

Estudio dosis-efecto del policosanol en ancianos con hipercolesterolemia tipo II.

Julio César Fernández, Rosa Más, Gladys Castaño,* Lilia Fernández, José Illnait

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)

*Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)

Recibido: 6 de junio de 2003

Aceptado: 8 de junio de 2003.

Palabras claves: policosanol, ancianos, hipercolesterolemia

Key words: policosanol, elderly, hypercholesterolemia

RESUMEN: El presente estudio aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, investigó la eficacia y tolerabilidad de policosanol en un rango de dosis comprendida entre 5-20 mg/d en ancianos con hipercolesterolemia tipo II. Tras un período de dieta hipocolesterolemizante de 6 semanas, 103 ancianos recibieron, aleatoriamente y a doble ciegas, tabletas de policosanol (5, 10 y 20 mg) o placebo, las cuales ingirieron una vez al día en el horario de la cena durante 12 semanas. Los grupos fueron estadísticamente similares en condiciones basales. El policosanol redujo de modo significativo y dependiente de la dosis, los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (21,3 %–34,2 %), colesterol total (17,4 %–24,2 %) y los cocientes LDL-C/HDL-C (30,9 %–50,5 %) y colesterol/HDL-C (27,6 %–43,5 %). Además, el policosanol incrementó significativamente los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) (15,2 %–33,4 %), efecto que también resultó dosis dependiente, mientras los triglicéridos descendieron significativamente (11,6 %–17,9 %), si bien esta reducción no mostró dependencia de las dosis evaluadas, ya que en los grupos tratados con 5 y 10 mg/d los efectos fueron similares. El policosanol resultó seguro y bien tolerado. No hubo alteraciones clínicas o de bioquímica sanguínea atribuibles a la medicación, si bien en los grupos tratados con policosanol se apreció un modesto, pero significativo descenso de la presión arterial diastólica y sistólica, así como de los niveles de ALAT y ASAT. Durante el estudio no se produjeron bajas. Cinco pacientes: 2 del grupo placebo y 3 tratados con policosanol (1 paciente de cada dosis) reportaron experiencias adversas, las cuales se clasificaron como leves. Este estudio demuestra que el policosanol es efectivo, seguro y bien tolerado en ancianos con hipercolesterolemia tipo II, apreciándose un incremento de la eficacia al incrementar la dosis de policosanol, sin que se afecte la seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

ABSTRACT: The present randomized, double-blind, placebo controlled study investigated the efficacy and tolerability of policosanol administered at 5, 10 or 20 mg/d to elderly patients with type II hypercholesterolemia. One hundred three (103) hypercholesterolemic elderly patients were advised to continue or start on a step-one cholesterol-lowering diet for 6 weeks. Policosanol was administered once daily for 12 weeks. The groups were statistically similar at randomization. Policosanol significantly lowered dose-dependent low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (21,3 %–34,2 %), total cholesterol (TC) (17,4 %–24,2 %). High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) significantly raised dose-dependent 15,2 %–33,4 %,

meanwhile triglycerides lowered significantly, but not dose-dependent (11,6 %–17,9 %). Policosanol was safe and well tolerated. No drug-related clinical or blood biochemistry disturbances were produced. Blood systolic and diastolic pressure, ALAT and ASAT significantly lowered after policosanol therapy. No patient withdrew from the study. Five patients reported mild adverse experiences (AE) during the study. The present study demonstrated that policosanol is effective, safe and well tolerated in elderly patients with type II hypercholesterolemia, being the efficacy increase with the doses, meanwhile the safety and tolerability of the treatment remained excellent.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en ancianos.¹⁻⁴ Sin embargo, la aceptación y manejo de la hipercolesterolemia (HC) como un factor de riesgo coronario en la ancianidad ha sido controvertido, a pesar de que el beneficio resultante de la reducción del colesterol total (CT) y principalmente del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) tanto en la prevención primaria y secundaria ha sido documentado de modo convincente.⁵⁻⁷

El análisis de los datos de ancianos incluidos en los estudios de prevención

coronaria primaria y secundaria apoyan la utilidad de la terapia hipolipemiente en estos casos.^{5,8-10}

Por tanto, resulta inapropiado excluir los ancianos de la posibilidad de recibir terapia hipolipemiente sólo a consecuencia de la edad, cuando en realidad son fuertes candidatos a recibirla, debido a la presencia de HC y la frecuente asociación de más de un factor de riesgo coronario en estos casos.

Por estas razones, la selección de un agente hipolipemiente que no sólo sea efectivo y seguro, sino que no presente interacciones adversas con otras drogas es un hecho de importancia clínica para su manejo en el anciano. Por ello, no se recomienda el uso de resinas o del ácido nicotínico y sus derivados, razón por la cual se utilizan las estatinas y los fibratos, si bien ambas clases de hipolipemiantes se indican con precaución por la probabilidad de incrementos de la frecuencia de miopatías, colelitiasis y de los niveles séricos de transaminasas.

