

# Estudio abierto de la eficacia y tolerabilidad del policosanol en la hipercolesterolemia tipo II

Raúl Lagioia, S. Alberti, C. Ujeda, P. Cantarelli, C. Talabue, C. Vázquez, J. Magallanes, Rosa Más\* y Julio C. Fernández.\*

División Clínica Médica, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina. \*Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 26 de junio de 1998. Aceptado: 20 de noviembre de 1998.

Palabras clave: policosanol, hipercolesterolemia, ensayo clínico.  
Key words: policosanol, hypercholesterolemia, clinical assay.

**RESUMEN.** En este estudio abierto se investigó la eficacia y tolerabilidad del policosanol en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Cuarenta y cinco pacientes hipercolesterolemicos fueron sometidos a una dieta de primer nivel durante 4 semanas, de los cuales 44 fueron incluidos en el ensayo. Veintiséis pacientes (59,1 %) fueron tratados con policosanol 5 mg/d y 18 pacientes (40,9 %) con 10 mg durante 12 semanas. Las cifras basales de colesterol y LDL-C fueron significativamente mayores en el grupo de 10 mg, lo que indica la prevalencia de casos con hipercolesterolemias más severas en este grupo. En el grupo de 5 mg se produjeron reducciones significativas ( $p < 0,000\ 01$ ) del colesterol (17,1 %), LDL-C (24,4 %) y de los cocientes LDL-C/HDL-C (32,4 %) y colesterol/HDL-C (26,2 %). El grupo de 10 mg mostró reducciones significativas ( $p < 0,000\ 01$ ) del colesterol (19,2%), LDL-C (26,7 %), triglicéridos (11,2 %) ( $p < 0,01$ ) y de los cocientes LDL-C/HDL-C (35,8 %) y colesterol/HDL-C (29,4 %). La HDL-C ascendió ( $p < 0,01$ ) en un 12,5 % en el grupo de 5 mg y en un 23,5 % en el grupo de 10 mg. Ambas dosis resultaron seguras y bien toleradas. No hubo alteraciones hematológicas o de bioquímica sanguínea atribuibles al tratamiento, si bien, se apreció un significativo decremento de la glicemia en el grupo de 10 mg, mientras los valores individuales se mantuvieron dentro del intervalo normal. Todos los pacientes concluyeron el estudio. Sólo cuatro reportaron alguna experiencia adversa leve durante el ensayo, todos pertenecientes al grupo de 5 mg. Estos resultados demuestran que el policosanol es efectivo, seguro y muy bien tolerado en pacientes con hipercolesterolemia tipo II.

**ABSTRACT.** The present study researches the short-term efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. Forty-five hypercholesterolemic patients were advised to continue or start on a step-one cholesterol-lowering diet for 4 weeks. After the diet-only period 44 patients were included in the study. Policosanol was administered at 5 mg or 10 mg/d for 12 weeks according to physicians' prescription: 26 (59.1 %) patients received 5mg and 18 cases (40.9 %) were treated with 10 mg. Baseline values of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly higher in the 10 mg-group than in 5 mg-group, which indicates a higher prevalence of patients with more severe hypercholesterolemia in this last group than in the 5 mg-group. Policosanol administered at 5 mg/d significantly lowered ( $p < 0.000\ 01$ ) total cholesterol (17.1 %), LDL-C (24.4 %) and the ratios of LDL-C to HDL-C (32.4 %) and cholesterol to HDL-C (26.2 %). On the other hand, policosanol administered at 10 mg/d significantly lowered ( $p < 0.000\ 01$ ) total cholesterol (19.2 %), LDL-C (26.7 %) and the ratios of LDL-C to HDL-C (35.8 %) and cholesterol to HDL-C (29.4 %). High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) significantly raised ( $p < 0.000\ 1$ ) by 12.5 % (5 mg-group) and by 23.5 % (10 mg-group), meanwhile triglycerides lowered significantly ( $p < 0.000\ 1$ ) by 11.2 % in this group. Both doses were safe and well tolerated. No drug-related clinical or blood biochemistry disturbances were produced although glucose levels, moderately and significantly lowered after policosanol (10 mg/d) therapy, but individual values remained within normal rank. All patients concluded the study. Only four of them reported mild adverse experiences during the study; all of these had received 5 mg. The present study demonstrates previous data that policosanol is effective, safe and very well tolerated in patients with type II hypercholesterolemia.

