

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



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

Tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante la inhibición de la reabsorción de ácidos biliares con resincolestiramina

Xavier Pintó^{a,*} y Manuel Zúñiga^b

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

^bUnidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

PALABRAS CLAVE

Resincolestiramina;
Resinas de intercambio;
Secuestradores de
ácidos biliares;
Fármacos
hipolipemiantes

Resumen

La resincolestiramina es un agente secuestrador de ácidos biliares que disminuye el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante la interrupción parcial de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Carece de efectos sistémicos, por lo que puede utilizarse en las mujeres en edad fértil, en la infancia y en los pacientes con trastornos musculares, hepáticos o renales. Su administración ha de separarse de la toma de otros fármacos. La resincolestiramina potencia el efecto hipocolesteremiante de las estatinas, pero también de los fibratos, del ácido nicotínico y de ezetimiba. Cuando se añade a un tratamiento con estatinas, el cLDL disminuye un 20% adicional, lo cual equivale a doblar 3 veces la dosis de estatina. En un metaanálisis de 8 ensayos clínicos con resinas se constató una disminución de la mortalidad de causa cardíaca de un 30% (*odds ratio*: 0,70; intervalo de confianza del 95% 0,50-0,99), un porcentaje no inferior al observado con estatinas. La resincolestiramina disminuye la glucemia posprandial y la hemoglobina glucosilada, por lo que se considera de 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 monoterapia. Los antiguos preparados de resinas provocaban con frecuencia intolerancia digestiva, mientras que las nuevas preparaciones galénicas de resincolestiramina utilizadas a dosis de 4 a 8 g (1-2 sobres) al día, suficientes para obtener su efecto hipolipemiente, son bien toleradas en la mayoría de los casos.

© 2011 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat (X. Pintó).

KEYWORDS

Cholestyramine resin;
Anion exchange resins;
Bile acid sequestrants;
Lipid-lowering drugs

Treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases through inhibition of bile acid reabsorption with resin cholestyramine

Abstract

Cholestyramine resin is a bile acid sequestrant that reduces low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-c) through partial interruption of enterohepatic bile acid circulation. This drug has no systemic effects and consequently can be used in women of reproductive age, in children and in patients with muscular, liver or renal disorders. Cholestyramine resin should be administered separately from other drugs. This agent boosts the lipid-lowering effect of statins, as well as that of fibrates, nicotinic acid and ezetimibe. Adding cholestyramine resin to statin therapy reduces LDL-c by an additional 20% equivalent to a 3-fold increase in the statin dose. A meta-analysis of eight clinical trials found that resins reduced mortality from cardiac causes by 30% (OR 0.70; 95%CI 0.50-0.99), a figure not lower than that observed with statins. Cholestyramine resin reduces postprandial glycemia and glycosylated hemoglobin and consequently is of particular interest in the treatment of hypercholesterolemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes who have failed to achieve LDL-c targets with statin monotherapy. Previously used resin preparations often produced gastrointestinal intolerance, while the new galenic preparations of cholestyramine resin used at a dose of 4-8 grams (1-2 sachets) per day –sufficient to obtain a lipid-lowering effect –are usually well tolerated.

© 2011 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Introducción

La resinoolestiramina es un agente secuestrador de ácidos biliares, cuyo principal efecto metabólico es la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el cual constituye su principal indicación clínica¹. Aunque este fármaco fue introducido en la terapéutica médica hace ya más de 4 décadas, hoy sigue manteniendo un lugar de plena vigencia en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Estructura

La resinoolestiramina es un resina de intercambio aniónico que consiste en un polímero de cadena larga de estireno y divinilbenceno con grupos de trimetilbencilamonio (fig. 1)².

Mecanismo de acción

Las resinas carecen de efectos sistémicos, ya que después de su administración oral permanecen en el intestino y no se absorben ni son degradadas por las enzimas digestivas. Gracias a su carga positiva se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado, en donde impiden que éstos sean reabsorbidos y que por vía portal regresen al hígado. De este modo, la reabsorción de estos ácidos, que normalmente es de un 98%, se reduce al 85-90% por acción de las resinas. El hígado compensa el aumento de la excreción fecal de ácidos biliares aumentando su producción a partir del colesterol. Ello se debe a una menor activación del receptor nuclear FXR (*farnesoid X receptor*) que condiciona una mayor actividad de la enzima 7-alfa-hidroxilasa, la cual regula el

