

Dislipidemias: tratamiento farmacológico y no farmacológico

Dyslipidemia: pharmacological and non-pharmacological treatment

 Esteban Lucero Álvarez, MD, Esp¹  Edison Silva Rodríguez, MD¹  Franklin Silva Rodríguez, MD¹  Rosa Meneses Ortega, MD¹
 Serguei Lara Paredes, MD¹  Edwin Muquinche Donoso, MD¹  Carlos Sinchi Chuqui, MD¹  Victoria Sánchez Castro, MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: Esteban Lucero Álvarez, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Correo electrónico: estebanlucero16@yahoo.com

Recibido: 06/10/2021

Aceptado: 09/15/2021

Publicado: 11/10/2021

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6429519>

RESUMEN

Las dislipidemias representan un problema de salud importante dada su estrecha relación con las enfermedades cardiovasculares. El manejo de las dislipidemias supone un reto terapéutico en muchos casos, particularmente en aquellos pacientes con múltiples comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial. Independientemente de la severidad de la dislipidemia, el abordaje siempre debería iniciar con un acercamiento no farmacológico, implementando diferentes estrategias dietéticas. Por otro lado, aunque la actividad física no ha demostrado aportar beneficios significativos en relación con la disminución de los niveles de colesterol, sí mejora de forma importante el riesgo cardiovascular en general, por lo que no debe ser desestimada. Finalmente, el manejo farmacológico incluye muchas vertientes moleculares; sin embargo, todas tienen un objetivo en común, el cual es normalizar los niveles de colesterol en sangre. La prescripción de los diferentes grupos de medicamentos debe hacerse de manera individualizada para cada paciente, tomando en cuenta aspectos como los efectos adversos, eficacia y adherencia, y no solamente la potencia terapéutica. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia que sustenta la utilización de estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de las dislipidemias, así como comparar la eficacia de ambas en los diferentes casos de dislipidemia secundaria.

Palabras clave: Dislipidemias, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipolipemiantes.

ABSTRACT

Dyslipidemias represent an important health problem given their close relationship with cardiovascular disease. In many cases, the management of dyslipidemias is a therapeutic challenge, particularly in patients with multiple comorbidities such as diabetes mellitus, obesity, and hypertension. Independently of the severity of the dyslipidemia, treatment should always begin with a non-pharmacologic approach, implementing various dietary strategies. On the other hand, although physical activity has not been demonstrated to yield significant benefits regarding the reduction of cholesterol levels, it does notably improve general cardiovascular risk, so it should not be disregarded. Finally, the pharmacologic treatment involves many molecular pathways; however, they share a common objective, the normalization of blood cholesterol levels. The prescription of various medication groups should be individualized for each patient, considering aspects such as adverse effects, efficacy, and adherence, and not only therapeutic potency. The objective of this review is to assess the evidence substantiating the utilization of pharmacological and non-pharmacological strategies for the treatment of dyslipidemias, as well as to compare the efficacy of both approaches in the various cases of secondary dyslipidemia.

Keywords: Dyslipidemias, cardiovascular disease, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypolipemics.

INTRODUCCIÓN

En el último siglo ha habido un cambio dramático en relación a las enfermedades más comunes y más mortales. Mientras que anteriormente las enfermedades infecciosas representaban la mayor parte de la morbimortalidad a nivel mundial, en la actualidad han pasado a un segundo plano. En efecto, las enfermedades no transmisibles son las que han tomado protagonismo en los últimos años como la principal causa de muerte globalmente, especialmente la enfermedad cardiovascular (ECV)¹. Las ECV constituyen un conglomerado de condiciones agudas y crónicas que impactan negativamente en la calidad y expectativa de vida de los pacientes². La prevalencia de las ECV ha aumentado drásticamente en los últimos años, impulsada por las crecientes tasas de diabetes mellitus (DM), obesidad, hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y cambios en el estilo de vida, quienes actúan como factores de riesgo para el desarrollo de ECV³.