## INTRODUCCION

La elevación del colesterol total y particularmente del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se encuentra entre los tres factores fundamentales de riesgo coronario,<sup>1,2</sup> junto al tabaquismo y la hipertensión arterial. Diferentes estudios han demostrado que la reducción de ese colesterol previene significativamente la morbi/mortalidad coronaria.<sup>2,3</sup> Se ha confirmado además, el impacto clínico de la terapia hipolipemiente en la prevención coronaria secundaria y primaria.<sup>4,6</sup>

La adhesión a una dieta hipolipemiente constituye la piedra angular del manejo de las dislipidemias, pero sólo logra el control adecuado en un limitado número de casos, por lo que se requiere de la indicación de drogas hipolipemiantes.<sup>7,8</sup> En tal sentido, existen algunas efectivas y seguras, si bien en todos los casos, han sido descritos efectos adversos, contraindicaciones y precauciones relacionadas con su uso,<sup>9-14</sup> por lo que la búsqueda de alternativas eficaces y seguras resulta de interés, máxime si se tiene en cuenta que esta terapia debe ser crónica.

El policosanol es un medicamento hipocolesterolemizante extraído de la cera de la caña de azúcar que inhibe la síntesis de colesterol e incrementa el catabolismo receptor-dependiente de las LDL,<sup>15-17</sup> cuya eficacia, seguridad y tolerabilidad ha sido demostrada en estudios preclínicos<sup>18-22</sup> y clínicos.<sup>23-28</sup>

La experiencia clínica demuestra que el policosanol es efectivo y seguro en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II<sup>23,31</sup> y de las dislipidemias secundarias asociada a diabetes mellitus<sup>32</sup> y síndrome nefrótico.<sup>33</sup>

El objetivo de este estudio abierto consistió en corroborar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol (5 y 10 mg/d) administrado durante 12 semanas a pacientes argentinos con hipercolesterolemia tipo II.

## PACIENTES Y METODOS

### Diseño del estudio

El estudio incluyó pacientes de ambos sexos con hipercolesterolemia tipo II tratados en el Hospital Durán (Buenos Aires, Argentina) a los cuales en una consulta inicial, se les tomaron sus datos generales, se les realizó un examen físico y se les indicaron análisis de laboratorio. Asimismo, se les orientó seguir o continuar con una dieta hipocolesterolizante de primer nivel durante 4 semanas, durante las cuales debían suspender toda medicación hipolipemiente, condición que debía mantenerse durante todo el estudio. Al terminar este período, se repitieron los análisis de laboratorio y los pacientes concurren a una segunda consulta, en la cual se les realizó un examen físico y se decidió su inclusión.

Se excluyeron pacientes con enfermedades renales activas, neoplasias diagnosticadas, hipertensión severa, infarto del miocardio o revascularización coronaria de menos de 6 meses de evolución. Las mujeres embarazadas, que planificaran estarlo o que estuviesen lactando también fueron excluidas de este estudio.

Aquellos casos que no presentaron los criterios de exclusión y cuyo colesterol resultó  $\geq 240$  mg/dL, al final del período de dieta fueron incluidos en el estudio. Se orientó a los médicos comenzar el tratamiento con 5 mg, pero se sugirió utilizar 10 mg en casos con colesterol  $> 280$  mg/dL, si bien la dosificación final fue decisión de cada médico. Se orientó ingerir los comprimidos del medicamento con la cena (5 mg/d) o en almuerzo y cena (10 mg/d) durante 12 semanas. A las 6 semanas de tratamiento, los pacientes concurren a una consulta intermedia, en la cual se repitió el examen físico y se registraron las experiencias adversas, mientras que al concluir las 12 semanas, se repitieron los análisis de

laboratorio y los pacientes concurren a la consulta final, en la cual se repitieron nuevamente todos los controles.

### Análisis de laboratorio

Para la determinación del perfil lipídico y de los restantes análisis de laboratorio, se orientaron condiciones de ayuno de 12 h. Los indicadores del perfil lipídico y de bioquímica sanguínea se determinaron de acuerdo con métodos colorimétricos convencionales, utilizando juegos de reactivos de firmas reconocidas y los hematológicos se determinaron por métodos de rutina de laboratorio clínico. 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).

