

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DEL POLICOSANOL Y EL BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA TIPO II

P. Pons, L. Fernández,\* R. Más,\* J. Illnait,\* C. Robaina, M. Rodríguez y J.C. Fernández.\*

*Policlínico "Plaza", Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas.*

Recibido: 3 de septiembre de 1996.

**RESUMEN.** El presente estudio comparó la eficacia y tolerabilidad del tratamiento a corto plazo con bezafibrato o policosanol en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Treinta y tres pacientes previamente diagnosticados como hipercolesterolémicos fueron sometidos a una dieta hipocolesterolizante durante 12 semanas, al final de las cuales 29 pacientes recibieron aleatoriamente y en condiciones de doble ciego, tabletas de bezafibrato (400 mg/d) o policosanol (10 mg/d) durante 8 semanas. Ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de LDL-C, principal variable de eficacia del ensayo. Así, el policosanol redujo muy significativamente estos valores ( $p < 0,001$  en un 26,6 %, mientras el bezafibrato produjo un descenso del 17,7 % ( $p < 0,01$ ). Además, el policosanol redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) los niveles de colesterol total (20 %), apolipoproteína B (apo B) (33,4 %), y los cocientes LDL-C/HDL-C (30,9 %), Colesterol/HDL-C (25 %) así como los niveles de triglicéridos (22,2 %) ( $p < 0,05$ ) y del cociente Triglicéridos/HDL-C (26,8 %) ( $p < 0,01$ ). Por su parte, el bezafibrato produjo reducciones significativas ( $p < 0,001$ ) de los triglicéridos (37,4 %), así como decrementos significativos ( $p < 0,01$ ) de los niveles de colesterol total (16,9 %), apo B (19,9 %), y los cocientes LDL-C/HDL-C (18,5 %), Colesterol/HDL-C (17,7 %) y Triglicéridos/HDL-C (37,7 %). El policosanol incrementó significativamente los niveles séricos de HDL-C en un 8,2 %, mientras que los cambios ocurridos en el grupo bezafibrato no resultaron significativos. El policosanol ( $p < 0,05$ ) fue moderadamente más efectivo en reducir los niveles de apo A que el bezafibrato, mientras que la efectividad de este último sobre los triglicéridos fue más favorable ( $p < 0,05$ ) que la ejercida por el policosanol. Las comparaciones del resto de los parámetros del perfil lipídico no reveló diferencias significativas. Ambos grupos mostraron similares características basales. Ambos tratamientos resultaron seguros y bien tolerados. El policosanol no produjo afectaciones de los indicadores clínicos, hematológicos o de bioquímica sanguínea investigados. Por otra parte, en el grupo bezafibrato se produjeron incrementos leves, pero significativos, de las cifras de alanina-amino-transferasa (ALT) y aspartato-amino-transferasa (AST). Durante el estudio no se produjeron bajas. Las experiencias adversas referidas fueron leves, no encontrándose diferencias significativas entre grupos en relación con la frecuencia de pacientes que refirió cada tipo de experiencia adversa. No obstante, la frecuencia de pacientes que reportaron experiencias adversas en el grupo bezafibrato fue significativamente mayor ( $p = 0,014$ ) que la del grupo policosanol. Las experiencias adversas referidas en el grupo bezafibrato fueron: flatulencia, náuseas, dolor abdominal, constipación, cefalea, ansiedad y coriza, mientras en el grupo policosanol sólo se refirió cefalea y coriza. Estos resultados indican que ambos tratamientos son alternativas terapéuticas adecuadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II, con modestas ventajas del policosanol en la tolerabilidad del tratamiento a corto plazo.

