



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA DE ATORVASTATINA VERSUS SIMVASTATINA EN EL RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JONNATHAN FABRICIO ARÉVALO JARA

DIRECTOR: DR. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRÍGUEZ

AZOGUES – ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

 <p>Universidad Católica de Cuenca</p>	<p>DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD</p>	<p>CÓDIGO: F – DB – 34 VERSION: 01 FECHA: 2021-04-15 Página 2 de 40</p>
---	---	---

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jonnathan Fabricio Arévalo Jara portador de la cédula de ciudadanía N° **0106267784**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia de atorvastatina versus simvastatina en el riesgo de morbimortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **2 de octubre de 2024**



F:

Jonnathan Fabricio Arévalo Jara

C.I. 0106267784

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR



CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Eficacia de atorvastatina versus simvastatina en el riesgo de morbimortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Revisión sistemática**", realizado por: **Jonnathan Fabricio Arévalo Jara**, con documento de identidad: **0106267784**, previo a la obtención del título de médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 2 de octubre de 2024



Dr. Christian Buenaño R.
ONCÓLOGO CLÍNICO
Reg. Senescyt 1007 10 1027182
RUC: 0103739652001

Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

0103739652

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

Gracias infinitas a mis padres, por su amor incondicional y su apoyo moral. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido el pilar de este logro. También expreso mi gratitud a mis hermanos, quienes supieron brindarme su tiempo para escucharme y apoyarme, y a mis abuelos, quienes supieron estar cuando más los necesitaba. Sin ustedes, todo esto no habría sido posible. Su amor y sacrificio han sido la luz que guio mi camino a través de este viaje académico.

Me gustaría agradecer a la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional. Agradezco especialmente a mi tutor de este trabajo de investigación Dr. Christian Buenaño Rodríguez por su constante apoyo. Su fe en mis habilidades y su disposición para ayudarme han sido fundamentales para la finalización de esta tesis.

DEDICATORIA

Este presenta trabajo se lo dedico a mis queridos padres, a mi querido abuelo que ya no está conmigo. Este logro académico es un reflejo del incansable esfuerzo que han invertido para brindarme una educación sólida. Cada sacrificio que han hecho, cada día de trabajo duro y cada decisión que tomaron en mi nombre son el fundamento de mi éxito. Su dedicación y compromiso con mi educación son un regalo que valoro más allá de las palabras. Esta tesis es un testimonio de su sacrificio y amor, y me llena de orgullo honrarlos de esta manera. Gracias por ser los faros en mi vida, por iluminar el camino hacia el conocimiento y por inculcarme la importancia del trabajo duro y la educación. Los amo profundamente.

Para mis hermanos y mi hermana les agradezco por enseñarme que la vida es más divertida cuando hay compañía. Esta tesis es el resultado de años de compartir risas, secretos y un armario abarrotado de ropa prestada. ¡Este logro es de ustedes también!

Eficacia de atorvastatina versus simvastatina en el riesgo de morbimortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Revisión sistemática

Jonnathan Fabricio Arévalo Jara, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez
Universidad Católica de Cuenca, jfarevalo84@est.ucacue.edu.ec

Resumen

La enfermedad cerebrovascular comprende diferentes patologías, todas vinculadas con problemas de riego sanguíneo cerebral. Entre los factores de riesgo asociados, están los elevados valores de colesterol en el torrente sanguíneo y para contrarrestar los efectos del colesterol, la atorvastatina y la simvastatina han sido fármacos muy eficientes. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de Atorvastatina versus Simvastatina en el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular. **Metodología:** Revisión sistemática. Se revisaron diferentes bases de datos como PubMed, SpringerLink y Elsevier. Se utilizaron como descriptores las palabras claves definidas, en idiomas inglés y español. Se usaron operadores booleanos como AND y OR para unir y excluir términos. Se incluyeron artículos en dos idiomas, posteriores al 2019 y con contenido íntegro. El proceso de cribado quedó detallado según el modelo PRISMA 2020. Los artículos escogidos para el capítulo de resultados, fueron analizados sesgos, mediante la herramienta ROB 2- y calidad, según herramienta de la NHLBI. **Resultados:** 59 estudios fueron analizados, dentro de los cuales 19, cumplieron con los objetivos diseñados, para utilizar procesar resultados. Ambos medicamentos demuestran excelentes niveles de eficacia para minimizar los niveles de LDL en sangre. El principal efecto adverso fue la toxicidad muscular, reflejada sobre todo en debilidad muscular. Las dosis y tiempo de tratamiento varían, pero en la simvastatina prevaleció los 40 mg diarias, con dosis mayores de 40 para la atorvastatina. **Conclusiones:** ambos fármacos demuestran alta eficacia. La debilidad muscular fue el efecto adverso más común. La dosis con simvastatina suele ser menor.

Palabras clave: colesterol, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, simvastatina, atorvastatina

Efficacy of Atorvastatin versus Simvastatin on the Risk of Morbidity and Mortality in Patients with Cerebrovascular Disease. A Systematic Review

Abstract

Cerebrovascular disease encompasses various pathologies, all linked to problems with cerebral blood flow. Among the associated risk factors are elevated cholesterol (**low-density lipoprotein - LDL**) levels in the bloodstream, and to counteract the effects of cholesterol, atorvastatin and simvastatin have proven to be very efficient drugs. **Objective:** To assess the efficacy of atorvastatin versus simvastatin in reducing morbidity and mortality risk in patients with cerebrovascular disease. **Methodology:** A systematic review was conducted on different databases, such as PubMed, SpringerLink, and Elsevier. Defined keywords in English and Spanish were used as descriptors. Boolean operators like AND and OR were employed to combine and exclude terms. Articles in English and Spanish published after 2019 and with full content were included. The screening process was detailed following the PRISMA 2020 model. The articles selected for the results chapter were analyzed for bias using the ROB 2 tool and quality according to the NHLBI tool. **Results:** Fifty-nine studies were examined, and 19 met the designed objectives for result processing. Both medications demonstrate excellent efficacy in reducing LDL levels in the blood. The main adverse effect was muscle toxicity, mainly reflected in muscle weakness. Doses and treatment duration varied, but simvastatin predominantly showed a daily dose of 40 mg, with higher doses of over 40 mg for atorvastatin. **Conclusions:** Both drugs demonstrate high efficacy. Muscle weakness was the most common adverse effect. Simvastatin is generally administered in lower doses.

Keywords: cholesterol, atherosclerosis, stroke, simvastatin, atorvastatin

ÍNDICE

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD	II
CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR.....	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
DEDICATORIA.....	V
Resumen.....	VI
Abstract.....	VII
Introducción.....	1
Pregunta de investigación con uso del método PICO:.....	3
Objetivos	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos	4
Metodología.....	5
Diseño y tipo de investigación	5
Área de estudio.....	5
Estrategia de búsqueda	5
Criterios de elegibilidad	5
Criterios de inclusión:.....	5
Criterios de exclusión:.....	5
Organización de la información	5
Análisis de la información	6
Análisis de calidad y sesgos	6
Resultados.....	10
Tabla no. 1: Identificar la efectividad de atorvastatina y simvastatina para la prevención de enfermedad cerebrovascular.....	11
Tabla no. 2: Describir efectos adversos de atorvastatina y simvastatina para la reducción de la morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular	14

Tabla no.3 Determinar la dosis y duración del tratamiento con atorvastatina y simvastatina para la reducción de morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular	16
Discusión.....	18
Conclusiones.....	21
Referencias Bibliográficas	22
Anexos	28

Introducción

La denominada enfermedad cerebrovascular, hace alusión a un grupo de enfermedades cuyo mecanismo patológico es la disminución del riego sanguíneo cerebral, teniendo exclusivamente origen vascular. Estas enfermedades pueden afectar al cerebro de manera focal o general, dicha afectación conlleva procesos isquémicos y/o hemorrágicos. El primero, se presenta en el 85% del total de casos registrados. Estas denominadas enfermedades cerebrovasculares (ECV), se clasifican en varios tipos, entre las más comunes están, el accidente cerebrovascular (ACV), el accidente isquémico transitorio (AIT), el déficit isquémico neurológico reversible, entre otros (1,2).

