

## ESTUDIO COMPARATIVO DEL POLICOSANOL, GEMFIBROZIL Y LA TERAPIA COMBINADA POLICOSANOL-GEMFIBROZIL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA TIPO II

G. Castaño, R. Más,\* I. Tabares,\*\* D. Víctor,\*\* J. Illnait,\* L. Fernández\* y J.C. Fernández.\*

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, \*Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, \*\*Policlínico "Ramón González Coro", Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 9 de abril de 1997.

**RESUMEN.** El presente estudio aleatorizado y a doble ciegas compara la eficacia y tolerabilidad a corto término del policosanol y el gemfibrozil y la terapia combinada con ambos en pacientes con hipercolesterolemia tipo II (HII). Pacientes hipercolesterolémicos (43) fueron sometidos a una dieta baja en colesterol de primer nivel durante 12 semanas, al final de las cuales 39 fueron incluidos en el ensayo y distribuidos aleatoriamente en tres grupos. El primero ingirió dos tabletas diarias de gemfibrozil (1 200 mg/d) durante 6 semanas y en una segunda etapa ingirió una tableta diaria de este (600 mg) y una de policosanol (5 mg) durante un período similar. El segundo en la primera etapa consumió dos tabletas diarias de policosanol (10 mg/d) y en la segunda una tableta de este y una de gemfibrozil, mientras que el tercero recibió todo el tiempo la terapia combinada policosanol-gemfibrozil. Las tabletas se indicaron en almuerzo y cena. En el primer grupo, el gemfibrozil descendió significativamente el colesterol (12,4%), las LDL-C (12,4 %) y los triglicéridos (33,9 %) mientras las HDL-C se incrementaron significativamente en un 11 % ( $p < 0,01$ ). Durante la segunda etapa en que se adicionó policosanol, se produjeron descensos significativos ( $p < 0,01$ ) del colesterol (18,9 %), LDL-C (22,8 %) y triglicéridos (48,9 %), mientras que las HDL-C se incrementaron en un 33,5 %. Estos cambios también resultaron significativos cuando se compararon con los resultados de la primera etapa. En el segundo grupo el policosanol redujo significativamente el colesterol (25,4%), LDL-C (30,6 %) y los triglicéridos (26,6%), mientras las HDL-C se incrementaron significativamente en un 11,1 %. Posteriormente, al añadirse el gemfibrozil las reducciones alcanzadas fueron: colesterol (21,1 %), LDL-C (24,7 %) y triglicéridos (43,5 %) mientras las HDL-C ascendieron en un 25,8 %. Las comparaciones con la primera etapa resultaron significativas. El tercer grupo que recibió la terapia combinada policosanol-gemfibrozil en la primera etapa, mostró descensos significativos del colesterol (18,5 %), LDL-C (21,5 %), triglicéridos (45,8 %) y aumento significativo de las HDL-C (24,3 %) ( $p < 0,01$ ). Durante la segunda etapa se mantuvo el mismo esquema de tratamiento y se obtuvieron reducciones significativas del colesterol (20,1 %), las LDL-C (23,3 %) y los triglicéridos (47 %) que resultaron similares a las de la primera etapa, sólo el incremento de las HDL-C (26,1 %) tendió a ser significativamente mayor ( $p = 0,05$ ) que en la primera etapa. En el estudio no se produjeron bajas. Todos los tratamientos resultaron bien tolerados. No se produjeron alteraciones significativas desde el punto de vista clínico o de bioquímica sanguínea y las experiencias adversas referidas fueron leves. Dos pacientes del grupo 1 reportaron cefalea y náuseas; en el 2 no se reportaron experiencias adversas durante el estudio, mientras que en el 3 dos pacientes (15,4 %) reportaron decaimiento y *rash*, respectivamente. Los resultados indican que ambas drogas son efectivas y bien toleradas y que la terapia combinada policosanol (5 mg) + gemfibrozil (600 mg) presenta ventajas en relación con las terapias independientes en pacientes con H(II). Así, las reducciones del colesterol, las LDL-C, los cocientes colesterol/HDL-C y LDL-C/HDL-C resultaron más efectivas en el grupo de terapia combinada que en la monoterapia con gemfibrozil, mientras que las reducciones de triglicéridos y el incremento de las HDL-C resultaron más efectivas con la terapia combinada que con cualesquiera de los tratamientos independientes en los esquemas de dosis ensayados.

