

# ESTUDIO DOSIS-EFECTO DE LA ACCION HIPOCOLESTEROLEMICA DEL POLICOSANOL EN PACIENTES CON HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO II

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

\*Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas y Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 4 de febrero de 1992.

**RESUMEN.** Este estudio presenta los resultados de un ensayo simple ciego vs. placebo en el cual se investigaron los efectos del tratamiento con diferentes dosis de policosanol durante 8 semanas sobre el perfil lipídico de 46 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II. Una vez transcurridas 4 semanas de dieta, los pacientes recibieron aleatoriamente tabletas de placebo (n = 7) o policosanol en dosis diarias de 1 mg (n = 7), 2 mg (n = 6), 5 mg (n = 7), 10 mg (n = 7), 20 mg (n = 5) y 50 mg (n = 7) que ingirieron en el horario de la cena. Al transcurrir 8 semanas se produjo un decremento significativo de los valores de colesterol, LDL-C, LDL-C/HDL-C y Colesterol/HDL-C en los grupos tratados con las dosis comprendidas entre 5 y 50 mg/d. La reducción de los niveles séricos de colesterol total y LDL-C resultó dosis-dependiente. En los grupos que recibieron dosis diarias de 5 y 50 mg de policosanol se apreciaron incrementos en los niveles de HDL-C que resultaron significativas sólo en el caso de los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/d. Los triglicéridos sólo disminuyeron significativamente en el grupo que recibió 50 mg/d. El tratamiento fue muy bien tolerado, no reportándose efectos adversos durante el estudio.

**ABSTRACT.** A single-blind versus placebo trial was conducted in 46 hyperlipoproteinemic type II (H II) patients to study the policosanol dose-effect relationship. In this trial, 46 patients from both sexes were included after a diet-only period. They were randomly distributed in six different groups: placebo (n = 7) and groups treated with daily doses of policosanol at 1 mg (n = 7), 2 mg (n = 6), 5 mg (n = 7), 10 mg (n = 7), 20 mg (n = 5) or 50 mg (n = 7). Patients were taken placebo or policosanol tablets at dinner time. After 8 weeks of treatment, a significant reduction of total cholesterol low density lipoproteins-cholesterol (LDL-C), LDL-C to high density lipoproteins-cholesterol (HDL-C) and cholesterol to HDL-C ratios were observed in patients receiving doses from 5 to 50 mg/d. Total cholesterol and LDL-C reductions were dose-dependent. Moreover, an increase of HDL-C was observed in the patients treated from 5 to 50 mg doses, but only in the group treated with 10 mg dose this increase achieved statistical significance. Triglycerides and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) did not show significant changes, except for the 50 mg dose treated-group, where a significant reduction was observed. No patient withdrew from the trial. Adverse effects were not reported in this trial, which suggests that treatment was well tolerated.

## INTRODUCCION

La hipercolesterolemia asociada a un incremento de los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se considera un factor de riesgo crucial en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares isquémicas.

Cuando la hipercolesterolemia es moderada, un control dietético adecuado para reducir las cifras de colesterol puede controlar los niveles de colesterol y colesterol transportado por las LDL (LDL-C) dentro del intervalo deseado. Sin embargo, aunque la dieta debe ser la terapia de primera opción, frecuentemente la dieta por sí sola no es suficiente para controlar la hipercolesterolemia.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares isquémicas constituyen la causa fundamental de morbilidad y mortalidad en pacientes de mediana y avanzada edad, así como los resultados de diferentes ensayos clínicos que han demostrado que las drogas hipocolesterolémicas previenen significativamente las enfermedades cardiovasculares coronarias,<sup>1</sup> el interés sobre estos medicamentos se ha ido incrementando en los últimos años, lo que justifica las investigaciones en torno a nuevos agentes hipolipemiantes que resulten eficaces y seguros.