El uso de ciertos fármacos en años recientes, con el fin de minimizar el riesgo de estos episodios, ha sido generalizado dentro del tratamiento farmacológico. Dentro de este grupo están los fármacos denominados estatinas, diseñadas para disminuir los niveles de colesterol producido por el hígado, al igual que los niveles de triglicéridos. Dentro de las más conocidas están la Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, entre otras. Dos de estas, la Atorvastatina y la Simvastatina, han sido evaluadas en diferentes investigaciones en los últimos años. Sin embargo, una comparativa entre ambas, es perentorio con el fin de evaluar la eficacia de cada una de ellas (3).

La siguiente indagación presenta como objetivo evaluar la eficacia de la atorvastatina respecto a la simvastatina en el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Dentro de las ECV, el ACV es bastante común, estando presente en más de 16 millones de personas a nivel mundial, cada año. Según registros del año 2019, el ACV ocupa el segundo puesto de causa de defunción a nivel global y el tercer lugar en total de casos de mortalidad. Sólo en ese año se registraron más de 101 millones de personas que padecieron al menos un episodio y 6,5 millones de fallecidos (4).

Estudios europeos sostienen que las ACV varían según la región, en países mediterráneos, por lo general, suelen mostrar mejores cifras. Sin embargo, un estudio español, mostró en un período de 15 años (2001-2015) más de 1,6 millones de casos de infartos (5). En Francia, Langanay et al.(6), indican que las cifras en deben triplicarse para el año 2050. Siendo además, una importante carga económica, las enfermedades cerebrovasculares cuestan un equivalente a 630 euros anuales (como promedio), a cada ciudadano de la colectividad europea (7).

En América, uno de los países con más altas cifras es Estados Unidos, incluso con cifras en aumento. Un estudio comparativo del año 2023, tomó en cuenta dos décadas de resultados (1999-2019) y halló aumento de accidentes cerebrovasculares de 70 en dicho período. Algunos autores cifran las muertes por ACV en casi un millón de personas anuales (928mil en el año 2020) (8).

En países asiáticos, las cifras pueden variar significativamente según el tipo de patología. La prevalencia de infarto en Japón se estima en 422 por cada 100mil personas para hombres y 212 por la misma cantidad en mujeres. A la vez que en Malasia es apenas de 67 por cada 100mil para ambos sexos. Sin embargo, son datos de mortalidad, se hayan números bastante bajos 43,3 por cada 100mil. Mientras que en países como Indonesia o Mongolia, la mortalidad es curiosamente alta, 193,3 y 222,6 por cada 100mil, respectivamente (9).

En América Latina, se estiman entre 1,7 y 6,5 casos por cada 1000 personas. En Brasil, el ACV se cobra más de 100mil fallecidos anualmente (10). En Perú, análisis en poblaciones mayores a los 35 años, han mostrado presencia de ACV entre 35,2 y 46,3 casos por cada 100mil personas, con cifras de mortalidad superiores a las 183mil en el lustro que correspondió a los años 2017 y 2022 (11). Mientras que, en Colombia, fuentes sostienen que cada día fallece al menos 100 personas (o cerca de 45 mil anuales), por algunos de los padecimientos denominados ACV (12).

Para finalizar, en Ecuador, la ACV causó al menos 4577 muertes en el año 2019, lo cual reflejó la tercera causa de mortalidad en la nación (13,14). Mientras que Moreno et al.(15), encuentran en la ACV la primera causa de muerte en una investigación que abarcó tres décadas, desde 1991 hasta 2015. O Borja et al.(16),

quien investiga una muestra de 110 pacientes con ACV en donde predominaron los hombres, en su mayoría entre los 65 y 70 años.

Sin embargo, las cifras de incidencia y prevalencia de estas patologías, según varios analistas, no han hecho más que acrecentarse en los últimos años. Y para los años venideros, la situación podría incluso empeorar, por diferentes razones, entre los cuales están el estilo de vida, como el caso del aumento de población sedentaria, obesidad y sobrepeso, envejecimiento poblacional, etc. Siendo los elementos previamente nombrados, factores de riesgo que predisponen a la presencia de las ECV (17).

Uno de esos factores es el alto nivel de colesterol en sangre, condicionado por malos hábitos alimenticios, para su tratamiento, fármacos como la atorvastatina y la simvastatina han demostrado ser de mucha utilidad en pacientes con alguna ACV o enfermedades concomitantes como el caso de hipertensión arterial (HTA), ciertos tipos de cáncer u otras afecciones.

De todo lo anteriormente expuesto emana la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación con uso del método PICO:

¿Cuál es la eficacia de la atorvastatina frente a la simvastatina en el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular?

P (pacientes): pacientes con enfermedad cerebrovascular

I (intervención): simvastatina

C (comparación): atorvastatina

O(Desenlace): efectividad, dosis y duración de tratamiento.

La siguiente revisión bibliográfica sistemática tiene mucha utilidad desde varias perspectivas, principalmente desde la científica, comunitaria y personal. En el caso de la científica, es un aporte literario importante al manejo farmacológico a través de dos tipos de medicamentos. Se pretende con este estudio poder evaluar y comparar los resultados de cada tipo de fármaco, en investigaciones que hayan evaluado poblaciones similares.

Desde el punto de vista comunitario, esta investigación debe mostrar resultados que puedan ser de mucha utilidad para personas interesadas en conocer sobre los fármacos o las patologías cerebrovasculares. En el aspecto personal, esta revisión puede delinear un futuro a nivel de especialidad y/o subespecialidad.

En lo relacionado a beneficios, los hallazgos en este estudio pueden ayudar tanto a catedráticos como autodidactas en la temática. Pero también pueden ser de mucha utilidad para familiares de personas con algún tipo de ACV, al igual que los propios pacientes. Quiénes podrían encontrar en estos resultados, información de utilidad con el fin de una mejora en calidad de vida.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la atorvastatina versus simvastatina en pacientes con riesgo de morbimortalidad en pacientes de entre 45 a 65 años con enfermedad cerebrovascular.

Objetivos específicos

- Identificar la efectividad de atorvastatina y simvastatina para la prevención de enfermedad cerebrovascular.
- Describir efectos adversos de atorvastatina y simvastatina para la reducción de la morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular,
- Determinar la dosis de efectividad y duración del tratamiento con atorvastatina y simvastatina para la reducción de morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular

Metodología

Diseño y tipo de investigación

Revisión sistemática.

