancia estadística de protección cardiovascular. Por tanto, se puede inferir que la terapia se debe de iniciar, de forma temprana, en mayores de 65 años para poder aprovechar este beneficio.

La anterior premisa está basada en el hecho de que Japón presenta la mayor esperanza de vida, la misma siendo igual a 85 años. En Costa Rica es de 77 años (Grupo Banco Mundial, 2022). Esto reconoce el corto tiempo que existe entre el beneficio máximo y la edad del paciente. No obstante, esta afirmación necesita mayor afinación; ya que, como indican los autores, los factores de riesgo no se equipararon entre las poblaciones intervenidas y el grupo control.

5.1.2 Factores de riesgo relevantes en la terapia hipolipemiente

Los diferentes subgrupos de Orkaby, et al. (2020) presentaron diferencias significativas en la protección para eventos cardiovasculares entre las poblaciones cuando se analizaba por subgrupos como raza y comorbilidades. No obstante, el diseño, el tamaño de la muestra y el desenlace de la investigación no permite sacar conclusiones, pero si afirmar que no se puede tomar una decisión de cuando iniciar la terapia hipolipemiente con estatinas basado únicamente en la edad; si no que, se debe sumar diferentes factores. Las distintas variables presentes en las investigaciones recolectadas son: niveles de LDL, diabetes, IMC y cifras tensionales.

Uno de los comunes denominadores en los estudios son las cifras de LDL. Los resultados de You-Bin, et al., (2022) permiten inferir que los pacientes con uso de estatinas, presentan una reducción de riesgo de muerte por cualquier causa inversamente proporcional a los niveles de LDL. Se deduce que los niveles bajos de LDL asociados a mayor mortalidad, no causados por estatinas, es un sesgo que no descarta las múltiples comorbilidades asociadas a dichas cifras: desnutrición, infecciones, hepatopatías, cáncer y malabsorción intestinal (Martínez Hervása, Real Collado, & Ascaso-Gimilio, 2021).

Las estatinas definen el riesgo cardiovascular de los parámetros de LDL. Cifras menores de LDL representan un mecanismo de protección mantenida para mortalidad a cualquier causa; así como, ictus e infarto al miocardio. Estas dos últimas se reducen únicamente, si a dichas cifras se le agregan el efecto hipolipemiante estatínico. En ese escenario, entre menor sea el nivel de LDL menor será la incidencia de estos desenlaces (You-Bin, et al., 2022).

Otra variable importante obtenida de la búsqueda es la diabetes. Los datos obtenidos permiten plantear la acentuación de la protección cerebrovascular de las estatinas cuando existen factores de riesgo. Yongin, et al., (2021) muestran datos que ponen en duda el beneficio de las estatinas si no existe un riesgo cardiovascular alto; ya que, desenlaces como ictus no alcanzaron beneficio en el grupo sin diabetes o hipertensión. Mientras los subgrupos con estas comorbilidades, experimentan una disminución de riesgo en todos los desenlaces: ictus, IM, muerte cardiovascular y por cualquier causa. Este beneficio se mantiene a lo largo de los 8 años de seguimiento.

You-Bin, et al., (2022) exponen un sinergismo antagonico de las estatinas con la presencia de diabetes y la obesidad; puesto que, en estos grupos la incidencia de ictus, infarto al miocardio y muerte cardiovascular esta disminuida. No obstante, sin estas variables, unicamente el desenlace de muerte cardiovascular decae. Esto refuerza la idea de que la poblacion con factores de riesgo mayores a 65 se pueden beneficiar del uso de estatinas, no siendo del todo consistente en aquellos sin dichas constantes.

Los resultados del EMPATHY se suma a la evidencia recolectada hasta ahora. Shinohara, et al., (2021) no solamente confirman que la poblacion con cifras tensionales más altas presentan un incremento en la incidencia por muerte cardiovascular; sino que, define el tipo de terapia que debe de colocarse. El grupo que se trato con estatinas de moderada intensidad y presentaban hipertension, demostraron menores cifras de muerte cardiovascular en comparacion a aquellos con terapias leves. Es importe recalcar que en este estudio, la poblacion con mayores cifras tensionales presentaban mayor numero de comorbilidades: altos niveles de HbA1c, LDL e IMC.