**ABSTRACT.** The present randomized, double blind study compares the short-term efficacy and tolerability of policosanol, gemfibrozil and the combination therapy with both drugs. Forty-three outpatients previously diagnosed as hypercholesterolemic were instructed to follow a first step cholesterol-lowering diet for 12 weeks. After this diet-only period, 39 patients were included and randomly distributed in three groups. The first group received gemfibrozil (1 200 mg/day) (600 mg twice-a-day) as monotherapy for 6 weeks and in a second period the patients took one gemfibrozil tablet (600 mg) and one policosanol tablet (5 mg) for the next 6 weeks. The second group received firstly policosanol monotherapy (5 mg twice-a-day) and during the second period one tablet of each treatment whereas the third group received all time the combination therapy. The tablets were taken at lunch and dinner time. Gemfibrozil monotherapy (group 1) significantly reduced total cholesterol (12.4 %), LDL-C (12.4 %) and triglycerides (33.9 %). Whereas increased significantly HDL-C by 11 % ( $p < 0.01$ ). After addition of policosanol (second step) significant reductions of cholesterol (18.9 %) LDL-C (22.8 %) and triglycerides (48.9 %) were obtained. The enhancement of the reductions were also significant compared to the end of the first step. In this period, HDL-C increased significantly by 33.5 % compared with baseline. This increase was also significant compared with that reached by gemfibrozil monotherapy. Policosanol monotherapy (group 2) significantly reduced total cholesterol by 25.4 %, LDL-C by 30.6 % and triglycerides by 26.6 %, while significantly raised HDL-C levels by 11.1 %. Significant reductions of cholesterol (21.1 %), LDL-C (24.7 %) and triglycerides (43.5 %) as well as of HDL-C (25.8 %) were obtained in the step of combined therapy compared with baseline. All these changes were enhanced with respect to the end of policosanol monotherapy, except for cholesterol and LDL-C levels. Group 3 showed significant reductions of total cholesterol by 18.5 % (first period) and 20.1 % (second period), LDL-C by 21.5 % (first period) and 23.3 % (second period) and triglycerides by 45.8 % (first period) and 47 % (second period), changes for each efficacy variable were statistically similar after the first and second steps. HDL-C levels raised significantly ( $p < 0.01$ ) by 24.3 % and 26.1 %, respectively. No patient withdrew from the trial. No clinical or blood biochemistry disturbances were observed. Adverse experiences reported were mild. Two patients reported headache and nausea during gemfibrozil monotherapy (group 1); no adverse experiences were reported in the group 2, meanwhile two patients from group 3 reported rash and asthenia, respectively. The results indicate that both drugs are effective and well tolerated in patients with type II hypercholesterolemia and that combination therapy shows some advantages compared with the independent therapies. Thus, the changes on cholesterol, LDL-C, ratios of cholesterol to HDL-C and LDL-C to HDL-C were more effective after combination therapy respect to gemfibrozil monotherapy. In addition, reductions of triglycerides and increases of HDL-C were more effective in the combined therapy than in any of the independent treatments.

Correspondencia:

Dra. Rosa Más,

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

## INTRODUCCION

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo fundamental en la morbi-mortalidad coronaria. Ha sido referido que la disminución del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y el incremento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se relacionan con una disminución significativa de los eventos coronarios.<sup>1-3</sup>

Una de las drogas cuya acción ha sido investigada en estos estudios es el gemfibrozil<sup>2,3</sup> cuyo perfil de eficacia se caracteriza por una marcada reducción de los triglicéridos, un notable incremento de las HDL-C y una moderada acción hipocolesterolemizante.<sup>4,5</sup> El gemfibrozil inhibe la lipólisis periférica e incrementa la actividad de la lipoproteína-lipasa. La inhibición de la lipólisis reduce el transporte de ácidos grasos hacia el hígado y la síntesis de triglicéridos en las células hepáticas, mientras que la inhibición de la lipasa da lugar a un incremento en el catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, aumenta el catabolismo de las LDL en aquellos casos en que están elevadas, como ocurre en la hipercolesterolemia tipo II, por lo cual tiende a reducir su concentración sérica. Sin embargo, cuando las LDL-C están bajas, tal y como ocurre en las hipertrigliceridemias clásicas, suele inducir un incremento de ellas.<sup>4-6</sup>

Como ha sido referido, el uso crónico del gemfibrozil reduce la morbilidad y mortalidad coronaria en un 34 %, lo cual ha sido atribuido a la inducción del incremento de las HDL-C que produce<sup>2-4</sup> y constituye uno de los principales argumentos a favor del uso de esta droga en el tratamiento de las dislipidemias. Se le considera una terapia segura y bien tolerada, si bien su uso se ha relacionado con diferentes efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales, así como también, rash, mareos, hepatomegalia, pérdida de la libido, miopatía y coledlitiasis.<sup>4</sup>

Por otra parte, el policosanol es una nueva droga hipocolesterolemizante que consiste en una mezcla natural de alcoholes alifáticos primarios superiores aislada de la caña de azúcar (*Sacharum officinarum*, L.) que inhibe la síntesis de colesterol en una etapa comprendida entre el consumo de acetato y la producción del mevalonato e incrementa el procesamiento receptor-dependiente de las LDL.<sup>7-9</sup> Su eficacia ha sido demostrada en modelos animales,<sup>10,11</sup> voluntarios sanos<sup>12</sup> y pacientes con hipercolesterolemia tipo II primaria<sup>13-31</sup> y secundaria.<sup>32,33</sup> Su acción se caracteriza fundamentalmente por una reducción significativa de las LDL-C y del colesterol total. Además, el tratamiento suele incrementar las HDL-C y reducir modestamente los triglicéridos.