Área de estudio

Cardiología

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en plataformas digitales y bases de datos, todas asociadas a áreas de salud. Se revisaron Springerlink, Scopus, PubMed, principalmente. Para optimizar resultados, se hizo uso de las palabras clave como descriptores de búsqueda, en idioma inglés mayoritariamente pero también en español. Los operadores booleanos, como el caso de AND y OR, fueron de mucha utilidad para incluir o excluir términos.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

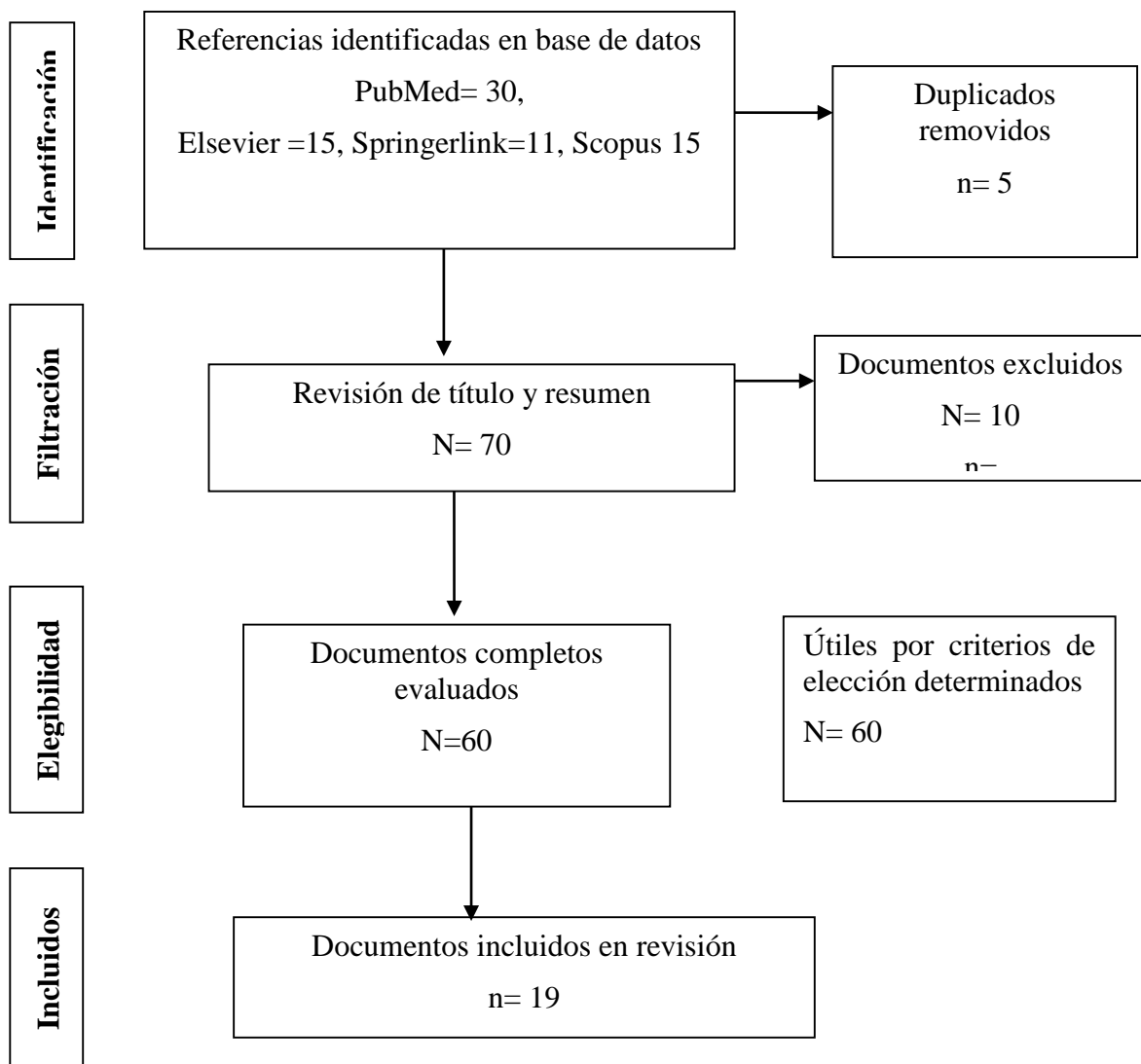
- Artículos editados entre los años 2019 al 2024.
- Investigaciones en idioma español e inglés.
- Investigaciones en las cuales se describa el manejo con ambos medicamentos en pacientes con ACV moderado y grave.

Criterios de exclusión:

- Artículos de pago
- Documentos duplicados
- Aquellos documentos con errores de contenido

Organización de la información

El orden u organización a seguir fue el de los objetivos específicos. El proceso de cribado de los artículos se realizó a través del siguiente modelo PRISMA 2020



Análisis de la información

La información fue recopilada y procesada según cada objetivo específico. Se expusieron los artículos que muestren ventajas y desventajas de cada uno de los fármacos. Y que hayan sido corroborados en investigaciones con poblaciones humanas. La bibliografía fue insertada con el uso del programa bibliográfico ZOTERO.

Análisis de calidad y sesgos

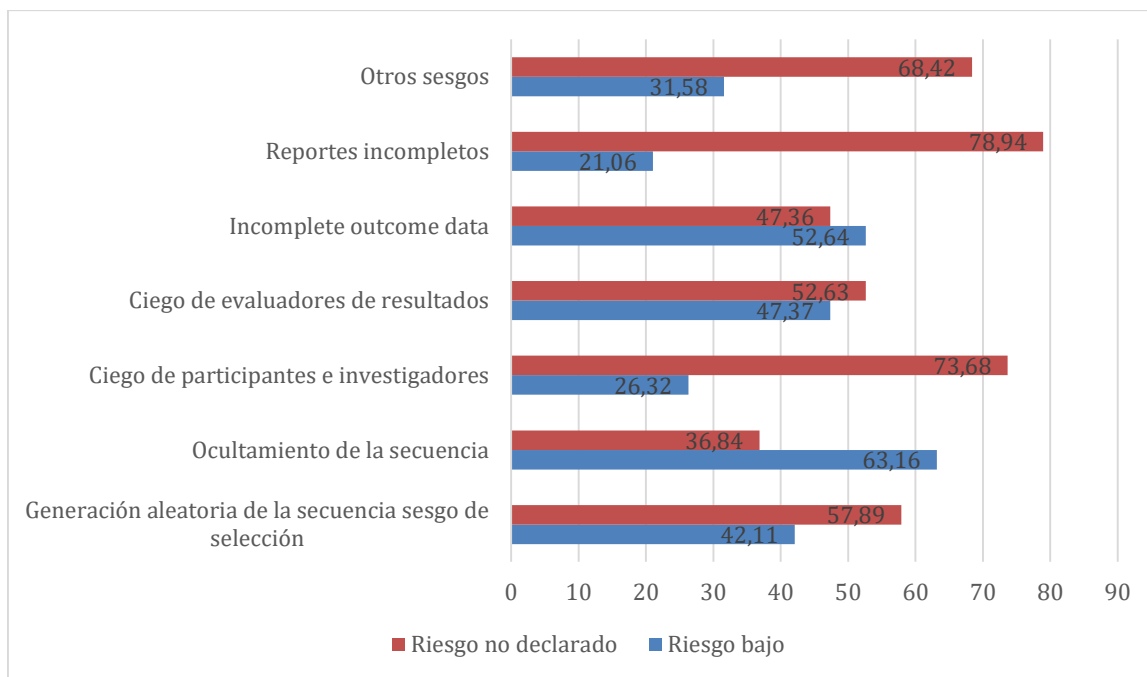
Para la evaluación de posibles sesgos (en los artículos a utilizar en los resultados), se utilizó la metodología Cochrane, con la ayuda de la herramienta ROB2 (Risk of Bias). Los resultados reflejaron un nivel de sesgo bajo: 65,72% y Riesgo no claro del 34,28%. No existiendo riesgo alto.