Los autores plantearon un modelon en donde aislaban las comorbilidades, dejando en consideracion unicamente las cifras tensionales y la DM. El modelo expone que cuando las cifras tensionales son $>130/80$ y se es diabetico, las teapias intensivas con estatinas disminuye la incidencia de muerte cardiovascular. Con esto se desprenden dos posibles premisas. Los factores de riesgos son acumulativas y la intensidad de la terapia se debe de considerar cuando existen multiples factores de riesgo, especialmente DM e hipertension.

Otro aspecto importante que se extrae de estos resultados es el riesgo cardiovascular aumentado. Existe un denominador común presente en los distintos articulos recopilados. La diabetes, hipertension y los niveles de LDL son los factores presentes con mayor consistencia. Se puede afirmar que la poblacion con estas comorbilidades presentan un riesgo aumentado de sufrir infarto al miocardio, ictus, muerte por cualquier causa y cardiovascular. Esto lleva al planteamiento de que en dicha poblacion se debe evaluar si se inicia dicha terapia de forma pronta.

Los datos positivos de las investigaciones de los autores se deben de interpretar con cautela. La evidencia no es consistente cuando el uso de estatinas es dado a la poblacion en estudio sin estudiar las variables. La gran mayoria presentaron disminucion en los desenlaces; sin embargo, no todos tuvieron relevancias significativas o inclusive aumentaron el riesgo. Empero, este escrito unicamente puede afirmar, por la consistencia comprobable en los distintos 9 articulos, que la terapia debe iniciarse en las poblaciones con diabetes, hipertension u obesidad.

5.1.3 Síntesis de los resultados

La terapia hipolipemiente no tiene datos robustos para los diversos farmacos a evaluar en este escrito. No se puede descartar el papel de otros medicamentos puesto que no se logra recopilar articulos que cumplieran con los criterios de la investigacion; por ende, no se alcanza obtener conclusiones respecto a ellos. No obstante, si se puede afirmar que las estatinas tienen un papel protagonico en los desenlaces de esta investigacion y tienen evidencia suficiente para tomar decisiones en poblaciones en prevencion primaria.

Los desenlaces evaluados no abarcaron todos los valores que se intentaban estudiar. No se puede afirmar el papel de las terapias hipolipemiantes para la proteccion de la falla cardiaca; ya que, ninguno de los autores utilizaron este desenlace en sus estudios. Al ser asi, no deberia de pensarse esta estrategia como un mecanismo con evidencia suficiente para la disminucion de su incidencia.

Toda la evidencia recolectada lleva a una conclusion. La presencia de factores de riesgo especificos (diabetes, hipertension, obesidad y longevidad) deberia de asociarse con terapia hipolipemiente estatinico para asegurarse una disminucion en la incidencia de infarto al miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. Siempre y cuando, la poblacion no presente antecedentes de eventos cardiovasculares y tengan mas de 65 años.

5.2 LIMITACION DE LOS RESULTADOS

La interpretación de los resultados presenta varias limitaciones importantes que se deben de discutir para balancear su validez. En este metaanálisis cualitativo solo presenta como única base de datos, la información obtenida tras la búsqueda específica de la plataforma en línea EBESCO.

Cuatro de los siete artículos; es decir, casi la mitad de los mismo, presentan poblaciones muy específicas. En los dos estudios coreanos, la población era en su mayoría asiática, casi alcanzando el 90% de la misma; mientras que, las investigaciones americanas se realizaron en veteranos. En este último, la mayoría de la población era americana y alrededor del 10 % eran mujeres. Por tanto, existe un importante sesgo de género y raza.

El nivel de evidencia de este escrito también presenta ciertas limitantes. No es propio de la mecánica PRISMA tener una evaluación por un único autor; por ende, se debe de sopesar el riesgo de sesgo personal por este autor. Esto pues es el mismo quien realiza el filtro de las investigaciones que se evaluarán y la interpretación de los resultados, que, al no ser cuantitativos, pueden depender mucho de la percepción propia del mismo.

