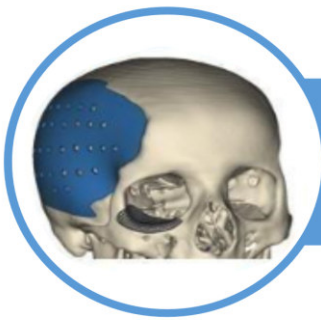




Estatinas y riesgo cardiovascular ¿aliado o enemigo?: Una revisión literaria

Angel Israel Garcia Prado ¹, Patricia Alexandra Jaén Valencia ², Joel Ysai Llanos Maridueña ³, Ángel Heinz Sánchez Torres ⁴, Vannia Beatriz Paredes Tomalá ⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p1023-1039>

Artigo recebido em 12 de Julho e publicado em 22 de Agosto de 2025

REVISIÓN LITERARIA

RESUMEN

Históricamente las estatinas han sido un punto clave en la reducción del colesterol sanguíneo, es mas que conocido su mecanismo de acción, pero al hablar de su vinculo con la enfermedad cardiovascular es donde está el verdadero interés de este medicamento, debido a que en los últimos años se ha disparado la mortalidad en relación con esta afección y se han planteado diferentes estrategias en cuanto a la prevención de las mismas tanto de manera primaria como secundaria. Pero existe la preocupación relacionada a los efectos adversos ocasionados por este fármaco donde la literatura reporta casos de síntomas leves hasta situaciones mortales. Entonces la gran pregunta es si en realidad las supuestas indicaciones preventivas con este medicamento superan el riesgo de sus perjuicios y si es verdaderamente útil su prescripción en relación a la salud cardiovascular en personas que lo requieran. En el presente trabajo se realizó una revisión literaria con diversos motores de búsqueda como PubMed, ScieDirect, SciELO y Dialnet donde se emplearon descriptores claves como “Estatinas”, “Riesgo cardiovascular” y”, “Colesterol sanguíneo”. Los criterios de inclusión empleados fueron artículos publicados que no tengan más de 10 años de antigüedad; que estén disponibles en inglés, español o portugués; que engloben el tema de estatinas y riesgo cardiovascular. Tras varios años del uso de las estatinas se puede saber con evidencia contundente que el beneficio cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria es real y en general se consideran seguras y bien toleradas a pesar de los efectos adversos reportados que no superan los beneficios, aunque hay ciertas poblaciones donde su indicación aun no esta muy clara

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, Estatinas, Colesterol

Statins and cardiovascular risk: ally or foe?: A literature review

ABSTRACT

Historically, statins have been a key factor in reducing blood cholesterol. Their mechanism of action is well known, but the real interest in this drug lies in its link to cardiovascular disease. This is because mortality rates related to this condition have skyrocketed in recent years, and various strategies have been proposed for its prevention, both primary and secondary. However, there is concern about the adverse effects caused by this drug, with the literature reporting cases ranging from mild symptoms to fatal situations. So the big question is whether the supposed preventive benefits of this medication actually outweigh the risk of its harm and whether its prescription is truly useful for cardiovascular health in people who require it. In this study, a literature review was conducted using various search engines such as PubMed, ScieDirect, SciELO, and Dialnet, using key keywords such as "Statins," "Cardiovascular Risk," and "Blood Cholesterol." The inclusion criteria were articles published no more than 10 years ago; available in English, Spanish, or Portuguese; and covering the topic of statins and cardiovascular risk. After several years of statin use, there is compelling evidence that the cardiovascular benefits in both primary and secondary prevention are real. They are generally considered safe and well-tolerated, despite reported adverse effects that do not outweigh the benefits. However, there are certain populations where their indication is still unclear.

