

TERAPÉUTICA

FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Carlos Adrian Vindas Morera*

SUMMARY

Atherosclerosis is the primary pathophysiologic process in the development of cardiovascular disease, this remains the leading cause of death worldwide, and dyslipidemia is one of the main elements involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Although studies have shown that cardiovascular disease is multifactorial (genetic, geographical variations), dyslipidemia associated with other risk factors exponentially increases the chances of having this condition. Patients with atherosclerotic disease or those suffering cardiovascular events often have alterations in blood levels of lipoproteins (VLDL,

LDL, HLD, triglycerides). For this reason it is vital to address the disease properly, taking appropriate measures for each patient including lifestyle changes (adequate nutrition, cardiovascular exercise, smoking cessation, control of hypertension and diabetes), and lipid-lowering drugs when these are indicated.

INTRODUCCIÓN

Existen 5 clases principales de fármacos hipolipemiantes:

- Resinas ligadoras de ácidos biliares.
- Ácido Nicotínico o Niacina
- Bloqueador de la absorción

- del colesterol (Ezetimiba)
- Inhibidores de HMG-CoA reductasa (Estatinas)
- Derivados del Ácido Fíbrico o Fibratos

Estos fármacos actúan en las diferentes fases del metabolismo de los lípidos (metabolismo endógeno, metabolismo exógeno, circulación entero-hepática y transporte inverso del colesterol); a continuación se hará énfasis en cada clase de fármacos (3,14).

RESINAS LIGADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

Estos son los hipolipemiantes más antiguos, no son de uso regular en la actualidad. Los más conocidos

* Médico General.

son *Colestipol* (*Colestid*[®]), *Colestiramina* (*Winthrop*[®]) y *Colesevelam* (*Welchol*[®]). Estos fármacos no se absorben, su mecanismo de acción consiste en ligar ácidos biliares en el lumen del intestino, forman complejos insolubles que son excretados en las heces. Interfieren con la fase de circulación entero-hepática (3,8). Disminuyen la concentración sanguínea de colesterol ya que este se destina a la síntesis de ácidos biliares en el hígado, de esta forma aumenta la captación hepática de LDL, por lo tanto estas resinas interfieren también en la fase de metabolismo endógeno. Este aumento en la captación se da por medio de un aumento de los receptores Apo B/E (receptores de LDL) (3). Estos fármacos reducen discretamente el LDL (10-20%) en dosis de 8-10 g/día hasta 24-30 g/día, pueden aumentar ligeramente el nivel de triglicéridos como consecuencia de la estimulación de síntesis hepática de ácidos grasos principalmente en pacientes con hipertrigliceridemia pre-existente (3). Así mismo aumentan en pequeña cantidad la concentración de HDL. Colesevelam reduce la HbA1c en 0.5% en pacientes con DM2 e hipercolesterolemia (8). Al no ser absorbido a nivel sistémico este fármaco es seguro en niños (3). Su principal indicación es en conjunto con estatinas (combinados reducen el LDL hasta en un 50%) en el tratamiento

de hipercolesterolemias graves (17,22). Dentro de los inconvenientes producidos por estas resinas se puede citar que tienden a producir síntomas gastrointestinales dosis dependientes (estreñimiento, sensación de plenitud, náuseas, esteatorrea, flatulencia), malabsorción principalmente de vitaminas liposolubles, además de interacción con algunos fármacos liposolubles (Digoxina, Warfarina), el paciente debe tomar estos fármacos 2 horas antes o 4-6 horas después haber tomado la resina (3).

de ácidos grasos con lo cual se disminuye la producción de triglicéridos, además estimulan la LPL (lipoprotein-lipasa) con lo que aumenta el aclaramiento de triglicéridos desde los quilomicrones y las VLDL de tal forma que modifican el metabolismo endógeno y exógeno de los lípidos (3). De todos los hipolipemiantes este es el que más aumenta el HDL (5), además disminuye el VLDL en 20% y el LDL en 10-15%. El efecto de aumento de HDL se obtiene a dosis bajas de 1-1.5 g/día, mientras que para obtener el efecto reductor de LDL se necesitan dosis de hasta 3 g/día (3). Algunos estudios sugieren que la Niacina puede tener efectos beneficiosos en términos de mortalidad cuando es usada en la prevención secundaria de enfermedad coronaria (5,23). El uso del Ácido Nicotínico es frecuentemente limitado por pobre tolerabilidad, aproximadamente un 40 % suspende el medicamento a causa de los efectos adversos; puede provocar enrojecimiento súbito de cara y cuello (principalmente con el Ácido Nicotínico Cristalino) (20) que puede disminuir con el uso de aspirina o ibuprofeno concomitantemente (síntomas mediados por prostaglandinas), además puede producir elevación de transaminasas (es mandatorio chequearlas periódicamente) náuseas, prurito y parestesias (3).

ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)

Este medicamento está disponible en formas de liberación inmediata (Cristalino) y en formas de liberación sostenida (Niacor[®] y Niaspan[®]). Su mecanismo de acción consiste en inhibir la producción hepática de VLDL y por ende de su metabolito LDL (fase de metabolismo endógeno), además incrementa el HDL hasta en un 30-35% ya que reduce la transferencia de colesterol del HDL al VDLD y disminuye el aclaramiento de HDL (disminuye el catabolismo hepático de la Apo A1). El incremento en HDL provoca que aumente el transporte inverso del colesterol (3,5). Estos fármacos también inhiben la síntesis y esterificación

Estos efectos adversos son menos frecuentes con las preparaciones de larga duración (20). El Ácido Nicotínico puede además causar hiperuricemia e hiperglicemia, por eso debe evitarse en pacientes con antecedente de Artritis Gotosa y/o Diabetes Mellitus (3).

BLOQUEADOR DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL (EZETIMIBA)

Es el hipolipemiante más nuevo. Es un inhibidor de la absorción de colesterol a nivel intestinal, inhibe tanto la absorción del colesterol proveniente de la dieta como el colesterol biliar (metabolismo exógeno y circulación entero-hepática). Tiene como ventaja sobre las resinas ligadoras de ácidos biliares que no interfiere en la absorción de otros lípidos (triglicéridos y vitaminas liposolubles). Indirectamente provoca un aumento en los receptores hepáticos de LDL con el objetivo de aumentar la síntesis hepática de colesterol a manera de compensación por el colesterol que deja de absorberse (3). Ezetimiba tiene un tiempo medio de eliminación de 22 horas, se administra 1 dosis diaria de 10 mg/día (9). Reduce el LDL en 15-25%, tiene un efecto despreciable sobre los triglicéridos y el HDL, reduce la hiperlipidemia post-prandial (9). Se utiliza en adición

a estatinas cuando estas no logran que el paciente disminuya los niveles de colesterol al nivel deseado (efecto de potenciación), no es recomendable utilizarlo como monoterapia ya que no tiene acciones pleitrópicas (9,15). Sus beneficios clínicos aún no están claros, en 2 ensayos clínicos (ENHANCE y ARBITER 6-HALTS) se observó que a pesar de la significativa disminución de LDL con el uso de una estatina + Ezetimiba comparado con la estatina como monoterapia, no hubo diferencias significativas en términos de eventos cardiovasculares (23,9). Los últimos estudios han determinado que es preferible utilizar estatinas + niacina o estatinas como monoterapia a altas dosis en comparación con estatinas + ezetimiba. Además al utilizar una estatina+ezetimiba con el objetivo de disminuir la dosis de estatina para evitar rabdomiolisis, se pierden las acciones pleiotrópicas de la estatina que se alcanzan principalmente con dosis altas (23). El principal inconveniente de Ezetimiba es la posible elevación de transaminasas particularmente cuando se utiliza en conjunto con una estatina, además está contraindicado durante el período de lactancia (3,23).

INHIBIDORES DE HMG-CO A REDUCTASA (ESTATINAS)

Estas son las drogas hipolipemiantes más utilizadas en la actualidad, son de primera escogencia para reducir los niveles de LDL. Se unen de manera covalente al sitio activo de la enzima (reductasa) con mayor afinidad que la HMG-CoA. La enzima en cuestión es la responsable de la síntesis hepática de colesterol (metabolismo endógeno). Al disminuir la concentración intracelular de colesterol, se induce un aumento en la cantidad de receptores B/E (receptores de LDL), aumentando la captación de LDL. Las estatinas además cumplen una función muy importante en los vasos con enfermedad ateromatosa establecida ya que estabilizan la placa de ateroma haciéndola menos susceptible a la ruptura y erosión (3,1). Se han descrito además otras propiedades para estas drogas, por ejemplo, reducen en el vasoespasmo a nivel coronario, induce un aumento en la producción de óxido nítrico (vasodilatador) y una disminución en la síntesis de endotelina (vasoconstrictor), disminuye la actividad de los macrófagos espumosos, disminuye la proliferación de músculo liso en la pared del vaso, disminuyen la síntesis de moléculas de adhesión y agregación plaquetaria, y favorecen la fibrinólisis (3). Las estatinas son los hipolipemiantes que reducen en mayor porcentaje el LDL, este disminuye en un