El policosanol, mezcla de alcoholes alifáticos primarios purificada de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*, L.),¹¹ actúa mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en una etapa ubicada entre la producción de mevalonato y el consumo de acetato e incrementa el procesamiento receptordependiente de las LDL.¹²⁻¹³ Ejerce efectos hipocolesterolemizantes en voluntarios sanos,¹⁴ pacientes con HC tipo II¹⁵⁻³⁸ y en la dislipidemia asociada a la diabetes tipo 2,^{39,40} con un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad a corto y largo plazo. Estudios previos han revelado que el policosanol es efectivo, seguro y bien tolerado en ancianos con HC tipo II.⁴¹⁻⁴⁹

El policosanol reduce efectiva y sostenidamente los niveles de LDL-C y CT,¹⁵⁻⁴⁹ generalmente aumenta el colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y ejerce modestas reducciones de los triglicéridos. Además, muestra efectos pleiotrópicos que refuerzan su potencial antiaterosclerótico, tales como la inhibición de la agregación plaquetaria,⁵⁰⁻⁵¹ de la susceptibilidad de

las LDL a ser oxidada^{52,53} y de la proliferación de las células musculares lisas (CML).^{54,55}

Teniendo en cuenta estos antecedentes y que las características farmacocinéticas especiales de los ancianos pueden afectar las relaciones dosis respuesta de las drogas, el presente estudio se realizó con el objetivo de verificar si la relación dosis-efecto del policosanol en ancianos de ambos sexos con HC tipo II era similar a la demostrada en pacientes de edad media. Así, en este estudio se investigó la relación entre las dosis terapéuticas del policosanol (5-20 mg/d) y el efecto hipocolesterolemizante a corto plazo del medicamento.

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

El presente estudio se basó en un diseño aleatorizado, a doble ciegas y controlado con placebo, realizado en los Policlínicos "Ramón González Coro", "Elpidio Berovides" y el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de este Centro.

Tras obtener por escrito su consentimiento informado, se reclutaron en el estudio ancianos de ambos sexos y edades comprendidas entre 60 y 80 años con HC tipo II. En la consulta inicial (consulta 1) se tomaron sus datos generales, entre los que se reflejó si presentaban condiciones de riesgo concomitantes, tales como: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, diabetes mellitus (DM), antecedentes de enfermedad aterosclerótica establecida, historia familiar de EC y obesidad, y se les indicó que durante 6 semanas su alimentación se rigiera por una dieta hipocolesterolemizante de primer nivel.⁵⁶ Al finalizar este período, a los pacientes se les determinó su perfil lipídico, lo que se repitió a la semana siguiente. El promedio de estas determinaciones representó el nivel basal de cada paciente. Sólo aquellos pacientes con: LDL-C \geq 3,4 mmol/L; CT \geq 5,2 mmol/L y triglicéridos $<$ 4,52 mmol/L fueron incluidos en el estudio. En la ocasión en que se tomaron muestras para el segundo

lipidograma, también se obtuvieron muestras para la determinación de glucosa, creatinina, alaninoaminotransferasa (ALAT) y aspartatoaminotransferasa (ASAT).

Fueron excluidos del estudio ancianos con enfermedades hepáticas activas, disfunción tiroidea, insuficiencia renal, enfermedades neoplásicas diagnosticadas, HTA severa (presión diastólica $>$ 120 mmHg) o DM no controlada, así como aquéllos que hubieran sufrido infarto agudo del miocardio, revascularización o ictus de menos de 3 meses de evolución.

Todos estos datos se registraron en la consulta de inclusión (consulta 2) en la cual a los pacientes se les realizó un examen físico y se verificó el consumo de medicaciones concomitantes. Además, se les entregaron aleatoriamente (1:3) y en condiciones de doble ciegas tabletas idénticas de policosanol (5, 10 y 20 mg) o placebo.

A los pacientes se les orientó continuar con la dieta durante todo el estudio y consumir las tabletas en el horario de la cena durante 12 semanas. No se permitió el consumo de ningún otro medicamento hipolipemiente y se les orientó consumir aquellas medicaciones que les fuesen imprescindibles, tratando de no modificar sus dosis durante el ensayo.

Al finalizar las 12 semanas de tratamiento (consulta 3) se repitieron los exámenes físico y de laboratorio y se registraron todas las experiencias adversas (EA) ocurridas durante el período.

Variabes de eficacia

La variable primaria de eficacia considerada fueron los cambios de los valores de LDL-C respecto al final del período de dieta. El tratamiento se consideró efectivo sólo si los valores de LDL-C se reducían al menos en un 15 % con relación a las condiciones basales,⁵⁷ mientras los otros parámetros del perfil lipídico (CT, HDL-C, triglicéridos y los cocientes LDL-C/HDL-C y colesterol/HDL-C) fueron considerados variables secundarias de eficacia.

Seguridad y tolerabilidad

Los datos del examen físico, los resultados de los exámenes de

laboratorio y el reporte de EA formaron parte del análisis de la seguridad y tolerabilidad. Las EA se clasificaron en leves, moderadas o severas. Como leves se consideraron las que no requirieron suspensión del tratamiento investigado ni tratamiento de la EA, como moderadas las que requirieron suspensión del tratamiento por decisión del médico y tratamiento de la EA y como severas las que pusieran en peligro la vida del paciente, pudiendo llegar a ser fatales.