El policosanol es una mezcla de alcoholes alifáticos de alto peso molecular aislada de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.) que produce efectos hipocolesterolémicos en modelos experimentales.<sup>2-5</sup> De igual modo, la administración

de policosanol produjo una reducción significativa del colesterol sérico y LDL-C en voluntarios sanos.<sup>6</sup>

Este estudio consistió en un ensayo simple-ciego que se desarrolló con el objetivo de investigar la relación entre el efecto hipocolesterolémico logrado y las dosis diarias de policosanol administradas durante 8 semanas a pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II.

## PACIENTES Y METODOS

Este estudio incluyó 46 pacientes ambulatorios de ambos sexos que presentaban hiperlipoproteinemia tipo II y edades comprendidas entre 30 y 75 años (media, 48 años). Veintidós (47,83 %) de ellos eran mujeres y 24 (45,65 %), hombres.

Los pacientes fueron reclutados en el ensayo después de obtener su consentimiento en una consulta inicial (consulta 1), siendo definitivamente incluidos si sus niveles de LDL-C eran  $\geq 4$  mmol/L después de concluir un período de 4 semanas sometidos a una dieta para reducir niveles de colesterol (dieta hipocolesterolémica de primer nivel) y sin consumir ningún tipo de terapia hipolipemiente, condiciones que fueron mantenidas a través del ensayo.

Se excluyeron pacientes que presentaran otros tipos de hiperlipoproteinemia, diabetes, así como enfermedades hepáticas, renales, tiroideas o neoplásicas diagnosticadas. También se excluyeron mujeres embarazadas o con posibilidades de estarlo durante el ensayo.

Al finalizar el período de dieta, se tomaron muestras de sangre venosa en condiciones de ayuno de 12 h para la determinación del perfil lipídico. Estos valores representaron el nivel basal de referencia.

Estos datos se registraron en la consulta 2<sup>ya</sup> en la misma consulta los pacientes recibieron, de modo aleatorio y en condiciones de simple ciego, tabletas idénticas de placebo o policosanol (1, 2, 5, 10, 20 ó 50 mg/d) que se administraron una vez al día durante 8 semanas en el horario de la cena.

Al finalizar este período, se repitieron las determinaciones y se interrogó a los pacientes acerca de posibles reacciones adversas.

El colesterol y los triglicéridos séricos, se determinaron por métodos enzimáticos empleando juegos de reactivos Böehringer-Mannheim (Alemania). El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se determinó a partir del contenido de colesterol encontrado en el sobrenadante obtenido después de precipitar las VLDL y LDL según Seigler y Wu.<sup>7</sup> La LDL-C se calculó mediante la fórmula de Friedewald<sup>8</sup> siempre que los triglicéridos estuvieran un valor < 4,5 mmol/L.

Las principales variables de eficacia fueron las variaciones de los niveles de LDL-C y colesterol total. El criterio de eficacia se basó en considerar que al finalizar el tratamiento se produjera una reducción de al menos un 10% de las cifras de colesterol y LDL-C.

El análisis estadístico de las variaciones ocurridas en cada grupo se realizó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas, mientras que la comparación de los cambios (%) de los diferentes grupos tratados vs. placebo se realizó mediante el test de la U de Mann Whitney.

## RESULTADOS

La comparación de los valores basales entre los diferentes grupos reveló diferencias significativas en relación con las cifras de HDL-C del grupo tratado con 5 mg/d que resultaron significativamente menores que las del grupo placebo, así como los valores de triglicéridos del grupo tratado con 20mg/d que también resultaron inferiores a los del control.

Sin embargo, en relación con las principales variables de eficacia, las diferencias entre grupos de los valores basales no fueron significativas. Los efectos de los diferentes tratamientos (placebo o policosanol: 1, 2, 5, 10, 20 ó 50 mg/d) sobre el perfil lipídico de los pacientes se resumen en la Tabla I. Como se aprecia, al final del tratamiento se obtuvo una reducción significativa de los niveles de colesterol y LDL-C en los grupos que recibieron las dosis de 5, 10, 20 ó 50 mg diarios de policosanol.