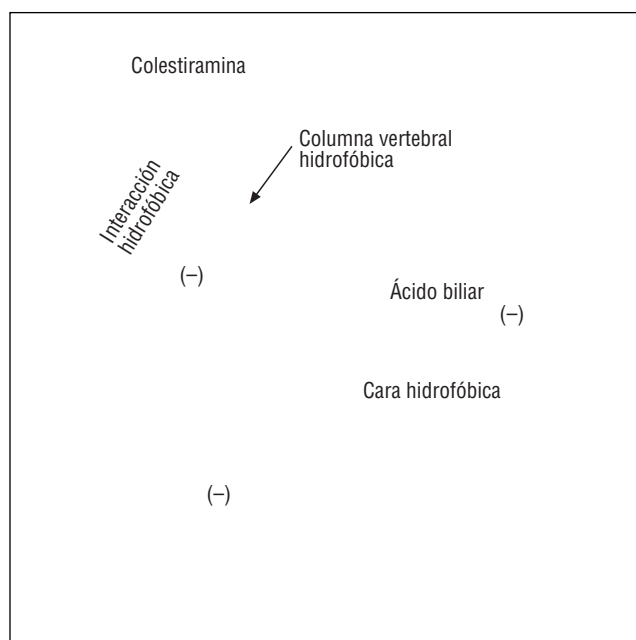


Figura 1 Estructura química de la colestiramina.

ritmo de conversión del colesterol a ácidos biliares, y a una menor actividad del receptor nuclear PPAR- α ³. La mayor producción de ácidos biliares disminuye la reserva hepática de colesterol y ello provoca un aumento en el número de receptores LDL y, por ello, del aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas. Por otra parte, la menor disponibilidad de ácidos biliares en el intestino podría reducir la absorción del colesterol, tanto endógeno como dietético, y disminuir la colesteroemia. Debido a que la depleción de colesterol

hepático provocada por las resinas induce una mayor síntesis intracelular de colesterol a través de la activación de la enzima HMG-CoA reductasa, las estatinas, fármacos que inhiben dicha enzima, potencian su efecto de forma muy marcada⁴.

El efecto de las resinas sobre el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el transporte reverso del colesterol es muy inferior al que ejercen sobre las LDL, sin embargo se ha descrito que estos fármacos podrían aumentar la expresión de los genes de la apo A1, lecitina colesterol aciltransferasa, proteína transferidora de ésteres de colesterol y receptores basurero de tipo B1, los cuales intervienen en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su posterior eliminación hacia el intestino⁵. Por tanto, aunque las resinas aumentan escasamente el colesterol unido a HDL (cHDL), podrían incrementar su función de eliminar el colesterol del organismo⁶, un aspecto que requiere estudios adicionales y que podría estar relacionado con sus efectos antiaterogénicos.

Efectos sobre el metabolismo lipídico

El efecto principal de la resincolestiramina es la disminución del cLDL, el cual puede ser > 30% cuando se usa a dosis plenas. Las resinas disminuyen el colesterol total de un 9 a un 25% y el cLDL de un 15 a un 33%⁷⁻⁹. El efecto máximo se obtiene a los 15 días de tratamiento y al interrumpirlo se vuelve a los valores previos de lípidos en aproximadamente 1 mes. El efecto de las resinas está sujeto a la variabilidad interindividual en la absorción intestinal de colesterol. Los pacientes que tienen una mayor tasa de absorción de colesterol son los que presentan una mayor respuesta a las resinas y menor a las estatinas, y viceversa.

En un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con resinas se produce un aumento de los triglicéridos, que suele ser escaso. Por esta razón se desaconseja utilizar las resinas cuando la trigliceridemia es > 400 mg/dl. Las resinas pueden usarse en los pacientes previamente hipertriglicéridémicos después de que este trastorno se haya controlado con modificaciones de los hábitos de vida o con otros fármacos hipolipemiantes. En el estudio NHLBI Type II Coronary Intervention, la colestiramina disminuyó el cLDL un 26% y el placebo un 5%, el cHDL aumentó un 8 y un 2% en ambos grupos, respectivamente, y se produjo un aumento de los triglicéridos sin diferencias significativas entre los 2 grupos^{10,11}.