Análisis de laboratorio. Se tomaron muestras de sangre después de 12 horas de ayuno. El CT y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos colorimétricos utilizando juegos de reactivos de la firma Boehringer Mannheim (Alemania). Los niveles de HDL-C se determinaron mediante la cuantificación del colesterol presente en el sobrenadante obtenido después de la precipitación de β -lipoproteínas⁵⁸. Los valores de LDL se calcularon según la ecuación de Friedewald.⁵⁹

Los parámetros de bioquímica sanguínea se determinaron por métodos colorimétricos enzimáticos utilizando juegos de reactivos de la misma firma comercial. Todos los análisis de laboratorio se realizaron en un autoanalizador Hitachi 705 (Tokio, Japón) situado en el CIMEQ (Ciudad de La Habana, Cuba), llevándose a cabo un control sistemático de la calidad.

Análisis estadístico. Los análisis se llevaron a cabo de acuerdo al Método de Intención de Tratar. Las comparaciones intra grupos con relación a las condiciones basales se realizaron mediante el test de Wilcoxon para muestras pareadas, mientras las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de la U de Mann Whitney. La comparación de las variables categóricas entre grupos, se realizó mediante el Test de la Probabilidad Exacta de Fisher. Todos los tests fueron de dos colas, con un nivel de significación estadística de $\alpha = 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de programa estadístico Statistica para Windows (Versión 4,2; Stat Soft).

RESULTADOS

Características basales

El estudio incluyó 103 ancianos de ambos sexos con HC tipo II. La tabla 1 muestra las características basales de la población estudiada, en la cual se observó una frecuencia considerable de otros factores de riesgo coronario y por consiguiente el consumo global de medicaciones concomitantes fue muy elevado (93,2 %).

Análisis de la eficacia

La tabla 2 resume los efectos de las diferentes dosis de policosanol sobre el perfil lipídico. Como se apreció, las variables del perfil lipídico de todos los grupos fueron similares en condiciones basales. A las 12 semanas de tratamiento, el policosanol redujo de modo significativo y dependiente de la dosis, los niveles de LDL-C (21,3 %–34,2 %), CT (17,4 %–24,2 %) y los cocientes LDL-C/HDL-C (30,9 %–50,5 %) y CT/HDL-C (27,6 %–43,5 %). Además, el policosanol incrementó significativamente los niveles de HDL-C (15,2 %–33,4 %), efecto que también resultó dosis dependiente, mientras los triglicéridos descendieron significativamente (11,6 %–17,9 %), si bien esta reducción no mostró dependencia de las dosis evaluadas, ya que en los grupos tratados con 5 y 10 mg/d los efectos fueron similares.

Seguridad y tolerabilidad

En el grupo placebo no se detectaron modificaciones significativas de estos indicadores, mientras en los grupos tratados con policosanol se produjeron descensos modestos, pero significativos de los valores de presión sistólica y diastólica, así como de los niveles séricos de ALAT y ASAT, que resultaron significativos respecto al nivel basal y al grupo placebo (Tabla 3).

Durante el estudio no se produjeron bajas. Cinco pacientes: 2 del grupo placebo y 3 tratados con policosanol (1 paciente en cada grupo de dosis) reportaron EA, las cuales se clasificaron como leves (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Este estudio confirma la relación entre las dosis terapéuticas del policosanol (5-20 mg/d) y el efecto hipocolesterolemizante a corto plazo del medicamento.

La población estudiada presentó una frecuencia considerable de otros factores de riesgo coronario, hecho que resulta lógico, teniendo en cuenta la coexistencia de la HC con otros factores de riesgo concomitante en los ancianos, tales como HTA, tabaquismo, DM, antecedentes de enfermedad aterosclerótica establecida, historia familiar de EC, obesidad y bajos niveles de HDL-C, lo cual ha conllevado a subrayar la necesidad de reducir el riesgo coronario global.

En consecuencia, el consumo de medicaciones concomitantes fue elevado, lo cual es consistente con la coexistencia de diversas patologías en el anciano y por ende, el consumo concomitante de diversos medicamentos es una característica común en esta población.

El perfil de eficacia del policosanol se caracterizó por una reducción efectiva de los niveles de LDL-C; CT y de los cocientes LDL-C/HDL-C y CT/HDL-C, unido a un incremento de moderado a marcado de los niveles de HDL-C.

Los efectos inducidos por el policosanol en los ancianos a las dosis comprendidas en el rango posológico actualmente aprobado (5–20 mg/d), revelando una reducción significativa y dosis dependiente de los niveles de LDL-C, variable primaria de eficacia en todos los estudios, con descensos promedios entre 21,3 % y 34,2 %, así como de los niveles de CT (17,4% - 24,2%). En consecuencia, el policosanol también redujo de modo dosis-dependiente los índices LDL-C/HDL-C (30,9 % – 50,5 %) y CT/HDL-C (27,6 %– 43,5 %), los que se consideran de gran valor como factores indicadores del riesgo, especialmente en los ancianos.