### Análisis estadístico

Las comparaciones con el nivel basal se realizaron utilizando la prueba de Wilcoxon y las comparaciones entre grupos mediante la de la U de Mann Whitney. Se realizaron análisis independientes para cada dosis. La comparación entre grupos de los datos categóricos se realizó utilizando la prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Un nivel de  $\alpha = 0,05$  se utilizó para la significación estadística. Los datos se procesaron mediante el paquete de programas CSS (Statsoft, Tulsa, Oklahoma).

## RESULTADOS

### Características basales

El presente estudio incluyó 44 pacientes, cuyas principales características demográficas resultaron similares en los grupos tratados con ambas dosis (Tabla 1).

### Análisis de la eficacia

Los niveles basales de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y los cocientes de riesgo fueron significativamente mayores en el grupo de 10 mg (Tabla 2), lo que se tuvo en cuenta en las recomendaciones sobre el uso de ambas dosis dadas en el presente estudio. El policosanol (5 y 10 mg/d) redujo significativamente ( $p < 0,000 01$ ) el colesterol total (17% y 19,2%), las LDL-C (24,4% y 26,7%), los triglicéridos (7,4% y 11,2%) y los cocientes colesterol/HDL-C (26,2% y 29,4%) y LDL-C/HDL-C (32,4% y 35,8%). Las HDL-C ascendieron significativamente en un 12,5% (5 mg/

d) y un 23,5% (10 mg/d). Como se aprecia, también los valores finales de colesterol, LDL-C, triglicéridos y el cociente colesterol/HDL-C fueron mayores en el grupo de 10 mg, lo que indica que las diferencias iniciales se mantuvieron. Las restantes comparaciones entre grupos no mostraron diferencias significativas.

### Efectos sobre indicadores clínicos de seguridad

En el grupo de 5 mg se apreció una reducción ligera y significativa de la presión diastólica y sistólica a las 6 y 12 semanas de tratamiento, mientras en el grupo de 10 mg se produjo un decremento significativo de la presión sistólica al final del tratamiento (Tabla 3).

### Efectos sobre los indicadores sanguíneos

Con excepción de una reducción en la glicemia en el grupo de 10 mg, no se obtuvieron otras diferencias significativas en las comparaciones intragrupos (Tabla 4). Teniendo en cuenta que no hubo valores individuales por debajo del intervalo normal, este decremento no presenta relevancia clínica. Los niveles finales de ASAT y ALAT fueron menores en el grupo de 10 mg que en el de 5 mg.

### Experiencias adversas

En el presente ensayo no se produjeron bajas. Sólo cuatro pacientes refirieron experiencias adversas leves (cefalea, prurito, epigastralgia e intolerancia digestiva) durante el estudio, todos ellos del grupo de 5 mg.

## DISCUSION

Este estudio abierto confirma la eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol (5 y 10 mg/d) descrita en ensayos previos aleatorizados, a doble ciegas y controlados con placebo o drogas de referencia.<sup>23-32</sup> En este ensayo, los médicos tuvieron la decisión final de la dosis y las medicaciones concomitantes a prescribir, si bien, se les orientó que mantuvieran constantes estas últimas y que iniciaran el tratamiento con la dosis de partida (5 mg/d). Sólo en casos que el colesterol fuera  $> 280$  mg/dL, se recomendó comenzar con 10 mg, lo cual fue cumplido en el total de los casos tratados con esta dosis. El hallazgo de valores basales significativamente mayores de colesterol, LDL-C, triglicéridos y de los cocientes de riesgo en el grupo de 10 mg resulta consistente con las orientaciones dadas a los médicos en cuanto al uso de las dosis de partida.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio.