Asociación con otros fármacos hipolipemiantes

La principal indicación de las resinas es su asociación con estatinas para potenciar su efecto reductor del cLDL en los pacientes que requieren descensos muy acusados del colesterol o en los que no se pueden usar dosis altas de estatinas. También puede asociarse a ezetimiba para disminuir el cLDL en los pacientes con contraindicación a las estatinas, y a fibratos o ácido nicotínico en los pacientes con dislipemia mixta que después de normalizar los triglicéridos mantienen un exceso de cLDL.

Tratamiento de la hipercolesterolemia y del exceso de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

En los últimos años se ha demostrado el beneficio de lograr unos objetivos cada vez más estrictos de cLDL en los pacientes de alto riesgo y hoy se considera prioritario que en todos los pacientes de alto riesgo cardiovascular se alcancen unos valores < 100 mg/dl, y como objetivo razonable unos valores < 70 mg/dl^{12,13}. Consideramos de alto riesgo a los pacientes con determinadas hiperlipemias genéticas, como la hipercolesterolemia familiar o la hiperlipemia familiar combinada, a los afectos de isquemia de cualquier localización, a los diabéticos y a los que presentan un riesgo cardiovascular a los 10 años > 20% según la ecuación de Framingham, o un 5% según las tablas del proyecto SCORE^{14,15}. Sin embargo, y a pesar de que los objetivos de cLDL para estos pacientes han sido bien definidos y hay un amplio grado de consenso sobre ellos, en la mayoría de los casos no se alcanzan¹⁶. Las causas de esta insuficiencia terapéutica son variadas, pero entre ellas hay que destacar la falta de ajuste de dosis de los fármacos hipolipemiantes y la poca utilización de las combinaciones por parte de los facultativos y el mal cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Las 2 combinaciones más eficaces para lograr los objetivos del cLDL son las constituidas por las estatinas asociadas a resinas o ezetimiba.

Resincolestiramina y estatinas

En un gran número de ensayos clínicos se ha demostrado la alta eficacia hipocolesteremiante y la seguridad de la asociación de resincolestiramina con estatinas^{2,17,18}. Las resinas están indicadas para potenciar el efecto de las estatinas en los pacientes con hipercolesterolemia severa o en los de alto riesgo que requieren descensos muy marcados del cLDL, ya que la adición de una dosis baja de resinas incrementa el descenso del cLDL, logrado con una estatina en monoterapia de forma equivalente a doblar 3 veces la dosis de estatina, por ejemplo a pasar de una dosis de 10 a 80 mg/día de atorvastatina^{19,20}, y también en los pacientes en los que no sea posible utilizar dosis máximas de estatinas debido a intolerancia o a la existencia de circunstancias que supongan un mayor riesgo de efectos secundarios, entre ellas la disfunción renal o la alteración de las pruebas hepáticas²¹.

Resinas y ezetimiba

En distintos ensayos clínicos realizados con la combinación de ezetimiba y resinas, sobre todo de colessevelam con ezetimiba, se ha demostrado una disminución del cLDL que oscila entre el 35 y el 40%. Al añadir ezetimiba a un tratamiento previo con resinas se logra un descenso adicional cercano al 20% y también una disminución de los triglicéridos de un 14%²²⁻²⁵.

Tratamiento de la dislipemia mixta y de la dislipemia aterogénica

Las principales asociaciones en el tratamiento de estos trastornos son las formadas por las resinas con fibratos o con

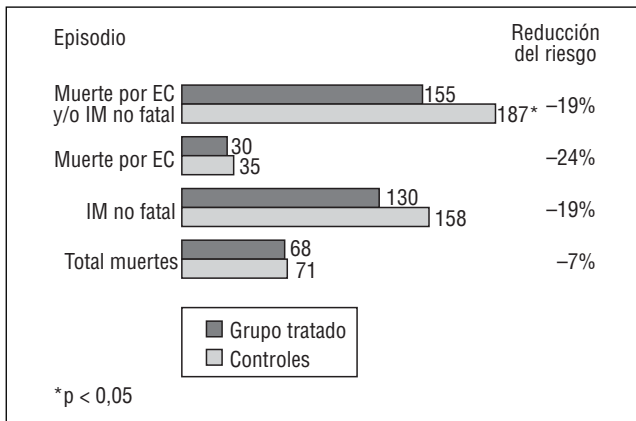


Figura 2 Estudio de las clínicas de lípidos americanas (LRC-CPPT): efecto de la colestiramina sobre los principales episodios coronarios durante el período de seguimiento de 7,4 años. EC: enfermedad coronaria; IC: infarto de miocardio.