Paralelamente se produjo un significativo incremento de los niveles de HDL-C (15,2 %–33,4 %) que además resultó marcado y dependiente de las dosis. El

Tabla 1. Características basales de la población de estudio: Estudio dosis-efecto

Características	Placebo	Policosanól			Total
	(n =26)	5 mg (n = 26)	10 mg (n =26)	20 mg (n=25)	
Edad (años) (X ± DE)	66 ± 4	66 ± 5	67 ± 4	66 ± 4	66 ± 4
Índice kg/m ² (X ± DE)	27,1 ± 5,9	27,7 ± 5,6	27,4 ± 5,8	27,3 ± 5,7	27,3 ± 5,8
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo: Femenino	19 (73,1)	19 (73,1)	20 (75,0)	20 (76,9)	78 (75,7)
Masculino	7 (26,9)	7 (26,9)	6 (23,1)	5 (25,0)	25 (24,3)
HC IIa ó aislada	14 (53,8)	13 (50,0)	15 (57,7)	15 (60,0)	57 (55,3)
HC IIb ó mixta	12 (46,2)	13 (50,0)	11 (42,3)	10 (40,0)	46 (44,7)
Historia personal de:					
EC	19 (73,1)	20 (76,9)	18 (69,2)	19 (76,0)	76 (73,8)
HTA	17 (65,4)	15 (57,7)	17 (65,4)	16 (64,0)	65 (63,1)
Tabaquismo	10 (38,5)	10 (38,5)	9 (34,6)	11 (44,0)	40 (38,8)
DM	6 (23,1)	9 (26,9)	7 (26,9)	5 (20,0)	27 (26,2)
Valores de HDL-C < 0,9 mmol/L	6 (23,1)	5 (19,2)	4 (15,4)	6 (24,0)	21 (20,4)
Historia familiar de EC	24 (92,3)	22 (84,6)	25 (96,1)	22 (88,0)	93 (90,3)
Medicaciones concomitantes (MC)					
Pacientes que consumen ≥ 1 MC	24 (92,3)	23 (88,5)	25 (96,1)	24 (96,0)	96 (93,2)
MC de consumo más frecuente*					
Acido acetyl salicílico	13 (50,0)	11 (42,3)	14 (53,8)	13 (52,0)	51 (49,5)
Antagonistas del calcio	9 (34,6)	10 (38,5)	6 (23,1)	10 (40,0)	35 (34,0)
Nitrovasodilatadores	10 (38,5)	8 (30,8)	8 (30,8)	9 (36,0)	35 (34,0)
Dipiridamol	8 (30,8)	9 (34,6)	7 (26,9)	8 (32,0)	32 (31,1)
Hipoglicemiantes orales	8 (30,8)	8 (30,8)	7 (26,9)	8 (32,0)	31 (30,1)
β-bloqueadores	5 (19,2)	4 (15,4)	5 (19,2)	5 (20,0)	19 (18,4)
Digoxina	5 (19,2)	5 (19,2)	4 (15,4)	5 (20,0)	19 (18,4)
Diuréticos	5 (19,2)	4 (15,4)	4 (15,4)	5 (20,0)	18 (17,5)
Meprobamato	4 (15,4)	6 (23,1)	4 (15,4)	3 (12,0)	17 (16,5)
Antidepresivos	4 (15,4)	5 (19,2)	4 (15,4)	3 (12,0)	16 (15,5)
IECA	3 (11,5)	2 (7,7)	3 (11,5)	2 (8,0)	10 (9,7)

n Número de pacientes, *X* media, *DE* desviación estándar

*La tabla incluye sólo aquellas MC consumidas por > 9 % de los pacientes en estudio

Todas las comparaciones fueron no significativas (Test de la Probabilidad Exacta de Fisher)

incremento de las HDL-C en esta población, repite la tendencia de producir mayores incrementos en poblaciones con mayor nivel de riesgo global, hecho que se cumple en la mayoría de los estudios. Aunque el mecanismo por el cual el policosanól incrementa los niveles de HDL-C no ha sido dilucidado, su asociación a un incremento de la actividad paraoxonasa, componente de la fracción HDL que previene la peroxidación lipídica de las LDL⁶⁰ resulta plausible, ya que el policosanól inhibe de modo efectivo la oxidación de las LDL.

Por otra parte, los triglicéridos descendieron de modo significativo, pero moderadamente y sin dependencia de la dosis, lo cual refleja una respuesta relativamente mayor que otras poblaciones, pero dentro de la

respuesta esperada, que se caracteriza por ser variable, ya que la reducción de los triglicéridos no es un blanco de acción del medicamento de acuerdo a su modo de acción.

Estos resultados en su conjunto revelan que el perfil de eficacia del policosanól en ancianos con HC tipo II es similar al obtenido en pacientes de edad media,^{15-17,19} si bien las respuestas terapéuticas obtenidas, exceptuando los cambios del CT, fueron moderadamente mayores.

El moderado incremento de la respuesta terapéutica al policosanól en los ancianos pudiera estar asociado al retardo de los mecanismos de depuración hepática y renal de los medicamentos que suele ocurrir en ellos, ocasionando una mayor persistencia de niveles

plasmáticos a través del tiempo y por ende, un incremento en la respuesta a una dosis dada, si bien ello no pasa de ser una especulación teórica, ya que su demostración conllevaría la cuantificación de los niveles plasmáticos del o los metabolitos activos del policosanól en esta población.

El policosanól (5-20 mg/d) resultó muy seguro y bien tolerado en los ancianos, no observándose afectaciones de los parámetros clínicos o de bioquímica sanguínea.

