

Estudio abierto de la eficacia y tolerabilidad del policosanol en ancianos con hipercolesterolemia II

Julio C. Fernández, Rosa Más, Rinaldo Campilongo,* Daniel Sandin,* Rodolfo Felman* y Oscar Barrios.*

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. *Grupo de colaboración de Argentina.

Recibido: 9 de octubre del 2000. Aceptado: 13 de abril del 2001.

Palabras clave: policosanol, ancianos, hipercolesterolemia.
Key words: policosanol, elderly, hipercolesterolemia.

RESUMEN. El presente estudio investigó la eficacia y tolerabilidad del policosanol administrado en dosis de 5 o 10 mg/d en ancianos con hipercolesterolemia tipo II. Dosecientos catorce ancianos hipercolesterolemicos después de ser sometidos a una dieta de primer nivel durante 4 semanas, fueron incluidos en el ensayo y tratados con policosanol según indicación médica con 5 ó 10 mg/d durante 12 semanas: 130 casos recibieron la dosis de 5 mg y 84 pacientes se trataron con 10 mg. Las concentraciones basales de colesterol, LDL-C, triglicéridos y los cocientes colesterol/HDL-C y LDL-C/HDL-C fueron significativamente mayores en el grupo de 10 mg, lo que indica una prevalencia de casos con hipercolesterolemias más severas en este grupo. En el grupo de 5 mg se produjeron reducciones significativas ($p < 0,001$) del colesterol (17,8 %), LDL-C (23,9 %) y de los cocientes LDL-C/HDL-C (26,3 %) y colesterol/HDL-C (21,1 %). El grupo de 10 mg obtuvo reducciones significativas ($p < 0,001$) del colesterol (21,7 %), LDL-C (26,3 %) y de los cocientes LDL-C/HDL-C (32,2 %) y colesterol/HDL-C (28,8 %). Las HDL-C ascendieron significativamente ($p < 0,01$) en un 8,6 % (5 mg) y un 14,2 % (10 mg), mientras que los triglicéridos se redujeron significativamente en un 6,7 y un 11,3 %, respectivamente. Ambas dosis resultaron seguras y bien toleradas. No hubo alteraciones clínicas o de bioquímica sanguínea atribuibles a la medicación, si bien se apreció un modesto, pero significativo decremento de la presión arterial diastólica y sistólica en ambos grupos. Ocho pacientes descontinuaron el tratamiento (cuatro casos tratados con 5 mg y el resto con 10 mg). Dos de las bajas se debieron a experiencias adversas: un paciente tratado con 5 mg que refirió prurito y otro paciente de 10 mg que presentó un cuadro de náuseas y epigastralgia. El resto de las experiencias adversas fueron leves. Este estudio confirma resultados obtenidos en estudios aleatorios y controlados y muestra que el policosanol es efectivo, seguro y bien tolerado en ancianos con hipercolesterolemia II, apreciándose un moderado incremento de la eficacia al utilizar 10 mg/d, sin que se afecte la seguridad y excelente tolerabilidad del tratamiento.

ABSTRACT. The present study investigated the short-term efficacy and tolerability of policosanol administered at 5 or 10 mg/d to Argentine elderly patients with type II hypercholesterolemia. Two hundred and forty four hypercholesterolemic elderly patients were advised to continue or start a step-one cholesterol lowering diet for 4 weeks. Policosanol was administered at 5 mg/d (5 mg at dinner time) or 10 mg (5 mg at lunch and dinner time) for 12 weeks according to physician's prescription: 130 received 5 mg and 84 cases were treated with 10 mg. Baseline values of total cholesterol, LDL-C and triglycerides were higher in the 10 mg-group than in 5 mg-group, which indicates a higher prevalence of patients with severe hypercholesterolemia in this last group than in the 5 mg-group. Policosanol administered at 5 mg/d significantly lowered ($p < 0,001$) total cholesterol (17,8 %), LDL-C (23,9 %) and the ratios of LDL-C to HDL-C (26,3 %) and cholesterol to HDL-C (21,1 %). On the other hand, policosanol administered at 10 mg/d significantly lowered ($p < 0,001$) total cholesterol (21,7 %), LDL-C (26,3 %) and the ratios of LDL-C/HDL-C (32,2 %) and cholesterol/HDL-C (28,8 %). HDL-C significantly raised ($p < 0,01$) by 8,6 % (5 mg) and 14,2 % (10 mg), meanwhile triglycerides lowered significantly by 6,7 (5 mg-group) and 11,3 % (10 mg-group). Both doses were safe and well tolerated. No drug-related clinical or blood biochemistry disturbances were produced.