ácido nicotínico. En los pacientes con una dislipemia mixta, es decir, con un exceso de colesterol y de triglicéridos, es posible que después de ser tratados con fibratos o ácido nicotínico y de haber normalizado los triglicéridos persista un exceso más o menos acusado de cLDL. En estos casos, la asociación con resinas puede incrementar de forma muy acentuada el descenso del cLDL, sin añadir un mayor riesgo de toxicidad muscular o hepática. En los ensayos clínicos sobre el efecto de la asociación de fibratos con resinas se han observado descensos del cLDL de entre un 20 y un 40% y de los triglicéridos de hasta un 54%. EL cHDL ha aumentado de forma muy variable, desde porcentajes escasos a aumentos del 20%.

El ácido nicotínico es el fármaco con mayor capacidad para aumentar el cHDL y además disminuye el cLDL y los triglicéridos alrededor de un 20%^{26,27}. Si bien su uso estuvo muy limitado porque inducía la aparición de sofocaciones en un porcentaje muy alto de pacientes, la asociación con laropiprant, un inhibidor de los receptores de la prostaglandina D2, que es la responsable de este efecto adverso, ha facilitado en gran medida el uso clínico de este fármaco²⁸. Al asociar resinas y ácido nicotínico se logra un descenso del cLDL de alrededor del 40%^{29,30}.

La resincolestiramina en prevención cardiovascular

En distintos ensayos clínicos se ha demostrado que la resincolestiramina tiene un efecto favorable sobre la evolución de la aterosclerosis coronaria y de otros territorios vasculares, y sobre el riesgo cardiovascular¹⁸. En el estudio de las clínicas de lípidos americanas, la resincolestiramina disminuyó un 19% el riesgo coronario en varones con hipercolesterolemia que no tenían antecedentes isquémicos³¹ (fig. 2), sin aumentar la incidencia de episodios adversos. Asimismo, las resinas han demostrado su eficacia para disminuir la progresión de la arteriosclerosis coronaria^{32,33}. En el NHLBI Type II Coronary Intervention Study la resincolestiramina disminuyó el cLDL un 26% y la progresión de la enfermedad coro-

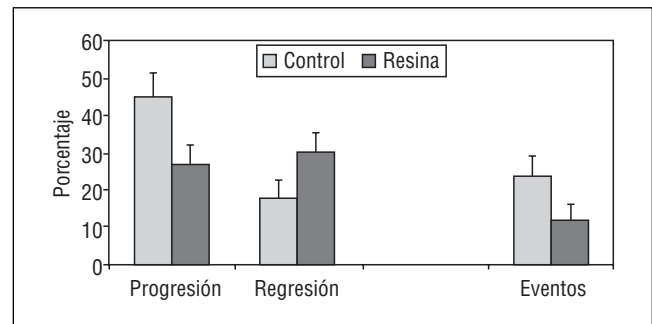


Figura 3 Efecto global del tratamiento con resinas (solas o en combinación) en estudios angiográficos coronarios.

naria, la cual fue más evidente en los pacientes con lesiones avanzadas, es decir, con estenosis > 50% del diámetro luminal¹¹. En otros estudios con resinas asociadas a ácido nicotínico o a estatinas, o en los que se analizó el efecto de la triple terapia con resinas, ácido nicotínico y fibratos³², se observó una menor progresión y una mayor regresión de las lesiones coronarias y una menor morbimortalidad cardiovascular^{18,34} (fig. 3).

Es destacable que en un metaanálisis de 8 ensayos clínicos con resinas se constató que estos fármacos disminuían un 30% la mortalidad de causa cardíaca (*odds ratio*: 0,70; intervalo de confianza del 95% 0,50-0,99) (fig. 4), un porcentaje no inferior al observado con estatinas³⁵. Es probable que en la magnitud del efecto preventivo de las resinas estén implicados otros mecanismos además del descenso del cLDL, entre ellos su efecto favorable sobre el metabolismo de la glucosa, aunque también se han implicado otros factores, como la disminución de la inflamación, indicada por descensos de la proteína C-reactiva > 20%³⁶.

Por tanto, hay una sólida base de evidencias sobre la efectividad de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y la evolución de la arteriosclerosis.