En particular, las dislipidemias representan un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis, consecuentemente generando isquemia del corazón, cerebro y miembros inferiores⁴. Existe evidencia suficiente de que niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triacilglicéridos (TAG) en conjunto con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) están asociados con un incremento importante del riesgo cardiovascular⁵. Dependiendo de la presencia de una o más anomalías las dislipidemias se pueden clasificar en aisladas y combinadas. Sin embargo, en la práctica clínica resulta más apropiado clasificarla como desórdenes primarios (hereditarios) o secundarios (adquiridos)⁶. La vida sedentaria y los hábitos dietéticos no saludables representan la causa más importante de dislipidemia secundaria. Sin embargo, algunas enfermedades como la DM, la enfermedad renal crónica, la obesidad y el hipotiroidismo suelen cursar frecuentemente con alteraciones en el perfil lipídico⁷.

Dado el riesgo que confieren las dislipidemias para el desarrollo de ECV, su detección temprana y correcto manejo resultan vitales para la prevención primaria de complicaciones cardiovasculares. En este sentido, existen estrategias terapéuticas que se dividen principalmente en dos aproximaciones, una farmacológica y una no farmacológica⁸. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia que sustenta la utilización de estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de las dislipidemias, así como comparar la eficacia de ambas en los diferentes casos de dislipidemia secundaria.

Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias

Dado que los cambios en el estilo de vida son difíciles de conseguir y aún más de mantener, la mayoría de los médicos se inclinan por prescribir fármacos para el control del riesgo cardiovascular representado por las dislipidemias. En general, las modificaciones en el estilo de vida cuentan con una muy baja adherencia terapéutica en la mayoría de los estudios observacionales⁹. Sin embargo, es importante destacar que la alimentación saludable sigue siendo un pilar fundamental en la prevención primaria y secundaria de las ECV, y debería ser implementado en todos los pacientes¹⁰.

A lo largo de los años, un cúmulo importante de evidencia ha demostrado que el patrón dietario está íntimamente relacionado con la aterogénesis. En este sentido, diversos alimentos han sido correlacionados positiva o negativamente con la prevalencia de aterosclerosis y sus complicaciones¹¹. Adicionalmente, la nutrición también guarda estrecha relación con la aparición de otros factores aterogénicos como la HTA, obesidad y DM¹². Uno de los principales determinantes dietarios de la presencia de dislipidemias es el consumo de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados trans (AGIT), los cuales suelen relacionarse con incremento en los niveles de LDL¹³. Por tanto, las guías actuales recomiendan de forma uniforme la reducción del consumo de AGS y AGIT, en conjunto con un mayor consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados¹⁴.

Adicionalmente, existen recomendaciones para alimentos específicos que pueden ayudar a disminuir los niveles de LDL y mejorar, en general, el perfil lipídico. Dentro de las recomendaciones se incluyen el mayor consumo de vegetales, frutas, nueces, pescado, aceites vegetales, yogurt y granos enteros, además de la disminución en el consumo de carnes rojas y procesadas, sal y comidas con alto contenido de carbohidratos procesados¹⁵. En concreto, patrones dietarios como la dieta mediterránea y la dieta DASH han mostrado potencial para el manejo y la prevención de las dislipidemias¹⁶. Contrario al pensar popular, a pesar de que la pérdida de peso sí posee un efecto en la disminución de los niveles de LDL, la magnitud de este efecto es mínima. En personas con obesidad se ha demostrado que por la pérdida de cada 10 kg de peso los niveles de LDL disminuyen de forma lineal a razón de 0,2 mmol/L¹⁷.

Por otro lado, la actividad física regular a pesar de haber demostrado tener un impacto positivo en la reducción del riesgo cardiovascular, no ha mostrado cambios significativos en relación a la disminución de los niveles de LDL¹⁸. En efecto, la actividad física a pesar de correlacionarse con disminución en los niveles de LDL, estos cambios resultan ser mínimos la mayor parte del tiempo¹⁸. En sumatoria, los cambios dietarios, en conjunto con la disminución de peso, pueden disminuir los niveles de LDL entre un 10-15%¹⁹.