**ABSTRACT.** The present study compares the short-term efficacy and tolerability of policosanol and bezafibrate was conducted in patients with type II hypercholesterolemia. Thirty three outpatients previously diagnosed as hypercholesterolemic were advised to follow a cholesterol-lowering diet for 12 weeks. After this diet-only period, 29 patients were randomly allocated to receive, under double-blind conditions, policosanol (10 mg/d) or bezafibrate (400 mg/d) tablets for 8 weeks. Both groups show similar lipid profile at baseline. Both policosanol and bezafibrate reduced significantly serum levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), main efficacy variable of this study. Thus, policosanol decreased significantly ( $p < 0,001$ ) LDL-C by 26.6 %, while bezafibrate reduced it by 17.7 %. In addition, policosanol reduced significantly ( $p < 0,001$ ) total cholesterol by 20 %, apolipoprotein B (apo B) by 33.4 %, as well as the ratios of LDL-C to HDL-C (30.9 %) and Cholesterol to HDL-C (25 %). It also reduced significantly ( $p < 0,05$ ) triglycerides (22.2 %) and triglycerides to HDL-C ratio ( $p < 0,01$ ) by 26.8 %. On the other hand, bezafibrate decreased significantly ( $p < 0,001$ ) triglycerides (37.4 %), while significantly decreased ( $p < 0,01$ ) total cholesterol (16.9 %), apo B (19.9 %) and the ratios of ratios of LDL-C to HDL-C (18.5 %), Cholesterol to HDL-C (17.7 %) and triglycerides to HDL-C (37.7 %). Policosanol, but not bezafibrate, increased significantly HDL-C levels by 8.2 %. Policosanol was moderately more effective ( $p < 0,05$ ) than bezafibrate to reduce apo B levels, while effectiveness of bezafibrate on triglycerides levels was slightly ( $p < 0,05$ ) better than that induced by policosanol-efficacy. No other significant differences were obtained regarding to lipid profile variables. Both drugs were safe and well tolerated. Policosanol did not induce disturbances on the clinical, hematological and blood biochemistry variables. On the other hand, mild, but significant increases on alanine-amino-transferase (ALT) and aspartate-amino-transferase (AST) levels were observed in the bezafibrate-treated group. No patient withdrew from the study. The adverse experiences reported were mild and no significant differences between group were found in the analysis of each type of adverse experience. Nevertheless, the frequency of patients referring adverse experiences in the bezafibrate group was significantly higher ( $p = 0,014$ ) than the frequency observed in the policosanol group. Thus, meanwhile flatulence, abdominal pain, constipation, headache, anxiety and coryza were reported in the bezafibrate-group, only headache and coryza were referred to in the policosanol-one. These results indicate that both treatments are suitable alternatives for treating type II hypercholesterolemia, policosanol showing modest advantages related to the short-term tolerability of the treatment.

Correspondencia:

Lilia Fernández, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

## INTRODUCCION

La hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo crucial para el desarrollo de la aterosclerosis y sus principales complicaciones<sup>1</sup> y diferentes ensayos clínicos han correlacionado la hipercolesterolemia con la morbi/mortalidad coronaria.<sup>2,3</sup> No obstante, aunque la elevación del colesterol total es un factor de riesgo, el incremento de los niveles del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se considera como el factor de riesgo más importante.<sup>4</sup> Si bien la adhesión a una dieta hipocolesterolizante constituye la terapia de primera opción en el manejo de las dislipidemias, frecuentemente por sí sola no logra los objetivos deseados, requiriéndose la indicación de drogas hipolipemiantes.<sup>5,6</sup>

Existen diferentes drogas hipolipemiantes eficaces y seguras, tales como las vastatinas, los derivados del ácido fibrico (fibratos), el ácido nicotínico y sus derivados y las resinas de intercambio aniónico. Todas estas drogas han sido consideradas efectivas y seguras, si bien suelen inducir efectos adversos de diversa índole<sup>7-12</sup> y su seguridad a largo término sigue siendo cuestionada por algunos autores.<sup>13,14</sup> Por tal razón, el estudio de nuevos agentes hipolipemiantes efectivos, seguros y bien tolerados constituye un hecho de interés.

El policosanol es una mezcla definida de alcoholes alifáticos superiores aislada de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*, L.), que induce efectos hipocolesterolizantes en modelos experimentales<sup>15-17</sup> y que actúa mediante la inhibición de la síntesis de colesterol y el incremento de la captación receptor-dependiente de las LDL y de su metabolismo.<sup>18,19</sup>

Ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos,<sup>20</sup> pacientes con hipercolesterolemia primaria,<sup>21-31</sup> y pacientes hipercolesterolémicos con diabetes mellitus no insulino dependiente<sup>32</sup> muestran la eficacia del policosanol, que se caracteriza por la reducción significativa de los niveles séricos de colesterol total, LDL-C y los índices LDL-C/HDL-C y colesterol/HDL-C. El tratamiento suele inducir incrementos significativos de las HDL-C, aunque en algunos ensayos las variaciones no han sido significativas. Los niveles de triglicéridos suelen disminuir con el tratamiento, si bien en la mayoría de los casos los cambios no han sido significativos. Los datos preclínicos y clínicos revelan que la seguridad y tolerabilidad del tratamiento a corto y largo plazo con el policosanol son excelentes.<sup>33-39</sup>