La figura 1 muestra la relación entre el % de variación de los niveles de colesterol total y LDL-C y la dosis de policosanol administrada. La comparación estadística de estos cambios en los grupos tratados vs. las ocurridas en el placebo resultó significativa en el rango de dosis 5-50 mg/d.

No se produjeron cambios significativos en los niveles de triglicéridos y VLDL-C, mientras que en los grupos que recibieron las dosis diarias de 5, 10, 20 y 50 mg de policosanol, se apreciaron incrementos en los niveles de HDL-C que resultaron significativos sólo en el caso de los pacientes que recibieron la dosis de 10mg/d de policosanol.

El tratamiento fue muy bien tolerado, no reportándose efectos adversos durante el estudio.

## DISCUSION

Estos resultados demuestran la reducción significativa y dosis-dependiente de los niveles séricos de colesterol total y

LDL-C producida por el policosanol después de 8 semanas de tratamiento en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II.

**TABLA I**  
**Efectos del tratamiento con policosanol sobre los lípidos y lipoproteínas séricos (mmol/L) en pacientes con hiperlipoproteinemia II**

| Tratamiento                | Dosis (mg/d) | Nivel basal                      |  | Semana 8     |  |
|----------------------------|--------------|----------------------------------|--|--------------|--|
|                            |              | $(\bar{X} \pm DE)$<br>Colesterol |  |              |  |
| Placebo                    | 06           | ,75 ± 0,73                       |  | 7,01 ± 0,65  |  |
| Policosanol                | 1            | 7,10 ± 2,35                      |  | 7,69 ± 2,61  |  |
|                            | 2            | 6,68 ± 0,83                      |  | 6,24 ± 0,66  |  |
|                            | 5            | 7,43 ± 1,07                      |  | 6,45 ± 0,79* |  |
|                            | 106,         | 95 ± 0,17                        |  | 5,96 ± 0,59* |  |
|                            | 206,         | 61 ± 0,43                        |  | 5,35 ± 0,72* |  |
|                            | 506,         | 95 ± 0,98                        |  | 5,57 ± 0,46* |  |
| LDL-C                      |              |                                  |  |              |  |
| Placebo                    | 04           | ,45 ± 0,44                       |  | 5,00 ± 0,62  |  |
| Policosanol                | 1            | 4,57 ± 1,104                     |  | ,78 ± 0,84   |  |
|                            | 2            | 4,51 ± 0,98                      |  | 4,38 ± 0,80  |  |
|                            | 5            | 5,11 ± 1,16                      |  | 4,23 ± 0,79* |  |
|                            | 104,         | 84 ± 0,58                        |  | 3,72 ± 0,86* |  |
|                            | 204,         | 83 ± 0,62                        |  | 3,44 ± 0,74* |  |
|                            | 504,         | 88 ± 0,84                        |  | 3,48 ± 0,40* |  |
| HDL-C                      |              |                                  |  |              |  |
| Placebo                    | 01           | ,34 ± 0,30                       |  | 1,35 ± 0,30  |  |
| Policosanol                | 1            | 1,29 ± 0,38                      |  | 1,14 ± 0,24  |  |
|                            | 2            | 1,01 ± 0,59                      |  | 0,93 ± 0,44  |  |
|                            | 5            | 0,96 ± 0,18                      |  | 1,07 ± 0,17  |  |
|                            | 101,         | 15 ± 0,29                        |  | 1,33 ± 0,33* |  |
|                            | 201,         | 36 ± 0,42                        |  | 1,46 ± 0,36  |  |
|                            | 501,         | 22 ± 0,37                        |  | 1,38 ± 0,39  |  |
| Triglicéridos <sup>a</sup> |              |                                  |  |              |  |
| Placebo                    | 01           | ,77 ± 0,84                       |  | 1,79 ± 0,21  |  |
| Policosanol                | 1            | 2,57 ± 1,69                      |  | 1,75 ± 1,12  |  |
|                            | 2            | 2,25 ± 0,92                      |  | 2,14 ± 0,54  |  |
|                            | 5            | 2,81 ± 1,16                      |  | 3,12 ± 0,60  |  |
|                            | 10           | 3,03 ± 0,96                      |  | 2,35 ± 1,08  |  |
|                            | 20           | 0,91 ± 0,52                      |  | 0,91 ± 0,50  |  |
|                            | 50           | 2,00 ± 0,53                      |  | 1,95 ± 0,65* |  |

\*p < 0,05 (Test de Wilcoxon para series pareadas).