Efectos de la resincolestiramina sobre el metabolismo de la glucosa

Como se indica en el artículo de esta monografía redactado por el Dr. Franch, las resinas disminuyen las concentraciones de glucosa por distintos mecanismos fisiológicos directamente relacionados con el metabolismo glucídico, y también a través de una disminución o enlentecimiento de la absorción de los carbohidratos de la dieta y la disminución de la absorción de grasa con el efecto consiguiente sobre la disminución del peso corporal³⁷. Así, en los ensayos clínicos realizados en pacientes hipercolesterolémicos, las resinas, entre ellas la resincolestiramina, el colessevelam y la colestimida, han demostrado un efecto reductor de las concentraciones de glucosa y un descenso de la hemoglobina glucosilada de un 0,5 a un 1%^{38,39}. Ello es de gran relevancia teniendo en cuenta la creciente epidemia de diabetes que afecta a la población mundial⁴⁰ y sitúa a las resinas como fármacos de particular utilidad para tratar la hipercolesterolemia de los pacientes con diabetes o en situación de riesgo de padecerla.

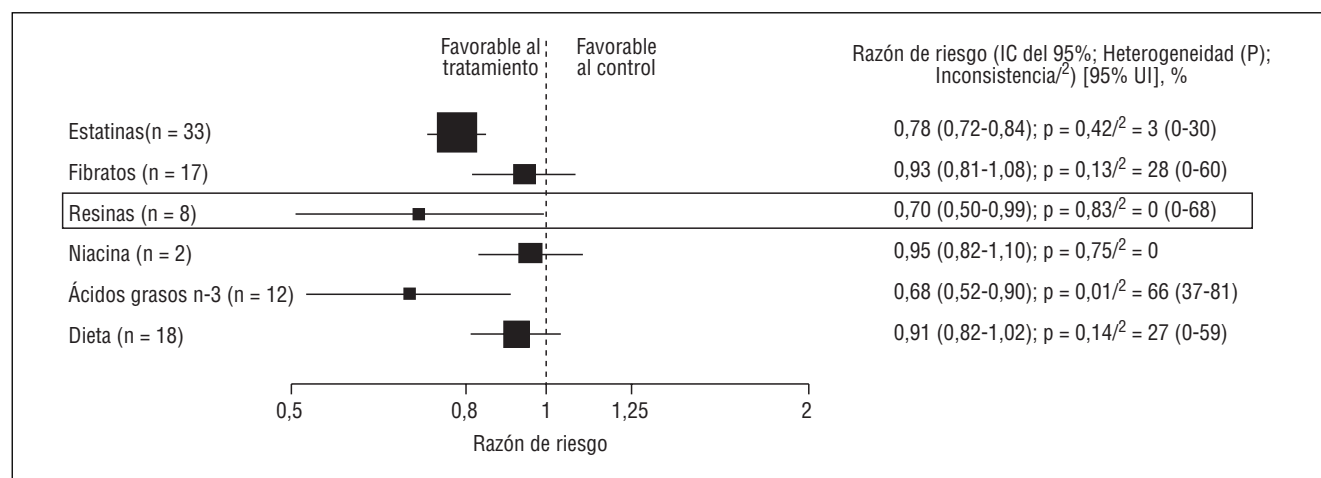


Figura 4 Efecto de las resinas sobre la mortalidad cardíaca. Metaanálisis de 8 ensayos clínicos.

Indicaciones

La resinolestiramina se ha empleado en el tratamiento de distintos trastornos intestinales y del prurito secundario a colostasis⁴¹, pero actualmente su principal indicación es potenciar el efecto hipocolesteremiante de las estatinas, ya que, como se ha indicado previamente, cuando se asocian ambos fármacos el descenso del cLDL se incrementa alrededor de un 20% sobre el que se logra mediante la monoterapia con estatinas. Es decir, la asociación de una dosis baja o media de resinas a un tratamiento con estatinas equivaldría a doblar 3 veces la dosis de estatinas^{19,20}.

En los pacientes con intolerancia, contraindicaciones o efectos adversos por estatinas, la resinolestiramina es un fármaco de elección para tratar la hipercolesterolemia^{21,42}. Antes de la introducción de las estatinas, las resinas eran los fármacos de elección, junto al ácido nicotínico, para tratar la hipercolesterolemia, según se indicaba en la primera edición del Adult Treatment Panel (ATP) de 1988⁴³. En dichos pacientes también puede utilizarse la combinación de resinas y ezetimiba, ya que la disminución del cLDL que se consigue con esta combinación es muy superior a la lograda con la monoterapia con uno u otro fármaco.