Referencia	Generación aleatoria de la secuencia sesgo de selección	Ocultamiento de la secuencia	Ciego de participantes e investigadores	Ciego de evaluadores de resultados	Incompleto outcome data	Reportes incompletos	Otros sesgos	
Costa et al.(36),/2021	●	●	●	●	●	●	●	
Bahlmann et al.(35), /2021	●	●	●	●	●	●	●	
Pinto et al.(19), /2021	●	●	●	●	●	●	●	
Ezhov et al.(20), /2023	●	●	●	●	●	●	●	
Casula et al.(32), /2021	●	●	●	●	●	●	●	
Kim et al.(33), /2021	●	●	●	●	●	●	●	
Lee et al.(21), /2023	●	●	●	●	●	●	●	
Gao et al.(22),/ 2024	●	●	●	●	●	●	●	
Szarek et al.(23), 2020	●	●	●	●	●	●	●	
Koskinas et al.(24), / 2019	●	●	●	●	●	●	●	
Wang et al.(25)/2022	●	●	●	●	●	●	●	
Oyama et al.(26)/ 2021	●	●	●	●	●	●	●	
Lotfollahi et al.(27),	●	●	●	●	●	●	●	
Zhou et al.(28),2022	●	●	●	●	●	●	●	
Klassen et al.(37)	●	●	●	●	●	●	●	
Hong et al.(29),/ 2023	●	●	●	●	●	●	●	
Peersen et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	
Elsayed et al.(30), /2022	●	●	●	●	●	●	●	
Moroi et al/ 2020	●	●	●	●	●	●	●	

Escala

● : Riesgo bajo

● : Riesgo no claro



Por otro lado, con el fin de medir la calidad de la información, se utilizó el Study Quality Assessment Tools elaborado por la NHLBI en el año 2013 (18). Con la herramienta de evaluación de la calidad para caso de ensayos clínicos aleatorizados

Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Puntos	Calidad
Costa et al.(36),/2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Medi a
Bahlmann et al.(35), /2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6	Medi a
Pinto et al.(19), /2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6	Medi a
Ezhov et al.(20), /2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Medi a
Casula al.(32), /2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6	Medi a
Kim et al.(33), /2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Medi a
Lee al.(21), /2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Medi a
Gao al.(22),/ 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Medi a
Szarek et al.(23), 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Medi a
Koskinas et al.(24) / 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Medi a

Wang et al.(25)/2022															7	Medi a
Oyama et al.(26)/ 2021															7	Medi a
Lotfollahi et al.(27),															7	Medi a
Zhou et al.(28),2022															9	Alto
Klassen et al.(37)															7	Medi a
Hong et al.(29),/ 2023															6	Medi a
Peersen et al., 2021															8	Medi a
Elsayed et al.(30), /2022															9	Alto
Moroi et al/ 2020															7	Medi a

: **SI**

: **No**

: **No reportado/no aplicable/no se puede determinar**

Resultados

Un total de 19 artículos fueron analizados y cumplían plenamente con los 3 objetivos específicos diseñados. Todos los estudios fueron de cohorte y/o transversales, así como también ensayos clínicos con grupos de muestra amplios, que muchas veces se subdividían según las intenciones de los investigadores. En ellos se podía constatar las diferentes características de ambos fármacos, pertenecientes a los grupos de estatinas. Una de las características son la eficacia de cada una, pero también los efectos adversos que conllevan, al igual que las dosis definidas y el tiempo de tratamiento que se aplicó en los pacientes. Cabe destacar, que ninguno de los estudios intentó directamente hacer una comparación entre ambos de manera exclusiva.

En los artículos revisados no se pudo constatar de manera significativa, preponderancia de un fármaco más eficaz que el otro. Al menos en la comparativa entre la simvastatina y la atorvastatina. Ambos fármacos mostraron altos niveles de eficacia y ser idóneos para la disminución del LDL-C, al ser comparado con otros tipos de tratamiento, en los cuales muchas veces también estuvieron otros tipos de estatinas involucradas. Sin embargo, en la comparativa directa, no se pudo constatar diferencias significativas entre ambos. En lo relativo a efectos adversos, tampoco se puede argumentar sólidamente que un fármaco mostró más efectos adversos que el otro. Siendo la toxicidad muscular, el factor común entre ambos. En cuanto a las dosis y tiempo de tratamiento, cabe destacar que esto guarda relación con el grupo muestral analizado y sus características específicas. Siendo la atorvastatina por lo general administrada en dosis no mayores a los 40mg/l, mientras que la simvastatina por lo general, se administra en cifras mayores a esta cantidad.

Ante lo planteado, las siguientes tablas aluden directamente a cada uno de los objetivos. En ellas a modo de encabezado aparecen los datos del autor, el año, datos principales de la muestra. Se define también la base de datos de donde se tomó la información al igual que los descriptores utilizados. Para finalizar, se muestran los resultados pertinentes al objetivo predefinido.

Tabla no. 1: Identificar la efectividad de atorvastatina y simvastatina para la prevención de enfermedad cerebrovascular.

Autor/año	Tipo de estudio	Datos de la muestra	Bases de datos/Descriptores utilizados	Efectividad para prevención de enfermedad cerebrovascular
Pinto et al.(19), /2021	Ensayo clínico aleatorizado	101 pacientes admitidos con primer infarto y sometidos a estrategia farmacoinvasiva.	PubMed/simvastatin efficiency	El uso de la simvastatina+ezetimiba disminuyó los niveles de LDL-C 127 (113–153) a 58 (43–82). De HDL-C 40 (31–46) a 37 (31–44).
Ezhov et al.(20), /2023	Ensayo clínico aleatorizado	Muestra de 1000 pacientes de los cuales 250 fueron tratados con simvastatina exclusivamente y 750 en terapia combinada con ezetimiba.	Springer Link/simvastatin efficacy + cerebrovascular diseases	Reducción de colesterol total 1,25 ± 1,12 mmol/L (cambio de 20,4 ± 19,0% respecto a la base de referencia). En el grupo en donde se trató solo con simvastatina.
Lee et al.(21), /2023	Ensayo clínico aleatorizado	2196 pacientes tratados con atorvastatina. Edad promedio de 65 años.	PubMed/atorvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	No se hallaron diferencias significativas entre el uso de la atorvastatina y demás tipos de estatinas ni para la presencia de muerte cardíaca (p=0,57), infarto de miocardio (p=0,37), ictus isquémico ni hemorrágico (p=0,55)
Gao et al.(22),/ 2024	Ensayo clínico aleatorizado	6100 pacientes con ictus isquémico agudo o ataque isquémico transitorio. Divididos en dos grupos igual (3050) que fueron tratados con	PubMed/atorvastatin + cerebrovascular diseases	El uso de la atorvastatina arrojó un 22% menor de riesgo de padecer otro ataque isquémico en un período de 90 días.