Características	5 mg (n = 26)		10 mg (n = 18)		Total (n = 44)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Edad (años) ( $\bar{X} \pm DE$ )	55 $\pm$ 11		57 $\pm$ 10		56 $\pm$ 10	
Índice kg/m <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm DE$ )	26,3 $\pm$ 2,0		26,5 $\pm$ 3,4		26,3 $\pm$ 2,6	
<b>Sexo</b>						
F	8	(61,4)	7	(57,1)	15	(59,7)
M	18	(38,6)	11	(42,8)	29	(40,2)
<b>Subtipo de hipercolesterolemia II</b>						
IIa	25	(96,2)	15	(83,3)	40	(90,9)
IIb (mixta)	1	(3,8)	3	(16,7)	4	(9,0)
<b>Historia clínica de:</b>						
Hipertensión	7	(26,9)	7	(38,9)	14	(31,8)
HDL < 35 mg/dL	2	(7,7)	5	(27,8)	7	(15,9)
Diabetes	1	(3,8)	1	(5,6)	2	(4,5)
Obesidad	1	(3,8)	1	(5,6)	2	(4,5)
Enfermedades coronarias	0	(0,0)	1	(5,6)	1	(2,3)
Enfermedades vasculares periféricas	1	(3,8)	0	(0,0)	1	(2,3)
<b>Pacientes sin tratamiento hipolipemiente previo</b>	26	(100,0)	17	(94,4)	43	(97,7)
<b>Pacientes con tratamiento hipolipemiente previo</b>	0	(0,0)	1	(5,6)	1	(2,3)
Fibratos	0	(0,0)	1	(5,6)	1	(2,3)
<b>Medicaciones concomitantes de uso más frecuente</b>						
Enalapril	6	(23,1)	5	(27,8)	11	(25,0)
Antagonistas del calcio	1	(3,8)	2	(11,1)	3	(6,8)
$\beta$ -bloqueadores	2	(7,7)	0	(0,0)	2	(4,5)
Ácido acetilsalicílico	1	(3,8)	1	(3,8)	2	(4,5)
Hipoglicemiantes orales	1	(3,8)	1	(3,8)	2	(4,5)

n Pacientes. No hubo diferencias significativas entre grupos respecto al sexo (prueba de la U de Mann Whitney), ni para el resto de las características (prueba de Fisher). (Como medicaciones de uso más frecuente se consideraron las consumidas por  $\geq 2$  pacientes).

Tabla 2. Perfil lipídico ( $\bar{X} \pm DE$ ) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanol 5mg/d (n = 26) ó 10 mg/d (n = 18).

Tratamiento	Niveles basales	12 semanas	D (%)
Colesterol total (mg/dL)			
Policosanol-5	263,04 $\pm$ 19,35++++	216,27 $\pm$ 31,67*****	-17,1
Policosanol-10	307,83 $\pm$ 19,47	248,00 $\pm$ 29,77***	-19,2
LDL-C (mg/dL)			
Policosanol-5	193,85 $\pm$ 21,46++++	146,13 $\pm$ 28,18*****	-24,4
Policosanol-10	233,01 $\pm$ 19,36	170,03 $\pm$ 33,85***	-26,7
HDL-C (mg/dL)			
Policosanol-5	39,77 $\pm$ 6,34	44,32 $\pm$ 5,77***	+12,5
Policosanol-10	38,05 $\pm$ 7,95	46,39 $\pm$ 10,52***	+23,5
Triglicéridos (mg/dL)			
Policosanol-5	147,08 $\pm$ 36,16+	133,81 $\pm$ 29,89**+	-7,4
Policosanol-10	183,83 $\pm$ 59,11	157,89 $\pm$ 40,38**	-11,2
Colesterol/HDL-C			
Policosanol-5	6,76 $\pm$ 1,08++	4,95 $\pm$ 0,81****+	-26,2
Policosanol-10	8,12 $\pm$ 1,81	5,67 $\pm$ 1,65***	-29,4
LDL-C/HDL-C			
Policosanol-5	5,00 $\pm$ 0,99++	3,34 $\pm$ 0,75****	-32,4
Policosanol-10	6,42 $\pm$ 1,65	3,94 $\pm$ 1,47****	-35,8

n Número de pacientes. \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; \*\*\*\*p < 0,0001. Comparación con el nivel basal (prueba de Wilcoxon) +p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,0001. Comparación entre grupos (prueba de la U de Mann Whitney).

Se apreció una modesta relación dosis-efecto en relación a los cambios en: colesterol (17,1 y 19,2 %), LDL-C (24,4 y 26,7 %), triglicéridos (7,4 y 11,2 %) y HDL-C (12,5 y 23,5 %).

Los resultados también muestran que el policosanol es seguro y bien tolerado, lo que también concuerda con datos previos<sup>23-32</sup>. Todos los pacientes concluyeron el estudio, lo cual revela una excelente adhesión al tratamiento y sólo cuatro pacientes refirieron experiencias adversas leves durante el estudio. Merece la pena comentar la discreta reducción de la presión arterial en ambos grupos, ya que si bien en diferentes estudios el policosanol no ha alterado estas variables, en otros ensayos, sí ha producido decrementos significativos en ellas.<sup>30</sup> No obstante, ello no constituye un elemento en contra de la seguridad del tratamiento, sino que podría favorecer el control del riesgo global en pacientes con hipertensión e hipercolesterolemia concomitantes.