El policosanol es una droga muy segura y bien tolerada. Hasta el presente, no se han demostrado efectos adversos relacionados con su empleo,<sup>13-31</sup> lo cual constituye una de sus características más importantes.

Un estudio comparativo previo policosanol-gemfibrozil<sup>30</sup> en pacientes con hipercolesterolemia tipo II demostró que ambas drogas son alternativas adecuadas para el manejo de estos pacientes, si bien el policosanol (10mg /d) muestra efectos ligeramente superiores sobre las LDL-C y el colesterol total, el gemfibrozil (1200 mg/d) produce efectos más beneficiosos sobre los triglicéridos, aunque el balance general de la eficacia es estadísticamente similar en ambos casos. Sin embargo, el policosanol resulta mejor tolerado que el gemfibrozil, ya que los reportes de experiencias adversas en el grupo gemfibrozil son mayores que en el grupo policosanol.<sup>30</sup>

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia y tolerabilidad del policosanol (10mg/ d) y el gemfibrozil (1 200 mg/d) y la terapia combinada con dosis mínimas de ambas drogas: policosanol (5 mg/d) y gemfibrozil (600 mg/d).

## PACIENTES Y METODOS

Este estudio se llevó a cabo en el Policlínico "Ramón González Coro" (Ciudad de La Habana). Cuarenta y tres pacientes fueron captados en una consulta inicial (consulta 1) que incluyó aquellos diagnosticados como hipercolesterolémicos, a los cuales se les consultó su voluntariedad para participar en el estudio mediante consentimiento escrito. En esta consulta, se registraron sus datos generales y se les indicó que durante doce semanas su alimentación se rigiese por una dieta baja en colesterol de primer nivel. Al finalizar este período se les determinaron sus perfiles lipídicos y estos los cuales representaron los niveles basales. En el estudio sólo se incluyeron aquellos casos que presentaban: LDL-C  $\geq 3,7$  mmol/L, colesterol total  $\geq 6$  mmol/L y triglicéridos  $\leq 4,52$  mmol/L. Además, se realizaron las determinaciones siguientes: alanino-aminotransferasa (ALAT), glucosa, creatinina y bilirrubina.

Una vez realizados los análisis, los pacientes concurren a la consulta de inclusión (consulta 2). Se excluyeron del estudio los que presentaban enfermedades hepáticas activas, insuficiencia renal, enfermedades neoplásicas diagnosticadas, trastornos de tiroides, infarto agudo del miocardio de menos de tres meses de evolución, hipertensión severa, así como las mujeres que ingerían anticonceptivos orales, las embarazadas o las que planificaban estarlo durante el curso del ensayo. Treinta y nueve pacientes quedaron incluidos en el estudio, ya que tres casos habían normalizado sus valores y otro mostró triglicéridos  $> 4,52$  mmol/L.

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: Los del primero ingirieron dos tabletas diarias de gemfibrozil-600 mg (1 200 mg/d) durante seis semanas y en una segunda etapa de similar duración, una tableta de gemfibrozil y una de policosanol (5 mg). Los del segundo grupo en la primera etapa se trataron con dos tabletas diarias de policosanol-5 mg (10mg /d) y en la segunda etapa, una tableta de policosanol y una de gemfibrozil, mientras que los del tercer grupo fueron tratados todo el tiempo con una tableta de cada medicamento.

Los pacientes recibieron a doble ciegas las tabletas correspondientes a cada etapa, las cuales se indicaron en almuerzo y cena, de tal modo que en las etapas en que recibieron terapia combinada las tabletas de los estuches correspondientes al policosanol se ingiriesen durante la noche. A los pacientes se les indicó acatar rigurosamente las restricciones dietéticas durante todo el estudio.

Al finalizar cada etapa, se repitieron los exámenes de laboratorio y los datos se registraron en las consultas realizadas al finalizar de cada etapa (consultas 3 y 4), en las cuales se les realizó un examen físico y además, un interrogatorio sobre experiencias adversas.

### Análisis de laboratorio

Para las determinaciones de laboratorio se obtuvieron muestras de sangre venosa en condiciones de 12 h de ayuno. El colesterol total sérico y los triglicéridos se determinaron mediante ensayos enzimáticos colorimétricos, con juegos de reactivos (Boehringer Mannheim, Alemania). Las HDL-C se determinaron mediante el contenido de colesterol presente en el sobrenadante obtenido después de la precipitación de las  $\beta$ -lipoproteínas con ácido fosfotúngstico-MgCl<sub>2</sub>.<sup>34</sup> Las LDL-C se calcularon con la ecuación de Friedewald.<sup>35</sup> Los restantes indicadores de bioquímica sanguínea también se determinaron mediante juegos de reactivos de la misma firma comercial.