Keywords: Cardiovascular risk, Statins, Cholesterol

Institución afiliada: Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0004-6272-946X>¹, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0004-0483-4798>², Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0003-0985-351x>³, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0009-4484-9296>⁴, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0001-2478-276X>⁵

Autor correspondiente: Angel Israel García Prado aigp1505@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUCCIÓN

Se está poniendo en debate a uno de los medicamentos mejor estudiados, donde su mecanismo de acción se ha esclarecido hasta la saciedad en la comunidad científica al exponer que estos medicamentos realizan una acción inhibitoria en la enzima HGMH que es clave en la síntesis del colesterol por lo tanto lleva a la baja del colesterol sanguíneo con la modificación en la concentración en menor medida de otras lipoproteínas. (1)

Además de un cambio en concentración en el perfil lipídico las estatinas tienen una propiedad adicional que puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica tanto en prevención primaria como en secundaria y es la virtud de ir más allá de su principal función hipolipemiente mediante la inmunomodulación y acción antiinflamatorio vascular. (2)

Varias sociedades europeas y americanas como la European Atherosclerosis Society (EAS), European Society of Cardiology (ESC) y la ACC/ AHA en sus modificaciones más recientes han establecido niveles de colesterol LDL con respecto al riesgo cardiovascular que cada vez son menores y en punto común han valorado las estatinas como estándar tanto en prevención primaria como secundaria. (3)

Sin embargo, hay efectos adversos causados por las mismas que pueden ir desde un dolor muscular leve llegando a una letal rabdomiólisis, diabetes e ictus hemorrágicos y son estos que ocasionan debate al preguntarse si el beneficio de usarlos supera los posibles riesgos.

METODOLOGIA

En esta revisión literaria los motores de búsqueda destinados fueron PubMed, ScienDirect, SciELO y Dialnet donde se emplearon palabras claves como “Estatinas”, “Riesgo cardiovascular”, “colesterol sanguíneo” con una revisión programada entre los meses de julio y agosto del 2025.

Los criterios de inclusión que se emplearon: Artículos publicados que no tengan más de 10 años de antigüedad; que estén disponibles en inglés, español o portugués; que incluyan la comprensión de la relación del colesterol sanguíneo, las estatinas y el desenlace cardíaco