<sup>a</sup> Se expresan como mediana.

Además, se produjo un incremento moderado de las HDL-C que sólo resultó significativo en el grupo que recibió 10mg de policosanol. Este incremento de los niveles de HDL-C no mostró dependencia de la dosis. Los niveles de triglicéridos

dos y VLDL-C sólo mostraron una reducción significativa, aunque modesta (8,33 %) en el grupo tratado con la dosis de 50 mg/d.

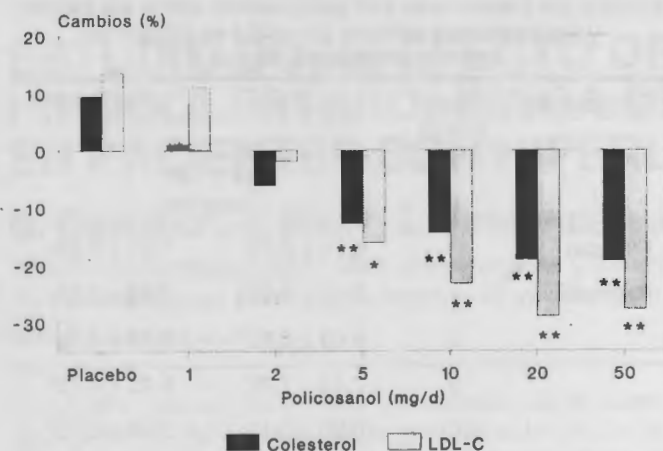


Fig. 1. Relación entre los cambios (%) de los niveles séricos de colesterol y LDL-C y la dosis de policosanol. \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 Comparaciones vs. placebo (U de Mann Whitney).

Estos datos sugieren que la reducción del colesterol sérico se asocia fundamentalmente a una reducción de las LDL-C y que ello representa el blanco de acción del tratamiento, lo cual concuerda con datos obtenidos en estudios previos realizados en modelos animales<sup>1-5</sup> y voluntarios sanos.<sup>6</sup>

Por otra parte, en este ensayo de corto término el policosanol resultó muy bien tolerado, ya que no se reportaron efectos adversos.

## CONCLUSIONES

Estos resultados no sólo muestran la eficacia del policosanol (5-50 mg/d) para reducir el colesterol y las LDL-C en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II, sino que además, revela la relación dosis-efecto del tratamiento sobre los niveles séricos de colesterol y LDL-C. Además, se apreció una tolerancia muy buena al tratamiento en el intervalo de dosis investigado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lipid Research Clinic Program. *JAMA*, **251**, 351, 1984.
2. Arruzazabala M. de L., Carbajal D., Más R., Castaño G., Sotolongo R. y Mesa R. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 60, 1991.
3. Arruzazabala M. de L., Carbajal D., Más R., Illnait J., Laguna A. y Castaño G. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, **11**, 80, 1992.
4. Cruz-Bustillo D., Mederos C.M., Más R., Arruzazabala M. de L., Barreto B. y Martínez O. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 62, 1991.
5. Rodríguez Echenique C., Mesa R., Más R., Amor A.M. y Castaño G. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, **11**, 2, 1992.
6. Hernández F., Illnait J., Más R., Castaño G., Fernández L., González M., Cordoví N. y Fernández J.C. *Current Therapeutic Research*, **51**, 568, 1991.
7. Seigler L. and Wu W.T. *Clin. Chem.*, **27**, 838, 1981.
8. Friedewald W.T., Levy R.I. and Frederickson D.S. *Clin. Chem.*, **18**, 499, 1974.