Blood systolic and diastolic pressure significantly lowered after policosanol (5 or 10 mg/d) therapy. Eight patients withdrew from the study (four patients treated with 5 mg and four patients with 10 mg). Two of these withdrawals were due to moderate adverse experiences (AE): one patient receiving 5 mg who reported pruritus and one patient from the 10 mg group referring nausea and epigastralgia. The other AE reported were mild. The present study corroborates previous data from randomized, double-blind, placebo or drug controlled studies showing that policosanol is effective, safe and well tolerated for treating type II hypercholesterolemia. The use of 10 mg as starting dose in cases with higher baseline levels of total cholesterol shows a moderate increase of the efficacy, meanwhile the safety and tolerability of the treatment remain excellent.

INTRODUCCION

Las enfermedades cerebro-vasculares se encuentran entre las fundamentales causas de morbilidad y mortalidad en los ancianos. Asimismo, la hipercolesterolemia esta considerada un importante factor de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y sus más frecuentes complicaciones.¹⁻⁴

La aceptación de que la hipercolesterolemia y en particular, la elevación de las concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en los ancianos representan un factor de riesgo ha sido muy debatida.⁵ Los resultados demuestran que también en la tercera edad es un factor predictor del riesgo coronario, lo que sugiere que estos pacientes sean

candidatos a recibir terapia hipolipemiante.^{4,6}

El beneficio que su reducción implica sobre la morbi-mortalidad coronaria ha sido demostrado en diferentes ensayos clínicos y resultados recientes han revelado convincentemente el impacto clínico de la terapia hipolipemiante en la prevención secundaria y primaria de las enfermedades coronarias.⁷⁻¹¹

No obstante, el tratamiento de la hipercolesterolemia en ancianos constituye un dilema clínico, ya que no existe suficiente evidencia estadística que sustente fehacientemente la eficacia de las drogas hipolipemiantes en este grupo de pacientes.

En tal sentido, teniendo en cuenta los efectos adversos descritos para diferentes drogas hipolipemiantes,¹²⁻¹⁴ así como factores adicionales que potencialmente incrementan el riesgo coronario en su uso, su utilización en estos pacientes debe ser manejada con cautela y avalada por un margen riesgo-beneficio adecuado para cada caso. Todo ello justifica la búsqueda de agentes hipolipemiantes que constituyan alternativas promisorias para el manejo de la hipercolesterolemia en los ancianos.

El policosanol es un medicamento hipocolesterolemizante que se extrae de la cera de la caña de azúcar, el cual actúa mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en una etapa ubicada entre la producción del mevalonato y el consumo de acetato y que incrementa el procesamiento receptor-dependiente de las LDL.^{15,16} Su eficacia y seguridad a corto y largo término se encuentran demostradas en estudios preclínicos^{17,18} y clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia tipo II¹⁹⁻²³ y en pacientes con hipercolesterolemia secundaria asociada a diabetes mellitus.^{24,25}

Estudios previos aleatorios y controlados han revelado que el policosanol también es efectivo en ancianos hipercolesterolemicos y la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con él, continúan siendo satisfactorias.²⁶⁻²⁸

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo de este estudio consistió en evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol (5 y 10 mg/d) administrado durante 12 semanas en ancianos con hipercolesterolemia tipo II en condiciones de la práctica clínica rutinaria.

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

El estudio incluyó ancianos de ambos sexos mayores de 60 años tra-

tados por 75 médicos en diferentes lugares de Argentina. En la consulta 1 se registraron sus datos generales, se realizó examen físico, se indicaron análisis de laboratorio (perfil lipídico y exámenes complementarios) y se orientó seguir una dieta hipocolesterolemizante de primer nivel durante 4 semanas, en las cuales debían suspender cualquier medicación hipolipemiante que se encontraran recibiendo.