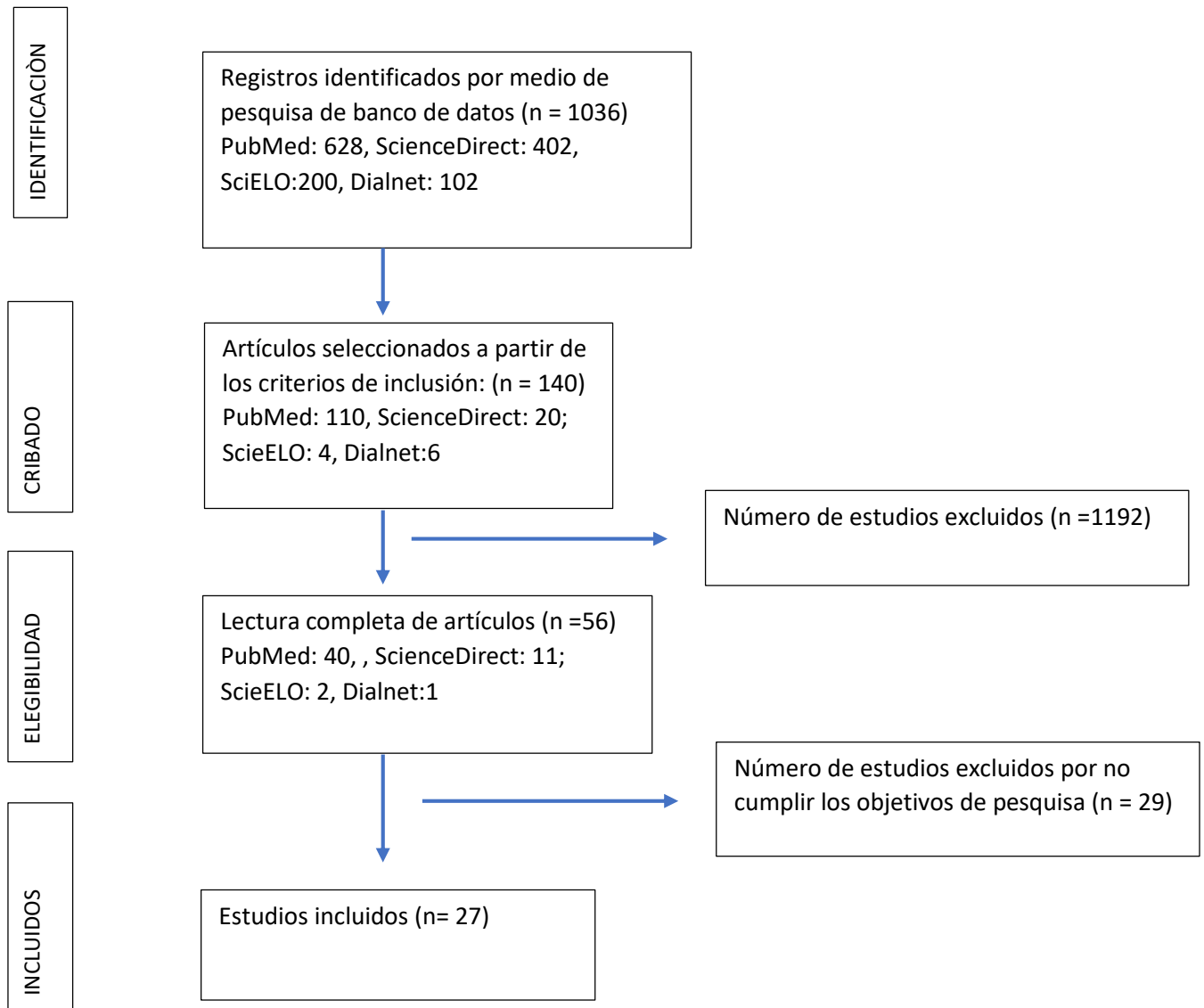
Los criterios de exclusión: Fueron aquellos que artículos que no se centraban directamente en el tema y tenían más de 10 de antigüedad.

RESULTADOS

Fueron analizados 27 artículos científicos con un reparto de superior a inferior porcentaje correspondiendo en 85 % de la base de datos de PubMed, y con el resto obtenidos entre ScienceDirect, SciELO y Dialnet.

Inicialmente se analizaron 628 artículos de PubMed, 402 de ScienceDirect, 200 de SciELO y 102 de Dialnet que, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se determinó que 831 fueran excluidos por no centrarse en el tema objetivo, 450 fueran excluidos por no cumplir con el rango de antigüedad establecido y 24 por no tener el texto gratuitamente disponible. Por lo que a la final de la pesquisa se incluyeron 27 artículos en el trabajo de investigación

Figura 1: flujograma para selección de artículos científicos



Fuente: Elaborado por el autor

DISCUSIÓN

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Cuando nos referimos a esta afección prácticamente nos enfocamos en su manifestación a nivel de las arterias coronarias provocando la aterosclerosis. La OMS coloca esta condición como la primera causa de fallecimiento en todo el mundo, incluso arroja cifras de 17,9 millones de vidas perdidas cada año. (4)

Hay diferentes calculadoras de riesgo que evalúan la probabilidad de desarrollar esta entidad en un periodo más o menos comprendido en 10 años, cada uno de ellos tienen ventajas y desventajas donde se analiza diferentes factores de riesgo que pueden llevar al desarrollo de la misma que puede verse influenciada por la región geográfica donde se encuentre el paciente , incluso la Organización Mundial de La Salud en el año 2019 decidió por esta misma razón publicar su propia tabla codificada que engloba 21 regiones. (5)