rango del 30-63 % dependiendo de la estatina, aumentan el HDL en un 5 % aproximadamente, con excepción de la Rosuvastatina que lo aumenta en mayor proporción. Reducen las concentraciones de triglicéridos en promedio 20-40% (3,10). La principal indicación de las estatinas es en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, en el caso de la prevención secundaria estas se utilizan aunque el nivel de lipoproteínas esté dentro de parámetros considerados normales (10, 22). Rosuvastatina es la más potente en términos de reducción en la concentración de LDL, seguido por la Atorvastatina (Lipitor®, droga más vendida en el mercado estadounidense en el año 2010), estas dos son de alguna forma mucho más potentes que Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina y Fluvastatina (12,21). Fluvastatina es la menos potente a dosis de 40 mg/día, sin embargo es la que con menor probabilidad causa interacciones medicamentosas y toxicidad muscular. Rosuvastatina aumenta en mayor proporción los niveles de HDL (hasta %10), sin embargo no se ha determinado la significancia clínica de esta propiedad. La Atorvastatina y la Rosuvastatina son las más efectivas en cuanto a reducción de niveles de triglicéridos, este efecto es más marcado en casos en los que el paciente

presenta hipertrigliceridemia (21). En la tabla 1 se muestra las características de las estatinas y la tabla 2 muestra las dosis usuales y su ajuste en caso de insuficiencia renal (1). Duplicar la dosis de una estatina no causa un gran cambio en el nivel de LDL (aproximadamente 6 %) ya que la enzima está previamente inhibida en gran medida con la dosis de inicio, sin embargo, en un estudio publicado en el 2005 se observó que en pacientes con enfermedad coronaria establecida, aumentar la dosis de Atorvastatina de 10 a 80mg redujo el LDL de 101 mg/dl a 77 mg/dl en promedio y tuvo resultados clínicos beneficios para el paciente en cuanto reducción de eventos cardiovasculares a expensas de mayor incidencia de elevación de transaminasas, no se observó diferencia en cuanto a mortalidad (18). Así mismo, en un estudio publicado en el 2004 se comparó el uso de lo que establecieron como terapia hipolipemiantre estándar (Pravastatina 40 mg) versus terapia hipolipemiantre intensiva (Atorvastatina 80 mg) en pacientes que recientemente habían sufrido un síndrome coronario agudo y se demostró que el paciente se beneficia de la terapia intensiva en términos de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad (6). Las estatinas, particularmente Rosuvastatina inducen una disminución en

la Proteína C Reactiva (PCR) altamente sensible, cuando este marcador inflamatorio está elevado es predictor de eventos cardiovasculares. En un estudio publicado en el 2008 (grupo JUPITER) se demostró que en pacientes sin hiperlipidemia pero con elevación de la PCR altamente sensible, el uso de Rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (21). En algunos ensayos clínicos se ha observado posibles beneficios no cardiovasculares con el uso de las estatinas, entre estos se ha visto que podrían reducir el riesgo de demencia o enlentecer su progresión, además se ha visto que puede existir algún beneficio en términos de preservar la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica moderada, algunos estudios han afirmado que reducen el riesgo de fracturas por osteoporosis (25). Aunque las estatinas presentan menos efectos adversos que los demás hipolipemiantes, algunos de estos efectos siguen siendo motivo de precaución, toxicidad muscular sigue siendo el principal efecto adverso de estas drogas con diferentes tipos de presentación como mialgias (frecuencia de 2-11%), miositis (0.5%) o rabdomiolisis e insuficiencia renal (menos de 0.1%), el paciente puede presentar mialgias sin tener elevación de CPK. Está indicado