Por otra parte, el bezafibrato es un derivado del ácido fibrico, que reduce de modo efectivo los niveles de colesterol y triglicéridos en modelos experimentales, voluntarios sanos y pacientes con hipercolesterolemia.<sup>40</sup> Además, el tratamiento suele inducir incrementos en las cifras de HDL-C y decrementos en los cocientes colesterol total/HDL-C y triglicéridos/HDL-C. La reducción efectiva de los niveles de triglicéridos es una de sus características fundamentales, y en pacientes hipercolesterolémicos esto se asocia a una marcada disminución de los niveles plasmáticos de las VLDL y de su principal constituyente proteico: la apolipoproteína B (apo B).<sup>40</sup>

El mecanismo que sustenta estos efectos se basa en la estimulación de la actividad de la lipoprotein-lipasa y en menor grado, de la lipasa hepática, lo cual da lugar a un incremento en el catabolismo de las VLDL.<sup>41,42</sup> Por otra parte, se ha demostrado que el bezafibrato inhibe indirectamente la actividad de la HMGCoA-reductasa e incrementa la actividad del receptor a las LDL,<sup>43-45</sup> lo que permite explicar el decremento que induce en los niveles de colesterol total y LDL-C.

El bezafibrato se considera una droga segura y bien tolerada, cuyas principales reacciones adversas suelen ser leves y se relacionan con trastornos gastrointestinales<sup>46</sup> y en

menor grado con efectos sobre el sistema nervioso central (dolor de cabeza, mareos, insomnio, pérdida de la libido) y reacciones cutáneas.<sup>40</sup>

El objetivo del presente estudio consistió en comparar los efectos a corto plazo de ambas drogas sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II, así como la seguridad y tolerabilidad relativas de ambas medicaciones.

## PACIENTES Y METODOS

Este estudio se basó en un diseño a doble ciego policosanol vs. bezafibrato llevado a cabo en el Policlínico "Plaza" de Ciudad de La Habana, en el cual se comparó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol y bezafibrato en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II.

Treinta y tres pacientes de ambos sexos, edades entre 25 y 70 años e historia previa de hipercolesterolemia, fueron reclutados en una consulta inicial una vez obtenido su consentimiento escrito. En esta consulta se reflejaron sus datos generales y se les indicó la realización de un perfil lipídico inicial, indicándoseles que durante 12 semanas su alimentación se rigiese por una dieta hipocolesterolizante de primer nivel. Al finalizar el período de dieta, a los pacientes se les determinaron los valores de su perfil lipídico, los cuales representaron los niveles basales. Sólo aquellos pacientes cuyos valores de LDL-C en este momento fueron  $\geq 3,7$  mmol/L, colesterol total  $\geq 6$  mmol/L y triglicéridos  $< 4,52$  mmol/L, se incluyeron en el presente estudio. En esta ocasión también se tomaron muestras para otros exámenes de laboratorio que incluyeron la determinación de: hemoglobina, hematocrito, eritrosedimentación, conteo de leucocitos (total y diferencial) y de plaquetas, alanino-amino-transferasa (ALT), aspartato-amino-transferasa (AST), glicemia, creatinina y ácido úrico.

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 3 meses de evolución, hipertensión severa, las mujeres que recibieran anticonceptivos orales, las embarazadas o las que planificaban estarlo durante el curso del ensayo. Se excluyó además, todo paciente que recibiera otra terapia hipolipemiente y aquél que la hubiese recibido anteriormente y quisiera incorporarse al estudio, debía suspenderla a partir del momento de su reclutamiento.

En la segunda consulta quedaron incluidos 29 pacientes, a los cuales se les realizó un examen físico completo y que recibieron aleatoriamente y en condiciones de doble ciego, tabletas idénticas de bezafibrato o policosanol que se les orientó que ingiriesen durante 8 semanas en almuerzo y cena. Así, recibieron dosis diarias de 400 mg/d de bezafibrato (200 mg dos veces al día) o 10 mg/d de policosanol (5 mg dos veces al día). Se orientó mantener una restricción dietética durante todo el estudio.

Al finalizar el período de tratamiento se repitieron los exámenes de laboratorio y los pacientes concurren a una tercera consulta en que se les repitió el examen físico y se les interrogó acerca de las experiencias adversas ocurridas. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante conteo de tabletas remanentes e interrogatorio al paciente.