El tratamiento no afectó negativamente el control de la presión arterial, si bien se observó un descenso moderado de los valores de presión arterial sistólica y diastólica en los grupos tratados con policosanól. No obstante, en ningún caso se produjeron episodios de

Tabla 2. Efectos del policosanol (5-20 mg/d) sobre el perfil lipídico (X±DE) de ancianos con HC tipo II

<i>Tratamiento</i>	<i>Dosis (mg/d)</i>	<i>Nivel basal</i>	<i>12 semanas</i>	<i>Δ%</i>
<i>CT (mmol/L)</i>				
Placebo	0	7,15 ± 0,97	7,24 ± 0,95	+ 1,4
Policosanol	5	7,06 ± 0,80	5,83 ± 0,73 ^{****+****}	-17,4 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	10	7,28 ± 0,46	5,63 ± 0,39 ^{****+****}	-22,6 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	20	7,21 ± 0,99	5,43 ± 0,62 ^{****+****}	-24,2 ⁺⁺⁺⁺
<i>LDL-C (mmol/L)</i>				
Placebo	0	5,49 ± 0,84	5,69 ± 0,74 [*]	+ 5,6
Policosanol	5	5,36 ± 0,89	4,22 ± 0,98 ^{****+****}	-21,3 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	10	5,24 ± 0,49	3,57 ± 0,75 ^{****+****}	-32,1 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	20	5,18 ± 1,11	3,42 ± 0,78 ^{****+****}	-34,2 ⁺⁺⁺⁺
<i>HDL-C (mmol/L)</i>				
Placebo	0	1,02 ± 0,18	0,97 ± 0,17	- 4,1
Policosanol	5	1,07 ± 0,23	1,22 ± 0,32 ^{**++}	+15,2 ^{++ +}
Policosanol	10	1,11 ± 0,25	1,32 ± 0,31 ^{****+****}	+20,6 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	20	1,05 ± 0,27	1,40 ± 0,46 ^{****+****}	+33,4 ⁺⁺⁺⁺
<i>Triglicéridos (mmol/L)</i>				
Placebo	0	2,19 ± 0,72	2,23 ± 0,97	+ 4,0
Policosanol	5	2,16 ± 0,72	1,92 ± 0,78 [*]	-11,6
Policosanol	10	2,10 ± 0,75	1,85 ± 0,73 ^{**}	-11,6
Policosanol	20	2,17 ± 0,99	1,62 ± 0,41 ^{**+}	-17,9 ⁺
<i>LDL-C/HDL-C</i>				
Placebo	0	5,38 ± 1,34	5,86 ± 1,15	+ 8,9
Policosanol	5	5,01 ± 1,01	3,46 ± 1,01 ^{****+****}	-30,9 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	10	4,72 ± 0,99	2,70 ± 0,97 ^{****+****}	-42,8 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	20	4,93 ± 0,84	2,44 ± 0,91 ^{****+****}	-50,5 ⁺⁺⁺⁺
<i>CT/HDL-C</i>				
Placebo	0	7,01 ± 1,24	7,46 ± 1,13	+ 6,4
Policosanol	5	6,60 ± 1,03	4,78 ± 1,01 ^{****+****}	-27,6 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	10	6,56 ± 0,96	4,27 ± 0,98 ^{****+****}	-34,9 ⁺⁺⁺⁺
Policosanol	20	6,87 ± 1,02	3,88 ± 0,91 ^{****+****}	-43,5 ⁺⁺⁺⁺

X media, DE desviación estándar, Δ% Cambios porcentuales, * p < 0,05; ** p < 0,01, *** p < 0,0001,

**** p < 0,00001 Comparación con el nivel basal (Test de Wilcoxon para muestras pareadas)

+ p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001, ++++ p < 0,001 Comparación con placebo (Test de la U de Mann Whitney)

hipotensión, por lo que lejos de constituir una EA, tal efecto podría constituir un beneficio adicional en la reducción del riesgo global en esta población con alta frecuencia de hipertensos.

El policosanol también produjo descensos significativos de los niveles de ALAT y ASAT, hallazgo que concuerda con resultados previos en pacientes con HC tipo II tanto en ancianos y no ancianos. Este hecho conforma la ausencia de hepatotoxicidad de la droga, ventaja con respecto a otras drogas hipolipemiantes y que permite su uso en ancianos hipercolesterolémicos con afectación de su función hepática al igual que ocurre en

pacientes con HC.²⁴ Aunque hasta el presente no existe una explicación concluyente para la reducción de las transaminasas inducida por el policosanol, su efecto antioxidante, unido a evidencias recientes de una acción protectora de la toxicidad inducida en el hígado por diversos agentes inductores de radicales libres, podría ser la base de este efecto.

Este excelente perfil de seguridad y tolerabilidad se refuerza por el hecho de que no se produjeron bajas durante el estudio y las EA referidas fueron leves.

Teniendo en cuenta el alto porcentaje de medicaciones concomitantes y la excelente seguridad y

tolerabilidad mostrada por el policosanol, se infiere que no induce interacciones medicamentosas adversas relevantes con drogas frecuentemente utilizadas en estos casos.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el policosanol es efectivo, seguro y bien tolerado en ancianos con HC tipo II, apreciándose un incremento de la eficacia al incrementar la dosis de policosanol sin que se afecte la seguridad y excelente tolerabilidad del tratamiento.