Existen factores de riesgo modificables y no modificables los mismos que puntúan los distintos sistemas de clasificación de ECV, y es ahí donde entran las medidas terapéuticas para las condiciones tratables que nos ayudaran a prevenir un futuro evento, entre los tantos que hay , se postula el tabaquismo, aumento en la cifra de Lipoproteína de baja densidad, intolerancia a la glucosa y presión arterial elevada; el impacto que estos provocan pueden ascender a más del 50 % de los eventos provocados por la enfermedad cardiovascular (6), y ejemplos hay varios donde en estudios de cohortes de manera global se analizaron a participantes de más de 21 países y se atribuyó que prácticamente el 70 por ciento de las personas que desarrollaron un ECV fueron gracias a los factores de riesgo modificables. (7)

PREVENCIÓN PRIMARIA:

La idea es evitar adquirir la enfermedad en pacientes con factores de riesgo para la misma, por lo tanto, lo primero a realizar es el calculo del riesgo para padecer dicho padecimiento a través de los diferentes métodos que existen dependiendo de la zona geográfica que normalmente se hace a partir de los 20 años de edad, teniendo en cuenta que cada calculadora tiene un umbral diferente para la indicación de estatinas. (8)

Según las últimas guías de dislipidemia, se recomienda la intervención farmacológica según el porcentaje de riesgo cardiovascular y la concentración de LDL-C, además de apartados en pacientes con diabetes mellitus.

Para las indicaciones de iniciar farmacología de manera simplificada se puede tomar en cuenta a las guías ACC/AHA del 2018 donde se prescriben estatinas a pacientes con LDL-C mayor a 190 mg /dl independientemente de los otros factores de riesgo; Diabetes mellitus con edad de 40 a 75 años con o sin potenciadores de riesgo y de ahí depende la intensidad de la estatina a utilizar; riesgo cardiovascular superior al 7,5 % e hipercolesterolemia familiar. (9)

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Se basa en reducir la probabilidad de aparición de un nuevo evento tras un ECVA; según las diferentes sociedades todo paciente que ya ha tenido un suceso de estos debe comenzar a tomar medicación hipolipemiente comenzando con estatinas de alta potencia y pudiendo añadir otros tipos de medicamentos en función de la concentración de LDL-C que debe tener un objetivo de 55 mg / dl tras primera terapia como la ezetimibe y el anti-PCK9 que son anticuerpos monoclonales. (10)

PAPEL DEL COLESTEROL SANGUINEO

Este tipo específico de lípido es transportado por un vehículo desde el hígado hacia la circulación que son las lipoproteínas que van en diferentes formas dependiendo de su contenido de colesterol, Triglicéridos y apoproteínas principalmente la ApoB, entre las distintas formas se incluye VLDL, IDL y LDL siendo todas aterogénicas. El papel protagonista se lo lleva la molécula LDL debido a la razón de que solo una parte es captada por el hígado, pero el restante se oxida y es captado por el sistema mononuclear fagocítico lo cual contribuye a la formación de la placa de ateroma. (11)

Para poder establecer una relación causa efecto entre un agente y un efecto observado se deben cumplir los 9 criterios de causalidad propuesto por el estadístico Austin Bradford Hill en 1965 y es así en conjunto la Sociedad Europea de Aterosclerosis a través de varios metaanálisis a partir de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos prospectivos y de herencia mendeliana lograron establecerlos todos ellos. (12)

Entre los principales, se da especial importancia al único imprescindible para establecer la causalidad que es la secuencia temporal, refiriendo que las cifras elevadas de colesterol sanguíneo preceden a la enfermedad cardiovascular y esto se logra gracias a los estudios genéticos y a los estudios de aleatorización mendeliana donde el que interviene es la naturaleza que este caso corresponde a la genética del individuo observándolo para dilucidar que efectos tienen sobre los diferentes marcadores de salud . Al ser randomizados no debe haber diferencias significativas entre los otros factores del estilo de vida. (13), (14)