Para los análisis de laboratorio, se obtuvieron muestras de sangre venosa en condiciones de 12 h de ayuno. Los niveles séricos de colesterol total y de triglicéridos se determinaron mediante ensayos enzimáticos colorimétricos, utilizando juegos de reactivos de la firma Böehringer Mannheim (Alemania). Los niveles de apo B se determinaron por méto-

dos inmunturbidimétricos, utilizando juegos de reactivos de la misma firma comercial. Los niveles de HDL-C se determinaron a partir del contenido de colesterol presente en el sobrenadante obtenido después de la precipitación de las  $\beta$ -lipoproteínas con ácido fosfotúngstico-MgCl<sub>2</sub>.<sup>47</sup> Las LDL-C se calcularon utilizando la ecuación de Friedewald.<sup>48</sup> Los restantes indicadores de bioquímica sanguínea, también se determinaron mediante juegos de reactivos de la misma firma comercial. Todos los análisis se realizaron en el equipo automatizado Hitachi 705 ubicado en el laboratorio clínico del Hospital "Calixto García". Durante todo el ensayo, se realizó un control de calidad sistemático, manteniéndose el coeficiente de variación de las determinaciones dentro de los límites establecidos.

#### Variabes de eficacia

Todas las respuestas se definieron como los cambios de las variables en relación con el valor final del período de dieta. Se consideró como variable primaria de eficacia el nivel sérico de LDL-C y los tratamientos se consideraron como efectivos sólo si se producía un decremento de los niveles de LDL-C de un 10 % como mínimo.<sup>49, 50</sup> Como variables de eficacia secundarias se analizaron los cambios en los niveles de colesterol total, HDL-C, triglicéridos, apo B y de los cocientes Colesterol/HDL-C, LDL-C/HDL-C y Triglicéridos/HDL-C.

#### Evaluación de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento

En este aspecto, se analizaron los indicadores hematológicos y de bioquímica sanguínea, así como los datos del examen físico y los del interrogatorio sobre reacciones adversas.

#### Análisis estadístico

El test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas se utilizó para analizar las variaciones intragrupos, mientras que las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test de la U de Mann Whitney. La comparación entre grupos de los datos categóricos se realizó mediante el test 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 en todos los casos un nivel de  $\alpha = 0,05$ .

## RESULTADOS

#### Características basales

La muestra incluida en este estudio fue de 29 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. La Tabla I muestra las características basales de la población incluida, las que resultaron estadísticamente similares en ambos grupos. Como se aprecia, en estos pacientes se presentó una frecuencia relativamente alta de otros factores de riesgo coronario, además de la hipercolesterolemia que presentaban.

**TABLA I**  
Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Características	Policosanol (n=14)	Bezafibrato (n=15)		Total (n=29)	
Edad (años) ( $\bar{X}$ )	63	62	ns	62	
Peso (kg)	63,08 ± 9,59	61,28 ± 10,92	ns	62,11 ± 10,17	
Talla (cm)	156 ± 5,97	155 ± 7,44	ns	155 ± 6,67	
Sexo: F/M	12/2	13/2	ns	25/2	
		n		n	(%)
<b>Historia familiar de:</b>					
Enfermedades cardiovasculares	9	7	ns	16	55,2
Accidente vascular encefálico	3	5	ns	8	27,6
Hipertensión arterial	8	2	ns	10	34,5
Diabetes	7	4	ns	11	37,9
Enfermedades vasculares periféricas	2	1	ns	3	10,3
<b>Historia clínica individual previa de:</b>					
Enfermedades cardiovasculares	1	4	ns	5	17,2
Hipertensión arterial	3	9	ns	12	41,4
Diabetes	1	2	ns	3	10,3
Enfermedades vasculares periféricas	1	0	ns	1	3,5

n: Número de pacientes. ns: No significativo.

F: Femenino. M: masculino.

#### Análisis de la eficacia

La Tabla II resume los efectos de ambas drogas sobre el perfil lipídico. Las cifras basales resultaron estadísticamente similares en ambos grupos, lo que indica que la asignación aleatoria de los tratamientos fue satisfactoria. El policosanol redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) los niveles de colesterol

total (20%), LDL-C (26,6%), apo B (33,4%), y triglicéridos ( $p < 0,05$ ) (22,2%). Además, se observó un incremento significativo de los valores de HDL-C ( $p < 0,05$ ) (8,2%). El bezafibrato redujo significativamente ( $p < 0,01$ ) los valores de colesterol total (16,9%), LDL-C (17,7%), apo B (19,9%) y triglicéridos ( $p < 0,001$ ) (37,4%).

