

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO GLOBAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE DIABÉTICO

Introducción

Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

La resincolestiramina es un fármaco secuestrador de ácidos biliares que cuenta con una amplia base de estudios sobre su eficacia para tratar la hipercolesterolemia y prevenir las complicaciones isquémicas de la arteriosclerosis¹. De hecho, la resincolestiramina es el único fármaco del grupo que ha demostrado un beneficio clínico en prevención cardiovascular. En el estudio de las clínicas de lípidos americanas (LRC), un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado en una amplia muestra de pacientes hipercolesterolémicos sin antecedentes de isquemia, se demostró que la resincolestiramina disminuía el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por encima del 20% y la mortalidad coronaria y el infarto de miocardio no fatal un 19%. A partir del mencionado estudio se han realizado otros muchos con variables lipídicas y angiográficas que han permitido definir la eficacia hipocolesteremiante de las resinas y sus efectos favorables sobre la placa de ateroma. La resincolestiramina fue introducida en la terapéutica clínica hace ya más de 4 décadas, por lo que disponemos también de una dilatada experiencia de uso clínico convencional, en las que la eficacia y la seguridad de este fármaco han quedado bien demostradas³.

La principal indicación de la resincolestiramina consiste en su asociación con estatinas, ya que incrementa el efecto reductor del cLDL en alrededor de un 20% un efecto equivalente a doblar 3 veces la dosis de estatinas. Las resinas son los únicos agentes hipolipemiantes sin efectos sistémicos, ya que su acción se ejerce exclusivamente en la luz intestinal, en donde se fijan a los ácidos biliares y disminuyen la circulación enterohepática de éstos, es decir su reci-

claje, aumentado así su eliminación. Por ello, es un fármaco de utilidad en los pacientes que no puedan recibir dosis máximas de estatinas, ya sea por presentar un mayor riesgo de interacciones en los pacientes polimedicados, o de efectos secundarios, por ejemplo en los que presentan insuficiencia renal o alteraciones hepáticas. Debido también a esta ausencia de efectos sistémicos, las resinas se consideran de primera elección en las mujeres en edad fértil, en la infancia⁴ y en los pacientes con intolerancia o contraindicaciones a otros fármacos hipocolesteremiantes⁵.

Las resinas tienen otros efectos favorables más allá del metabolismo lipídico. En distintos estudios se ha confirmado que mejoran el metabolismo de la glucosa por distintos mecanismos y que disminuyen la glucemia posprandial y la hemoglobina glucosilada. Por ello, tal y como se describe más ampliamente en el segundo artículo de esta monografía, estos fármacos tienen particular interés en el tratamiento de la hipercolesterolemia de los pacientes con síndrome metabólico o con diabetes tipo 2 en los que no se alcanzan los objetivos del cLDL con estatinas en monoterapia⁶. Teniendo en cuenta la creciente epidemia de diabetes en la población mundial y la cada vez más acuciante necesidad de prevenir el incremento de la concentración de glucosa en la población, éste es un efecto de gran relevancia sanitaria⁷.

Hoy sabemos que los ácidos biliares no sólo intervienen en el proceso digestivo, sino que son auténticas moléculas señalizadoras que actúan como ligandos de los receptores de ácidos biliares FXR (*farnesoid X receptor*) y TGR5, que activan e integran múltiples vías de señalización que intervienen en el metabolismo lipídico y de la glucosa⁸. Así, parece plausible que las resinas ejerzan un efecto preventivo frente a las enfermedades cardiovasculares por mecanismos adicionales a la disminución del colesterol. En este sentido, en un metaanálisis de casi 100 ensayos clínicos de terapéutica hipolipe-

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat

miente se evidenció que las resinas disminuyen significativamente la mortalidad de causa cardíaca⁹, y la magnitud de su efecto preventivo es mayor a la esperable por el grado de disminución del colesterol que inducen.

Uno de los principales inconvenientes de las antiguas formulaciones de resinas era la aparición de efectos secundarios de carácter digestivo, sobre todo intolerancia gástrica y estreñimiento, los cuales eran muy frecuentes cuando se utilizaban dosis altas. Sin embargo, con los nuevos preparados de resinoolestiramina y a las dosis de 1 o 2 sobres al día, que son las de mayor efectividad, dichos efectos son poco frecuentes³.

En este número monográfico se describen con más detalle los aspectos aquí comentados sobre la farmacología clínica de las resinas. Asimismo, se sintetizan los efectos de los fármacos hipolipemiantes en general y de las resinas en particular sobre el metabolismo de la glucosa. Por último, quiero destacar que la elaboración de los 2 trabajos que componen la presente monografía se ha realizado desde la perspectiva de la práctica clínica diaria, y que su objetivo es facilitar un uso racional de estos fármacos en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Insull W Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: A scientific review. *Southern Med J*. 2006;99:257-73.
2. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
3. Bays HE, Goldberg RB. The "forgotten" bile acid sequestrants: is now a good time to remember? *Am J Ther*. 2007;14:567-80.
4. Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:76-81.
5. Fós E. Eficacia, seguridad e indicaciones de la colestiramina en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Rev Clin Esp*. 2006;206:27-30.
6. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009;121:25-30.
7. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31-40.
8. Staels B, Handelsman Y, Fonseca V. Bile acid sequestrants for lipid and glucose control. *Curr Diab Rep*. 2010;10:70-7.
9. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipemic agents and diets on mortality. A systematic review. *Arch Int Med*. 2005;165:725-30.