Para poder ver el impacto que tiene el colesterol se toma como referencia una publicación de la serie de promoción de la salud del JACC, donde los autores para dar estimaciones realistas se basan en la premisa de la exposición al LDL a largo plazo y lo exponen en una gráfica donde se evidencia que con un LDL de 125 mg a lo largo de la vida el riesgo de infarto a los 40 años es del 1 %, sin embargo, el detalle es que a partir de ahí el riesgo va a aumentar de manera exponencial, de manera esta amenaza se multiplica por 2 por cada 10 años de exposición. (15)

ESTATINAS

Reducir las cifras de colesterol LDL se ha planteado como un objetivo fundamental a la hora de reducir el riesgo cardiovascular, porque se ha comprobado que es un factor independiente de la enfermedad aterosclerótica y para esto se ha estudiado una serie de hipolipemiantes de los cuales al parecer las estatinas son un punto común entre las diferentes organizaciones. (16)

Estas mismas se clasifican dependiendo de su capacidad de reducción de las cifras de este marcador, la AHA pone 3 categorías donde la de alta intensidad son las que reducen típicamente en un 50 % las concentraciones de LDL-C, moderada intensidad con 40 % de reducción y las de baja intensidad con un promedio de 30 %. (9)

EFICACIA

Inicialmente su beneficio se limitaba a la reducción de la fracción LDL del colesterol sanguíneo, pero a medida que las investigaciones avanzaron se descubrió que gracias a la inhibición de la vía de biosíntesis de colesterol no se producían mediadores que contribuían a la inhibición del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y por lo tanto esta

molécula puede seguir aportando sus beneficios cardiovasculares modulando el tono vascular actuando en la membrana fosfolipídica que es el mecanismo por el cual se le atribuye esta propiedad pleiotrópica a las estatinas . (1)

La complejidad de la acción de las mismas es bastante amplia que además de mejorar la función endotelial, poseen efectos antioxidantes, reducen los niveles de ferritina sérica, el stress oxidativo, tienen efectos sobre la activación de los macrófagos, entre otras. (17)

En metaanálisis en red donde se recogieron datos de 42 ensayos clínicos controlados se pudo ver que a mayor intensidad de la estatina mayor era la reducción de la concentración de LDL-C, además que se encontraron reducciones significativas con atorvastatina en desenlaces cardiovasculares en comparación con el placebo. (18)

En análisis costo efectividad donde se pretendía ampliar la elegibilidad en el inicio de terapia con estatinas mediante la sustitución del riesgo cardiovascular a 10 años por un método que se basa en la reducción absoluta de riesgo por lo que se reducía el umbral para dar estatinas en la población se concluyó que esta decisión evitaría aproximadamente 27700 eventos primarios de enfermedad cardiovascular y esto reduciría además los costos de visitas medicas debidas a ECV. (19)

EFFECTOS ADVERSOS

Normalmente las estatinas son bien toleradas, pero como todo fármaco se reportan reacciones más allá de su función principal. Se puede dividir las en dos grupos dependiendo de su capacidad de atravesar las membranas en lipofílicas e hidrofílicas. Esta propiedad de lipofilicidad es de importancia por su relación con la hepatoselectividad ya que tienen la predisposición de pasar de manera mucho mas sencilla las membranas de los tejidos fuera del hígado y así poder sufrir una transformación e intervención por el citocromo P450 y ser susceptibles a interacciones. (1)

En un metaanálisis donde se incluyeron 62 ensayos, con 120456 participantes con seguimiento de 3,9 años se reportaron que los síntomas mas frecuentes reportados son los musculares, disfunción hepática, insuficiencia renal y afecciones oculares. (20)

Incluso en reportes de la Asociación Nacional de Lípidos se define una situación que es la intolerancia a las estatinas donde el paciente no puede soportar menos de 2 estatinas en la dosis inicial más baja sin que le lleve a diferentes efectos adversos que son reversibles al suspender el tratamiento. (21)