Tomar en consideraciones estas tres premisas es vitalicio para calcular el valor real de las recomendaciones planteadas en esta investigación. El no hacerlo puede llevar a conclusiones erróneas que pongan en riesgo la validez de las mismas. Se podría llegar a sobreestimar el efecto de la terapia hipolipemiente y extrapolar a poblaciones no adecuadas para la misma.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

La intención del diseño de esta investigación es responder la incógnita que motivo esta investigación. Descubrir el papel de la terapia hipolipemiente en la prevención primaria de eventos cerebrovasculares. Es por ello que con base en el capítulo cuatro y cinco de este escrito, se llega a la conclusión de lo siguiente:

- La terapia con estatinas aparenta representar un factor protector en la incidencia de eventos cardiovasculares en población sin antecedentes cerebrovasculares previos, mayores de 65 años, según los datos recopilados en la revisión sistemática del periodo 2013-2023 de la base de datos EBESCO. Por tanto, no existe evidencia suficiente que apoye o desapruebe la utilización de otro tipo de terapia hipolipemiente ajeno a la estatínica en mujeres mayores de 50 y hombres mayores de 40 años para la prevención primaria de eventos cardiovasculares antes del rango de edad expuesto con anterioridad.

La investigación recolectada permite responder de manera apropiada los objetivos planteados al inicio de la misma. La misma faculta al autor interpretar los resultados obtenidos para desgranar la misma y realizar distintas conclusiones de la investigación. Por ello, a continuación, se procede a enumerar los hallazgos finales de escrito, los cuales son:

1. La edad posee una aparente relación proporcional a la incidencia de enfermedad cardiovascular primaria en cuartiles etarios mayores de 65 años, la cual se detiene una vez alcanzado los 90 años de edad.
2. Los niveles de LDL en la población mayor de 65 años sin antecedentes cerebrovasculares mantienen una posible correlación con la incidencia de muerte por cualquier causa inversamente proporcional a los mismos.

3. La incidencia de ictus, infarto al miocardio, muerte cardiovascular y por cualquier causa mantienen una relación inversamente proporcional a los niveles de LDL de pacientes mayores de 65 años, sin antecedentes cerebrovasculares; siempre y cuando, exista un uso de estatinas mayor a los dos años.
4. El hecho de ser diabético representa un factor de riesgo aumentado para la incidencia de ictus, infarto al miocardio y muerte cardiovascular en pacientes mayores de 65 años, sin eventos previos.
5. La evidencia sugiere que el uso a dos años de terapia hipolipemiente con estatinas en personas diabéticas disminuye la incidencia de accidente cerebrovascular, IM, muerte cardiovascular y por cualquier causa de forma inversamente proporcional a los niveles de LDL en adultos mayores de 65 años sin enfermedad cardiovascular previa.
6. Las personas mayores de 65 años con niveles de tensión arterial $\geq 130/80$ presentan un presunto incremento en la incidencia primaria de enfermedad cardiovascular de manera proporcional a la misma.
7. El uso de estatinas a dos años confiere un eventual efecto protector para ictus, infarto al miocardio, muerte por cualquier causa y cardiovascular, en adultos mayores de 65 años con cifras tensionales $\geq 130/80$, de forma inversamente proporcional a los niveles de LDL.
8. La información sustraída sugiere que es prudente el inicio temprano de la terapia hipolipemiente con estatinas en personas mayores de 65 años sin enfermedad cardiovascular con una expectativa mayor de dos años de vida; siempre que, los mismos presenten diabetes, hipertensión arterial y obesidad.

9. La evidencia no respalda el uso de estatinas para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, muerte cardiovascular y por cualquier cause en personas mayores de 65 años, si no existen factores de riesgos asociados; específicamente, diabetes, hipertensión arterial y obesidad.
10. Los datos recolectados no permiten apoyar o desvirtuar el papel que ejerce la terapia hipolipemiente no estatínica en la prevención primaria de eventos cerebrovasculares en mayores de 65 años.

