

BREVE REVISIÓN SOBRE EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DISLIPIDEMIA A BRIEF REVIEW ABOUT THE PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA

Juan Castellar-Buelvas

Magister en Farmacología. Universidad de Cartagena

<https://orcid.org/0000-0003-4973-100X>

Afiliación:

Universidad de Cartagena.
Cartagena, Colombia.

Conflicto de Interés:

El autor declara no tener conflicto de interés.

Recibido: 05/12/2022

Arbitrado por pares

Aceptado: 18/12/2022

Para citar este artículo:

Castellar-Buelvas J. Breve revisión sobre el manejo farmacológico de la dislipidemia. Rev. Cient. Cienc. Salud. 2022;1(2)

Autor de Correspondencia:

jcastellarb@unicartagena.edu.co



RESUMEN

El aumento y desbalance de colesterol y triglicérido en sangre son conocidos como dislipidemia la cual es una patología que desencadena problemas en la salud denominadas hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, aunque también se podría presentar hiperquilomicronemia o la disminución del colesterol de alta densidad. La dislipidemia puede venir acompañadas en alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la gota, alteraciones hormonales, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico y es uno de los efectos adversos de algunos fármacos como diuréticos tiazídicos, progestágenos solos, progestágenos de segunda generación, danazol, isotretinoína, acitretina, ciclosporina, azatioprina, sirólimo, Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clozapina, carbamacepina, fenobarbital, y fenitoína. Actualmente hay muchos tratamientos farmacológicos para la dislipidemia, por ejemplo, puede ser tratada con muchos fármacos como las estatinas, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ecetimiba y ácido nicotínico. Se resalta el tratamiento de dislipidemia con estatinas debido a que son muy efectivas, y son capaces de reducir las LDL, TG, la mortalidad CV y elevan en pequeña proporción de las HDL.

Palabras clave: Lípidos; Triglicéridos; Colesterol; Dislipidemia; Tratamiento farmacológico dislipidemia

ABSTRACT

The increase and imbalance of cholesterol and triglyceride in the blood are known as dyslipidemia, which is a pathology that triggers health problems called hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia, although hyperchylomicronemia or a decrease in high-density cholesterol could also occur. Dyslipidemia can be accompanied by alterations such as type 2 diabetes mellitus (DM-2), gout, hormonal alterations, alcoholism, chronic renal failure, hypothyroidism, metabolic syndrome and is one of the adverse effects of some drugs such as thiazide diuretics, progestin-only, second-generation progestin, danazol, isotretinoin, acitretin, cyclosporine, azathioprine, sirolimus, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clozapine, carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin. Currently there are many pharmacological treatments for dyslipidemia, for example, it can be treated with many drugs such as statins, fibrates, bile acid sequestrants, ezetimibe and nicotinic acid. The treatment of dyslipidemia with statins is highlighted because they are very effective, and are capable of reducing LDL, TG, CV mortality, and they raise HDL to a small extent.

Keywords: Lipids; Triglycerides; Cholesterol; Dyslipidemia; Dyslipidemia pharmacological treatment

INTRODUCCIÓN

Para que los valores de lípidos como triglicéridos y colesterol sean considerados normales estos deben ser menor de 150 mg/dL en triglicéridos (TG), menor de 100 mg/dL para colesterol de baja densidad, entre 40 y 59 mg/dL para el colesterol de alta densidad, cuanto más alto sea, mejor y menor de 200 mg/dL para el colesterol total (1,2). La dislipidemia, es la perturbación o desbalance de colesterol y triglicéridos en sangre en donde estos se caracterizan por sus niveles elevados, que conllevan a afecciones de la salud denominadas hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, aunque también se podría presentar hiperquilomicronemia o la disminución del colesterol de alta densidad.

La dislipidemia puede venir acompañadas en alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la gota, alteraciones hormonales, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico y es uno de los efectos adversos de algunos fármacos como diuréticos tiazídicos, progestágenos solos, progestágenos de segunda generación, danazol, isotretinoína, acitretina, ciclosporina, azatioprina, sirólimo, Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clozapina, carbamacepina, fenobarbital, y fenitoína (3–10). La dislipidemia forma depósitos de lípidos en las paredes arteriales que pueden desarrollar otras patologías como la aterosclerosis, una patología presente en el 70% de la población en el mundo y que a su vez deriva en cardiopatía isquémica y en la enfermedad vascular cerebral, que ameritan mucha atención debido a que representan las principales causas de muerte en algunos países (11,12).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 30 bibliografías, que fueron seleccionados según los siguientes criterios: que fueran trabajos de investigación y/o informes técnicos de los últimos 10 años, que estén disponibles en la base de datos de la Biblioteca de universidades y revistas científicas.

RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIONES

Tratamiento farmacológico. La dislipidemia puede ser tratada con muchos fármacos como las estatinas, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ecetimiba y ácido nicotínico. Se resalta el tratamiento de dislipidemia con estatinas debido a que son muy efectivas, y son capaces de reducir las LDL, TG, la mortalidad CV y elevan en pequeña proporción de las HDL. Las estatinas inhiben la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (HMG-CoA) que interviene en la síntesis de colesterol en las células. Al reducirse la formación de colesterol, las células utilizan el colesterol que transportan las LDL, lo que disminuye la concentración de estas partículas en sangre, y como estas lipoproteínas son las más abundantes en este compuesto, se produce una disminución de la colesterolemia. Entre las estatinas tenemos algunos como la rosuvastatina y lovastatina, las cuales presentan pocos efectos adversos (16,17).

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, uniéndose a este con mayor afinidad que otras estatinas siendo capaz de reducir de forma potente el colesterol total, LDL, triglicéridos plasmáticos, y la apolipoproteína B (Apo-B). En pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, la reducción de LDL relacionada con la dosis es del 45% con 5 mg, 52% con 10 mg, 55% con 20 mg y 63% con 40 mg; las dosis de 5 a 40 mg / día reducen los triglicéridos entre un 21% y un 43%. Al igual que otras estatinas, la

rosuvastatina produce aumentos moderados de HDL (8% a 12%). En un ensayo comparativo de 12 semanas en pacientes adultos, las dosis de 5 y 10 mg redujeron el LDL en un 42% y un 49%, en comparación con el 28% de pravastatina y el 37% de simvastatina. En otro ensayo comparativo, 12 semanas de rosuvastatina de 5 y 10 mg redujo el LDL en un 46% y un 50%, en comparación con el 39% para la atorvastatina 10 mg.

Los resultados del estudio demostraron que más pacientes tratados con rosuvastatina 40 mg, en comparación con atorvastatina 80 mg, durante 24 semanas alcanzaron el nivel de LDL del NCEP ATP III- C objetivo de menos de 100 mg / dL (83,6% frente a 74,6%; p menos de 0,001). En niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 176), 12 semanas de dosis de rosuvastatina de 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios redujeron el LDL en un 38%, 45% y 50%, respectivamente, y la apolipoproteína B en un 32%, 38% y 41%, respectivamente.

La Rosuvastatina está indicada para el tratamiento de aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, profilaxis del infarto de miocardio y profilaxis del accidente cerebrovascular en dosis inicial habitual es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. El mecanismo de acción de la rosuvastatina lo describe como inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima hepática limitante de la velocidad responsable de convertir la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol.

La inhibición de la HMG-CoA reductasa reduce la cantidad de mevalonato y posteriormente reduce los niveles de

colesterol en las células hepáticas. Esto, a su vez, da como resultado una regulación positiva de los receptores de LDL y un aumento de la captación hepática de colesterol LDL de la circulación. Debido a sus sitios de unión estructural únicos y a su hidrofiliidad relativa, la rosuvastatina tiene una alta afinidad por la HMG-CoA reductasa y es selectiva para las células hepáticas con una captación mínima por los tejidos no hepáticos. En un modelo de hepatocitos de rata, se encontró que la rosuvastatina era 7 veces más potente que la atorvastatina; en un modelo que usaba HMG-CoA reductasa humana, la rosuvastatina fue 8 veces más potente que la pravastatina. La rosuvastatina reduce el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos y la apolipoproteína B mientras aumenta el HDL. Durante un estudio de fase II, las dosis de rosuvastatina de 1 a 80 mg redujeron el colesterol LDL entre un 34 y un 65% (18–20).