Todos los análisis se realizaron en el equipo automatizado Hitachi 705 ubicado en el laboratorio clínico del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de Ciudad de La Habana. Durante todo el período del ensayo se realizó un control de calidad externo. El coeficiente de variación de las determinaciones se mantuvo dentro de los límites establecidos.

### **VARIABLES DE EFICACIA**

Las variables de eficacia primarias analizadas fueron la variación del colesterol total sérico y las LDL-C. Los cambios en los triglicéridos, las HDL-C y en los cocientes aterogénicos fueron analizados como variables de eficacia secundarias. Las respuestas se definieron como los cambios que experimentaron estas variables en relación con los resultados que se obtuvieron después del período de dieta y entre las dos etapas. Los tratamientos se consideraron efectivos sólo si se producía una reducción del colesterol o de las LDL-C superior al 10%.<sup>36,37</sup>

### **Evaluación del examen físico y tolerabilidad al tratamiento**

Se analizaron los resultados del examen físico, así como los correspondientes a la bioquímica sanguínea y el interrogatorio sobre experiencias adversas.

### **Análisis estadístico**

La prueba de Wilcoxon para muestras pareadas se utilizó para determinar si en cada grupo se habían producido variaciones significativas con respecto a los valores basales, mientras que las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de la U de Mann Whitney. La comparación entre grupos de los datos categóricos, se realizó con la prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de programas estadísticos CSS. Para la determinación de la significación estadística se utilizó un nivel de  $\alpha = 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### **Características basales**

La muestra incluida en este estudio fue de treinta y nueve pacientes. Las características basales de la población incluida en el ensayo, resultaron similares en todos los grupos (Tabla I), lo que indica que la asignación aleatoria de los respectivos tratamientos fue realizada satisfactoriamente. Como se aprecia, en estos pacientes se presentó una frecuencia relativamente alta de otros factores de riesgo coronario tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus y valores basales bajos de las HDL-C.

### **Análisis de la eficacia**

Los grupos mostraron valores basales similares de las variables primarias de eficacia (Tabla II). En el grupo 1 el gemfibrozil descendió significativamente el colesterol (12,4 %) ( $p < 0,01$ ), LDL-C (12,4 %) ( $p < 0,05$ ) y los triglicéridos (33,9%) ( $p < 0,01$ ), mientras que las HDL-C se incrementaron significativamente en un 11 % ( $p < 0,01$ ). Durante la etapa de terapia combinada, se produjeron descensos significativos ( $p < 0,01$ ) del colesterol (18,9 %), las LDL-C (22,8 %) y de los triglicéridos (48,9 %). La acentuación de estas reducciones también resultó significativa al compararlas con la primera etapa. En este período, las HDL-C se incrementaron en un 33,5 %, lo que resultó significativo cuando se comparó con los valores de la primera etapa ( $p < 0,01$ ).

En el grupo 2, el policosanol redujo significativamente ( $p < 0,01$ ) el colesterol (25,4 %), las LDL-C (30,6 %) y los triglicéridos (26,6 %) ( $p < 0,05$ ), mientras que las HDL-C se in-

crementaron significativamente ( $p < 0,01$ ) en un 11,1 %. Posteriormente, al añadirse el gemfibrozil al tratamiento, las reducciones alcanzadas fueron: colesterol (21,1 %), LDL-C (24,7 %) y triglicéridos (43,5 %), mientras que las HDL-C ascendieron en un 25,8 %. Cuando se añadió gemfibrozil a la farmacoterapia con policosanol se logró una disminución mayor de los triglicéridos y un aumento en la concentración de las HDL ( $p < 0,05$ ); pero la reducción del colesterol y de las LDL-C no alcanzaron los niveles logrados en la primera etapa.

El grupo 3 que todo el tiempo recibió la terapia combinada mostró descensos significativos ( $p < 0,01$ ) del colesterol (18,5 %), las LDL-C (21,5 %) y de los triglicéridos (45,8 %), así como un aumento de las HDL-C (24,3 %) ( $p < 0,01$ ). Durante la segunda etapa, se mantuvo el mismo esquema de tratamiento y se obtuvieron cambios muy similares a los de la primera etapa: colesterol (20,1 %), LDL-C (23,3 %) y triglicéridos (47 %) y un incremento de las HDL-C (26,1 %).

Los cocientes colesterol/HDL-C y LDL-C/HDL-C revelaron movimientos constantes con los de las variables independientes.

### **Efectos sobre los indicadores de seguridad del tratamiento**

Las comparaciones intra e intergrupos de los resultados del examen físico no revelaron diferencias significativas, lo que indica que no se produjeron alteraciones de estos indicadores (Tabla III).