Tabla 1. Características de las Estatinas

	Reducción LDL (%)	Aumento HDL (%)	Reducción TG (%)	Hidrofilia	Metabolización	Metabolitos Activos
Atorvastatina	26-60	5-13	17-53	No	CYP 3A4	Si
Fluvastatina	22-36	3-11	12-25	No	CYP 2C9	No
Lovastatina	21-42	2-10	6-27	No	CYP 3A4	Si
Pravastatina	22-34	2-12	15-24	Si	Conjugación	No
Rosuvastatina	45-63	8-14	10-35	Si	CYP 2C9 CYP 2C19	No
Simvastatina	26-47	8-16	12-34	No	CYP 3A4	Si

descontinuar el medicamento en caso de elevación de CPK más de 10 veces lo normal. El riesgo de toxicidad muscular aumenta cuando se utilizan en combinación con fibratos (2). Disfunción hepática es otro de los efectos adversos de las estatinas, ocurre en menos de 0.5%, está indicado suspender el tratamiento cuando transaminasas aumenta más de 3 veces lo normal. A pesar de esto, no está indicado monitorear CPK y transaminasas de manera rutinaria en pacientes en tratamiento con estatinas, sin embargo si se recomienda tener una muestra de CPK y transaminasas previo al inicio del tratamiento de manera que se cuente con valores basales en caso de que en el futuro se presenten (7). Se han descrito otros efectos adversos como proteinuria benigna, deterioro cognitivo, cataratas, cáncer pero estos no se han podido establecer claramente en ensayos clínicos (3). Un artículo publicado en NEJM (New England Journal of

Medicina) en el 2010 analiza el hecho de la posible inducción de Diabetes Mellitus asociado al uso de Estatinas, se concluye que con la información disponible hasta el día de hoy las estatinas siguen siendo seguras y muchos de los pacientes que toman estatinas y desarrollan DM iban a desarrollar la enfermedad de cualquier forma ya que tenían varios factores de riesgo, es posible que las estatinas

aceleren la aparición de la enfermedad pero aún de esa forma los beneficiosos del medicamento siguen superando en gran medida este posible riesgo. Este tema probablemente va a continuar siendo estudiado en el futuro cercano (24). Cabe recalcar que los alimentos aumentan la absorción de la Lovastatina y disminuyen la absorción de la Pravastatina, sin efecto importante en las

Tabla 2. Dosis de las Estatinas

	Dosis Usual	Ajuste en Insuficiencia Renal
Atorvastatina	10 - 80mg por día	No es necesario
Fluvastatina	20 – 80 mg por día	No es necesario
Lovastatina	20 – 80 mg por día	Disminuir la dosis inicial a 10 mg por día en casos con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min
Pravastatina	10 –40 mg por día	Disminuir la dosis inicial a 5 mg por día en casos con aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min
Rosuvastatina	10-40 mg por día	No es necesario
Simvastatina	10 – 80 mg por día	Disminuir la dosis inicial a 5 mg por día en casos con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min

demás estatinas. Se recomienda administrar el medicamento en horas de la noche antes de dormir ya que es cuando la HMG-CoA reductasa es más activa (3).

FIBRATOS

Los derivados del ácido fíbrico: Gemfibrozil, Ciprofibrato, Fenofibrato, Bezafibrato; son drogas que actúan como ligando para el regulador de la transcripción nuclear del receptor alfa activado por proliferada de peroxisoma (α -PPAR), esto provoca un aumento en la síntesis de la enzima Lipoprotein-lipasa (LPL) la cual se encarga de catabolismo de las VDLD y los Quilomicrones (moléculas compuestas en gran parte por Triglicéridos) de este catabolismo se obtiene ácidos grasos que son destinados a metabolismo del músculo estriado o almacenamiento en tejido adiposo. Estas drogas aumentan el aclaramiento de los triglicéridos y por lo tanto son los hipolipemiantes que más reducen la concentración de estos. Además los fibratos aumentan las concentraciones de HDL (aumenta el transporte inverso del colesterol), ya que estimulan directamente la síntesis de apolipoproteínas A-I y A-II (3). Los fibratos reducen los triglicéridos en 40-50% y aumentan el HDL en 5-20%, tiene un discreto efecto de reducción sobre el LDL, Gemfibrozil podría