Estas condiciones debían mantenerse durante todo el estudio. Al culminar este período, se repitieron los análisis de laboratorio y los pacientes concurren a la consulta 2, en la cual se decidía su inclusión en el estudio. Se excluyeron ancianos con neoplasias diagnosticadas, hipertensión severa, infarto del miocardio o revascularización coronaria de menos de 6 meses de evolución. Aquellos pacientes que no presentaran los criterios de exclusión y que tras el período de dieta presentaran colesterol ≥ 240 mg/dL, fueron incluidos en el estudio. Se orientó a los médicos comenzar con la dosis de partida (5 mg/d), pero podían utilizar 10 mg en casos con hipercolesterolemia ≥ 280 mg/dL. No obstante, la dosificación aplicada fue decisión final de cada médico.

Se orientó ingerir los comprimidos en el horario de la cena (5 mg/d) o en almuerzo y cena (10 mg/d) durante 12 semanas. Se recomendó no utilizar medicaciones antihipertensivas concomitantes que afectaran el perfil lipídico y se orientó que la dosificación de toda medicación concomitante se mantuviera constante durante el estudio. Al culminar las 6 semanas de tratamiento, los pacientes asistieron a la consulta 3, en la cual se repitió el examen físico y se registraron las experiencias adversas reportadas, mientras que a las 12 semanas se repitieron los análisis de laboratorio y en la consulta 4, se realizaron los restantes controles.

Análisis de laboratorio

Para los exámenes de laboratorio se orientaron condiciones de ayuno de 12 h. Además del perfil lipídico, se realizaron los análisis siguientes: hematología (eritrosedimentación, conteo de eritrocitos y leucocitos) y bioquímica sanguínea (alaninoaminotransferasa (ALAT), aspartatoaminotransferasa (ASAT), glicemia y uremia).

Los indicadores del perfil lipídico y de bioquímica sanguínea se determinaron por métodos colorimétricos

convencionales, utilizando juegos de reactivos de firmas reconocidas. Las LDL-C se calcularon mediante la ecuación de Friedewald.²⁹ Los indicadores hematológicos se determinaron por métodos de rutina de laboratorio clínico.

Análisis estadístico

Las comparaciones con el nivel basal se realizaron mediante la prueba t para muestras pareadas, con análisis independiente para cada dosis.

También se llevaron a cabo análisis independientes en cada grupo para los casos que habían o no referido tratamiento hipolipemiante previo. La comparación entre grupos de los datos categóricos se realizó mediante la prueba de la Probabilidad Exacta de Fisher.

RESULTADOS

El estudio incluyó 214 ancianos, de los cuales 206 lo culminaron. Ocho pacientes abandonaron el estudio: cuatro tratados con 5 mg y los restantes tratados con 10 mg.

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.

La tabla 2 resume los efectos del policosanol sobre el perfil lipídico. Las concentraciones basales de colesterol, LDL-C, triglicéridos y de los cocientes LDL-C/HDL-C y colesterol/HDL-C fueron significativamente mayores en el grupo de 10 mg, lo cual revela la orientación sobre el uso de ambas dosis.

El policosanol (5 y 10 mg/d) produjo un decremento significativo ($p < 0,001$) del colesterol en un 17,8 y un 21,7 %, respectivamente, así como de las LDL-C (23,9 y 26,3 %) y de los cocientes LDL-C/HDL-C (26,3 y 32,2 %) y CT/HDL-C (21,1 y 28,8 %, respectivamente). Las comparaciones entre grupos mostraron que la reducción porcentual del colesterol, las LDL-C y los cocientes CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C fueron significativamente mayores en el grupo de 10 mg/d, lo cual indica un incremento de la eficacia con el empleo de esta dosis.

Las HDL-C ascendieron significativamente ($p < 0,01$) en un 8,6 % (5 mg/d) y un 14,2 % (10 mg/d) y se produjo un descenso modesto y significativo de triglicéridos en un 6,7 % (5 mg/d) y un 11,3 % (10 mg/d).

Tabla 2. Perfil lipídico en ancianos con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanól 5 ó 10 mg/d.