		estatinas uso inmediato y retardado.		
Szarek et al.(23), 2020	Ensayo clínico aleatorizado	2365 pacientes con tratamiento de atorvastatina.	Elsevier/atorvastatin + cerebrovascular diseases	El uso de la atorvastatina mostró disminución del total de eventos vasculares en al menos 390 casos. Se encontró reducción del 27% en los primeros casos de eventos vasculares. La atorvastatina redujo en un 10% los casos de eventos en el primer año y un 40% el segundo año.
Koskinas et al.(24) ,/ 2019	Ensayo clínico aleatorizado	308 pacientes con media etaria de 60,8 años. un grupo recibió evolocumab 420 mg por vía subcutánea y el otro, un placebo equivalente además de atorvastatina 40 mg a ambos grupos.	Elsevier/atorvastatin + cerebrovascular diseases	El cambio porcentual en el LDL-C desde el inicio hasta las primeras 8 semanas fue del -77,1 ± 15,8% en el grupo con evolocumab (de 3,61 a 0,79 mmol/l). Mientras que, en el otro grupo, se halló -35,4±26,6% (de 3,42 a 2,06 mmol/l). esto es una diferencia media de -40,7% entre ambos grupos de estudio (con IC 95% [IC]: 45,2% a 36,2%; p < 0,001)
Wang et al.(25)/2022	Ensayo clínico aleatorizado	111 pacientes en total, divididos en dos grupos de 55 del grupo de intervención y 56	PubMed/simvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	La eficacia de la simvastatina+ entrenamiento de resistencia para fue del 94.64%.

		pacientes del grupo de control.		Mayor a un 80% por simvastatina solo.
Oyama et al.(26)/2021	Ensayo clínico aleatorizado	17999 pacientes divididos en dos grupos: ezetimibe+simvastatina vs placebo+simvastatina	PubMed/simvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	Las diferencias entre eficacia del uso de la simvastatina en los dos grupos analizados fueron mínimas (p=0,60)
Lotfollahi et al.(27), 2022	Ensayo clínico aleatorizado	Total de 123 pacientes con edad media de 58 años.	PubMed/simvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	La disminución de los niveles de LDL-C fueron mínimos con el uso de la simvastatina, respecto a otras estatinas (p=0,64)
Zhou et al.(28), 2022	Ensayo clínico aleatorizado	Muestra de 5981 participantes, a los cuales se les aplicó tratamiento con 4 tipos de estatinas (4 grupos) durante un período de 4,7 años.	PubMed/simvastatin efficiency + cerebrovascular diseases AND cardiovascular disease	El uso de las atorvastatinas y simvastatinas disminuyó los niveles de LDL-C, lo cual repercutió en menor cantidad de casos de infarto del miocardio, al igual que accidentes cardiovasculares. sin embargo, ninguno de los fármacos mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su eficacia (p=0,08 y p=0,079 respectivamente)
Hong et al.(29), 2023	Ensayo clínico aleatorizado	4400 pacientes divididos en dos grupos según la dosis utilizada de atorvastatina: baja y alta intensidad.	PubMed/atorvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	Los casos de enfermedades cerebrovasculares fueron bastante similares entre los dos grupos (0,8% y 0,13%). La relación entre acontecimientos

				como fallecimientos, ECV, isquemias e infarto de miocardio, no fueron estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos.
Elsayed et al.(30), /2022	Ensayo clínico aleatorizado	50 pacientes divididos en grupos iguales para dos tipos de tratamiento.	PubMed/atorvas statin efficiency + cerebrovascular diseases	Los niveles de LDL-C en ambos grupos no mostró relación estadísticamente significativa
Moroi et al(31)/ 2020	Ensayo clínico aleatorizado	664 pacientes en dos grupos. Con pitavastatina=312 y atorvastatina=310	PubMed Central/ atorvastatin side effects + cerebrovascular diseases	La presencia de algún tipo de ECV no fue estadísticamente significativa en relación al uso de la simvastatina u otro fármaco utilizado p>0,05

Fuente: Jonnathan Fabricio Arévalo Jara

Tabla no. 2: Describir efectos adversos de atorvastatina y simvastatina para la reducción de la morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular

Autor/año	Tipo de estudio	Datos de la muestra	Bases de datos/Descri ptos utilizados	Efectos adversos
Ezhov et al.(20), /2023	Estudio transversal	Muestra de 1000 pacientes de los cuales 250 fueron tratados con simvastatina exclusivamente y 750 en terapia combinada con ezetimiba.	Springer Link/ simvastatin efficacy + cerebrovascular diseases	Se halló presencia de efectos adversos en el 1,6% del total de pacientes. Los pocos casos de efectos adversos fueron presencia de trastornos hepato biliares, necesidad de procedimientos de revascularización, eventos cardíacos (angina inestable) e ictus isquémicos.
Casula et	Estudio transversal	16717 pacientes de ambos sexos, con edad	PubMed Central/ simvastatin	El uso de ambos fármacos (simvastatina y atorvastatina) condujeron a la presencia de

al.(32), /2021		promedio de 60,5 años.	efficacy + cerebrovascular diseases	síntomas musculares asociados a estatinas en al menos un 10,8% del total de pacientes. De ese porcentaje, el 47,2% mostró síntomas de síntomas musculares asociados a estatinas después de 6 meses de tratamiento.
Kim et al.(33), /2021	Ensayo clínico aleatorizado	Muestra conformada por un grupo de 10243 pacientes con uso de algún tipo de estatina y 1719 sin uso de dichos fármacos.	PubMed Central/ atorvastatin side effects + cerebrovascular diseases	No se mostraron diferencias significativas ($p>0,005$) entre el grupo con tratamiento de simvastatina y atorvastatina, respecto al grupo normoglicémico. Ni en lo relativo a muertes cardíacas o de cualquier otro tipo ($p>0,005$).
Lee et al.(21), /2023	Ensayo clínico aleatorizado	2196 pacientes tratados con atorvastatina. Edad promedio de 65 años.	PubMed Central/ atorvastatin side effects + cerebrovascular diseases	Entre los principales efectos adversos asociados al uso de la atorvastatina estuvo en la presencia de Diabetes mellitus de nueva aparición (5,5%), la cirugía de catarata (1,5%) y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (0,4%).
Gao et al.(22), / 2024	Ensayo clínico aleatorizado	6100 pacientes con ictus isquémico agudo o ataque isquémico transitorio. Divididos en dos grupos igual (3050) que fueron tratados con estatinas uso inmediato y retardado.	PubMed/atorvastatine + cerebrovascular diseases	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad • Toxicidad muscular • Mortalidad por todas las causas • Cualquier sangrado • Hemorragia intracraneal • Sangrado leve <p>Ninguno de los efectos adversos fue estadísticamente significativo en la comparativa entre ambos grupos.</p>
Peersen et al.(34), 2021	Ensayo clínico aleatorizado	1100 pacientes. Un grupo con presencia de toxicidad muscular y el otro sin presencia.	PubMed Central/ atorvastatin side effects + cerebrovascular diseases	Se halló presencia de ansiedad, síntomas depresivos, trastornos de personalidad en ambos grupos. Sin ser estadísticamente significativo entre ambos grupos.