Tabla 3. Efectos del policosanol (5-20 mg/d) sobre los indicadores de seguridad (X ± DE)

<i>Tratamiento</i>	<i>Dosis (mg/d)</i>	<i>Nivel basal</i>	<i>12 semanas</i>
		<i>Peso corporal (kg)</i>	
Placebo	0	72,20 ± 14,90	72,25 ± 15,20
Policosanol	5	70,48 ± 16,00	70,38 ± 16,02
Policosanol	10	72,14 ± 9,25	72,25 ± 9,20
Policosanol	20	70,69 ± 9,40	70,14 ± 9,67
		<i>Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)</i>	
Placebo	0	77,54 ± 8,26	77,27 ± 6,02
Policosanol	5	77,38 ± 9,25	76,73 ± 13,12
Policosanol	10	76,80 ± 7,30	76,58 ± 6,97
Policosanol	20	76,64 ± 6,99	76,44 ± 7,16
		<i>Presión arterial sistólica (mm Hg)</i>	
Placebo	0	138,77 ± 17,70	138,27 ± 13,03
Policosanol	5	137,31 ± 8,27	130,19 ± 9,43 ^{*+}
Policosanol	10	140,00 ± 14,96	131,92 ± 12,66 ^{**++}
Policosanol	20	140,20 ± 10,13	132,40 ± 10,51 ^{**++}
		<i>Presión arterial diastólica (mm Hg)</i>	
Placebo	0	84,23 ± 7,03	84,42 ± 8,76
Policosanol	5	83,84 ± 5,71	82,30 ± 8,15 [*]
Policosanol	10	85,38 ± 9,47	79,04 ± 6,63 ^{**+}
Policosanol	20	85,80 ± 7,59	79,20 ± 4,93 ^{**+}
		<i>ALAT (U/L)</i>	
Placebo	0	19,07 ± 7,44	19,65 ± 5,28
Policosanol	5	18,81 ± 6,16	17,27 ± 5,17 ^{*+}
Policosanol	10	19,42 ± 6,62	17,78 ± 7,51 ^{**+}
Policosanol	20	19,08 ± 8,26	17,32 ± 5,74 ^{**+}
		<i>ASAT (U/L)</i>	
Placebo	0	20,77 ± 4,99	20,19 ± 7,73
Policosanol	5	20,85 ± 7,24	18,27 ± 6,42 [*]
Policosanol	10	20,42 ± 3,94	17,78 ± 7,51 ^{**+}
Policosanol	20	20,47 ± 5,57	17,32 ± 5,74 ^{**+}
		<i>Glucosa (mmol/L)</i>	
Placebo	0	5,48 ± 0,80	5,42 ± 0,84
Policosanol	5	5,66 ± 0,99	5,60 ± 0,77
Policosanol	10	5,48 ± 0,66	5,44 ± 0,86
Policosanol	20	5,42 ± 0,65	5,47 ± 1,04
		<i>Creatinina (μmol/L)</i>	
Placebo	0	89,12 ± 14,08	86,44 ± 10,90
Policosanol	5	87,35 ± 10,06	86,92 ± 12,25
Policosanol	10	87,77 ± 14,34	86,38 ± 15,95
Policosanol	20	89,28 ± 20,72	88,44 ± 18,86

X media, DE desviación estándar

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ Comparación con el nivel basal (Test de Wilcoxon para muestras pareadas)

⁺ $p < 0,05$ ⁺⁺ $p < 0,01$ Comparación con placebo (Test de la U de Mann Whitney)

Tabla 4. Experiencias adversas (EA) (n,%) ocurridas durante el estudio

EA	Policosanól							
	Placebo		5 mg/d		10 mg/d		20 mg/d	
Sistema nervioso								
Mareos	1	(3,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Cefalea	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,8)	0	(0,0)
Subtotal	1	(3,8)	0	(0,0)	1	(3,8)	0	(0,0)
Gastrointestinal								
Acidez	0	(0,0)	1	(3,8)	0	(0,0)	0	(0,0)
Flatulencia	1	(3,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Náuseas	0	(0,0)	0	(1,2)	0	(0,0)	1	(3,8)
Subtotal	1	(3,8)	1	(3,8)	0	(0,0)	1	(3,8)
Total de EA	2	(7,7)	1	(3,8)	1	(3,8)	1	(3,8)

n Número de pacientes

Comparación entre grupos (Test de la Probabilidad Exacta de Fisher)