**Tabla 3.** Peso corporal, frecuencia cardíaca y presión arterial ( $\bar{X} \pm DE$ ) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanól (5 ó 10 mg/d).

Tratamiento	Nivel basal		
		6 semanas	12 semanas
Peso (kg)			
Policosanól-5	73,70 $\pm$ 7,75	75,58 $\pm$ 7,35	73,37 $\pm$ 7,55
Policosanól-10	70,71 $\pm$ 14,3	70,31 $\pm$ 14,74	70,41 $\pm$ 14,80
Frecuencia cardíaca (pulsos/min)			
Policosanól-5	78,81 $\pm$ 9,71	77,69 $\pm$ 7,34	78,69 $\pm$ 7,24
Policosanól-10	81,11 $\pm$ 9,95	78,44 $\pm$ 7,14	78,28 $\pm$ 5,43
Presión arterial sistólica (mm Hg)			
Policosanól-5	132,69 $\pm$ 16,38	128,46 $\pm$ 13,38*	127,12 $\pm$ 11,24*
Policosanól-10	139,17 $\pm$ 18,17	135,83 $\pm$ 13,75	131,57 $\pm$ 12,49*
Presión arterial diastólica (mm Hg)			
Policosanól-5	81,92 $\pm$ 13,93	77,18 $\pm$ 6,75*	76,92 $\pm$ 6,94*
Policosanól-10	85,00 $\pm$ 11,50	80,00 $\pm$ 6,86	80,67 $\pm$ 7,69

\*p < 005 Comparación con los valores basales (prueba de Wilcoxon).

**Tabla 4.** Indicadores sanguíneos ( $\bar{X} \pm DE$ ) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanól (5 ó 10 mg/d).

Tratamiento	Nivel basal		
		6 semanas	12 semanas
ALT (U/L)			
Policosanól-5	22,81 $\pm$ 7,06	24,83 $\pm$ 10,43+	
Policosanól-10	20,72 $\pm$ 21,44	14,61 $\pm$ 9,19	
AST (U/L)			
Policosanól-5	21,69 $\pm$ 6,62	23,24 $\pm$ 7,58++	
Policosanól-10	19,06 $\pm$ 17,29	13,89 $\pm$ 8,30	
Glicemia (mg/100)			
Policosanól-5	98,42 $\pm$ 30,45	96,38 $\pm$ 15,54	
Policosanól-10	96,16 $\pm$ 16,66	90,67 $\pm$ 16,54*	
Uremia (mg/100)			
Policosanól-5	36,35 $\pm$ 8,28	37,12 $\pm$ 7,90	
Policosanól-10	1,28 $\pm$ 7,30	41,72 $\pm$ 7,84	
Eritrosedimentación (mm)			
Policosanól-5	17,04 $\pm$ 8,80	13,19 $\pm$ 4,13	
Policosanól-10	15,06 $\pm$ 6,22	14,66 $\pm$ 4,62	
Conteo de leucocitos*			
Policosanól-5	6,99 $\pm$ 1,23	6,97 $\pm$ 0,99	
Policosanól-10	6,97 $\pm$ 0,99	6,58 $\pm$ 1,27	
Conteo de eritrocitos*			
Policosanól-5	4,59 $\pm$ 0,44	4,48 $\pm$ 0,34	
Policosanól-10	4,49 $\pm$ 0,58	4,51 $\pm$ 0,58	

\*Conteo de células  $\cdot 10^6$ . \*p < 0,05 Comparación con el nivel basal (prueba de Wilcoxon). \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 Comparación entre grupos (U de Mann Whitney).

Los indicadores hematológicos y de bioquímica sanguínea no resultaron alterados por el tratamiento, con excepción de la modesta reducción de la glicemia en el grupo de 10 mg, la cual no se consideró clínicamente relevante. Tampoco este efecto representa un elemento en contra de la seguridad del tratamiento, sino que también, podría coadyuvar al control del riesgo global en casos con coexistencia de diabetes e hipercolesterolemia.

### CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el policosanól (5 y 10 mg/d) es efectivo y muy bien tolerado en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Un estudio abierto siempre presenta limitaciones metodológicas si se compara con estudios controlados. Sin embargo, el hecho de que los resultados sean comparables con los descritos en estudios aleatorizados, a doble ciegos y controlados con placebo, confirman el perfil de eficacia y seguridad

del policosanól en este tipo de pacientes.