Las comparaciones intragrupos revelaron que los valores finales de creatinina fueron significativamente menores que los valores basales, lo cual podría a primera vista relacionarse con un efecto de la terapia combinada, ya que en todos los grupos la segunda etapa corresponde a este esquema. Sin embargo, ello no se apreció al final de la primera etapa en el grupo 3. Este hecho, unido a que los valores permanecieron dentro del intervalo normal, ya que se trató de un descenso y no de un incremento, descarta la relevancia clínica de este movimiento.

### **Experiencias adversas**

En el presente ensayo no se produjeron bajas y las experiencias adversas referidas fueron leves. Dos pacientes del grupo 1 reportaron experiencias adversas (cefalea y náuseas), durante la monoterapia con gemfibrozil, una de ellas (cefalea) desapareció en la siguiente etapa. En el grupo 2 no se reportaron experiencias adversas en ninguno de los dos períodos, mientras que en el grupo 3 que siempre recibió la terapia combinada, dos pacientes reportaron experiencias adversas, una de las cuales (rash), desapareció en la segunda etapa.

## **DISCUSION**

Los cambios inducidos en el perfil lipídico de los pacientes con hipercolesterolemia tipo II incluidos en el presente estudio por la monoterapia con gemfibrozil (600mg bid) (grupo 1, etapa 1) o policosanol (5 mg bid) (grupo 2, etapa 1) se correspondieron con el clásico perfil de acción de ambas drogas. Así, el gemfibrozil produjo una marcada y significativa reducción de los triglicéridos (33,9 %); un moderado y significativo decremento del colesterol y las LDL-C (12,4 %) y un significativo incremento de las HDL-C (11 %), lo cual se corresponde con resultados de otros estudios.<sup>4,7,32,35</sup>

Por otra parte, el policosanol produjo una reducción significativa y efectiva del colesterol total (25,4 %), LDL-C (30,6 %) y de los triglicéridos (26,6 %), así como un aumento significativo de las HDL-C (11,1 %), lo cual concuerda con los datos

previos,<sup>1-3</sup> si bien la reducción de los triglicéridos observada en el presente estudio resultó mayor que en ensayos anteriores. La comparación entre grupos de las respectivas mono-

terapias mostró una mayor efectividad del policosanol en relación con los valores finales del colesterol y las LDL-C alcanzados.

**TABLA I**  
**Características basales de la población incluida en el ensayo**

	Grupo			Global (n = 39)	
	1 (n = 13)	2 (n = 13)	3 (n = 13)		
Edad (años)	58 ± 12	53 ± 16	60 ± 10	57 ± 13	
Peso (kg)	64,9 ± 12,7	66,3 ± 7,6	63,6 ± 8,2	64,4 ± 9,6	
Talla (cm)	157 ± 7	155 ± 10	157 ± 8	156 ± 8	
Sexo: F/M (n)	10/3	12/1	10/3	32/7	
	n				(%)
<b>Subtipo de hipercolesterolemia II</b>					
Ila	6	6	5	17	43,6
Ilb	7	7	8	22	56,4
<b>Historia familiar</b>					
Enfermedades coronarias	1	1	1	3	7,7
Hipertensión arterial	1	1	0	2	5,1
Diabetes mellitus	1	0	0	1	2,6
<b>Historia clínica individual previa</b>					
Hipertensión arterial	6	5	6	17	43,6
Diabetes mellitus	2	1	1	5	12,8
Accidente vascular encefálico	1	0	0	1	2,1
Enfermedades coronarias	0	0	1	1	2,1
HDL-C ≤ 0,9	7	7	6	20	51,3
<b>Medicaciones concomitantes</b>					
Meprobamato	3	2	3	8	20,5
Diuréticos	2	3	3	8	20,5
β-bloqueadores	2	1	2	5	12,8
Benzodiazepinas	2	1	2	5	12,8
Dipiridamol	1	1	2	4	10,3
Hipoglicemiantes orales	2	1	1	4	10,3
Anticálcicos	2	1	1	4	10,3
Antidepresivos	2	1	0	3	7,7
Neurolepticos	1	0	2	3	7,7
Metildopa	0	2	1	3	7,7
Antiinflamatorios no esteroideos	0	1	1	2	5,1
Digoxina	1	1	0	2	5,1
Nitroderivados vasodilatadores	1	0	1	2	5,1

n. Número de pacientes que consumieron cada medicación.

La adición del policosanol al grupo tratado con gemfibrozil produjo mejores respuestas en relación con el colesterol, las LDL-C, los triglicéridos y las HDL-C, los cuales variaron en un 18,9; 22,8; 48,9 y 33,5 % respectivamente, en relación con los valores basales. Estos cambios se manifestaron en sus respectivos cocientes (LDL-C/HDL-C; colesterol

/HDL-C), los cuales disminuyeron en 39,4 y 36,7 % respectivamente. Estos resultados avalan una mejor eficacia de la terapia combinada que de la monoterapia con gemfibrozil (600mg bid). Por otra parte, la adición del gemfibrozil al grupo que había recibido policosanol atenuó ligeramente la eficacia en relación con los cambios del colesterol y las LDL-C, pero si

produjo ventajas evidentes en relación con los cambios de las HDL-C y los triglicéridos, ya que el descenso de estos últimos fue de un 43,5 % y el incremento de las HDL-C de un 25,8 %, lo cual implica respuestas más beneficiosas que las obtenidas

con la monoterapia de policosanol. La existencia de un grupo paralelo que durante ambas etapas recibió terapia combinada confirma los efectos que se observaron en el resto de los grupos.