Tratamiento	Nivel basal	12 semanas	Δ (%)
Colesterol total (mg/dL)			
Policosanól-5	277,80 ± 24,91 ^{***}	227,40 ± 29,73 ^{****}	-17,8 ^{**}
Policosanól-10	300,25 ± 27,20	234,87 ± 29,79 ^{***}	-21,7
LDL-C (mg/dL)			
Policosanól-5	194,73 ± 24,51 ^{***}	148,70 ± 30,80 ^{****}	-23,9
Policosanól-10	216,94 ± 28,82	158,45 ± 37,48	-26,3
HDL-C (mg/dL)			
Policosanól-5	47,13 ± 10,66	49,70 ± 9,20 ^{**}	+ 8,6
Policosanól-10	46,11 ± 12,63	51,01 ± 11,05 ^{**}	+14,2
Triglicéridos (mg/dL)			
Policosanól-5	170,45 ± 74,08	149,96 ± 56,50 ^{***}	- 6,7
Policosanól-10	189,65 ± 91,19	154,48 ± 48,27 ^{***}	-11,3
LDL-C/HDL-C			
Policosanól-5	4,37 ± 1,23 ^{**}	3,12 ± 0,96 ^{***}	-26,3 ^{**}
Policosanól-10	5,05 ± 1,61	3,31 ± 1,22 ^{***}	-32,2
Colesterol/HDL-C			
Policosanól-5	6,21 ± 1,55 ^{**}	4,73 ± 1,07 ^{***}	-21,1 ^{**}
Policosanól-10	6,95 ± 1,91	4,83 ± 1,32 ^{***}	-28,8

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Δ Cambios (%).

^{**}p < 0,01, ^{***}p < 0,001 Comparación con el nivel basal (Prueba t para muestras pareadas).

^{*}p < 0,5, ^{**}p < 0,01, ^{***}p < 0,001 Comparación entre grupos (Prueba t para muestras independientes).

Para el análisis estadístico se consideraron las respuestas en cada grupo y se estratificaron de acuerdo con la dosis utilizada. En tal sentido, el hallazgo de valores basales de colesterol, LDL-C y triglicéridos significativamente mayores en el grupo de 10 mg resulta congruente con las orientaciones en cuanto a la selección de la dosis. También en este grupo hubo una mayor frecuencia de pacientes previamente tratados con otras medicaciones hipolipemiantes, lo cual resulta coherente con una mayor proporción de dislipidemia más severa en dicho grupo.

La población estudiada presentó una frecuencia considerable de otros factores de riesgo coronario. Tal hecho resulta lógico, teniendo en cuenta la coexistencia de la hipercolesterolemia con otras patologías tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, hecho que ha llevado a subrayar la necesidad de reducir el riesgo coronario global.^{10,11}

Se apreció una relación dosis-efecto en los casos tratados con 5 y 10 mg con respecto a los cambios en el colesterol (17,8 y 21,7 %, respectivamente), LDL-C (23,9 y 26,3 %) y los cocientes colesterol/HDL-C (21,1 y 28,8%) y LDL-C/HDL-C (26,3 y 32,2%). Las HDL-C ascendieron significativamente en un 8,6 y 14,2 %. Por su

parte, los triglicéridos descendieron moderada y significativamente en ambos grupos en un 6,7 y 11,3 %.

Los resultados muestran un balance favorable sobre la seguridad y tolerabilidad del tratamiento, lo cual también concuerda con resultados previos.^{19,20} Merece la pena comentar la reducción de la presión arterial que se produjo en ambos grupos, ya que esta reducción en vez de constituir un elemento en contra de la seguridad del tratamiento, podría favorecer el control del riesgo global en una población con coexistencia de factores de riesgo tales como la hipertensión arterial.

Los indicadores hematológicos y de bioquímica sanguínea no se afectaron por el tratamiento. Ocho ancianos descontinuaron el tratamiento (cuatro casos de 5 mg y cuatro tratados con 10 mg). Dos de las bajas se debieron a experiencias adversas: un paciente tratado con 5 mg refirió prurito y otro tratado con 10 mg presentó un cuadro de náuseas y epigastralgia. El resto de las experiencias adversas fueron leves.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el policosanól (5 y 10 mg/d) es efectivo, seguro y bien tolerado en ancianos con hipercolesterolemia tipo II,

apreciándose moderadas ventajas en la efectividad de la dosis de 10 mg, la cual fue utilizada fundamentalmente en casos con mayores concentraciones basales de colesterol total y LDL-C.

Debido a su diseño, este estudio presenta limitaciones metodológicas, pero ilustra el perfil del producto en condiciones más cercanas a las de la práctica clínica habitual. El hecho de que los resultados así obtenidos sean similares a los descritos en estudios aleatorios y controlados, muestra la consistencia del perfil de eficacia y seguridad reportado para la droga en esta población.