6.2 RECOMENDACIONES

Las conclusiones extraídas de los datos revisados en la revisión sistemática permiten construir recomendaciones acerca del tema de investigación. Las mismas son expuestas en este escrito a continuación:

1. Se exhorta a los comités de investigación científica elaborar ensayos clínicos con mayor variedad medicamentosa; en la cual, se permita determinar el papel real de las terapias hipolipemiantes no estatínicas en la protección primaria de eventos cerebrovasculares.
2. Se sugiere a las comunidades medicas internacionales con enfoque cardiovasculares financiar proyectos de investigación experimentales y observacionales en donde se reclute población menor a los 65 años y mayor a 40 y 50 años, para hombres y mujeres respectivamente.
3. Se recomienda a los comités farmacológicos financiar y apoyar las investigaciones que busquen responder el papel de las terapias hipolipemiantes en desenlaces diferentes a derrame e ictus.

4. Se insta a la comunidad internacional a facilitar el acceso a fondos económicos a investigadores. Esto con el objetivo de agilizar el diseño y aplicación de investigaciones que permitan ampliar la evidencia existente sobre el uso de la terapia hipolipemiente en diversos desenlaces diferentes a los abordados en este escrito.

5. Se exhorta a los profesionales de salud de primer nivel tamizar los factores de riesgo cardiovasculares de la población mayor a 65 años previo a la toma de decisiones sobre los fármacos hipolipemiantes; ya que, posiblemente, la población sin eventos cardiovasculares previos con dichos factores, es la única que se beneficia de dicha intervención.

6. Se sugiera reconsiderar un abordaje distinto al farmacológico hipolipemiente, en adultos menores de 65 años, sin antecedentes cardiovasculares, sin factores, para la prevención de riesgo cardiaco; pues que, la evidencia vaticina un efecto no significativo a corto y largo plazo.

7. Es prudente aconsejar a los profesionales de salud de primer nivel, que puede existir una alta correlación de prevención cardiovascular a corto plazo en la población adulta mayor de 65 a 90 años, sin eventos cardiovasculares, con una expectativa de vida mayor a dos años, mediante el uso de estatinas; por tanto, no se debería de diferir tratamiento con base en la edad.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Aguilar Fernández, E., & Carballo Alfaro, A. M. (2012). Prevalencia de Hipercolesterolemia en adultos mayores de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica*, 9(2), 1-10. Obtenido de <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=44623231004>
- Arrigo, M., Jessup, M., Mullens, W., Reza, N., Shah, A., Sliwa, K., & Mebazaa, A. (2020). Acute heart failure. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 16. doi:<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
- Borbor Sánchez, M., & Merchán Villafuerte, K. M. (2022). Dislipidemia como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en América. *Revista Científica FIPCAEC*, 7(4), 591-610. doi:<https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>
- Brian A Ference, H. N. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459-2472. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Cvetkovich, A., & Soto, A. (2020). Estudios de casos y controles. *Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma*, 20(1), 138-143. doi:<http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2555>
- ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 42, 111-188. doi:[10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455)

F. Hoffmann-La Roche Ltd. (12 de Junio de 2023). *¿Qué es un ensayo clínico?* Obtenido de Ensayos Clínicos de Roche España: <https://www.ensayosclinicosroche.es/es/faq/what-is-a-clinical-trial.html>

Ferreira González, I., Urrutia, G., & Alonso-Coello, P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Sociedad Española de Cardiología*, 64(8), 688-696. doi:10.1016/j.recesp.2011.03.029

Goldstein, J., & Brown, M. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161-171. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036>

Grupo Banco Mundial. (2022). *Esperanza de vida al nacer, total (años)*. Recuperado el 26 de Abril de 2024, de Grupo Banco Mundial: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN>

Hack-Lyong, K., Lim, W.-H., Seo, J.-B., Zo, J.-H., Kim, M.-A., & Kim, S. (2023). Efficacy, safety and clinical outcome associated with statin use for primary prevention in Korean patients with low density lipoprotein cholesterol level 190 mg/dL: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*, 18(6). doi:<https://doi.org/10.1371/journal>

Healthcare Improvement Scotland. (2018). *Cardiac arrhythmias in coronary heart disease*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Retrieved from <https://www.sign.ac.uk/media/1089/sign152.pdf>

Hynes, N., Kavanagh, E. P., Tsoupras, A., Lordan, R., Zabetakis, L., D'Souza, A., & Sultan, S. (2019). Chapter 6 - Statins: Rationale, Mode of Action, and Side Effects. In R. L. Ioannis Zabetakis, *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases* (pp. 171-200). London: Academic Press.

- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2016). *Diagnóstico y tratamiento de Dislipidemias (Hipercolesterolemia) en el Adulto*. Mexico DF: Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Kapoor, K., Alfaddagh, A., Stone, N. J., & Blumenthal, R. S. (2021). Update on the omega-3 fatty acid trial landscape: A narrative review with implications for primary prevention. *Journal of Clinical Lipidology*, *15*(4), 545-555.
- Kopin, L., & Lowenstein, C. (2017). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, *167*(11), 81-96. doi:<https://doi.org/10.7326/AITC201712050>
- Last, A. R., Ference, J. D., & Falleroni, J. (2011). Pharmacologic Treatment of Hyperlipidemia. *American family physician*, *84*(5), 551-558.
- Li, M., Wang, X., Li, X., Chen, H., Hu, Y., Zhang, X., . . . Shang, H. (2019). Statins for the Primary Prevention of Coronary Heart Disease. *BioMed Research International*, *2019*, 15. doi:<https://doi.org/10.1155/2019/4870350>
- Lobos Bejarano, J. M., & Brotons Cuixart, C. (2011). Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Cardiovascular risk factors and Primary Care: evaluation and intervention*, *43*(12), 668-677. doi:10.1016/j.aprim.2011.10.002
- Manterolaa, C., Astudilloa, P., Ariasb, E., Clarosc, N., & Grupo MINCIR. (2011). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *CIRUGIA ESPAÑOLA*, *89I*(3), 149-155. doi:10.1016/j.ciresp.2011.07.009
- Martínez Hervása, S., Real Collado, J. T., & Ascaso-Gimilio, J. F. (2021). Hipotrigliceridemias/hipolipidemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, *33*(2), 6368. doi:10.1016/j.arteri.2020.12.011

Ministerio de Salud: Dirección de Vigilancia de la Salud. (2014). *Análisis de Situación*. San Jose: Ministerio de Salud. Obtenido de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-salud/1633-analisis-de-situacion-de-salud-en-costa-rica/file>

Moher , D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, 8(5), 336-341. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.02.007>

Nason, E. (2007). *Cardiovascular disease overview*. Cambridge: RAND.

National Institute for Health and Care. (2014). *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification*. London: National Institute .

OECD/The WorldBank. (2020). *Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020*. Paris: OECD Publishing. doi:<https://doi.org/10.1787/740f9640-es>

Organización Mundial de la Salud. (2 de Octubre de 2023). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Enfermedades cardiovasculares: https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

Orkaby, A., Driver, J., Ho, Y.-L., Lu, B., Costa, L., Honerlaw, J., . . . Djousse, L. (2020). Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA*, 324(1), 68–78. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2020.7848>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . .

Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, *10*(89), 1-8.
doi:<https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>

Quispe, A. M., Porta-Quinto, T., & M, Y. A. (2020). Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes. *Revista Cuerpo Medico*, 333-336. Retrieved from <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1177985/751-otro-1489-2-10-20201223.pdf>

Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., . . . Perrone Filardi, P. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Society of Cardiology*, 1769-1818. Retrieved from <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Guidelines/publications/DYSLIPguidelines-dyslipidemias-FT.pdf>

Rivas Gomez, B., Almeda Valdés, P., Tussié Luna, M. T., & Aguilar Salinas, C. A. (2018). Dyslipidemia in Mexico, A Call For Action. *Revista de Investigación Clínica - Clinical and Translational Investigation*, *70*(5), 211–216.
doi:<https://doi.org/10.24875/RIC.18002573>

Shinohara, K., Ikeda, S., Enzan, N., Matsushima, S., Tohyama, T., Funakoshi, K.,..... Tsutsui, H. (2021). Efficacy of intensive lipid-lowering therapy with statins stratified by blood pressure levels in patients with type 2 diabetes mellitus and retinopathy: Insight from the EMPATHY study. *Hypertension Research*, *44*(12), 1606-1616.
doi:[10.1038/s41440-021-00734-x](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00734-x)

Staels, B., Dallongeville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E., & Fruchart, J.-C. (1998). Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *American Heart Association*, 98(19), 2088-2093. doi:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.19.2088>

Ye, S. (2013). *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York: Springer.