En cuanto a los llamados síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS) pueden incluir simples dolores musculares hasta rabdomiólisis y aparecen más que nada cuando se prescriben altas dosis de estos hipolipemiantes, y cuya base fisiopatológica no está totalmente clara, pero se cree que es por disfunción mitocondrial. Muchos de estos síntomas que se reportan son vistos en estudios observacionales, pero en ensayos clínicos aleatorizados, donde se puede comparar las estatinas con un placebo pasa lo contrario, como lo explica un metaanálisis en la revista The Lancet donde tomaron 19 ensayos doble ciego y reportaron que 27,1 % de los participantes reportaban los síntomas, pero que el 26,6 % de los que recibieron placebo también lo hicieron. (22)

El efecto nocebo que es la aparición de síntomas negativos solo por el hecho de saber que el medicamento puede causarlos es una de las explicaciones de por que se reportan varios casos de afecciones con el consumo del fármaco que se pone en evidencia en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en donde se incluyó a 60 pacientes que reportaron historia de intolerancia a estatinas con síntomas musculares que duró 12 meses y se observó que prácticamente en ambos grupos la proporción de síntomas eran iguales. (23)

También se han visto relación entre el consumo de este fármaco con el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, aunque su mecanismo aun no está del todo comprobado, se cree que se debe por la predisposición del medicamento al aumento de peso y otros con menor evidencia como el desarrollo de resistencia a la insulina, efectos sobre la célula beta pancreática entre otros, pero sin estudios aun robustos del tema. Información acerca del tema es abundante y muchas veces contradictoria, pero en un análisis de los estudios TNT e IDEAL que son ensayos clínicos que se realizaron con atorvastatina y se concluyó que las estatinas de mayor intensidad en comparación con de la intensidad moderada producían más diabetes, pero solo en pacientes con prediabetes, ya que este representaba un fuerte predictor, además que el riesgo supera con creces el beneficio cardiovascular de la misma. (24)

La premisa acerca de la relación de esta terapia con el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) ha desatado diversos debates en la comunidad científica mas que nada por que en 2009 se publico el estudio SPARCL que revelo que las estatinas podrían aumentar el riesgo de hemorragia cerebral espontanea, aunque hay diversas publicaciones que no encuentran dicha asociación. Entonces recientemente se ha publicado un metaanálisis que incluyeron tanto cohortes observacionales como ensayos controlados aleatorizados con un total de 30 revisiones que se comparaba población que tomaba el medicamento con un placebo en pacientes con HIC y se evidencio una reducción significativa de la mortalidad en el grupo con la intervención después de la hospitalización y los siguientes 30 a 90 días. (25)

POBLACIÓN MAYOR A 75 AÑOS

Resulta controvertido el prescribir estatinas en prevención primaria en este tipo de población ya sea porque actualmente no se ha encontrado beneficio cardiovascular y se ha asociado a un posible aumento de los efectos adversos por diversos motivos como disminución en la tasa de filtración glomerular, disfunción en el metabolismo hepático e interacciones con otros medicamentos.

Parte de esta incertidumbre es la falta de participación de este tipo de pacientes en los ensayos clínicos, además que últimamente se están realizando métodos de desprescripción de estos fármacos en esta población. En un estudio de revisión sistemática de la literatura acerca de esta problemática en pacientes mayores de 80 años con 29 ensayos seleccionados encontraron que hubo mayor porcentaje de reporte de efectos adversos y no encontraron niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad asociada a una mayor frecuencia de desenlaces cardiovasculares en este grupo, por lo que concluyen que en ausencia de pruebas contundentes no es seguro dar este fármaco a este grupo y depende mas que nada de analizar caso por caso. (26)

Pero en el momento el único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que esta en proceso es el STAREE de procedencia australiana, que está comparando el uso de estatinas con su respectivo placebo en población anciana. (27)

CONCLUSIÒN

Tras varios años del uso de las estatinas se puede saber con evidencia contundente que el beneficio cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria es real y en general se consideran seguras y bien toleradas a pesar de los efectos adversos reportados que no superan los beneficios. La población mayor a 75 años sigue siendo una incógnita y a la espera de mas estudios con mejor diseño como el STAREE se debe seguir buscando el riesgo beneficio.