aumentarlo. En general los fibratos no han demostrado grandes beneficios clínicos en mortalidad y disminución de eventos cardiovasculares en comparación con las estatinas en pacientes con hiperlipidemia simple (solamente LDL aumentado), sin embargo, si han demostrado ser de utilidad en el subgrupo de pacientes que presentan hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) o bajo HDL (<40 mg/dl), o pacientes con relación LDL/HDL >5 , reduciendo la incidencia de eventos cardiovasculares (16), además son las drogas de elección para prevenir pancreatitis por hipertrigliceridemia (22, 13). Se utilizan a dosis de 600 mg BID en caso de Gemfibrozil, recomendable tomarlo 30-60 min antes de la ingesta de alimentos, la dosis de Fenofibrato es 145mg/día en el caso de la presentación en nanocristal, y 160-200 mg/día en el caso del micronizado (3). El efecto adverso principal de los fibratos es la toxicidad muscular, especialmente cuando se administran en conjunto con una estatina, este efecto es mediado por la inhibición competitiva del CYP C3A4 que produce una reducción en el metabolismo de la estatina. Pravastatina y Fluvastatina no son extensamente metabolizadas por CYP 3A4, por lo tanto se consideran más seguras en caso de terapia combinada (2). Glucuronidación es una vía importante para la excreción renal

de las estatinas liposolubles, esta vía es inhibida de forma significativa por Gemfibrozil pero no por Fenofibrato, en estudios clínicos se demostró que la concentración de estatinas aumentó el doble o el triple en pacientes tratados además con Gemfibrozil pero no cambió en pacientes tratados con Fenofibrato, además se demostró que hubo menos incidencia de toxicidad muscular en pacientes tratados con Fenofibrato con o sin estatina, es por esto que el fibrato preferible en caso de terapia combinada es el Fenofibrato (11). Otros efectos adversos descritos son hepatotoxicidad, (aumento de transaminasas), litiasis vesicular, rash y síntomas gastrointestinales. Se ha descrito también un aumento en los niveles de creatinina sérica en pacientes tratados con fibratos, es recomendable evitar el uso de Fenofibrato en pacientes tratados con Cyclosporina o con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. El metabolismo de la Warfarina es alterado por los fibratos, se debe reducir la dosis de Warfarina en 30% en caso de terapia con estas drogas (27).

OTROS FÁRMACOS CON EFECTO HIPOLIPEMIANTE

Probucol. Es una droga que disminuye discretamente el LDL, aumenta más prominentemente el HDL, además facilita la resorción

de los xantomas cutáneos y tendíneos en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. No demostró beneficios clínicos en pacientes con enfermedad vascular periférica, ya no se utiliza en los Estados Unidos (26).

Neomicina. Posee un mecanismo similar al de las resinas ligadoras de ácidos biliares cuando se utiliza a dosis de 2 g/día, reduce el LDL en aproximadamente %25, el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad es bajo cuando se usa en dosis de hipolipemiantes (19).

Terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. En mujeres post-menopáusicas de observó una reducción de LDL en %15 y aumento en HDL de %10-15, este efecto podría tener un beneficio a nivel cardiovascular que aún no ha sido establecido en ensayos clínicos. No se presentan

estos cambios en los lípidos cuando se utiliza la presentación transdérmica probablemente debido a la ausencia de efecto de primer paso a nivel hepático. La administración concomitante de progesterona niega este posible efecto cardioprotector (4).

CONCLUSIONES

El tratamiento de la dislipidemia y la modificación de los factores de riesgo cardiovascular continúa siendo uno de las funciones más importantes de la atención médica, principalmente en el primernivel de atención. Existe una amplia gama de medicamentos hipolipemiantes, las estatinas siguen siendo los fármacos más utilizados, el segundo lugar es ocupado por los fibratos. Las estatinas tienen como ventaja que pocos fármacos ofrecen tan abundante evidencia

científica bien cuantificada y establecida de sus beneficios en términos de reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad, con relativamente poca incidencia de efectos adversos y contraindicaciones. Finalmente el médico debe conocer las características de cada una de las clases de hipolipemiantes para tomar la mejor decisión en el tratamiento individualizado de sus pacientes. La tabla 3 muestran en resumen las propiedades de los principales hipolipemiantes.