**TABLA II**  
**Valores del perfil lipídico de pacientes con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanol, gemfibrozil o terapia combinada**

Grupo	Nivel basal ( $\bar{X} \pm DE$ )	n	Etapa 1 ( $\bar{X} \pm DE$ )		Etapa 2 ( $\bar{X} \pm DE$ )	
Colesterol total (mmol/L)						
16	,88 ± 0,44		6,03 ± 0,96**	-12,4	5,58 ± 0,80***	-18,9
27	,00 ± 0,46		5,21 ± 0,80*** <sup>a</sup>	-25,4 <sup>a</sup>	5,52 ± 0,72***	-21,1
36	,75 ± 0,27		5,48 ± 0,67**	-18,5	5,38 ± 0,73**	-20,1
LDL-C (mmol/L)						
15	,09 ± 0,48		4,46 ± 0,86*	-12,4	3,94 ± 0,74***	-22,8
25	,26 ± 0,57		3,62 ± 0,75*** <sup>a</sup>	-30,6 <sup>a</sup>	3,95 ± 0,66***	-24,7
35	,00 ± 0,43		3,89 ± 0,58**	-21,5	3,78 ± 0,58**	-23,3
HDL-C (mmol/L)						
10,	93 ± 0,28		1,02 ± 0,31**	+11,0	1,20 ± 0,36*** <sup>†</sup>	+33,5
20,	94 ± 0,33		1,03 ± 0,33**	+11,1	1,14 ± 0,30*** <sup>†</sup>	+25,8
30,	95 ± 0,28		1,17 ± 0,37**	+24,3 <sup>†</sup>	1,18 ± 0,36**	+26,1
Triglicéridos (mmol/L)						
12	,32 ± 0,55		1,51 ± 0,60**	-33,9	1,19 ± 0,42***	-48,9
22	,17 ± 0,57		1,53 ± 0,60*	-26,6	1,18 ± 0,39***	-43,5
32	,17 ± 0,60		1,14 ± 0,33**	-45,8 <sup>†</sup>	1,13 ± 0,36**	-47,0
LDL-C/HDL-C						
16	,04 ± 2,05		4,70 ± 1,59**	-20,5	3,59 ± 1,30*** <sup>†</sup>	-39,4
26	,28 ± 2,18		3,84 ± 1,37**	-36,5 <sup>a</sup>	3,65 ± 0,89**	-38,3
35	,68 ± 1,69		3,67 ± 1,35**	-34,5 <sup>a</sup>	3,45 ± 0,98**	-36,1
Colesterol/HDL-C						
18	,07 ± 2,48		6,31 ± 1,76**	-20,6	4,99 ± 1,46*** <sup>†</sup>	-36,7
28	,23 ± 2,52		5,47 ± 1,62**	-32,1 <sup>a</sup>	5,06 ± 1,00**	-35,7
37	,60 ± 1,97		5,07 ± 1,51**	-32,7 <sup>a</sup>	4,83 ± 1,09**	-34,3

(%) Porcentaje de cambio: (-) reducción (+) incremento.

**Grupo 1. Etapa 1:** gemfibrozil (600 mg bid), **Etapa 2:** gemfibrozil (600 mg) + policosanol (5 mg).

**Grupo 2. Etapa 1:** policosanol (5 mg bid), **Etapa 2:** policosanol (5 mg) + gemfibrozil (600 mg).

**Grupo 3. Etapas 1 y 2:** policosanol (5 mg) + gemfibrozil (600 mg).

<sup>†</sup> p < 0,5; \*\*p < 0,01 Comparaciones con la primera etapa (Wilcoxon).

\* p < 0,05; \*\*p < 0,01 Comparación con los valores basales.

<sup>a</sup> p < 0,05 Comparación con el grupo 1; <sup>†</sup>p = 0,05 Comparación con el grupo 2.

n por grupo = 13; n total = 39.

Tanto los tratamientos independientes como la terapia combinada resultaron bien tolerados. Así, no se produjeron alteraciones clínicas ni de bioquímica sanguínea atribuibles a los respectivos tratamientos. En el presente estudio no hubo bajas. Las experiencias adversas referidas fueron leves y sólo cuatro pacientes: dos durante la monoterapia con gemfibrozil y otros dos del grupo 3, refirieron experiencias adversas durante el ensayo.