Fuente: Jonnathan Fabricio Arévalo Jara

Tabla no.3 Determinar la dosis y duración del tratamiento con atorvastatina y simvastatina para la reducción de morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular

Autor/año	Tipo de estudio	Datos de la muestra	Bases de datos/Descriptor es utilizados	Dosis y duración
Bahlman et al.(35), /2021	Ensayo clínico aleatorizado	1703 pacientes. Edad media de 68 años.	PubMed/simvastatin efficiency	Tratamiento con simvastatina 40mg+10mg ezetimiba diarios por 4,3 años.
Pinto et al.(19), /2021	Ensayo clínico aleatorizado	101 pacientes admitidos con primer infarto y sometidos a estrategia farmacoinvasiva.	PubMed/simvastatin efficiency	Tratamiento con simvastatina 40mg+10mg ezetimiba diarios por 30 días.
Costa et al.(36),/2021	Ensayo clínico aleatorizado	69 pacientes mujeres, con media de edad de 66,13 años.	PubMed/simvastatin efficiency	Simvastatina en dosis diarias de 20 y 40mg durante 10 semanas.
Kim et al.(33), /2021	Ensayo clínico aleatorizado	Muestra conformada por un grupo de 10243 pacientes con uso de algún tipo de estatina y 1719 sin uso de dichos fármacos.	PubMed/simvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	Simvastatina (10–80mg)
Lee et al.(21), /2023	Ensayo clínico aleatorizado	2196 pacientes tratados con atorvastatina. Edad promedio de 65 años.	PubMed/atorvastatin efficiency + cerebrovascular diseases	El uso de la atorvastatina se administró durante 3 semanas con dosis de 17,1 mg.
Gao et al.(22),/2024	Ensayo clínico aleatorizado	6100 pacientes con ictus isquémico agudo o ataque isquémico transitorio. Divididos en dos grupos igual (3050)	PubMed/atorvastatin + cerebrovascular diseases	Pacientes con terapia intensiva inmediata fueron administrados con dosis de 80 mg al día, durante los días 1 a 21. Posteriormente 40 mg al día durante los días 22 a 90.

		que fueron tratados con estatinas uso inmediato y retardado.		El segundo grupo, un placebo de atorvastatina durante 1 a 3 días, seguido de un placebo de atorvastatina y atorvastatina, 40 mg al día, durante 4 a 21 días, y luego 40 mg al día durante 22 a 90 días
Szarek et al.(23), 2020	Ensayo clínico aleatorizado	2365 pacientes con tratamiento de atorvastatina.	Elsevier/atorvastatin + cerebrovascular diseases	La media de uso de la atorvastatina fue de 4,9 años.
Koskinas et al.(24) ,/ 2019	Ensayo clínico aleatorizado	308 pacientes con media etaria de 60,8 años.	Elsevier/atorvastatin + cerebrovascular diseases	Tratamiento con atorvastatina ≥ 40 mg por más de 2 semanas. Simvastatina de 80mg por mismo tiempo.
Klassen et al.(37),/2021	Ensayo clínico aleatorizado	20 pacientes agrupados según dos tipos de tratamientos con estatinas.	Simvastatine AND cardiovascular disease	Simvastatina 40 mg combinado con ezetimibe 10 mg QD durante 30 días

Fuente: Jonnathan Fabricio Arévalo Jara

Discusión

La serie de investigaciones revisadas, conformaron un grupo de estudios bastante homogéneos. Con poblaciones casi siempre adulta mayor, con pocas diferencias porcentuales entre hombres y mujeres y que, por lo general, habían presentado algún tipo de padecimiento cerebrovascular. Además de historiales de hipertensión arterial (HTA), muchas veces presencia de Diabetes Mellitus (DM), diferentes tipos de cardiopatías, entre otras patologías asociadas. Todos los que conformaron las diferentes muestras, fueron administrados con alguna de las dos estatinas, objetos de estudio. Muchas veces el tratamiento también fue combinado y por lo general, administrados por largos períodos.

En esta misma línea, las ventajas del uso de estatinas son inevitables hoy en día y todos los estudios aquí mencionados, lo corroboran. Estas no solo tienen que ver con en la disminución de la LDL-C antes mencionada, sino también con otros aspectos clínicos. Uno de los más insinuados en estos estudios fue la disminución de mortalidad por problemas cardíacos, pero también por varias causas. Por lo general, el uso de las estatinas se asocia con un mínimo de 9% de reducción, en dependencia del estudio que se revise y el tiempo de tratamiento (22,23).

Cabe mencionar que todos los estudios aquí revisados inequívocamente sostienen que la disminución del LDL-C (Low Density Lipoproteins Colesterol) es un hecho irrefutable con el tratamiento de la mayoría de las estatinas (en particular las dos estatinas objeto de estudio). Esto conlleva también una disminución importante en probabilidades de que ocurran cualquier tipo de ECV o patología afín. Pues como bien es conocido, los altos niveles de cualquier tipo de colesterol, están vinculados estrechamente con estos padecimientos (34).

Al igual que las recurrencias, Gao et al(22), por ejemplo, debate que el uso de la atorvastatina reflejó hasta un 22% menor riesgo de padecer un segundo ataque isquémico. Cifras muy similares se pudieron constatar en Szarek et al.(23), en dónde la reducción fue superior al 27% con resultados que dependieron de las dosis administradas. Pero en la mayoría de las investigaciones se puede observar disminuciones importantes casi siempre superiores al 15% (20,24).

En la comparativa entre fármacos, Kim et al.(33), discute que el uso de tanto la atorvastatina como la simvastatina, son trascendentales en minimizar eventos

como muerte cardíaca o por cualquier otra causa. Siendo ambos fármacos importantes y sin reflejar diferencia estadísticamente significativa entre ellas. Algo también corroborable en muchos otros autores (30,31). Al parecer no existen diferencias importantes entre ambos fármacos, cuando de evaluar eficacia se trata. Sin embargo, a pesar de los efectos beneficiosos de la estatina, su amplio uso y sus mencionados niveles de eficacia, varias investigaciones que han informado sobre un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus de nuevo inicio (DM) después del tratamiento a largo plazo con estatinas. Pero quizás el rasgo de mayor connotación es la toxicidad muscular, reflejada muchas veces como debilidad muscular. Y es que esto conlleva, en el caso de adultos mayores a los 65 años (que son la mayoría de las poblaciones objeto de estudio) aumento en frecuencia de caídas y por ende presentación de fracturas (38).

Que, en el caso de las mujeres, las fracturas de caídas suelen ser más comunes a las de los hombres y que viene acompañado muchas veces (y para más agravio) con una serie de padecimientos psicológicos como trastornos de ansiedad y depresivos. Es importante recordar también que el uso de las estatinas está presente en al menos un 60% de la población mayor a los 75 años a nivel mundial (38,39).

En este sentido, tampoco se pudo hallar diferencias importantes en efectos adversos tanto de un fármaco como el otro. Siendo la toxicidad fue sin dudas la más mencionada entre efectos adversos en los artículos analizados. Por toxicidad muscular se entiende también la presencia de mialgias, miositis, debilidad muscular sin elevación de CPK, entre otras (34).

El estudio de Ezhov et al.(20), quién es uno de los que menos encuentra efectos adversos en su muestra (1,6%) no lo pasa por alto, junto con trastornos hepatobiliares, necesidad de procedimientos de revascularización, eventos cardíacos (angina inestable) e ictus isquémicos. Tampoco la investigación de Casula et al.(32), en dónde un 10,8% reflejó debilidad muscular. Cifras que aumentaron connotadamente, tras la persistencia en el tratamiento después de 6 meses (casi el 40%).