Yongin, C., Yujin, J., Da, H., Hee Ahn, S., Hong, S., Suh, Y., & Kim, S. (2021). Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study. *Atherosclerosis*, 328, 92-99. doi:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.022>

You-Bin, L., Minji, K., Eunjin, N., Soon, Y., Jung, A., Eun, R., . . . Hye Jin, Y. (2022). Myocardial Infarction, Stroke, and All-Cause Mortality according to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in the Elderly, a Nationwide Study. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(5), 722–732. doi:<https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0225>

Zodda, D., Giammona, R., & Schifilliti, S. (2018). Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy*, 6(1), 2-16. doi:[10.3390/pharmacy6010010](https://doi.org/10.3390/pharmacy6010010)

ANEXOS

DECLARACION JURADA

Yo, Israel de los Angeles Guzman Camacho, cedula: **UNO-DIECISIETE-CUARENTA Y OCHO- CERO-DOS-CINCO-NUEVE**, operador de computadores en Amazon CR, vecino de San Rafael Arriba de Desamparados, hago constar mediante la presente que realicé, mediante la tutoría del Dr. Rimola Rivas Allan y tutela de la Universidad Hispanoamericana, la tesis nombrada: **IMPACTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE EN LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES MASCULINOS MAYORES DE 40 Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS (2013-2023), REVISION SISTEMATICA**. Además, doy fe que dicho escrito se encuentra libre de plagios y consta de mi única autoría. Eso es todo. El documento se firma el diez de mayo del 2024 a las diez de la mañana, en San Rafael Arriba de Desamparados.



Firma del Autor

CARTA DEL CENIT

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, Desamparados

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) *ISRAEL DE LOS ANGELES GUZMÁN CAMACHO* con número de identificación *117480259* autor (a) del trabajo de graduación titulado *IMPACTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE EN LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES MASCULINOS MAYORES DE 40 Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS (2013-2023), REVISIÓN SISTEMÁTICA*, presentado y aprobado en el año *2024* como requisito para optar por el título de *Licenciatura en Medicina y Cirugía*; Si /autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



Firma y Documento de Identidad

ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.

b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana

c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.

d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.

e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.

g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.

CARTA DEL TUTOR

San José, 10 de mayo de 2024

Señores
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante ISRAEL DE LOS ÁNGELES GUZMÁN CAMACHO, cédula de identidad número: 117480259, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: *"IMPACTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTES EN LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES MASCULINOS MAYORES DE 40 Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS (2013-2023), REVISIÓN SISTEMÁTICA"* el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	29%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL		97%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente

ALLAN EMILIO RIMOLA RIVAS
(FIRMA)

Firmado digitalmente por
ALLAN EMILIO RIMOLA RIVAS (FIRMA)
Fecha: 2024.05.10 08:40:50 -06'00'

Dr. Allan Rímola Rivas
Cédula: 110870329
Código médico: 8533

CARTA DEL LECTOR

San José, 20 de junio de 2024

Departamento de Servicios Estudiantiles
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

La estudiante **ISRAEL DE LOS ANGELES GUZMÁN CAMACHO**, cédula de identidad número **117480259**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"IMPACTO DE LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE EN LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE PACIENTES MASCULINOS MAYORES DE 40 Y MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS (2013-2023), REVISIÓN SISTEMÁTICA."** cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

JOSHUA
SANTANA
SEGURA (FIRMA)

Firmado digitalmente
por JOSHUA SANTANA
SEGURA (FIRMA)
Fecha: 2024.06.20
11:36:48 -06'00'

Dr. Joshua Santana Segura
Céd. 115870832
Cód. 16080