La Rosuvastatina describe una farmacocinética mediante una biodisponibilidad oral absoluta del 20%, debido al efecto sustancial de primer paso después de la administración, también se describen concentración plasmática máxima (C_{máx}) de 6,06 ng / mL y se alcanzó en una mediana de 5 horas. No se ha demostrado que la administración de alimentos ni de la noche frente a la de la mañana tenga un efecto sobre el AUC de rosuvastatina. Rosuvastatina presenta un volumen de distribución de 134 litros, y se une a las proteínas plasmáticas en un 88%, principalmente a la albúmina y también presenta una vida media de 19 horas. La rosuvastatina se metaboliza a nivel hepático gracias al citocromo P450 (CYP) 2C9 el cual es el principal responsable de la formación del principal metabolito de la rosuvastatina, N-desmetilrosuvastatina, que tiene aproximadamente el 20-50% de la actividad farmacológica. Después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se

excretan principalmente en las heces (90%).

Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del aclaramiento corporal total fue por vía renal y el 72% por vía hepática (19). La rosuvastatina está contraindicada para su uso durante el embarazo debido a los posibles efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en las vías del colesterol y al potencial de daño fetal (18,20). Durante la administración de rosuvastatina se podrían presentar efectos adversos como dolor abdominal, alopecia, amnesia, reacciones anafilactoides, angioedema, artralgia, astenia, escalofríos, colestasis, deficiencia de coenzima Q-10, confusión, estreñimiento, depresión, diabetes mellitus, diarrea, mareo, dispepsia, disnea, enzimas hepáticas elevadas, eosinofilia, eritema multiforme, fiebre, rubor, dolor de cabeza, hematuria, anemia hemolítica, falla hepática, necrosis hepática, hepatitis, hiperglucemia, miopatía necrotizante inmunomediada, insomnio, enfermedad pulmonar intersticial, ictericia, leucopenia, síntomas parecidos al lupus, malestar, deterioro de la memoria, calambres musculares, mialgia, miastenia, mioglobinuria, náusea, pesadillas, pancreatitis, neuropatía periférica, fotosensibilidad, proteinuria, prurito, púrpura, erupción, insuficiencia renal, rhabdomiólisis, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria y vasculitis (20). La Lovastatina, es un agente antilipémico oral producido por fermentación de *Aspergillus terreus*, pertenece a la familia de las estatinas, siendo el primer inhibidor de la reductasa HMG-CoA con eficacia probada para disminuir el nivel patológico de colesterol LDL en sangre y prevenir la

enfermedad cardiovascular aterosclerótica primaria y secundaria (21). En Estados Unidos fue aprobada su uso desde 1987 por FDA. Desde entonces, sus indicaciones se han ampliado para incluir la desaceleración de la progresión de la aterosclerosis coronaria, la prevención primaria (profilaxis del infarto de miocardio) y la profilaxis del accidente cerebrovascular. En el estudio de prevención primaria AFCAPS / TexCAPS, la lovastatina redujo el riesgo del primer evento coronario agudo mayor en hombres y mujeres adultos con niveles promedio de colesterol total, LDL y niveles de colesterol HDL por debajo del promedio (22). La intensidad del tratamiento se relaciona con una disminución del LDL-C, de esta forma una intensidad moderada (lovastatina 40 mg) reduce entre el 30% y un 49% y el tratamiento de baja intensidad (lovastatina 20 mg) en <30% (23).

Mecanismo de acción. La Lovastatina es un profármaco que al hidrolizarse genera Ácido Mevinolínico, uno de varios mabolitos activos con una estructura similar a la HMG-CoA (hidroximetilglutaril CoA), debido a lo cual compiten en el hígado por la HMG-CoA reductasa, reduciendo la cantidad de ácido mevalónico, precursor del colesterol.

Entre los efectos reconocidos por este mecanismo se encuentran alterar la síntesis de Novo de colesterol y también mejorar el aclaramiento de LDL, algunos efectos menores sobre el HDL y los triglicéridos. Este mecanismo le confiere a la Lovastatina la posibilidad de ser utilizada para el tratamiento de diferentes patologías (24).

Para el tratamiento del hipercolesterolemia, incluida la hiperlipidemia, la hiperlipoproteinemias o la hipertrigliceridemia, como complemento del control dietético.