RESUMEN

La aterosclerosis es el principal proceso fisiopatológico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, este padecimiento continúa siendo la primera causa de muerte en el mundo, y la dislipidemia es una de

Tabla 1. Características de las Estatinas

	Efecto en LDL	Efecto en HDL	Efecto en Triglicéridos	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Estatinas	↓↓↓	↑	↑	Inhibición de síntesis hepática de colesterol	Hepatotoxicidad, toxicidad muscular
Niacina	↓↓	↑↓	↓	Inhibe liposis en tejido adiposo, reduce secreción hepática de VLDL a la circulación	Hiperuricemia, hiperglicemia, enrojecimiento de cara y cuello
Resinas ligadoras de ácidos Biliares	↓↓	Leve↑	Leve↑	Previene la reabsorción intestinal de Ácidos Grasos	Síntomas gastrointestinales, disminuye absorción de vitaminas liposolubles
Ezetimiba	↓↑	—	—	Previene la absorción de colesterol a nivel intestinal	Aumento en transaminasas (raro)
Fibratos	↓	↑	↓↓↓	Estimula la LPL, aumenta el aclaramiento de Triglicéridos	Toxicidad muscular u hepática, litiasis vesicular

los principales elementos involucrados en la génesis de la aterosclerosis. Aunque se ha demostrado en estudios que la enfermedad cardiovascular es de origen multifactorial (genética, variaciones geográficas), la dislipidemia asociada a otros factores de riesgo aumenta exponencialmente las posibilidades de sufrir este padecimiento. Pacientes con enfermedad aterosclerótica o aquellos que sufren eventos cardiovasculares suelen tener alteraciones en las concentraciones sanguíneas de lipoproteínas (VLDL, LDL, HLD, Triglicéridos). Por esta razón es de vital importancia abordar esta enfermedad de manera apropiada, tomando las medidas apropiadas para cada paciente incluyendo modificaciones en estilo de vida (alimentación adecuada, ejercicio cardiovascular, cese de tabaquismo, control de hipertensión y diabetes), y fármacos hipolipemiantes cuando estos están indicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arguedas J. Estatinas. Actualización Médica Periódica, 2012, Número 4.
2. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, Kontopoulos AG. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 1997; 80(5): 608.
3. Bertram G. Katzung. Fármacos para el tratamiento de Dislipidemias. Farmacología Básica y Clínica. 2009,
4. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, et al. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women, a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 754.
5. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255.
6. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, Joyal S, Hill K, Pfeffer M, Skene A. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1495-504.
7. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardio*, 2006; 97(8A): 77C.
8. Davidson M, Dillon M, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, Isaacsohn J, Toth P, Burke S. Colesevelam Hydrochloride (Cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med*, 1999; 159(16): 1893.
9. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002; 90(10): 1092.
10. Goldfine A. Statins: Is It Really Time to Reassess Benefits and Risks? *N Engl J Med*, 2012; 366: 1752-55.
11. Goldberg AC, Bays HE, Ballantyne CM, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 515.
12. Jackevicius C, Chou M, Ross J, Shah N, Krumholz H. Generic Atorvastatin and Health Care Costs. *N Engl J Med*, 2012, 366;3.
13. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375(9729): 1875.
14. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Prevención y tratamiento de la aterosclerosis. Harrison Principios de Medicina Interna. 2005, 16^a edición: 1581-82.
15. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltre EP, Marais AD, de Groot E, ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Me*, 2008; 358(14): 1431.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366(9500): 1849.
17. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, Donovan JM, Burke SK, Davidson MH. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*, 2001; 110(5): 352.
18. La Rosa J, Grundy S, Waters D, Shear C, Barter P, Fruchart J, Gotto A, Greten H, Kastelein J, Shepherd J, Wenger D. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425-35.
19. Lanford RE, Estlack L, White AL. Neomycin inhibits secretion of apolipoprotein[a] by increasing retention on the hepatocyte cell surface. *J Lipid Res*, 1996; 37: 2055.
20. Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M, Gavish D, Pasternak RC, Macdonell G, Mallick M, Sisk CM, Paolini JF, Mitchel Y. Flushing profile of extended-release niacin/laropiprant versus gradually

- titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2009; 104(1): 74.
21. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, Koenig W, Libby P, Lorenzatti A, MacFadyen J, Nordestgaard B, Shepherd J, Willerson J, Glynn R. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195-207.
22. Serrano C. Indicaciones de los Hipolipemiantes. IT del Sistema Nacional de Salud, Portugalete, Bizkaia, 2010, Volumen 34, Nº 2.
23. Taylor A, Villines T, Stanek E, Devine P, Griffen L, Miller M, Weissman N, and Turco M. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thicknes. *N Eng J Med*, 2009; 361: 2113-22.
24. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Eng J Med*, 2010; 362: 1575-85.
25. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology*, 2004; 102(1): 52.
26. Walldius G, Erikson U, Olsson AG, et al. The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1994; 74: 875.
27. Zhao YY, Weir MA, Manno M, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 560.