El análisis de Lee et al.(21), por su parte, hace referencia a la aparición de diabetes mellitus y cirugía de cataratas como efectos adversos principales. Siendo quizás al

único autor que apenas menciona la toxicidad muscular. Pues en la inmensa mayoría de la literatura es el denominador común por excelencia.

Como se ha podido constatar en la literatura, las estatinas son la piedra angular de las terapias para reducir el LDL-C, a la vez que desempeñan un papel clave en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, debido a algunos de sus efectos adversos, la avanzada edad de los pacientes (entre otros aspectos) cerca del 10% del total de pacientes que inician tratamiento con algún tipo de estatinas, lo abandona. Esta mención a las estatinas, también incluye como es lógico las estatinas objetivos de esta investigación (23).

Para minimizar algunos de los efectos adversos, ciertos autores aluden al uso de terapias combinadas, como el caso de la ezetimiba. La cual es un inhibidor selectivo del transportador de Niemann-Pick C 1 como 1 (NPC1L1) en los enterocitos. Su función es reducir la absorción intestinal del colesterol. Algunas evaluaciones con al menos períodos de entre 4-6 semanas, afirman que la ezetimiba en monoterapia causa una reducción del LDL-C en un 15-22%, especialmente con la ayuda de la combinación con algún tipo de estatina, preferiblemente una de las dos en este estudio mencionadas (19,35).

Para finalizar, en esta revisión bibliográfica tipo sistemática, se pudo observar tratamientos que abarcaron varias semanas, pero igualmente algunos que sobrepasaron los 4 años, lo cual condiciona tanto la eficacia del fármaco, como sus efectos adversos. Las dosis por lo general siempre estuvieron rondando hasta 40mg para la simvastatina, pero esto dependía de manera poderosa por el tiempo de duración del tratamiento. Pero en el caso de la atorvastatina, las dosis siempre fueron superiores a los 40mg diarias, también condicionadas por el período de tiempo de tratamiento (19,35,36).

Limitaciones del estudio

No se encontraron limitaciones importantes en esta investigación

Conclusiones

- Ninguno de los estudios revisados mostró cifras de mayor eficacia de un fármaco respecto a otro. En todas las investigaciones, la disminución de niveles de LDL por uso de tanto la simvastatina, como la atorvastatina, era un hecho corroborado, independiente del tratamiento que se haya utilizado o grupo etario poblacional.
- Los efectos adversos en ambos fármacos fueron variados. Sin embargo, la debilidad muscular fue una constante en la mayoría de los estudios en los cuales se aludió a debilidad muscular.
- El tiempo de realización de ambos fármacos puede variar según las investigaciones, sin definir una constante en las investigaciones revisadas. Sin embargo, en cuanto a la dosis, la mayoría de los estudios hacen referencia a cifras menores o hasta 40mg para la simvastatina, mientras que las dosis recetadas para la atorvastatina suelen tener como umbral precisamente los 40mg en adelante.

Referencias Bibliográficas

1. Jha RM, Sheth KN. Neurocritical Care Updates in Cerebrovascular Disease. *Stroke* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 6 de junio de 2024];53(9):2954-7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.122.038881>
2. Kent DM, Leung LY, Zhou Y, Luetmer PH, Kallmes DF, Nelson J, et al. Association of Silent Cerebrovascular Disease Identified Using Natural Language Processing and Future Ischemic Stroke. *Neurology* [Internet]. 28 de septiembre de 2021 [citado 6 de junio de 2024];97(13). Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000012602>
3. Jaam M, Al-Naimi HN, Haddad MM, Abushanab D, Al-Badriyeh D. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. *Systematic Review and Meta-Analysis. J Comp Eff Res* [Internet]. marzo de 2023 [citado 7 de septiembre de 2024];12(3):e220163. Disponible en: <https://becarispublishing.com/doi/10.57264/cer-2022-0163>
4. Zheng B, Luo Y, Li Y, Gu G, Jiang J, Chen C, et al. Prevalence and risk factors of stroke in high-altitude areas: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. septiembre de 2023 [citado 6 de junio de 2024];13(9):e071433. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2022-071433>
5. Pérez Hernández A, Rodríguez Pérez M del C, Marcelino Rodríguez I, Cuevas Fernández FJ, Domínguez Coello S, Almeida González D, et al. Incidence and mortality of cerebrovascular disease in Spain: 1,600,000 hospital admissions between 2001 and 2015. *Int J Stroke* [Internet]. octubre de 2022 [citado 19 de junio de 2024];17(9):964-71. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17474930221086417>
6. Langanay L, Gonzalez Sanchez R, Hamroun A, Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J, et al. Ischemic stroke subtypes: risk factors, treatments, and 1-month prognosis – The Lille, France Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. agosto de 2024 [citado 19 de junio de 2024];33(8):107761. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305724002064>
7. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Manterola JM, Matas L, Domínguez J, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2023;18(12):852-8.
8. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 21 de febrero de 2023 [citado

19 de junio de 2024];147(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001123>

9. Tan KS, Pandian JD, Liu L, Toyoda K, Leung TWH, Uchiyama S, et al. Stroke in Asia. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 26 de abril de 2024 [citado 25 de junio de 2024];1-1. Disponible en: <https://karger.com/doi/10.1159/000538928>
10. McBenedict B, Hauwanga WN, Elamin A, Eshete FD, El Hussein N, El Ghazzawi AA, et al. Cerebrovascular Disease Mortality Trends in Brazil: An In-Depth Joinpoint Analysis. *Cureus* [Internet]. 24 de septiembre de 2023 [citado 6 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/190074-cerebrovascular-disease-mortality-trends-in-brazil-an-in-depth-joinpoint-analysis>
11. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 11 de octubre de 2021 [citado 6 de junio de 2024];38(3):399-405. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/7804>
12. Quezada-Pinedo HG, Ahanchi NS, Cajachagua-Torres KN, Obeso-Manrique JA, Huicho L, Gräni C, et al. A comprehensive analysis of cardiovascular mortality trends in Peru from 2017 to 2022: Insights from 183,386 deaths of the national death registry. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract* [Internet]. noviembre de 2023 [citado 6 de junio de 2024];35:100335. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666602223000885>
13. Berna Asqui KP, Encalada Grijalva PE. Prevalencia de enfermedades cerebrovasculares en adultos hospitalizados en el IESS de Babahoyo, Ecuador. 2019. *Rev Colomb Med Física Rehabil* [Internet]. 3 de marzo de 2022 [citado 6 de junio de 2024];31(2). Disponible en: <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/289>
14. Calero Moscoso CS. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Cerebro Vascular Aguda Isquémica (Código Ictus). 2023; Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/929/741>
15. Moreno D, Santamaría D, Ludeña C. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2016;25(1). Disponible en: <https://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2017/05/Enfermedad-cerebrovascular-ecuador-analisis-mortalidad.pdf>
16. Borja Santillán MA, Toasa Carrillo AS, Rodríguez Panchana AE, Prieto Ulloa MG. Accidente cerebrovascular y complicaciones en adultos mayores hospital León Becerra, Milagro - Ecuador. *RECIMUNDO* [Internet]. 10 de diciembre de

- 2021 [citado 19 de junio de 2024];5(1):4-16. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1361>
17. Motolese F, Capone F, Magliozzi A, Vico C, Iaccarino G, Falato E, et al. A smart devices based secondary prevention program for cerebrovascular disease patients. *Front Neurol* [Internet]. 2 de junio de 2023 [citado 6 de junio de 2024];14:1176744. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1176744/full>
 18. National Heart, Lung and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
 19. Pinto LCS, Mello APQ, Izar MCO, Damasceno NRT, Neto AMF, França CN, et al. Main differences between two highly effective lipid-lowering therapies in subclasses of lipoproteins in patients with acute myocardial infarction. *Lipids Health Dis* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 7 de septiembre de 2024];20(1):124. Disponible en: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-021-01559-w>
 20. Ezhov MV, Sergienko IV, Kryzhanovskiy SM, Manko KS, Timoshina EV. Comparative Efficacy and Safety of Statin Monotherapy and Statin plus Ezetimibe Combination in a Real-World Setting. *Diseases* [Internet]. 13 de noviembre de 2023 [citado 8 de septiembre de 2024];11(4):168. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-9721/11/4/168>
 21. Lee YJ, Hong SJ, Kang WC, Hong BK, Lee JY, Lee JB, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. *BMJ* [Internet]. 18 de octubre de 2023 [citado 7 de junio de 2024];e075837. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2023-075837>
 22. Gao Y, Jiang L, Pan Y, Chen W, Jing J, Wang C, et al. Immediate- or Delayed-Intensive Statin in Acute Cerebral Ischemia: The INSPIRES Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 28 de mayo de 2024 [citado 7 de junio de 2024]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2819378>
 23. Szarek M, Amarenco P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB, et al. Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events Across Vascular Territories. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. mayo de 2020 [citado 9 de septiembre de 2024];75(17):2110-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720345484>
 24. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With

- Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. noviembre de 2019 [citado 9 de septiembre de 2024];74(20):2452-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719362746>
25. Wang X, Yan K, Wen C, Wang J. Simvastatin Combined with Resistance Training Improves Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure by Modulating Mitochondrial Membrane Potential and the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Pathways. Yu H, editor. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 12 de marzo de 2022 [citado 19 de septiembre de 2024];2022:1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cdtp/2022/8430733/>
26. Oyama K, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Tershakovec AM, Sabatine MS, et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Clinical Outcomes of Combining Ezetimibe With Statin Therapy in IMPROVE-IT. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. octubre de 2021 [citado 19 de septiembre de 2024];78(15):1499-507. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721059040>
27. Lotfollahi Z, Mello APQ, Fonseca FAH, Machado LO, Mathias AF, Izar MC, et al. Changes in lipoproteins associated with lipid-lowering and antiplatelet strategies in patients with acute myocardial infarction. De Rosa S, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 30 de agosto de 2022 [citado 19 de septiembre de 2024];17(8):e0273292. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0273292>
28. Zhou Z, Curtis AJ, Ernst ME, Ryan J, Zoungas S, Wolfe R, et al. Comparison of statins for primary prevention of cardiovascular disease and persistent physical disability in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. marzo de 2022 [citado 19 de septiembre de 2024];78(3):467-76. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00228-021-03239-1>
29. Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 4 de abril de 2023 [citado 19 de septiembre de 2024];329(13):1078. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2802214>
30. Elsayed MM, Ayman EM. Atorvastatin can delay arterial stiffness progression in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 18 de mayo de 2022 [citado 19 de septiembre de 2024];54(11):2969-76. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11255-022-03231-3>
31. Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, et al. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol* [Internet].

- abril de 2020 [citado 19 de septiembre de 2024];305:139-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527319340458>
32. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, Olmastroni E, Arca M, Aversa M, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med* [Internet]. julio de 2021 [citado 8 de septiembre de 2024];290(1):116-28. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13219>
 33. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Hong SJ, Kim S, et al. Effect of statin treatment in patients with acute myocardial infarction with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A retrospective observational registry study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 de febrero de 2021 [citado 8 de septiembre de 2024];100(6):e24733. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000024733>
 34. Peersen K, Munkhaugen J, Sverre E, Kristiansen O, Fagerland M, Vethe NT, et al. Clinical and psychological factors in coronary heart disease patients with statin associated muscle side-effects. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 19 de septiembre de 2024];21(1):596. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02422-7>
 35. Bahlmann E, Einarsen E, Cramariuc D, Midtbø H, Mancusi C, Rossebø A, et al. Low myocardial energetic efficiency is associated with increased mortality in aortic stenosis. *Open Heart* [Internet]. agosto de 2021 [citado 7 de septiembre de 2024];8(2):e001720. Disponible en: <https://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2021-001720>
 36. Costa RR, Vieira AF, Coconcelli L, Fagundes A de O, Buttelli ACK, Pereira LF, et al. Uso de Estatinas Melhora a Proteção Cardiometabólica Promovida pelo Treinamento Físico em Ambiente Aquático: Um Ensaio Clínico Randomizado. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 9 de agosto de 2021 [citado 8 de septiembre de 2024];117(2):270-8. Disponible en: <https://abccardiol.org/article/uso-de-estatinas-melhora-a-protecao-cardiometabolica-promovida-pelo-treinamento-fisico-em-ambiente-aquatico-um-ensaio-clinico-randomizado/>
 37. Klassen A, Faccio AT, Picossi CRC, Derogis PBMC, dos Santos Ferreira CE, Lopes AS, et al. Evaluation of two highly effective lipid-lowering therapies in subjects with acute myocardial infarction. *Sci Rep* [Internet]. 5 de agosto de 2021 [citado 19 de septiembre de 2024];11(1):15973. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-95455-z>
 38. Ma MM, Xu YY, Sun LH, Cui WJ, Fan M, Zhang S, et al. Statin-Associated Liver Dysfunction and Muscle Injury: epidemiology, Mechanisms, and Management

Strategies. Int J Gen Med [Internet]. mayo de 2024 [citado 9 de septiembre de 2024];Volume 17:2055-63. Disponible en: <https://www.dovepress.com/statin-associated-liver-dysfunction-and-muscle-injury-epidemiology-mec-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>

39. Jeeyavudeen MS, Western General Hospital, Edinburgh Centre for Endocrinology & Diabetes, Edinburgh, UK, Pappachan JM, Lancashire Teaching Hospitals NHS Trust, Lancashire, UK, Manchester Metropolitan University, Manchester, UK, Arunagirinathan G, et al. Statin-related Muscle Toxicity: An Evidence-based Review. Eur Endocrinol [Internet]. 2022 [citado 9 de septiembre de 2024];18(2):89. Disponible en: <https://www.touchendocrinology.com/cardiovascular-risk/journal-articles/statin-related-muscle-toxicity-an-evidence-based-review/>

Anexos

Herramienta de evaluación de la calidad para caso de ensayos clínicos aleatorizados

1. ¿El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un RCT?
2. ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)?
3. ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)?
4. ¿Los participantes y proveedores del estudio estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento?
5. ¿Las personas que evaluaron los resultados desconocían las asignaciones grupales de los participantes?
6. ¿Los grupos eran similares al inicio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?
7. ¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento?
8. ¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final del estudio fue de 15 puntos porcentuales o inferior?
9. ¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?
10. ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?
11. ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio?
12. ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder?

13. ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de manera predeterminada (es decir, se identificaron antes de que se realizaran los análisis)?

14. ¿Todos los participantes asignados aleatoriamente fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis por intención de tratar?

Jonnathan Fabricio Arévalo Jara portador de la cédula de ciudadanía N° **0106267784**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Eficacia de atorvastatina versus simvastatina en el riesgo de morbimortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Revisión sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **2 de octubre de 2024**



F:

Jonnathan Fabricio Arévalo Jara

C.I. 0106267784