Para ralentizar la progresión de la aterosclerosis coronaria.

Para ralentizar la progresión de la aterosclerosis

en pacientes con enfermedad de la arteria carótida (es decir, profilaxis del accidente cerebrovascular).

Para la profilaxis del infarto de miocardio (prevención primaria).

La información disponible con respecto a estos estados patológicos es abundante y suficiente, sin embargo, nuevos estudios confirman otros escenarios en los cuales puede ser de utilidad.

Lovastatina y la prevención del ictus. La lovastatina, puede prevenir la aparición de la enfermedad vascular conocida como ictus, la reducción se estima entre 30-49 % con una dosis de 40-80 mg/día. Además, incrementan el HDLc un 1-10 % reducen los triglicéridos un 10-20 % (25).

La Lovastatina y el hipercolesterolemia familiar (HF). La HF es un trastorno genético mendeliano que se asocia a un riesgo alto de padecer enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura incluso en la niñez; la causa, consiste en niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en el plasma (26). La forma heterocigota de la enfermedad afecta a alrededor de 1 de cada 200 personas y la forma homocigótica de la enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 160 000 a 300 000 personas (27). Las estatinas son la piedra angular del tratamiento de HF, aun si se inician en la niñez y a adolescencia no han mostrado intervenir con el crecimiento, la maduración o el desarrollo educativo. La edad adecuada para iniciar el tratamiento son los 10 años, ajustando la dosis de acuerdo con la tolerancia y los niveles de LDL; siendo el objetivo de la terapia disminuir el nivel de LDL-c a menos del percentil 95 (≤ 130 mg / dL) 90 o más del 50% de los niveles previos al tratamiento (28).

La Lovastatina y el dolor neuropático.

Existe evidencia reciente de nuevas opciones terapéuticas para medicamentos tradicionales, la Lovastatina no es la excepción, teniendo acción antagónica sobre el receptor 4 tipo Toll (TLR4) en estudios in vitro, donde se demostró que la aplicación intratecal sobre la médula espinal lumbosacra de ratas atenuó tanto el dolor neuropático por lesión del nervio ciático como la expresión del marcador de activación microglial CD11 en la asta dorsal de la médula espinal lumbar. Estos hallazgos no son definitivos, pero amplían el horizonte clínico en el manejo del dolor crónico (29).

Lovastatina y epilepsia en el síndrome de Angelman (AS). El síndrome de Angelman es una enfermedad genética asociada a alteraciones en un gen productor de proteína ubiquitina ligasa E3A (UBE3A) ubicado en el cromosoma 15, se estima una prevalencia mundial de 1/10.0000. Sus manifestaciones clínicas se asocian a retraso en el desarrollo, problemas de habla, equilibrio, déficit intelectual y convulsiones, esas últimas difíciles de tratar. Un estudio en ratones demostró que el uso de lovastatina puede suprimir la actividad epileptiforme y las convulsiones audiogénicas obteniendo conclusiones valiosas para la disección del mecanismo neural y la detección de fármacos para la epilepsia in vivo (30).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Triglicéridos: MedlinePlus en español [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/triglycerides.html>
2. Niveles de colesterol: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/niveles-de-colesterol/>
3. Fonseca FAH, De Oliveira Izar MC. Dislipidemias. Rev. Bras. Med. 2015;72(7):279–83.