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy S.M. Cholesterol-Lowering Therapy. Evaluation of Clinical Trial Evidence. Edited by Scott M. Grundy, University of Texas Southwestern Medical center at Dallas, Texas, 2000.
2. Karnoven M.J. Prevention of cardiovascular disease among elderly. **Bull WHO**, **66**, 7, 1988.
3. Dzau V. and Braunwald E.: Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. **J Am Heart**, **121**, 1244, 1991.
4. The International Lipid Information Bureau (ILIB): Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease, 2000.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **The Lancet**, **344**, 1 383, 1994.
6. Sheperd J., Cobbe S.M., Christopher G., Lormer A.R., Macfarlane P.W., McKillop J.H., and Packard C. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOP): Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **New Eng J Med**, **333**, 1301, 1995.
7. Sacks F.M., Pfeffer M.A., and Moye L.A. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. **New Eng J Med**, **35**, 1 001, 1996.
8. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **New Eng J Med**, **339**, 1349, 1998.
9. Downs J.R., Clearfield M., and Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. **J Am Med Assoc**, **279**, 1615, 1998.
10. Lewis S.J., Moye L.A., and Sacks F.M. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. **Ann Int Med**, **129**, 681, 1998.
11. Laguna A., Magraner J., Hernández J., Carbajal D., Arruzazabala M.L., Más R. y García M. (Laboratorios Dalmer): A mixture of higher primary aliphatic alcohols, its obtention from sugar cane wax and its pharmaceutical uses.
12. Menéndez R., Fernández I., Del Rio A., González R.M., Fraga V., Amor A.M. Jiménez S. and Más R. Policosanól inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. **Biol Res**, **27**, 199, 1994.
13. Menéndez R., Amor A.M., González R.M., Fraga V. and Más R. Effect of policosanól on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. **Biol Res**, **29**, 253, 1996.
14. Hernández F., Illnait J., Más R., Castaño G., Fernández L., González M., Cordoví N. and Fernández J.C. Effects of policosanól on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. **Curr Ther Res**, **51**, 568, 1992.
15. Pons P., Más R., Illnait J., Fernández L., Rodríguez M., Robaina C. and Fernández J.C. Efficacy and safety of policosanól in patients with primary hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **52**, 507, 1992.
16. Aneiros E., Calderón B., Más R., Illnait J., Castaño G., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of successive dose increases of policosanól on the lipid profile and tolerability of treatment. **Curr Ther Res**, **54**, 304, 1993.
17. Pons P., Rodríguez M., Robaina C., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of successive dose increases of policosanól on the lipid profile

- of patients with type II hypercholesterolemia and tolerability to treatment. **Int J Clin Pharmacol Res**, **XIV**, 27, 1994.
18. Pons P., Rodríguez M., Más R., Illnait J., Fernández L., Robaina C. and Fernández J.C. One year efficacy and safety of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **55**, 1084, 1994.
 19. Aneiros E., Más R., Calderón B., Illnait J., Fernández L., Castaño G. and Fernández J.C. Effect of policosanol in lowering-cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **56**, 176, 1995.
 20. Canetti M., Morera M., Illnait J., Más R., Fernández L., Castaño G. and Fernández J.C. One year study on the effect of policosanol (5 mg-twice-a-day) on lipid profile in patients with type II hypercholesterolemia. **Advances in Therapy**, **12**, 245, 1995.
 21. Canetti M., Morera M., Illnait J., Más R., Fernández L., Castaño G. and Fernández J.C. A two years study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hyperlipoproteinemia. **Int J Clin Pharmacol Res**, **XV**, 159, 1995.
 22. Castaño G., Más R., Nodarse M., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. One-year study of the efficacy and safety of policosanol (5 mg twice daily) in the treatment of type II hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **56**, 296, 1995.
 23. Davalos J.M., Mederos H., Rodríguez J., Illnait J., Fernández L., Más R., Fernández J.C. and Ravelo M. Effect of policosanol in hypercholesterolemia due to nephrotic syndrome. XI Latinoamerican Congress of Nephrology and Hypertension, 1-4 September, Santiago de Chile, Chile, 1996.
 24. Zardoya R., Tula L., Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández J.C., Díaz E. and Fernández L. Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. **Curr Ther Res**, **57**, 568, 1996.
 25. Castaño G., Tula L., Canetti M., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effect of policosanol in hypertensive patients with type II hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **57**, 691, 1996.
 26. Pons P., Illnait J., Más R., Rodríguez M., Alemán C.L., Fernández J.C., Fernández L. and Martín M. A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **58**, 26, 1997.
 27. Canetti M., Morera M.S., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: A 3-year open follow-up. **Curr Ther Res**, **58**, 868, 1997.
 28. Benítez M., Romero C., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **58**, 859, 1997.
 29. Castaño G., Más R., Fernández J.C., Pontigas V., Suazo M. and Fernández L. Open-label study of the efficacy, safety and tolerability of policosanol in patients with high global coronary risk. **Curr Ther Res**, **59**, 737, 1998.
 30. Castaño G., Más R., Fernández J.C., Lopez L.E. and Fernández L. A long-term open study of the efficacy and tolerability of policosanol in patients with high global coronary risk. **Curr Ther Res**, **60**, 379, 1998.
 31. Más R., Castaño G., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Alemán C., Pontigas V. and Lescay M. Effect of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. **Clin Pharmacol Therap**, **65**, 6, 1998.
 32. Fernández L., Más R., Illnait J. and Fernández J.C. Policosanol: Results of a postmarketing surveillance control on 27 879 cases. **Curr Ther Res**, **59**, 717, 1998.
 33. Más R., Rivas P., Izquierdo J.E., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Ricardo Y. Pharmacoeconomic study of policosanol. **Curr Ther Res**, **60**, 458, 1999.
 34. Castaño G., Más R., Fernández J.C., Fernández L., Alvarez E. and Lescay M.: Efficacy and tolerability of policosanol compared with lovastatin in patients with type II hypercholesterolemia and concomitant risk factors. **Curr Ther Res**, **61**, 137, 2000.
 35. Castaño G., Más R., Fernández L., Fernández J.C., Illnait J., López L.E. and Alvarez E.: Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. **Gynecol Endocrinol**, **14**, 187, 2000.
 36. Alcocer L., Campos A., Más R. and Fernández L. A comparative study of policosanol vs acipimox in patients with type II hypercholesterolemia. **Int J Tiss React**, **XXI**, 57, 1999.
 37. Castaño G., Más R., Roca J., Fernández L., Fernández J.C., Illnait J. and Sellman E. A double-blind, placebo controlled study of the effects of policosanol in patients with intermittent claudication. **Angiology**, **50**, 123, 1998.
 38. Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Gamez R. A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. **Angiology**, **52**, 115, 2001.
 39. Torres O., Agramonte A.J., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C.: Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. **Diabetes Care**, **18**, 393, 1995.
 40. Crespo N., Alvarez R., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **58**, 44, 1997.