Tratamiento farmacológico de las dislipidemias

Históricamente, los primeros fármacos orientados al tratamiento de las dislipidemias se remontan a la década de los 50, con la inclusión de los secuestradores de ácidos biliares (SAB)²⁰. Este grupo de fármacos consiste en moléculas poliméricas no absorbibles de gran tamaño y carga positiva las cuales se encargan de unirse a los ácidos biliares (AB), cargados negativamente, previniendo así su reabsorción e interrumpiendo el funcionamiento normal del sistema de circulación enterohepático. El uso de SAB genera una depleción de aproximadamente el 40% de los AB, lo cual estimula la síntesis de nuevos AB a partir del colesterol e incrementa la excreción fecal de AB²¹. El incremento en la síntesis de AB disminuye las reservas hepáticas de colesterol, produciendo regulación en alta del receptor de LDL (RLDL) y, por tanto, incrementando la captación hepática de LDL de la circulación, resultando en disminución de los niveles circulantes de LDL²².

Se ha demostrado que el uso de SAB disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros hipolipemiantes²³. Dado que los AB poseen efectos pleiotrópicos mediados por la activación del receptor farnesoide X (RFX) y el receptor Takeda 5 acoplado a proteína G (RTK5), sus beneficios trascienden de sólo disminuir los niveles de LDL²⁴. En efecto, el uso de SAB se ha correlacionado con mejoría en la homeostasis de la glucosa y regulación del metabolismo energético, así como modulación de la microbiota intestinal, aumento en la secreción de insulina, mayor producción de factor de crecimiento fibroblástico 15/19 y modulación del porcentaje de grasa corporal total²⁵. En términos de perfil lipídico, se ha demostrado en estudios observacionales que el uso de colestiramina, colestipol y colesevelam es capaz de generar reducciones de hasta el 25% en los niveles de LDL^{26,27}.

Posterior a la aparición de los SAB, llegaron los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (iHMG-CoA). El mecanismo farmacológico de estos componentes subyace en la inhibición cadena abajo de la síntesis de colesterol a través de la inhibición competitiva de la iHMG-CoA, generando cambios conformacionales en la estructura de la enzima y previniendo así su funcionamiento normal²⁸. La actividad farmacológica de las estatinas, nombre con el que son popularmente conocidas, resulta en niveles intrahepáticos reducidos de colesterol, lo cual genera un incremento en los RLDL hepáticos, aumentando el aclaramiento de LDL presente en la circulación²⁸. Asimismo, las estatinas son capaces de reducir hasta el 55% de los niveles circulantes de LDL, lo que las ubica como tratamiento de primera línea para la prevención primaria y secundaria de ECV²⁹.

Así como con los SAB, las estatinas confieren diferentes beneficios pleiotrópicos además de su efecto hipolipemiente. Por ejemplo, las estatinas reducen la inflamación a través de la inhibición de la expresión de diferentes proteínas participes en la formación de la placa aterosclerótica. Además, inducen apoptosis disminuyendo el riesgo de hiperplasia y reestenosis, mejoran la función endotelial y disminuyen la proliferación y activación de células inmunológicas³⁰. Actualmente, se dispone en el mercado de atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, rosuvastatina y pravastatina; aunque dentro de la práctica clínica existe cierta inclinación por la prescripción de atorvastatina se ha demostrado que no existen diferencias significativas entre las distintas estatinas al tomar en cuenta como punto de comparación la reincidencia de ECV o muertes de origen cardiovascular³¹.