REFERENCIAS

1. Christopher Murphy ED,CGCAG. PUBMED. [Online].; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228116/>.
2. Sanaz Keshavarz Shahbaz MSKK,PEPAS. ScienceDirect. [Online].; 2019. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819311776?via%3Dihub>.
3. François Mach CBALC. PUBMED. [Online].; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/>.
4. Gregory A Roth GAM,COJGA,EA. PUBMED. [Online].; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/>.
5. Group TWCRCW. PUBMED. [Online].; 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488387/>.
6. Global Cardiovascular Risk Consortium CMFMO. PUBMED. [Online].; 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37632466/>.
7. Salim Yusuf PJSRSI. PUBMED. [Online].; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492503/>.
8. Diaztagle- Fernández JJ,RBCA,LASI,MALO,MMAL,PDJA,YCJA,&LMLM. Evaluación de diferentes guías de práctica clínica para el manejo de dislipidemias en pacientes de prevención primaria en consulta externa. Acta Médica Colombiana. 2024; 9(3): p. 7.
9. Scott M Grundy NJSALBCB. PUBMED. [Online].; 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586774/>.
- 10 Valentina Sierra EAMVSECRGJSDBO. Scielo. [Online].; 2023. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-87482022000600240&script=sci_arttext.
- 11 Mie Balling SA,AV. PUBMED. [Online].; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272366/>.
- 12 Brian A Ference HNG,IG. PUBMED. [Online].; 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444290/>.
- 13 Carlos Guijarro JCS. PubMed. [Online].; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966809/>.
- 14 Cristóbal Kintu ea. PubMed. [Online].; 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001235/>.
- 15 Brian A Ference IGLT. PUBMED. [Online].; 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165986/>.

- 16 Dhrubajyoti Bandyopadhyay AQ,SG. PUBMED. [Online].; 2018. Available from:
. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850255/>.
- 17 Máximo Martín Roiz Balaguer IMB. Efecto beneficioso de las estatinas. ecimed. 2025
. marzo 21; 26: p. 7.
- 18 Alexander Hodgkinson NifHRfDTTrfKpodsahsrKRAMMP. thebmj. [Online].; 2022. Available
. from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331984/>.
- 19 Ciaran N. Kohli-Lynch PJL,PKABPDDFP,JPEMMSPPPAHBP. PubMed. [Online].; 2022.
. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249370/>.
- 20 Ting Cai LAOL,M,KA,JS,LFK,JMRH. thebmj. [Online].; 2021. Available from:
. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261627/>.
- 21 Rodrigo Alonso ACAC. J-STAGE. [Online].; 2019. Available from:
. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30662020/>.
- 22 Collaboration CTT. THE LANCET. [Online].; 2022. Available from:
. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36049498/>.
- 23 Louro R,GeMR,RJ,AAPFyCD. PUBMED. [Online].; 2023. Available from:
. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37916684/>.
- 24 Massimiliano Ruscica NFMBRCRSAC. Cardiovascular Research. [Online].; 2022. Available
. from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238338/>.
- 25 Zheng Li WqXJqWJhYXhSCbWZxXJJ. frontiers. [Online].; 2025. Available from:
. <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2025.1519818/full#ref5>.
- 26 Elodie Marcellaud PharmD MJJPPT,MPMPA. ScienceDirect. [Online].; 2023. Available
. from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000291492201075X>.
- 27 Sophia Zoungas ACSSWea. Bmj Open. [Online].; 2023. Available from:
. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37012015/>.