Aunque estos resultados también concuerdan con datos previos sobre ambas drogas, la frecuencia de experiencias adversas reportadas fue inferior a la obtenida en un estudio previo comparativo policosanol-gemfibrozil.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

Los resultados indican que el tratamiento con la terapia combinada policosanol (5 mg)-gemfibrozil (600 mg) en pa-

cientes con hipercolesterolemia tipo II presenta ventajas con relación a la monoterapia del policosanol (10m g/d) en función de los cambios en los triglicéridos y las HDL-C y en relación

con la monoterapia de gemfibrozil (1200 mg/d) en función de los cambios del perfil lipídico. Todos los tratamiento resultaron bien tolerados.

**TABLA III**  
**Indicadores de seguridad en pacientes con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanol, gemfibrozil o terapia combinada**

Grupo	Nivel basal	Etapa 1 ( $\bar{X} \pm DE$ )	Etapa 2
Peso corporal (kg)			
1	64,88 ± 12,72	64,27 ± 11,93	63,65 ± 12,02
2	66,31 ± 7,58	65,62 ± 7,55	66,15 ± 7,56
3	63,62 ± 8,23	62,71 ± 7,87	63,00 ± 8,20
Frecuencia cardiaca (pulsos/min)			
1	67,15 ± 5,03	69,85 ± 8,58	69,17 ± 6,03
2	69,00 ± 8,50	65,77 ± 5,72	67,54 ± 5,56
3	66,54 ± 6,58	68,23 ± 6,04	68,33 ± 5,77
Presión arterial diastólica (mm Hg)			
1	81,15 ± 7,68	79,23 ± 10,58	81,54 ± 6,58
2	81,54 ± 15,73	81,15 ± 16,6080	,00 ± 16,33
3	83,08 ± 10,31	80,38 ± 13,3080	,00 ± 10,21
Presión arterial sistólica (mm Hg)			
1	137,69 ± 13,63	136,15 ± 18,05	140,00 ± 16,83
2	136,92 ± 28,1013	1,54 ± 24,44	133,85 ± 26,31
3	138,46 ± 15,19	138,46 ± 16,76	136,92 ± 17,02
ALAT (UI/L)			
1	17,23 ± 4,80	21,15 ± 6,69	20,85 ± 11,31
2	16,82 ± 4,95	20,62 ± 7,59	18,69 ± 5,65
3	18,54 ± 4,75	18,85 ± 5,19	21,85 ± 12,03
Creatinina (μmol/L)			
1	94,00 ± 12,4084	,85 ± 21,1079	,90 ± 15,48*
2	94,85 ± 16,12	93,00 ± 16,94	81,69 ± 18,07*
3	95,85 ± 12,63	89,00 ± 20,97	80,92 ± 13,28 <sup>o</sup>
Glucosa (mmol/L)			
1	5,29 ± 1,04	5,87 ± 1,65	6,17 ± 2,43
2	5,11 ± 0,89	5,09 ± 0,57	5,46 ± 1,13
3	4,82 ± 1,31	5,03 ± 1,03	4,79 ± 1,02
Bilirrubina (mmol/L)			
11	0,06 ± 3,54	8,40 ± 2,73	8,31 ± 2,39
21	0,29 ± 1,44	9,08 ± 2,10	8,69 ± 2,87
3	9,54 ± 4,07	9,45 ± 3,23	8,77 ± 2,31

\* p < 0,05 Comparación con los valores basales. <sup>o</sup> p = 0,05 Comparación con la primera etapa (Wilcoxon).