En otro orden de ideas, los inhibidores de la absorción intestinal de esteroides, representados principalmente por el ezetimibe, resultan una alternativa terapéutica efectiva como monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o en combinación con las anteriores en caso de que el tratamiento con estatinas no generara resultados satisfactorios en pacientes de alto riesgo³². El mecanismo farmacológico del ezetimibe consiste en inhibir la absorción tanto del colesterol dietario como biliar a través de la interacción con el transportador de esteroides Niemann-Pick parecido a C1 (NPC1L1), presente en el ribete en cepillo de los enteroci-

tos del yeyuno proximal³³. El ezetimibe es capaz de reducir hasta un 20% los niveles de LDLC, con ciertas variaciones en función de la susceptibilidad del paciente el anterior porcentaje puede oscilar entre reducciones del 10-35%³².

Finalmente, el descubrimiento de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) dio pie a la investigación de nuevos mecanismos moleculares para el tratamiento de las dislipidemias³⁴. La PCSK9 es una serina proteasa que se encarga de reducir las formas hepáticas y extrahepáticas del RLDL, produciendo regulación en baja de los mismos y por tanto un incremento en los niveles plasmáticos de LDLC³⁴. Diferentes estudios han demostrado que la sobreexpresión de PCSK9 resulta en hipercolesterolemia por disminución de los RLDL³⁵. En contraste, se ha evidenciado que mutaciones que inactivan la PCSK9 conllevan a niveles disminuidos de LDLC y menor riesgo cardiovascular (36). En este sentido, se han elaborado múltiples métodos con la finalidad de utilizar esta vía como alternativa terapéutica. El método más efectivo ha sido la creación de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 como alirocumab, evolocumab y bococizumab³⁷.

En estudios observacionales se ha observado que, utilizados en monoterapia, estos agentes son capaces de conseguir hasta un 60% los niveles de LDLC y hasta un 80% en combinación con estatinas³⁸. No obstante, a pesar de su potente capacidad terapéutica, existe la preocupación de que su utilización se correlacione con disfunción cognitiva. Un estudio aleatorizado mostró que no había diferencia significativa en relación a las funciones cognitivas entre el grupo control y el grupo bajo tratamiento con inhibidores de la PCSK9 en una media de tiempo de 19 meses; sin embargo, la población estudiada resultó ser pequeña y poco heterogénea³⁹. Se requieren de más investigaciones para establecer una respuesta clara en relación a los efectos cognitivos de este grupo de fármacos, tomando en cuenta diferentes factores como edad y grupo étnico.

CONCLUSIONES

Las dislipidemias representan un problema de salud importante dada su estrecha relación con las ECV. El manejo de las dislipidemias supone un reto terapéutico en muchos casos, particularmente en aquellos pacientes con múltiples comorbilidades como DM, obesidad y HTA. Independientemente de la severidad de la dislipidemia, el abordaje siempre debería iniciar con un acercamiento no farmacológico, implementando diferentes estrategias dietéticas. Por otro lado, aunque la actividad física no ha demostrado aportar beneficios significativos en relación con la disminución de los niveles de colesterol, sí mejora de forma importante el riesgo cardiovascular en general, por lo que no debe ser desestimada. Finalmente, el manejo farmacológico incluye muchas vertientes moleculares; sin embargo, todas tienen un objetivo en común, el cual es normalizar los niveles de colesterol en sangre. La prescripción de los diferentes grupos de medicamentos debe hacerse

de manera individualizada para cada paciente, tomando en cuenta aspectos como los efectos adversos, eficacia y adherencia, y no solamente la potencia terapéutica.