En los pacientes que requieran un descenso muy acusado del cLDL y que por distintas razones no se puedan utilizar dosis altas de estatinas, por ejemplo por el riesgo de interacciones en los pacientes polimedcados, o de efectos adversos en los pacientes con patología de base, como por ejemplo hepatopatía, miopatías o disfunción renal, la combinación de resinolestiramina con dosis bajas o medias de estatinas puede permitir alcanzar los objetivos de cLDL sin aumentar el riesgo de toxicidad sistémica. Actualmente se acepta que las dosis máximas de estatinas se asocian a un mayor riesgo de efectos secundarios hepáticos, musculares y también de deterioro del metabolismo de la glucosa⁴⁴ y en los últimos años se ha disminuido la dosis máxima de simvastatina de 80 a 40 mg/día, y recientemente se ha aconsejado el uso de dosis más bajas en pacientes con disfunción renal o que sigan tratamiento con fármacos que puedan presentar interacciones, como el verapamilo o el diltiacem. Teniendo en cuenta estas circunstancias, la utili-

zación de fármacos potenciadores de las estatinas, como las resinas o la ezetimiba, tiene una importancia creciente.

La resinolestiramina es útil en el tratamiento de la hipercolesterolemia severa en los niños, particularmente en los afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigótica. A dosis de 1 o 2 sobres al día es un tratamiento de elección en la población infantil por carecer de efectos sistémicos y disponer de una amplia experiencia clínica sobre su seguridad y eficacia hipolipemiente en esta etapa de la vida⁴⁵.

Por su carencia de toxicidad sistémica, las resinas son los únicos fármacos hipocolesteremiantes que pueden utilizarse en mujeres que puedan iniciar una gestación.

La resinolestiramina también es eficaz para potenciar el efecto hipocolesteremiante de los fibratos y del ácido nicotínico en los pacientes con hiperlipemia mixta. En estos casos, la resinolestiramina ha de prescribirse una vez se hayan normalizado las concentraciones de triglicéridos.

Dosificación

La resinolestiramina se administra en 1 o 2 tomas al día y preferiblemente dentro de 1 h de la ingesta de la primera comida del día. Puede disolverse en agua o en cualquier otro líquido. La disolución en zumo natural de frutas mejora la palatabilidad, por lo que puede mejorar el cumplimiento terapéutico, y además aporta fibra, por lo que contribuye a prevenir el estreñimiento. El tratamiento con resinolestiramina se inicia con dosis bajas, de 1 o medio sobre de 4 g al día y si no se observara un efecto suficiente en la siguiente analítica, la dosis podría aumentarse a 2 sobres de 4 g al día. En la mayoría de los casos de hipercolesterolemia moderada se consigue un efecto adecuado con 4-8 g de resinolestiramina en una toma única diaria. Dosis superiores no suelen ser necesarias, ya que al cambiar de dosis de 8 a 12 o 16 g el descenso adicional del cLDL es escaso⁴⁶. Ello se explica porque el máximo incremento de la síntesis hepática de ácidos biliares se consigue con una interrupción sólo parcial de la circulación enterohepática de ácidos biliares. Dosis mayores de resinas sólo consiguen una mayor depleción del *pool* de ácidos biliares, sin lograr un mayor catabo-

Tabla 1 Acciones para facilitar el cumplimiento del tratamiento con resinas

- Informar sobre las ventajas e inconvenientes de las distintas opciones terapéuticas y estimular la participación del paciente en la elección del tratamiento hipolipemiente
- Aconsejar la disolución de la resinoestiramina en zumo de frutas o cualquier otro líquido que el paciente prefiera para mejorar su palatabilidad
- Iniciar el tratamiento con dosis bajas
- Recomendar la toma de las resinas alrededor del desayuno para aumentar su eficacia hipocolesteremiante y simplificar su posología
- Si aparece estreñimiento añadir fibra vegetal en forma de alimentos o de suplementos, por ejemplo *psyllium*
- En los pacientes plurimedicados organizar una pauta que permita armonizar la toma de los distintos fármacos a lo largo del día. En los pacientes que toman otros fármacos con el desayuno se puede aconsejar la toma de éstos al despertarse y la de las resinas 1 h después, tras la toma del desayuno