4. Pollak F, Arteaga A, Serrano V. Dislipidemia y Diabetes Mellitus tipo 2. *Revis Asoc Latinoam Diabetes*. 2007;17–23.
5. Fundacion Instituto Catala de Farmacologia. Dislipidemia por farmacos. *Butlletí Groc [Internet]*. 2001;14, n° 5:5–8. Available from: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg145.01e.pdf>
6. Repositorio Digital UNESUM: Hiperlipidemia y su Relación con la Esteatosis Hepática No Alcohólica en Personas de la Asociación San Ignacio del Cantón 24 de Mayo. [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/1791>
7. Gómez-Puerta JA. Gout: New pathogenic concepts and new therapeutic agents. *Rev Colomb Reumatol*. 2011;18(3):163–74.
8. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clin Investig Arter [Internet]*. 2017 [cited 2021 Apr 17];29(1):22–35. Available from: www.elsevier.es/arteriohttp://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.07.0040214-9168/
9. Tinoco Sánchez DP, Hurtado Montero CA. Relación del hipotiroidismo y dislipidemia en mujeres posmenopáusicas en la Clínica Ginecomast en el año 2013. 2014 [cited 2021 Apr 17]; Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/10804>
10. del Barrera MP, Pinilla AE, Cortés É, Mora G, Rodríguez MN. Síndrome metabólico: una mirada interdisciplinaria *Metabolic syndrome: an interdisciplinary outlook*. 2008 [cited 2021 Apr 17];15(3). Available from: <http://www.idf.org/home/>
11. Abel L, Carlos Aguilar S, Eric Alexanderson R, Miguel Ahumada A, Marco Alcocer G, Arenas JL, et al. Mexican guidelines in the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerosis. Statement of the Mexican Society of Cardiology. *Med Interna Mex*. 2020;36(3):390–413.
12. El 70% de la población mundial sufre aterosclerosis o endurecimiento de las arterias - La Tercera [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.latercera.com/noticia/el-70-de-la-poblacion-mundial-sufre-aterosclerosis-o-endurecimiento-de-las-arterias/>
13. Carvajal C, Clave P. Revisión Bibliográfica Lipoproteínas: Metabolismo y Lipoproteínas Aterogénicas. 2014 [cited 2021 Apr 17];31(2). Available from: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v31n2/art10v31n2.pdf>
14. Dislipidemias [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13079594>
15. Estudio de dislipidemia en pacientes adultos Hospital de Machal [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.ifcc.org/media/477409/2018_dislipidemias_solorzano.pdf
16. Estatinas, reductores del colesterol | Texas Heart Institute [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/estatinas-reductores-del-colesterol/>
17. Martínez Triguero ML, Veses Martín S, Garzón Pastor S, Mijares AH. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas [Internet]. 19th Editi. Vol. 11, *Medicine (Spain)*. Elsevier España; a, S.L.U.; 2012. 1125–1129 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-545-6/00227-1>
18. Rosuvastatin Uses, Side Effects & Warnings - Drugs.com [Internet]. [cited 2021 Apr 18].

- Available from:
<https://www.drugs.com/mtm/rosuvastatin.html>
19. Rosuvastatin | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB01098>
 20. Rosuvastatin- ClinicalKey [Internet]. [cited 2021 Apr Available from:
https://clinicalkey.unicartagenaproxy.elogim.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2673
 21. Lewkittayakorn J, Kuechoo K, Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S, Chotigeat W. Lovastatin production by aspergillus sclerotiorum using agricultural waste. *Food Technol Biotechnol*. 2020;58(2):230–6.
 22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019;290(August 2019):140–205. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
 23. Correction (Journal of the American College of Cardiology (2019) 73(24) (3168–3209), (S0735109718390338), (10.1016/j.jacc.2018.11.002)) [Internet]. Vol. 73, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2019 [cited 2021 Apr 18]. p. 3234–7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719351642>
 24. Pharmd GJP, Thanassoulis G, Anderson TJ, Pharmd ARB, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult as: recommendations will not necessarily produce successful outcomes in every case. 2021 Canadian Cardiovascular. *Can J Cardiol* [Internet]. 2021; Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
 25. Palacio-Portilla EJ, Roquer J, Amaro S, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Dyslipidemias and stroke prevention: recommendations of the Study Group of Cerebrovascular Diseases of the Spanish Society of Neurology. 2020.
 26. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];34(45):3478–90. Available from:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh273>
 27. Ross JL. Statins in the Management of Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Nurs* [Internet]. 2016;31(6):723–35. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2016.07.004>
 28. Safarova MS, Kullo IJ. My Approach to the Patient with Familial Hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(6):770–86. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.013>
 29. Peng Y, Zhang X, Zhang T, Grace PM, Li H, Wang Y, et al. Lovastatin inhibits Toll-like receptor 4 signaling in microglia by targeting its co-receptor myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2019;82(July 2019):432–44. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.09.013>
 30. Chung L, Bey AL, Towers AJ, Cao X, Kim IH, Jiang Y hui. Lovastatin suppresses

hyperexcitability and seizure in Angelman syndrome model. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Apr 18]; 110:129. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996117302425>