41. Pons P, Jiménez A., Rodríguez M., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of policosanol in the elderly hypercholesterolemic patients. **Curr Ther Res**, **53**, 265, 1993.
42. Castaño G., Canetti M., Morera M., Tula L., Más R., Illnait J., Fernández L., and Fernández J.C. Efficacy and tolerability of policosanol in elderly patients with type II hypercholesterolemia: A 12 months study. **Curr Ther Res**, **56**, 819, 1995.
43. Ortensi G., Gladstein J., Valli H. and Tesone P. A comparative study of policosanol versus simvastatin en elderly patients with hypercholesterolemia. **Curr Ther Res**, **58**, 390, 1997.
44. Castaño G., Más R., Arruzazabala M de L., Noa M., Illnait J., Fernández J.C., Molina V., Menéndez A. Effects of Policosanol and Pravastatin on Lipid Profile, Platelet Aggregation and Endothelium in older Hypercholesterolemic patients. **Int J Clin Pharmacol Res**, **XIX**, 105, 1999.
45. Castaño G, Más R, Fernández J.C., Illnait J, Fernández L and Alvarez E: Effects of policosanol in older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk. **J Gerontol Med Sci**, **56**, M186, 2000.
46. Fernández J.C., Más R., Castaño G., Menéndez R., Amor A.M, González R.M., Alvarez E. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of policosanol versus fluvastatin in elderly hypercholesterolemic women. **Clin Drug Invest**, **21**, 103, 2001.
47. Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Alvarez E. Effects of policosanol in older hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. **Clin Drug Invest**, **21**, 485, 2001.
48. Gastaño G., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Alvarez E.: Long-term effects of policosanol on older hypertensive patients with type II hypercholesterolemia. **Drugs R&D**, **3**, 159, 2002.
49. Fernández J.C., Más R, Campilongo R., Sandin D, Felman R, Barrios O.: Estudio abierto de la eficacia y tolerabilidad del policosanol en ancianos con hipercolesterolemia II. Revista CENIC, Ciencias Biológicas, 32, 143, 2001
50. Valdés S., Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R., Fernández L. and Molina V.: Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers. **Int J of Clin Pharmacol Res**, **XVI**, 67, 1996.
51. Carbajal D., Arruzazabala M.L., Valdés S. and Más R. Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. **Prost Leuk Ess Fatty Acids**, **58**, 61, 1998.
52. Menéndez R., Más R., González R.M., Amor A.M., Fernández J.C., Rodeiro I., Zayas M. and Jiménez S. Effect of policosanol on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. **Br J of Clin Pharmacol**, **50**, 255, 2000.
53. Menéndez R., Más R., Amor A.M., Fernández J.C. and González R.M. Effects of policosanol on the susceptibility of low-density lipoprotein isolated from hypercholesterolemic patients at high coronary risk to in vitro copper-mediated lipid peroxidation: A randomized, double-blind pilot study. **Curr Ther Res**, **61**, 609, 2000.
54. Noa M., Más R., de la Rosa M.C. and Magraner J.: Effect of policosanol on lipofundin-induced atherosclerotic lesions in rats. **J Pharm Pharmacol**, **47**, 289, 1995.
55. Noa M., Más R., Mesa R.: Effect of policosanol on intimal thickening in rabbit cuffed carotid artery. **Int J Cardiol**, **67**, 125, 1998.
56. Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel II). **J Am Med Assoc**, **269**, 3 015, 1993.
57. Schectman G. and Hiatt J.: Drug therapy for hypercholesterolemia in patients with cardiovascular disease: factors limiting achievement of lipid goals. **Am J of Med**, **100**, 197, 1996.
58. Seigler L. and Wu W.T.: Separation of Serum High-Density Lipoprotein for Cholesterol Determination: Ultracentrifugation vs Precipitation with Sodium Phosphotungstate and Magnesium Chloride. **Clin Chem**, **27**, 838, 1981.
59. Friedewald W.T., Levy R.I. and Friederickson S.D.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without of the preparative ultracentrifuge. **Clin Biochem**, **18**, 499, 1972.
60. Barter P.J., Rye K.A.: Molecular mechanism of reverse cholesterol transport. **Curr Opin Lipidol**, **7**, 82, 1996.