## BIBLIOGRAFIA

- Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. **JAMA** **251**, 1984.
- Frick M.H., Elo D. and Haapa K. Helsinki Heart Study: primary-intervention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. **N. Engl. J. Med.**, **317**, 237, 1987.
- Manninen V., Elo O., Frick M.H., Haapa K., Heinonen O.P., Heinsalmi P., Helo P., Huttunen JK, Kaitaniemi P., Koskinen P., Maenpaa H., Malkonen M., Manttari M., Norola S., Pasternack A., Pikkarainen J., Romo M, Sjoblom T., Nikkila EA. Lipid alterations and decline in incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. **JAMA**, **260**, 641, 1988.
- Spencer C.M. and Barradell L.B. Gemfibrozil: A reappraisal of its pharmacological properties and place in the management of dyslipidemia. **Drugs**, **51**, 982, 1996.
- Goldberg R., La Belle P., Zupkis R. and Ronca P. Comparison of the effects of lovastatin and gemfibrozil on lipids and glucose control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Am J. Cardiol.**, **66**, 16B-21B, 1990.
- O'Connor P., Feely J. and Shepherd J. Lipid lowering drugs. *British Medical Journal*, **300**, 667, 1990.
- Menéndez R., Fraga V., Sotolongo V., Amor A.M., del Río A., González R.M., Jiménez S. y Más R. Efecto de la administración oral del policosanol sobre el metabolismo lipídico de ratas normo-colesterolémicas. **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**, **24**, 16, 1993.
- Menéndez R., Fernández I., del Río A., González R.M., Fraga V., Amor A.M., Jiménez S. and Más R. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. **Biological Research**, **27**, 199, 1994.
- Menéndez R., Amor A.M., González R.M., Fraga V. and Más R. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. **Biological Research**, **29**, 253, 1996.
- Arruzabala M. de L., Carbajal D., Más R., Molina V., Valdés S. and Laguna A. Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits. **Biological Research**, **27**, 205, 1994.
- Rodríguez C., Mesa R., Más R., Amor A.M. y Castaño G. Estudio del efecto sobre lípidos y lipoproteínas séricas y de la tolerancia al tratamiento oral con dosis crecientes de policosanol en monos (*Macaca arctoides*). **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, **11**, 74, 1992.
- Hernández F., Illnait J., Más R., Castaño G., Fernández L., Gonzalez M., Cordovi N. y Fernández J.C. Effect of Ateromixol (policosanol) on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. **Current Therapeutic Research**, **51**, 568, 1992.
- Castaño G., Zardoya R., Illnait J., Más R., Fernández L., Surríbas E., Nodarse M., y Fernández J.C. Efectos del tratamiento con Ateromixol (PPG) (5 mg) en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II. **Progresos en Ciencias Médicas**, **5**, 21, 1991.
- Pons P., Más R., Illnait J., Fernández L., Rodríguez M., Robaina C. and Fernández J.C. Efficacy and safety of Ateromixol (policosanol) in patients with primary hypercholesterolemia. **Current Therapeutic Research** **52**, 4, 507, 1992.
- Pons P., Más R., Illnait J., Fernández L., Rodríguez M. and Fernández J.C. Effects of Ateromixol (policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. **Current Therapeutic Research**, **53**, 3, 265, 1992.
- Aneiros E., Calderón B., Más R., Illnait J., Castaño G., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of treatment. **Current Therapeutic Research**, **54**, 304, 1993.
- Soltero I., Fuenmayor I., Colimenaes J. y Arias F. Ensayo doble ciego para la evaluación del policosanol en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo II. **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, **12**, 65, 1993.
- 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. **Current Therapeutic Research**, **56**, 176, 1995.
- Pons P., Rodríguez M., Robaina C., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia and tolerability to treatment. **International Journal of Clinical Pharmacological Research**, **XIV**, 27, 1994.
- 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**, 1 084, 1994.
- 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. **Current Therapeutic Research**, **56**, 296, 1995.
- 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. **Current Therapeutic Research**, **56**, 819, 1995.
- 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.
- 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 hypercholesterolemia. **International Journal of Clinical Pharmacology Research**, **XV**, 159, 1995.
- Zardoya R., Tula L., Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández J.C., Dias E. and Fernández L. Effect of policosanol on hypercholesterolemic patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. **Current Therapeutic Research**, **57**, 568, 1996.
- Castaño G., Tula L., Canetti M., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of policosanol in hypertensive patients with type II hypercholesterolemia. **Current Therapeutic Research**, **57**, 691, 1996.
- Campilongo R., Sandini P., Feldman R. et al. Eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol en pacientes argentinos con hipercolesterolemia tipo II. Estudio abierto. **La Prensa Médica Argentina**, **83**, 665, 1996.
- 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. **Current Therapeutic Research**, **58**, 26, 1997.
- Castaño G., Nodarse M., Más R., Illnait J., Fernández L. y Fernández J.C. Comparaciones de los efectos del policosanol y la lovastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **27**, 57, 1996.
- Canetti M., Morera M.S., Illnait J., Más R., Fernández L., Castaño G. y Fernández J.C. Estudio comparativo de los efectos del policosanol y el gemfibrozil en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **27**, 64, 1996.
- Pons P., Fernández L., Más R., Illnait J., Robaina C., Rodríguez M. y Fernández J.C. Estudio comparativo de los efectos del policosanol y el bezafibrato en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **27**, 71, 1996.
- Torres O., Agramonte A.J., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. **Diabetes Care**, **19**, 393, 1995.
- 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. **Current Therapeutic Research**, **58**, 44, 1997.
- Seigler L. and Wu W.T. Separation of Serum High-Density Lipoprotein for Cholesterol Determination: Ultracentrifugation vs Precipitation with Sodium Phosphotungstate and Magnesium Chloride. **Clinical Chemical**, **27**, 838, 1981.
- 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. **Clinical Chemical**, **18**, 499, 1972.
- Illingworth D.R. An overview of lipid-lowering drugs. **Drugs**, (Suppl. 3) **36**, 63, 1988.
- Tikkanen M.J., Bocanegra T.S., Walker J.F., Cook T. and the Finnish Lovastatin Study Group. Comparison of low-dose simvastatin and gemfibrozil in the treatment of elevated plasma cholesterol. **American Journal of Medicine**, **87**, (Suppl. 4A) 47, 1989.