lismo del colesterol. Por otro lado, es preferible que, como se ha indicado, la resinoestiramina se administre con el desayuno porque es el momento del día en el que hay una mayor cantidad de ácidos biliares en el intestino⁴¹.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son los de origen digestivo, en forma de molestias epigástricas caracterizadas por sensación de plenitud o pirosis, náuseas, meteorismo y estreñimiento. Si bien estos efectos eran frecuentes con las antiguas preparaciones de resinas, sobre todo si se usaban a dosis medias o altas, actualmente no son habituales⁴⁷. En nuestra experiencia, la utilización de dosis bajas (4-8 g/día) de resinoestiramina en su nueva preparación galénica, de más fácil disolución y mejor palatabilidad, es bien tolerada en la gran mayoría de los pacientes (datos no publicados). Para evitar el estreñimiento se recomienda una hidratación adecuada y un consumo abundante de fibra vegetal, de acuerdo con las recomendaciones de nutrición para la población general. En el caso de que aparezca estreñimiento, a pesar de seguir una alimentación equilibrada, pueden prescribirse suplementos de fibra vegetal.

Las resinas pueden interferir la absorción intestinal de otros fármacos, sobre todo los de naturaleza liposoluble, como los digitálicos, las hormonas tiroideas y los anticoagulantes orales, por lo que la toma de éstos ha de realizarse 1 h antes o 4 h después de la administración de las resinas. También se recomienda que cuando las resinas se prescriban asociadas a otros hipolipemiantes, sus tomas se separen.

Se han comunicado casos aislados de disminución de la absorción de vitaminas liposolubles, ácido fólico, vitamina B₁₂ y hierro, en particular en niños tratados de forma prolongada con dosis altas⁴⁸. En ellos es conveniente monitorizar los valores de dichas vitaminas y garantizar un aporte óptimo de éstas con los alimentos.

Las resinas no aumentan la litogenicidad de la bilis y carecen de efectos sistémicos, por lo que no están contraindicadas en los pacientes con enfermedades hepáticas o renales, ni en los afectos de miopatías³⁶. Se consideran contraindicadas en los pacientes con antecedentes de obstrucción intestinal o con estreñimiento crónico, sobre todo

si éste es moderado o severo. No se aconseja el uso de resinas durante el embarazo, sin que ello sea obstáculo para su empleo durante la lactancia y en las mujeres en edad fértil, en las que el tratamiento se interrumpiría si se iniciara una gestación. En las mujeres en edad fértil tratadas con resinas es conveniente monitorizar las concentraciones séricas de folatos. Las resinas no se aconsejan en los pacientes con hipertrigliceridemia, salvo que previamente se haya controlado el exceso de triglicéridos con modificaciones de los hábitos de vida o con fármacos.

Cumplimiento terapéutico

Debido a los efectos secundarios digestivos de los antiguos preparados de resinas, un alto porcentaje de pacientes no seguía el tratamiento con un cumplimiento adecuado. En el estudio antes citado de las *clínicas de lípidos americanas* más de una tercera parte de los pacientes del grupo de tratamiento activo presentó estreñimiento, y entre un 40 y un 60% de ellos lo incumplió⁷. Sin embargo, con la nueva preparación galénica de la resinoestiramina y el uso de dosis bajas, la aparición de efectos digestivos es poco frecuente. Para facilitar el cumplimiento de la terapia con resinas se recomienda tener en cuenta los aspectos indicados en la tabla 1.