BIBLIOGRAFIA

1. Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 251, 351, 1984.
2. Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in the incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*, 251, 365, 1984.
3. Benfanti R. and Reed D.: Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly. *JAMA*, 263, 393, 1990.
4. Manolio T.A., Pearson T.A., Wenger N.K., Barret-Connor E., Payme G.H. and Harlan W.R.: Cholesterol and heart

Tabla 3. Indicadores de seguridad en ancianos con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanol (5 ó 10 mg/d).

Tratamiento	Nivel basal	12 semanas
Peso corporal (kg)		
Policosanol-5	74,16 ± 13,21	72,43 ± 12,39
Policosanol-10	74,47 ± 12,33	73,76 ± 11,86
Frecuencia cardíaca (latidos/min)		
Policosanol-5	77,66 ± 7,35	78,18 ± 6,79
Policosanol-10	78,78 ± 7,27	78,64 ± 7,16
Presión arterial sistólica (mm Hg)		
Policosanol-5	140,98 ± 13,44	138,17 ± 12,76**
Policosanol-10	141,94 ± 14,52	139,23 ± 11,03**
Presión arterial diastólica (mm Hg)		
Policosanol-5	84,67 ± 8,14	82,73 ± 7,20**
Policosanol-10	85,78 ± 9,34	83,35 ± 8,52**
Conteo de eritrocitos		
Policosanol-5	4,63 ± 0,56	4,61 ± 0,56
Policosanol-10	4,60 ± 0,50	4,56 ± 0,49
Conteo de leucocitos		
Policosanol-5	6,94 ± 1,42	6,91 ± 1,28
Policosanol-10	6,65 ± 1,41	6,86 ± 1,23
Eritrosedimentación (mm)		
Policosanol-5	14,02 ± 8,19	14,19 ± 8,58
Policosanol-10	16,87 ± 9,89	16,30 ± 11,08
ALAT (U/L)		
Policosanol-5	17,22 ± 8,07	17,13 ± 8,07
Policosanol-10	16,61 ± 8,68	16,54 ± 6,04
ASAT (U/L)		
Policosanol-5	16,89 ± 9,58	16,77 ± 7,32
Policosanol-10	16,05 ± 7,31	16,48 ± 5,77
Glucosa (mg/dL)		
Policosanol-5	87,52 ± 42,28	85,49 ± 35,73
Policosanol-10	85,61 ± 34,27	84,47 ± 35,43
Uremia (mg/dL)		
Policosanol-5	35,29 ± 16,75	34,80 ± 17,40
Policosanol-10	35,98 ± 19,67	34,60 ± 14,65

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.

ALAT alaninoaminotransferasa, ASAT aspartatoamino transferasa.

**p < 0,01 Comparación con el nivel basal (Prueba t para muestras pareadas).

disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol.*, 2, 161, 1992.

5. Denke M.A. and Grundy S.M.: Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. *Ann. Int. Med.*, 112, 780, 1990.

6. Sempos C.T., Cleeman J.I., Carrol M.D., Johnson C.L., Bachork P.S., Gordon. Prevalence of high blood cholesterol among US adults: an update based on guidelines from the Second Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA*, 269, 3009, 1993.

7. Frick M.H., Elo D., Haapa K.: Helsinki Heart Study: primary-intervention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dislipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 317, 1 237, 1987.

8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*, 344, 1 383, 1994.

9. Shepherd J., Coble S.M., Ford I., Isles C.G., Lormer A.R., Macfarlane P.W., McKillop J.H. and Packard C. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholes-

terolemia. *The New Engl. J. of Med.*, 333, 1 301, 1995.

10. National Cholesterol Education Program (NCEP): Summary of the Second Report of the Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*, 269, 3 015, 1993.

11. Pyorala K., De Backer G., Graham I. on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Published simultaneously in *Eur. Heart J.*, 15, 1 300, 1994.

13. Cohen D.L. Serum cholesterol and older people. *Brit. J. Hosp. Med.*, 46, 323, 1991.

14. Sapurso A. Lipid metabolism and cardiovascular risk: should hypercholesterolemia be treated in the elderly. *J. Hypertension*, 10, 565, 1992.

15. Menéndez R., Fernández I., Del Rio 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. *Biol. Res.*, 27, 199, 1994.

16. Menéndez R., Arruzazabala M. de L., Más R., del Rio A., Amor A.M., González R.M., Carbajal D., Fraga V., Molina V. and Illnait J. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. *British Journal of Nutrition*, 77, 923, 1997.

17. Arruzazabala M.de L., Carbajal D., Más R., Molina V., Valdes S. and Laguna A. Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits. *Biol. Res.*, 27, 205, 1994.