REFERENCIAS

1. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Quarterly*. diciembre de 2005;83(4):731-57.
2. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *CPD*. 17 de diciembre de 2019;25(38):4063-84.
3. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, et al. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Asia: A Selected Review. *Circulation*. 16 de diciembre de 2008;118(25):2702-9.
4. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 1 de diciembre de 2011;128(Suppl 5):S213-56.
5. Stevens W, Peneva D, Li JZ, Liu LZ, Liu G, Gao R, et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China. *BMC Health Serv Res*. diciembre de 2016;16(1):175.
6. Shattat GF. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomed Pharmacol J*. 30 de diciembre de 2014;7(2):399-409.
7. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *GHM*. 28 de febrero de 2021;3(1):15-23.
8. Giner-Galvañ V, Esteban-Giner MJ, Pallarés-Carratalá V. Overview of guidelines for the management of dyslipidemia: EU perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:357-69.
9. Tibebe A, Mengistu D, Negesa L. Adherence to recommended lifestyle modifications and factors associated for hypertensive patients attending chronic follow-up units of selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *PPA*. febrero de 2017;11:323-30.
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 10 de septiembre de 2019;140(11):e596-646.
11. Wei T, Liu J, Zhang D, Wang X, Li G, Ma R, et al. The Relationship Between Nutrition and Atherosclerosis. *Front Bioeng Biotechnol*. 19 de abril de 2021;9:635504.
12. Grosso G. Impact of nutritional risk factors on chronic non-communicable diseases. *European Journal of Public Health*. 1 de noviembre de 2019;29(Supplement_4):ckz185.197.
13. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*. octubre de 2015;66(14):1538-48.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 1 de enero de 2020;41(1):111-88.
15. Gerber PA, Berneis K. Regulation of low-density lipoprotein sub-fractions by carbohydrates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. julio de 2012;15(4):381-5.
16. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. marzo de 2015;128(3):229-38.
17. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 13 de febrero de 2006;166(3):285-93.
18. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J*. julio de 2012;164(1):117-24.
19. Klobučar Majanović S, Cvijanović Pelozo O, Detel D, Kenđel Jovanović G, Bakula M, Rahelic D, et al. Dyslipidemia: Current Perspectives and Implications for Clinical Practice. En: S. Aronow W, editor. *Management of Dyslipidemia [Internet]*. IntechOpen; 2021 [citado 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/management-of-dyslipidemia/dyslipidemia-current-perspectives-and-implications-for-clinical-practice>
20. Shepherd J. Mechanism of action of bile acid sequestrants and other lipid-lowering drugs. *Cardiology*. 1989;76 Suppl 1:65-71; discussion 71-74.
21. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 15 de enero de 2017;227:850-7.
22. Staels B, Handelsman Y, Fonseca V. Bile Acid Sequestrants for Lipid and Glucose Control. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):70-7.
23. Liu C, Liu Q, Xiao X. Effectiveness and safety of combinational therapy compared with intensified statin monotherapy in patients with coronary heart disease. *Exp Ther Med*. junio de 2018;15(6):4683-8.
24. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci*. noviembre de 2009;30(11):570-80.
25. Li T, Chiang JYL. Bile acids as metabolic regulators. *Current Opinion in Gastroenterology*. marzo de 2015;31(2):159-65.
26. Heřmánková E, Žák A, Poláková L, Hobzová R, Hromádka R, Širc J. Polymeric bile acid sequestrants: Review of design, in vitro binding activities, and hypocholesterolemic effects. *Eur J Med Chem*. 20 de enero de 2018;144:300-17.
27. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J*. marzo de 2006;99(3):257-73.
28. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. diciembre de 2001;5(4):378-87.
29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 13 de noviembre de 2010;376(9753):1670-81.
30. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic Science Review: Statin Therapy-Part I: The Pleiotropic Effects of Statins in Cardiovascular

- Disease. *Vasc Endovascular Surg.* mayo de 2010;44(4):241-51.
31. Kim J, Kim H-S, Bae Y-J, Lee H-C, Lee J-W, Kang H-T. Comparing different types of statins for secondary prevention of cardio-cerebrovascular disease from a national cohort study. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247419.
 32. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology.* julio de 2014;63(25):2889-934.
 33. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* abril de 2016;23(6):636-48.
 34. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Arch Cardiovasc Dis.* enero de 2014;107(1):58-66.
 35. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 de febrero de 2005;102(6):2069-74.
 36. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* febrero de 2005;37(2):161-5.
 37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 4 de mayo de 2017;376(18):1713-22.
 38. White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Ann Pharmacother.* diciembre de 2015;49(12):1327-35.
 39. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 17 de agosto de 2017;377(7):633-43.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST