

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL POLICOSANOL, LA SIMVASTATINA Y DE SU TERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA TIPO II

G. Castaño, M. Nodarse, R. Más,* J. Illnait,* L. Fernández* y J.C. Fernández*

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, *Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 9 de abril de 1997.

RESUMEN. El presente estudio aleatorizado y a doble ciegos compara la eficacia y tolerabilidad del policosanol, la simvastatina y la terapia combinada con ambas drogas en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Pacientes diagnosticados como hipercolesterolemia fueron sometidos a una dieta hipocolesterolizante durante 4 semanas, al final de las cuales 50 quedaron incluidos en el ensayo y se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos. El primer grupo recibió monoterapia con policosanol (una tableta de policosanol 5 mg + una de placebo); el segundo, monoterapia con simvastatina (una tableta de simvastatina 5 mg + una de placebo) y el tercero, terapia combinada (una tableta de policosanol + una tableta de simvastatina). En todos los casos las tabletas fueron ingeridas por los pacientes en el horario de la comida durante 6 semanas. El policosanol (5 mg/d) produjo descensos significativos ($p < 0,01$) de los valores de colesterol (13 %) y LDL-C (20,1 %), mientras las HDL-C se incrementaron significativamente en un 10,9 % ($p < 0,01$). Los triglicéridos no se modificaron. Estos descensos se mantuvieron una vez retirado el tratamiento durante 4 semanas y se obtuvieron reducciones del colesterol (12,8 %) y de las LDL-C (16 %) que aún resultaban estadísticamente significativas en comparación con los valores basales. En cambio, las HDL-C no se incrementaron significativamente en comparación con los valores basales. La simvastatina (5 mg/d) produjo reducciones significativas ($p < 0,001$) del colesterol (20,3 %) y LDL-C (26,2 %), mientras las HDL-C y los triglicéridos no se modificaron significativamente. Al igual que en el grupo policosanol, los descensos se mantuvieron una vez retirado el tratamiento durante 4 semanas, obteniéndose reducciones aún significativas ($p < 0,01$) del colesterol y las LDL-C. Las HDL-C y los triglicéridos continuaron sin cambios significativos. La terapia combinada policosanol (5 mg) simvastatina (5 mg) produjo descensos significativos ($p < 0,01$) del colesterol (15,7 %), LDL-C (23,6 %) y un aumento significativo de las HDL-C en un 12 % ($p < 0,01$), sin que ocurrieran cambios significativos en los triglicéridos. Al finalizar el período de lavado, no sólo las reducciones logradas para el colesterol (13,7 %) y las LDL-C (20,5 %) se mantuvieron, sino también, los incrementos en las HDL-C. En el presente estudio se produjeron cuatro bajas: tres en el grupo simvastatina y una en el grupo de terapia combinada, ninguna de ellas debida a experiencias adversas. Tres pacientes, uno de cada grupo, refirieron experiencias adversas leves durante el estudio: somnolencia (policosanol); taquicardia (simvastatina) y taquicardia e insomnio (terapia combinada). Estos resultados demuestran que el policosanol y la simvastatina administrados a 5 mg/d presentan una eficacia satisfactoria y similar en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II. La terapia combinada policosanol-simvastatina no produjo ventajas apreciables con relación a las respectivas monoterapias. La tolerabilidad de los tres tratamientos fue satisfactoria. Sin embargo, la ausencia de ventajas ostensibles de la terapia combinada en este esquema y el incremento en el costo del tratamiento para el paciente, no justifica la indicación de la terapia combinada policosanol-simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia tipo II.

ABSTRACT. The present randomized, double-blind study compares the efficacy and tolerability of policosanol (5 mg/d), simvastatin (5 mg/d) and the combination therapy policosanol-simvastatin (5 mg + 5 mg) in patients with type II hypercholesterolemia. Patients with type II hypercholesterolemia previously diagnosed were advised to continue or start on a first-step cholesterol-lowering diet for 4 weeks. Fifty patients were included after the diet-only period and randomized to receive, under double-blind conditions, one of the following treatments: **group 1:** policosanol at 5 mg/d; **group 2:** simvastatin at 5 mg/day and **group 3:** policosanol (5 mg) + simvastatin (5 mg). Tablets were taken once-a-day with the evening meal for 6 weeks. Policosanol monotherapy (group 1) significantly decreased ($p < 0.01$) total cholesterol (13 %) and LDL-C (20.1%), meanwhile HDL-C significantly raised by 10.9 %. Triglycerides decreased no significantly. All the relevant decreases were maintained after 4 weeks of washout, when significant decreases of cholesterol (12.8 %) and LDL-C (16 %) were still observed. Nevertheless, HDL-C values did not remain significantly raised. Simvastatin monotherapy (**group 2**) significantly reduced ($p < 0.001$) total cholesterol (20.3 %) and LDL-C (26.2 %), meanwhile HDL-C and triglycerides did not change significantly. The decreases in cholesterol and LDL-C were maintained after 4 weeks of washout as also occurred in the policosanol group. HDL-C and triglycerides values continued unchanged. The combination therapy policosanol-simvastatin (group 3) significantly reduced ($p < 0.001$) total cholesterol (15.7 %), LDL-C (23.6 %) and significantly ($p < 0.01$) raised HDL-C by 12 %, meanwhile triglycerides were unaffected. After 4 weeks of washout, not only the reduction on cholesterol and LDL-C were maintained by 13.7 % and 20.5 % respectively, but also the increase of HDL-C was still significant (11.9 %). All the treatments reduced very significantly the ratios of total cholesterol to HDL-C and LDL-C to HDL-C. No significant changes among groups were obtained, although percent changes were apparently higher in the combination therapy group related to the respective monotherapies. All the treatments were safe and well tolerated. Four patients withdrew from the study: three received simvastatin monotherapy and the other was treated with the combination therapy. No patient withdrew because of adverse experiences. Three patients, one for each group, reported mild adverse experiences during the study: somnolence (policosanol), tachycardia (simvastatin) and insomnia and tachycardia (combination therapy). These results indicate that policosanol and simvastatin administered at 5 mg/d are effective for treating type II hypercholesterolemia. The combination therapy policosanol-simvastatin did not show appreciable advantages compared with the respective monotherapies. Thus, the lack of relevant advantages of combination therapy together with the increase of the treatment cost does not justify its indication for patients with type II hypercholesterolemia.

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 uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y sus secuelas, tales como las enfermedades coronarias, el accidente vascular encefálico y las vasculopatías periféricas.¹ Ha sido demostrado que la terapia hipolipemiente puede reducir significativamente este riesgo gracias a sus efectos sobre el patrón de lipoproteínas séricas.^{2, 3} En tal sentido, ha sido referido que la reducción del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), se relaciona con una disminución significativa de las enfermedades coronarias.²⁻⁴

Entre las drogas hipolipemiantes más utilizadas se encuentran las estatinas, inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, enzima clave de la biosíntesis de colesterol. Entre ellas, la simvastatina resulta uno de los más eficientes reductores del colesterol, el cual logra reducciones importantes de este con dosis inferiores a otras estatinas y con efectos secundarios de poca relevancia.⁵⁻⁷

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 (*Saccharum officinarum*, L). Su eficacia ha sido demostrada en modelos animales,⁸⁻¹² voluntarios sanos¹³ y pacientes con hipercolesterolemia tipo II.¹⁴⁻²³

El policosanol actúa por inhibición de la síntesis de colesterol en una etapa comprendida entre el consumo de acetato y la producción del mevalonato, si bien estudios *in vitro* muestran que este producto no actúa por inhibición directa de la HMG-CoA reductasa.^{24, 25} Además, el policosanol incrementa el procesamiento receptor-dependiente de las LDL.

Los estudios clínicos de corto y largo término han demostrado que el policosanol es una droga de eficacia mantenida, cuya acción se caracteriza fundamentalmente por una reducción significativa de las LDL-C y del colesterol total. El tratamiento suele incrementar las HDL-C y producir un efecto marginal de reducción de los triglicéridos. El policosanol es una droga muy segura y bien tolerada, no existiendo hasta el presente datos experimentales o clínicos que demuestren efectos adversos relacionados con su empleo,^{12,14-23, 26-31} lo cual constituye una de sus características más importantes.

Un estudio previo comparativo policosanol (10mg/d)-simvastatina (10mg /d) en ancianos hipercolesterolemicos demostró que ambas drogas eran alternativas satisfactorias y equivalentes en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II en el anciano.³²

Teniendo en cuenta que el policosanol es tan eficaz y bien tolerado como la simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia tipo II y que ambas drogas inhiben la síntesis por mecanismos diferentes, pudiera esperarse un sinergismo en la reducción del colesterol. El objetivo del presente estudio consistió en comparar la eficacia y tolerabilidad del policosanol (5 mg/d) y la simvastatina (5 mg/d) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II, así como los posibles efectos inducidos por la administración de la terapia combinada.

PACIENTES Y METODOS

Este estudio se basó en un diseño aleatorizado, a doble ciegas, llevado a cabo en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (Ciudad de La Habana), en el cual se comparó la eficacia y tolerabilidad de las monoterapias independientes con policosanol (5 mg/d) y simvastatina (5 mg/d), así como de su empleo combinado en pacientes con hipercolesterolemia tipo II.

Cincuenta y un pacientes de ambos sexos fueron reclutados en una consulta inicial que incluyó aquellos previamente diagnosticados como hipercolesterolemicos, a los cuales se les consultó su voluntad para participar en el estudio y se obtuvo su consentimiento escrito. En esta consulta, se recogieron sus datos generales y antecedentes familiares y personales de riesgo y se les indicó que durante 4 semanas su alimentación se rigiese por una dieta de bajo contenido en colesterol (< 300mg /d); con reducción de las grasas saturadas (< 10% del total de calorías por día) y con una relación aproximada de ácidos grasos poliinsaturados/saturados entre 0,75y1.

Al concluir tres semanas de dieta, a los pacientes se les determinó su perfil lipídico y a las 4 semanas siguientes, se repitieron dichos análisis. Los promedios de ambas determinaciones representaron los niveles basales. Sólo aquellos pacientes cuyos perfiles lipídicos cumplieron los criterios de inclusión fueron incorporados a este estudio: LDL-C \geq 4 mmol/L, colesterol total \geq 6,2 mmol/L, triglicéridos \leq 4,52 mmol/L. Las LDL-C en los dos análisis consecutivos no difirieron en más de un 10%. En esta ocasión, también se tomaron muestras para realizar los exámenes de laboratorio siguientes: alanina-aminotransferasa (ALAT), aspartato-aminotransferasa (ASAT), glucosa, creatinina y creatinofosfoquinasa. Todos estos datos, se registraron en la consulta siguiente que representó la de inclusión.

Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedades hepáticas activas, insuficiencia renal, enfermedades neoplásicas diagnosticadas, trastornos de tiroides, infarto agudo del miocardio de menos de tres meses de evolución, hipertensión severa; las mujeres que ingerían anticonceptivos orales, las embarazadas o las que planificaran estarlo durante el curso del ensayo.

En la segunda consulta 50 pacientes quedaron definitivamente incluidos, los cuales fueron sometidos a examen físico general, así como distribuidos aleatoriamente en tres grupos que recibieron, a doble ciegas, los tratamientos siguientes: **grupo 1:** monoterapia con policosanol (una tableta de policosanol 5 mg + una de placebo) durante 8 semanas; **grupo 2:** monoterapia con simvastatina (una tableta de simvastatina 5 mg + una de placebo) y **grupo 3:** terapia combinada (una tableta de policosanol + una tableta de simvastatina). Todas las tabletas fueron de similar apariencia y fueron ingeridas por los pacientes en el horario de la comida durante 6 semanas.

Al finalizar el tratamiento, se repitieron los exámenes de laboratorio y los pacientes concurren a una tercera consulta en la que se les realizó el examen físico y el interrogatorio sobre experiencias adversas. En ella, se les orientó suspender el tratamiento por 4 semanas, al término de las cuales concurren de nuevo a repetirse los exámenes de laboratorio y estos datos se registraron en la consulta 4. Además, en esta se repitió el examen físico y el interrogatorio sobre experiencias adversas.

Análisis de laboratorio

Para la determinación del perfil lipídico, en cada etapa se obtuvieron muestras de sangre venosa en condiciones de 12 h de ayuno. Las concentraciones séricas de colesterol total y de triglicéridos se determinaron mediante ensayos enzimáticos colorimétricos con el empleo de 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 β -lipoproteínas con ácido fosfotúngstico-MgCl₂.³³ Las LDL-C se calcularon mediante la

fórmula de Friedewald.³⁴ Los restantes analitos 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 primarias de eficacia fueron la variación de las LDL-C, el colesterol total y de los cocientes LDL-C/HDL-C y colesterol/HDL-C. Los cambios en las HDL-C y los triglicéridos fueron analizados como variables de eficacia secundarias. Las respuestas se definieron como los cambios de las variables en relación con el nivel basal (final del período de dieta). Las respuestas fueron definidas como efectivas, si se producía una reducción del colesterol o de las LDL-C superior al 10%.^{35,36}

Evaluación de la seguridad y tolerancia del tratamiento

En este aspecto, se analizaron las variables de bioquímica sanguínea, los resultados del examen físico y el interrogatorio sobre experiencias adversas.

Análisis estadístico

La prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas, se utilizó para determinar si se habían producido variaciones significativas de las variables con respecto a los valores basales, mientras que las comparaciones entre grupos se realizaron mediante las pruebas de Kruskal Wallis y de la U de Mann Whitney. La comparación entre grupos de los datos categóricos, se realizó mediante la prueba de la Probabilidad Exacta de Fisher. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete de programas estadísticos CSS. Para la determinación de la significación estadística se utilizó un nivel corregido de $\alpha = 0,01$.

RESULTADOS

Características basales del estudio

Las características basales de la población estudiada resultaron estadísticamente similares en los diferentes grupos (Tabla I), lo cual avala el procedimiento de aleatorización utilizado. En los pacientes respectivos se presentó una frecuencia relativamente alta de otros factores de riesgo coronario que también resultaron distribuidos de modo homogéneo en los diferentes grupos.

Análisis de la eficacia

Las cifras basales del perfil lipídico fueron estadísticamente similares en los tres grupos (Tabla II). La monoterapia con policosanol (grupo 1) produjo descensos significativos ($p < 0,01$) del colesterol (13 %) y LDL-C (20,1 %), mientras las HDL-C se incrementaron significativamente en un 10,9 % ($p < 0,01$). Los triglicéridos no se modificaron significativamente. Los descensos logrados se mantuvieron una vez retirado el tratamiento durante 4 semanas y se obtuvieron reducciones del colesterol total (12,8 %) y las LDL-C (16 %) aún significativas en relación con los valores basales. En cambio, el ascenso significativo de las HDL-C observado tras el tratamiento desapareció durante este período.

La monoterapia con simvastatina (grupo 2) produjo reducciones significativas ($p < 0,001$) del colesterol (20,3 %) y

LDL-C (26,2 %), mientras las HDL-C y los triglicéridos se modificaron no significativamente. Al igual que en el grupo policosanol estos descensos se mantuvieron después del tratamiento durante 4 semanas y se obtuvieron reducciones aún significativas ($p < 0,01$) del colesterol y las LDL-C, si bien ligeramente inferiores a las obtenidas al finalizar la terapia. Las HDL-C y los triglicéridos continuaron sin variaciones significativas.

La terapia combinada policosanol-simvastatina (grupo 3) produjo descensos significativos ($p < 0,01$) del colesterol (15,7 %), LDL-C (23,6 %) y un aumento significativo de las HDL-C de un 12 % ($p < 0,01$), mientras los triglicéridos no se modificaron significativamente. Al finalizar el período de lavado, no sólo las reducciones logradas para el colesterol (13,7 %) y las LDL-C (20,5 %) se mantuvieron, sino que también las HDL-C permanecieron significativamente incrementadas en un 11,9 %.

Los tres tratamientos redujeron muy significativamente los cocientes colesterol/HDL-C y LDL-C/HDL-C y no se apreciaron diferencias entre los grupos, si bien numéricamente los mayores decrementos se apreciaron en el grupo de terapia combinada. Al terminar el período de lavado, los valores del cociente colesterol/HDL-C continuaron disminuidos significativamente en los grupos que recibieron policosanol o terapia combinada, mientras el cociente LDL-C/HDL-C sólo se mantuvo disminuido significativamente en este último. Los resultados fueron consistentes con las variaciones de las variables independientes.

Efectos sobre los indicadores de seguridad del tratamiento

Las comparaciones intra e intergrupos de los valores obtenidos en el examen físico no revelaron diferencias significativas en ningún caso. Las comparaciones con el nivel basal revelaron decrementos significativos de los valores de creatinina al concluir el período de lavado en los grupos que habían recibido monoterapia con simvastatina o terapia combinada y un hecho similar ocurrió en relación con la creatinofosfoquinasa en este último grupo. En el grupo policosanol no se produjeron cambios significativos en ninguna de las variables. Como se aprecia, (Tabla III) no hubo diferencias significativas entre grupos en las comparaciones realizadas.

Experiencias adversas

En el presente ensayo debido a experiencias adversas se produjeron cuatro bajas: tres en el grupo simvastatina y una en el grupo terapia combinada. Cuatro pacientes reportaron experiencias adversas durante el estudio: somnolencia (policosanol), taquicardia (uno en el grupo simvastatina y otro en el de terapia combinada) e insomnio (uno en el grupo de terapia combinada). Las experiencias adversas referidas por los pacientes fueron leves y las comparaciones entre grupos no fueron significativas. No se reportaron experiencias adversas en la etapa de lavado.

DISCUSION

Los cambios inducidos en el perfil lipídico de los pacientes con hipercolesterolemia tipo II incluidos en el presente estudio por las monoterapias con policosanol (5 mg/d) o simvastatina (5 mg/d), se corresponden con el clásico perfil de ambas drogas. Así, el policosanol produjo una significativa reducción del colesterol (13 %) y de las LDL-C (20,1 %) y un significativo incremento de las HDL-C (10,9 %), lo cual se corresponde con resultados previos obtenidos con esta dosis.^{15,17-19} Además, los cocientes colesterol/HDL-C y LDL-C/HDL-C disminuyeron significativamente en un 20,2 y 26,4 %, respectivamente.

TABLA I
Características basales de la población incluida en el ensayo

Características	Grupo			Global	n	(%)
	1	2	3			
Edad (años)	61 ± 11	62 ± 10	62 ± 13	61 ± 11		
Peso (kg)	65,2 ± 11,9	71,3 ± 12,3	67,8 ± 7,6	68,2 ± 10,9		
Sexo (F/M)	16/0	15/2	13/4	44/6		
Historia familiar						
Enfermedades coronarias	5	5	3	13		26,0
Diabetes mellitus	7	3	9	19		38,0
Historia clínica individual previa						
Enfermedades coronarias	1	3	3	7		14,0
HTA	11	10	10	31		62,0
Diabetes mellitus	2	1	3	6		12,0
HDL-C ≤ 0,9 mmol/L	1	0	1	2		4,0
Medicaciones concomitantes						
Miorelajantes	11	9	9	29		58,0
Antagonistas del calcio	6	6	4	16		32,0
Diuréticos	5	3	6	14		28,0
β-bloqueadores	4	2	3	9		18,0
Ansiolíticos	3	4	2	9		18,0
ASA	3	1	2	6		12,0
Nitroderivados vasodilatadores	3	1	2	6		12,0
Dipiridamol	2	1	3	6		12,0
Antidepresivos	2	2	1	5		10,0
Glibenclamida	1	0	3	4		8,0

Grupo 1: policosanol (5 mg/d), Grupo 2: simvastatina (5 mg/d), Grupo 3: terapia combinada.
n: Número de pacientes.

Por otra parte, la simvastatina produjo una reducción significativa y efectiva del colesterol total (20,3 %) y las LDL-C (26,2 %), mientras los triglicéridos y las HDL-C no se modificaron significativamente. Los cocientes colesterol/HDL-C y LDL-C/HDL-C se redujeron significativamente en un 16,3 % y un 22,3 %, respectivamente, lo que concuerda con reportes previos.^{37, 38}

El grupo que recibió terapia combinada mostró reducciones del colesterol total y de las LDL-C que fueron numéricamente superiores a los obtenidos con policosanol (colesterol total 15,7 % y LDL-C 26,2 %), pero inferiores a las obtenidas con simvastatina, si bien desde el punto de vista estadístico no hubo diferencias entre los grupos.

Durante el período de lavado en ningún grupo se apreciaron efectos de rebote y las concentraciones séricas de colesterol y de las LDL-C, se mantuvieron reducidas en los tres grupos al final de este período.

En el grupo de terapia combinada el incremento de las HDL-C en ambas etapas (12 %) fue superior al obtenido con la monoterapia de simvastatina y similar al obtenido con policosanol. Las HDL-C que se habían incrementado con la monoterapia con policosanol retornaron prácticamente a sus niveles basales después del lavado, lo que resulta lógico. Sin embargo, lo que resulta llamativo es el hecho de que en el

grupo de terapia combinada estos valores se mantuvieran incrementados al concluir la etapa de lavado. Sin embargo, se requieren ulteriores estudios que permitan afirmar la consistencia de este efecto, no existiendo una explicación que lo sustente.

Todos los tratamientos resultaron bien tolerados. No se produjeron alteraciones clínicas ni de bioquímica sanguínea que fueran atribuibles a los respectivos tratamientos, ni tampoco bajas por experiencias adversas y aquellas referidas fueron leves.

Un hecho llamativo es la reducción marcada de la creatinofosfoquinasa en el grupo de terapia combinada, que incluso resultó significativa al concluir la etapa de lavado, lo que contrasta con el incremento de estos valores inducidos por las estatinas,³⁹ hecho descrito dentro del perfil de reacciones adversas relacionadas con estas drogas.

Estos resultados indican que el policosanol y la simvastatina administradas a razón de 5 mg/d son efectivas y bien toleradas en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. La terapia combinada policosanol-simvastatina no produjo ventajas apreciables en relación con las respectivas monoterapias. Este hecho, unido al incremento en el costo del tratamiento para el paciente no permite justificar su indicación en pacientes con hipercolesterolemia tipo II.

TABLA II
Valores del perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia tipo II tratados con policosanol, simvastatina o terapia combinada

Grupo	Nivel basal		6 semanas			Lavado (4 semanas)		
	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)	(%)	n	($\bar{X} \pm DE$)	(%)
Colesterol total (mmol/L)								
1	16	7,10 ± 0,58	16	6,19 ± 1,02**	-13,0	16	6,13 ± 0,80**	-12,8
2	17	7,30 ± 0,85	14	5,72 ± 0,95***	-20,3	14	5,83 ± 0,84**	-18,4
3	17	7,11 ± 0,82	17	5,97 ± 1,14**	-15,7	16	6,13 ± 0,79**	-13,7
LDL-C (mmol/L)								
1	16	5,20 ± 0,60	16	4,17 ± 1,03**	-20,1	16	4,30 ± 0,82**	-16,0
2	17	5,32 ± 0,87	14	3,82 ± 0,84***	-26,2	14	4,00 ± 0,80**	-21,1
3	17	5,15 ± 0,80	17	3,91 ± 1,08**	-23,6	16	4,08 ± 0,90**	-20,5
HDL-C (mmol/L)								
1	16	1,48 ± 0,22	16	1,62 ± 0,20**	+10,9**	16	1,47 ± 0,25	+2,4
2	17	1,57 ± 0,21	14	1,53 ± 0,27	-4,1	14	1,47 ± 0,27	-7,6
3	17	1,50 ± 0,33	17	1,66 ± 0,38**	+12,0**	16	1,63 ± 0,39	+11,9
Triglicéridos (mmol/L)								
1	16	2,13 ± 0,71	16	2,05 ± 0,93	-5,8	16	1,78 ± 0,56	-12,3
2	17	2,05 ± 0,83	14	1,83 ± 0,70	-1,0	14	1,76 ± 0,59	-2,6
3	17	2,30 ± 1,15	17	1,99 ± 0,91	-6,3	16	2,06 ± 0,64	+0,5
Colesterol/HDL-C								
1	16	4,93 ± 0,96	16	3,88 ± 0,77***	-20,2	16	4,27 ± 0,86*	-11,5
2	17	4,71 ± 0,76	14	3,79 ± 0,57***	-16,3	14	4,05 ± 0,78	-9,5
3	17	5,07 ± 1,89	17	3,71 ± 0,88***	-23,7	16	3,94 ± 1,00**	-18,7
LDL-C/HDL-C								
1	16	3,63 ± 0,87	16	2,62 ± 0,73**	-26,4	16	3,02 ± 0,83	-14,1
2	17	3,45 ± 0,74	14	2,55 ± 0,57***	-22,3	14	2,80 ± 0,75	-11,8
3	17	3,73 ± 1,69	17	2,46 ± 0,83***	-30,8	16	2,67 ± 0,92**	-24,3

n: Número de pacientes; (%): Porcentaje de cambio; (-): Reducción; (+): Incremento.

Grupo 1: Policosanol (5 mg/d); Grupo 2: Simvastatina (5 mg/d); Grupo 3: Terapia combinada.

** p < 0,01; *** p < 0,001 Comparación con el nivel basal (Wilcoxon).

** p < 0,01 Comparación con el grupo 2 (U de Mann Whitney).

BIBLIOGRAFIA

- Anderson K.M., Wilson P.W.F., Odell P.M. and Kannel W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*, **83**, 356, 1991.
- Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I and II. *JAMA*, **251**, 351, 1984.
- 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 Medical*, **317**, 1237, 1987.
- Manninen V., Elo O., Frick M.H., Haapa K., Heinonen O.P., Heinisalmi P., Heio 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.
- Walker J.F. Worldwide experience with simvastatin/lovastatin. *Eur. Heart J.* **13**: (Suppl. B) 21, 1992.
- Bocuzzi S.J., Keegan M.E., Hirsch L.J., Shapiro D.R., Plitkin D.J. and Mitchel Y.B. Long term experience with simvastatin. *Drug Investigation*, **5**, 135, 1993.
- Deslypere J.P. The role of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: a review of fluvastatin. *Current Therapeutic Research*, **56**, 111, 1995.
- Arruzabala M. de L., Carbajal D., Más R., Castaño G., Sotolongo R. y Mesa R. Efecto del Ateromixol (PPG) sobre los niveles de colesterol en perros Beagle. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 60, 1991.
- Arruzabala M. de 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.
- Cruz-Bustillo D., Mederos C.M., Más R., Arruzabala M. de L., Barreto B. y Martínez O. Efecto hipocolesterolémico del Ateromixol (PPG) en el cerdo en ceba. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 62, 1991.

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

Grupo	Nivel basal		6 semanas		Lavado (4 semanas)	
	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)
Peso corporal (kg)						
1	16	65,18 ± 11,92	16	64,87 ± 11,41	16	65,03 ± 11,72
2	17	71,31 ± 12,29	14	73,00 ± 11,63	14	73,75 ± 12,31
3	17	67,79 ± 7,60	17	67,41 ± 7,53	16	68,16 ± 8,02
Frecuencia cardíaca (pulsos/min)						
1	16	64,37 ± 4,03	16	64,37 ± 3,59	15	62,67 ± 3,20
2	16	65,94 ± 4,17	14	65,71 ± 3,85	13	64,62 ± 4,31
3	16	66,25 ± 4,28	16	67,50 ± 4,83	15	66,67 ± 4,88
Presión arterial diastólica (mm Hg)						
1	16	80,62 ± 8,54	16	80,62 ± 9,29	16	78,75 ± 8,85
2	17	88,82 ± 10,54	14	85,71 ± 8,52	14	82,86 ± 7,26
3	17	82,35 ± 10,91	17	82,94 ± 8,49	16	82,19 ± 6,57
Presión arterial sistólica (mm Hg)						
1	16	140,00 ± 15,92	16	137,32 ± 16,23	16	145,00 ± 14,61
2	17	147,65 ± 16,78	14	149,29 ± 10,72	14	147,14 ± 9,14
3	17	147,65 ± 17,86	17	148,82 ± 14,53	16	145,62 ± 8,92
ALAT (UI/L)						
1	16	26,87 ± 7,85	16	24,06 ± 9,74	16	24,44 ± 6,22
2	17	24,12 ± 9,26	14	24,93 ± 9,85	14	24,79 ± 7,61
3	17	24,41 ± 8,11	17	27,47 ± 6,94	16	24,75 ± 9,88
ASAT (UI/L)						
1	16	23,69 ± 6,03	16	24,06 ± 7,36	16	23,50 ± 5,68
2	17	26,00 ± 6,60	14	22,71 ± 6,08	14	24,64 ± 6,95
3	17	24,18 ± 6,39	17	24,88 ± 7,94	16	25,50 ± 8,43
Creatinina (μmol/L)						
1	16	87,87 ± 9,48	16	79,25 ± 12,48	15	83,00 ± 11,40
2	17	90,41 ± 12,59	14	82,29 ± 15,77	14	74,29 ± 15,36**
3	17	87,65 ± 8,26	17	83,06 ± 12,66	16	74,56 ± 13,55**
Glucosa (mmol/L)						
1	16	5,29 ± 0,92	16	4,93 ± 0,75	16	5,23 ± 0,65
2	17	5,14 ± 0,73	14	4,94 ± 0,60	14	5,09 ± 0,70
3	17	5,64 ± 1,13	17	5,29 ± 1,03	16	5,48 ± 1,69
Creatinfosfoquinasa (mmol/L)						
1	16	117,12 ± 43,33	16	105,87 ± 47,58	16	104,81 ± 39,90
2	16	116,75 ± 38,78	14	112,43 ± 50,17	14	104,57 ± 35,43
3	17	109,47 ± 26,63	17	91,82 ± 27,81	16	78,94 ± 26,15**

n Número de pacientes.

** p < 0,01 Comparación con los valores basales (Wilcoxon).

11. Rodríguez C., Mesa R., Más R., Amor A.M. y Castaño G. Estudio del efecto sobre lípidos y lipoproteínas séricos 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.
12. Rodríguez C., Mesa R., Más R., Noa M., Menéndez R., González R.M., Amor A.M., Fraga V., Sotolongo V. and Laguna A. Study of policosanol oral chronic toxicity in male monkeys (Macaca arctoides). **Food and Chemical Toxicology**, **32**, 565, 1993.
13. Hernández F., Illnait J., Más R., Castaño G., Fernández L., González M., Cordoví N. and Fernández J.C. Effect of Ateromixol (policosanol) on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. **Current Therapeutic Research**, **4**, 568, 1992.
14. Illnait J., Castaño G., Nodarse M., Pontigas V., Hernández L. y Más R. Efectos del Ateromixol (PPG) sobre la hiperlipoproteinemia del tipo II. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **22**, 74, 1991.
15. 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. **Progresos en Ciencias Médicas**, **5**, 21, 1991.
16. 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.
17. 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**, 507, 1992.
18. 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**, 265, 1993.
19. 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. **Journal of Clinical Pharmacological Research**, **XIV**, 27, 1994.
20. 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.
21. 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.
22. 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. **Advance in Therapy**, **12**, 245, 1995.
23. Canetti M., Moreira M., Illnait J., Más R., Fernández L., Castaño G. and Fernández J.C. A two year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. **International Journal of Clinical Pharmacology Research**, **XV**, 159, 1995.
24. 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.
25. 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.
26. Alemán C.L., Más R., Rodeiro I., Noa M., Hernández C., Capote A., Menéndez R., González R.M., Amor A.M. y Jiménez S. Toxicología aguda del Ateromixol (PPG) en roedores. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **22**, 102, 1991.
27. Alemán C.L., Más R., Hernández C., Rodeiro I., Noa M., Menéndez R., González R.M. and Amor A.M. Acute, subchronic and chronic toxicity of policosanol in rats. Abstract of the Sixth International Congress of Toxicology, Rome, 28 June-3 July, 1992.
28. Alemán C., 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 Letters** **70**, 77, 1994.
29. 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.
30. Rendón A., Rodríguez M.D., López M., García H., de las Cajigas A., Más R. and Fernández I. Policosanol: An study of its genotoxicity and teratogenicity in rodents. **Toxicology Letters**, Suppl., 249, 1992.
31. Mesa A.R., Más R., Noa M., Hernández C., Gámez R., García M., Capote A., Rodeiro I. and Alemán C.L. Toxicity of policosanol in Beagle dogs: one year study. **Toxicology Letters**, **73**, 81, 1994.
32. Ortensi G., Gladstein J., Valli H. and Tesone P.A. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. **Current Therapeutic Research**, 1995 (in press).
33. 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.
34. Friedewald W.T., Levy R.I. and Friderickson S.D. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma without of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemical**, **18**, 499, 1972.
35. Illingworth D.R. An overview of lipid-lowering drugs. **Drugs** (Suppl 3) **36**, 63, 1988.
36. Tikkanen M.J. and Nikkila E.A. Current pharmacological treatment of elevated serum cholesterol. **Circulation**, **76**, 529, 1987.
37. Walker J.F. Simvastatin: The clinical profile. **Am J. Med.** **87**, (Suppl 4A), 44S, 1989.
38. Saito Y., Yoshida S., Nakaya N., Hata Y. and Goto Y. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. **Arteriosclerosis and Thrombosis** **11**, No 4, July-August, 1991.
39. Tobert J.A. New development in lipid-lowering therapy: the role of inhibitors of hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme A reductase. **Circulation** **76**, 534, 1987.