Conclusiones

En síntesis, la resinoestiramina en monoterapia o asociada a otros fármacos hipolipemiantes, es un fármaco eficaz para disminuir el cLDL y la mortalidad de causa cardíaca. Su principal indicación es la potenciación del efecto hipocolesteremiante de las estatinas y también el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con contraindicaciones o intolerancia a las estatinas. La resinoestiramina, como otros fármacos del grupo de las resinas fijadoras de ácidos biliares, mejora por distintos mecanismos el metabolismo de la glucosa, por lo que es de especial interés para el tratamiento de la hipercolesterolemia de los pacientes diabéticos o con síndrome metabólico, en particular cuando no se logran los objetivos del cLDL con estatinas en monoterapia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Laguna JC. Farmacología clínica de las resinas de intercambio iónico. *Rev Clin Esp.* 2006;206:S2-6.
- Insull W Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *Southern Med J.* 2006;99:257-73.
- Staels B, Fonseca VA. Bile acids and metabolic regulation. *Diabetes Care.* 2009;32:S237-45.
- Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia—current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:1901-38.
- Bays HE, Goldberg RB. The “forgotten” bile acid sequestrants: is now a good time to remember? *Am J Ther.* 2007;14:567-80.
- Davidson M, Dittakavi V, Bandari A, Davidson DJ, Maki KC, Subbaiah PV. Colesevelam HCL decreases atherosclerosis and may activate reverse cholesterol transport in cholesterol fed rabbits. *J Appl Res.* 2006;6:4-13.
- Lipid Research Clinics primary prevention trial. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Assoc.* 1984;251:351-64.
- Glueck CJ, Ford S, Schel D, Steiner P. Colestipol and cholestyramine resin. Comparative effects in familial type II hyperlipoproteinemia. *J Am Med Assoc.* 1972;22:676-81.
- Hunninghake DB, Probstfield JL, Crow LQ, Isacson SO. Effect of colestipol and clofibrate on plasma lipids and lipoproteins in type IIa hyperlipoproteinemia. *Metabolism.* 1981;30:605-9.
- Brenske JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI Type II coronary intervention study. *Circulation.* 1984;69:313-24.
- Levy RI, Brenske JF, Epstein SE, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease; results of NHLBI Type II coronary intervention study. *Circulation.* 1984;69:325-37.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation.* 2006;113:2363-72. Erratum in: *Circulation.* 2006;113:e847.
- EAS-ADA 2011 Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes care.* 2011;34 Suppl 1:S6-7.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:720-32.
- Lobos JM, Foyo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maques A, et al. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish adaptation. *Rev Clin Esp.* 2009;209:279-302.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Gualler E, Halcox JP, Borghi C, et al. F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J.* 2011. Epub ahead of print.
- Bays HE, Goldberg RB. The “forgotten” bile acid sequestrants: is now a good time to remember? *Am J Ther.* 2007;14:567-80.
- Guijarro C, Herreros B. Otros ensayos clínicos de prevención cardiovascular y de regresión de la arteriosclerosis con resinas. *Rev Clin Esp.* 2006;206:S7-10.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999;341:498-511.
- Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol.* 1997;80:106-7.
- Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2015-22.
- Masana L, Plana N. Tables for cholesterol lowering therapy planning. An update. *Med Clin (Barc).* 2010;135:120-3.
- Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballantyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004;94:795-7.
- Zema MJ. Colesevelam HCL and ezetimibe combination therapy provides effective lipid-lowering in difficult-to-treat patients with hypercholesterolemia. *Am J Ther.* 2005;12:306-10.
- Agouridis AP, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Combinations of ezetimibe with nonstatin drug regimens affecting lipid metabolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:355-66.
- McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidemia. *Drugs.* 2005;66:2719-40.
- Pinto X. Hipolipemiantes y otros agentes contra la ateromatosis. En: Guindo J, Bertomeu V, González-Juanatey JR, editores. *Cardiomecum.* Barcelona: Permanyer; 2007. p. 59-81.
- Cheng K, Wu T-J, Wu KK, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:6682-7.
- Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med.* 2005;258:94-114.
- Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA.* 1990;264:3013-7.
- De Oya M, Garcés C. El estudio de prevención primaria de la enfermedad coronaria de las clínicas de investigación de lípidos. *Rev Clin Esp.* 2006;206:S2-10.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med.* 1990;323:1289-98.
- The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:153-62.
- Waters DD, Azar RR. Should intensive cholesterol lowering play a role in the management of acute coronary syndromes? *Am J Cardiol.* 2000;160:459-67.
- 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.
- Bell DSH, O'Keefe JHO. Rediscovering bile acid sequestrants. *Diab Obes Metabolism.* 2009;11:1114-21.
- Staels B, Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2007;67:1383-92.
- Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:416-22.
- Kawabata Y, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Bile-acid binding resin ameliorates glycemic control in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes.* 2006;55 Suppl. 1:A120.

40. 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.
41. Ros E. Eficacia, seguridad e indicaciones de la colestiramina en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Rev Clin Esp*. 2006;206:27-30.
42. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/ AHA/ NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002;106:1024-8.
43. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med*. 1988;148:36-69.
44. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
45. Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:76-81.
46. Farah JR, Kwiterovich PO, Neill CA. Dose-effect relation of cholestyramine in children and young adults with familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 1977;1:59-63.
47. Melchert HU, Hoffmeister H. Side-effects of cholesterol-lowering resins. *Lancet*. 1985;2:1119.
48. Hunninghake DB. Resin therapy. Adverse effects and their management. En: Fears R, ed. *Pharmacological control of hyperlipidemia*. Barcelona: J.R. Prous; 1986. p. 67-89.