18. Rodríguez C., Mesa R., Más R., Amor A.M. y Castaño G.: Estudio del efecto sobre lipidos y lipoproteinas sericos y de la tolerancia al tratamiento oral con dosis crecientes de policosanol en monos (Macaca arctoides). *Arch. Venezol. de Farmacol. Y Terap.*, 11, 74, 1992.

19. Castaño G., Zardoya R., Illnait J., Más R., Fernández L., Surribas E., Nodarse M., y Fernández J.C.: Efectos del tratamiento con Ateromixol (PPG) (5 mg) en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II. *PCM*, 5, 21, 1991.

20. Soltero I., Fuenmayor I. y Colmenares J. Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol vs. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemias tipo II. *Arch. Venezol. Farmacol. Terap.*, 12, 71, 1993.

21. 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 treatment. *Curr. Ther. Res.*, 54, 304, 1993.

22. 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. *J. Clin. Pharmacol. Res.*, XIV, 27, 1994.
23. 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.
24. 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, 176-182, AÑO
25. 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.
26. Canetti M., Moreira 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.
27. Castaño G., Tula L., Canetti M., Morera M., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effect of policosanol (10 mg/d) in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.*, 57, 691, 1996.
28. Zardoya R., Tula L., Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández J.C., Díaz E. and Fernández L. Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients on serum biochemical indicators of hepatic function. *Curr. Ther. Res.*, 57, 568, 1996.
29. Campilongo R., Sandin P., Felman R., Barrios O. Eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol en pacientes argentinos con hipercolesterolemia tipo II. Estudio abierto. *La Prensa Argentina*, 83, 665, 1996.
30. Castaño G., Más R., Fernández J.C. and Illnait J. Comparative effects of two once-daily-regimens of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.*, 58, 1997.
31. 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.
32. 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.
33. Canetti M., Morera M.S., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: A 3 years open follow-up. *Curr. Ther. Res.*, 58, 868, 1997.
34. 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.
35. 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
36. Pons P, Jiménez A., Rodríguez M., Illnait J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. Effects of policosanol in elderly hypercholesterolemic patients. *Curr. Ther. Res.*, 53, 265, 1993.
37. 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 one-year study. *Curr. Ther. Res.*, 56, 819, 1995.
38. Ortensi G., Gladstein H., Valli H. And Tesone P.A. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.*, 58, 390, 1997.
39. 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. Chem.*, 18, 499, 1972.

ACTIVIDADES CIENTIFICAS

MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

ENCUENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDIOS DE LA BIOTECNOLOGIA Y LA ECOLOGIA. "BIOTEC 2001"

Del 27 al 30 de noviembre, Centro Universitario de Las Tunas.

TEMATICAS: *Micropropagación. Variación somaclonal y selección in vitro. Embriogénesis somática. Conservación de Germoplasma. Ingeniería genética. Biodiversidad. Contaminación ambiental.*

CUOTA DE INSCRIPCIÓN: 100,00 USD. Se pagará en el momento de la acreditación en el evento.

COMITE ORGANIZADOR: Ing. Narledio Castillo.

TELEFONO: (53) (31) 49402. FAX: (53) (31) 46501. E-MAIL: dpcagno@ictcu.ltunas.inf.cu

CONVENCION UNIVERSITARIA "UNIVERSIDAD DE GRANMA 2001"

Del 17 al 19 de octubre, Universidad de Granma.

TEMATICAS: *Biología Vegetal: micropropagación, mejoramiento genético y conservación in vitro. Biodiversidad Vegetal: Manejo y estrategia de conservación. Producción Animal: nutrición y alimentación animal, mejoramiento de la reproducción animal, sanidad animal. La universidad y la comunidad. Preparación y superación de los directivos. Costos ambientales y sector empresarial. Ciencias Básicas: Síntesis química. Química analítica. Productos naturales. Diseño de fármacos. Informática educativa y computación aplicada. Medio ambiente y educación ambiental. Didáctica de la educación superior.*

CUOTA DE INSCRIPCIÓN: 100.00 USD. Se pagará en el momento de la acreditación en el evento.

COMITE ORGANIZADOR: Dra. Antonia María Castillo Ruiz.

TELEFONO: (53) (64) 62917/ 63728. FAX: (53) (23) 92186. FAX: (53) (23) 92130. E-MAIL: paco@udg.granma.inf.cu