### 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, 351-364, 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, 1994.
3. Frick M.H., Elo D., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary-intervention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New England Journal of Medicine*, 317, 1 237, 1987.
4. 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, 1 383-1 389, 1994.
5. Sheperd J., Cobbe S.M., Christopher G., Lormer A.R., Macfarlane P.W., McKillop J.H., Packard C., for the west of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 333, 1301-1307, 1995.
6. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L. et al. 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 England Journal of Medicine*, 35, 1001, 1996.
7. NCEP Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II. *JAMA*, 269, 3 015, 1993.
8. Pyorala K., De Backer G., Graham I. et al. 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 *European Heart Journal*, 15, 1 300 and *Atherosclerosis*, 110, 121, 1994.
9. O'Connor O., Feely J. and Shepherd J. Lipid lowering drugs. *British Medical Journal*, 300, 667, 1990.
10. Pisker G.L. and Mac Tavish D. Simvastatin: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in simvastatin. *Drug Investigation*, 5, 135, 1995.
11. Boccuzzi S.J., Keegan M.E., Hirsch L.J., Shapiro D.R., Pfitkin D.J. and Mitchel Y.B. Long Term Experience

- with simvastatin. *Drug Investigation*, 5, 135, 1993.
12. Monk J.P. and Todd P.A. Bezafibrate: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Hyperlipidaemia. *Drugs*, 33, 539, 1987.
  13. Heel R.C. et al. Colestipol. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolaemia. *Drugs*, 19, 161, 1980.
  14. Steiner A., Weisser B. and Vetter W. A comparative study of the adverse effects of treatments for hyperlipidaemia. *Drug Safety*, 6, 118, 1991.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R., Illnait J., Laguna A., y Castaño G. Efecto del policosanol sobre el perfil lipídico de conejos normocolesterolémicos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 11, 80, 1992.
  18. Alemán C.L., Rodeiro I., Noa M., Hernández C., Más R., González R.M., Amor A.M. and Capote A. Acute subchronical and chronic toxicity of policosanol in rats. *Toxicology Letter*, Suppl., Sixth International Congress of Toxicology, Rome, P26/P16, 248, 1992.
  19. Alemán C.L., Más R., Hernández C., Rodeiro I., Cerejido E., Noa M., Capote A., Menéndez R., Amor A.M., González R.M., Sotolongo V. and Jiménez S.A. 12 months study of policosanol oral toxicity in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letter*, 70, 77, 1994.
  20. Mesa A.R., Más R., Noa M., Hernández C., Rodeiro I., Gámez R., García M., Capote A. and Alemán C.L. Toxicity of policosanol in Beagle dogs: one year study. *Toxicology Letter*, 73, 81, 1994.
  21. Alemán C.L., Más R., Noa M., Rodeiro I., Hernández C. and Capote A. Carcinogenicity of policosanol in Sprague Dawley rats: A 24 months study. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 14, 239, 1994.
  22. Alemán C.L., Noa M., Cerejido E., Más R., Rodeiro I., Hernández C. and Briñis F. Carcinogenicity of policosanol in mice: A 18 months study. *Food and Chemical Toxicology*, 33, 573, 1995.
  23. 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 hiperlipoproteïnemia tipo II. *PCM* 5, 21, 1991.
  24. 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. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 12, 71, 1993.
  25. 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 Pharmacology Research*, XIV, 27, 1994.
  26. 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. *Current Therapeutic Research*, 55, 1 084, 1994.
  27. 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.
  28. Canetti M., Moreira 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.
  29. 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. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, XV, 159, 1996.
  30. Castaño G., Tula L., Canetti M., Morera M., Más R., Illnait J., Fernández L. and Fernández J.C. Effect of policosanol (10 mg/day) in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. *Current Therapeutic Research*, 57, 691, 1996.
  31. Zardoya R., Tula L., Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández J.C., Díaz E. and Fernández L. Effects of policosanol on hypercholesterolemic with disturbances patientson serum biochemical indicators of hepatic function. *Current Therapeutic Research*, 57, 568, 1996.
  32. 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.
  33. Davalos J.M., Más R., Illnait J., Fernández L. y Fernández J.C. Efectos del policosanol en pacientes con hipercolesterolemia tipo II y proteinuria mantenida. Congreso Latinoamericano de Nefrología, Santiago de Chile, Chile, 1996.