**TABLA II**  
**Valores del perfil lipídico en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II tratados con policosanol o bezafibrato**

Tratamiento	Nivel basal		8 semanas		Δ (%)
	n	$\bar{X} \pm DE$	n	$(\bar{X} \pm DE)$	
Colesterol total (mmol/L)					
Policosanol	14	7,47 ± 0,67	14	5,98 ± 1,12 <sup>***</sup>	-20,7
Bezafibrato	15	7,26 ± 0,79	15	5,98 ± 0,76 <sup>**</sup>	-16,9
LDL-C (mmol/L)					
Policosanol	14	5,26 ± 0,74	14	3,84 ± 0,98 <sup>***</sup>	-26,6
Bezafibrato	15	4,99 ± 0,81	14	4,01 ± 0,71 <sup>**</sup>	-17,7
HDL-C (mmol/L)					
Policosanol	14	1,34 ± 0,16	14	1,45 ± 0,18 <sup>*</sup>	+8,2
Bezafibrato	15	1,41 ± 0,10	14	1,42 ± 0,06	+0,8
Apo B (mg/dL)					
Policosanol	14	133,93 ± 19,78	14	86,52 ± 22,48 <sup>***+</sup>	-33,4 <sup>+</sup>
Bezafibrato	15	135,53 ± 19,67	15	108,10 ± 33,08 <sup>**</sup>	-19,9
Triglicéridos (mmol/L) <sup>a</sup>					
Policosanol	14	2,04 ± 0,99	14	1,93 ± 0,80 <sup>*</sup>	-22,2 <sup>*</sup>
Bezafibrato	15	2,33 ± 0,44	15	1,38 ± 0,42 <sup>***</sup>	-37,4
LDL-C/HDL-C					
Policosanol	14	3,97 ± 0,76	14	2,69 ± 0,75 <sup>***</sup>	-30,9
Bezafibrato	15	3,55 ± 0,56	14	2,82 ± 0,46 <sup>**</sup>	-18,5
Colesterol/HDL-C					
Policosanol	14	5,61 ± 0,66 <sup>*</sup>	14	4,18 ± 0,83 <sup>***</sup>	-25,0
Bezafibrato	15	5,16 ± 0,56	14	4,18 ± 0,50 <sup>**</sup>	-17,7
Triglicéridos/HDL-C					
Policosanol	14	1,44 ± 0,69	14	1,32 ± 0,56 <sup>**</sup>	-26,8
Bezafibrato	15	1,63 ± 0,38	14	0,98 ± 0,29 <sup>**</sup>	-37,7

n: Número de pacientes. <sup>a</sup> Se expresa como mediana.

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 Comparación con los valores basales (Wilcoxon).

<sup>+</sup> p < 0,05 Comparación entre grupos (U de Mann Whitney).

Los índices LDL-C/HDL-C, Colesterol/HDL-C y Triglicéridos/HDL-C descendieron significativamente en el grupo policosanol en un 30,9; 25 y 26,8 %, respectivamente, mientras que en el grupo bezafibrato descendieron significativamente (p < 0,05) en un 18,5; 17,7 y 37,7 %, respectivamente. Los cambios en las apo B fueron más favorables en el grupo policosanol (p < 0,05), mientras el bezafibrato produjo reducciones mayores (p < 0,05) de los valores de triglicéridos.

#### Efectos sobre peso corporal, frecuencia cardíaca y presión arterial

Como se aprecia, no se obtuvieron diferencias significativas en las comparaciones intra o intergrupos realizadas, lo que indica que ninguno de los tratamientos produjo alteraciones en estos indicadores (Tabla III).

#### Efectos sobre los indicadores de hematología y bioquímica sanguínea

La Tabla IV resume los resultados correspondientes a los efectos sobre los indicadores de hematología y bioquímica

sanguínea. Las cifras basales de conteo plaquetario en el grupo policosanol resultaron moderada y significativamente superiores que las del grupo bezafibrato, no apreciándose ninguna otra diferencia significativa en las comparaciones de los restantes indicadores hematológicos, lo que demuestra que éstos no fueron alterados por los respectivos tratamientos.

Al final del tratamiento en el grupo bezafibrato se produjeron incrementos leves, pero significativos, de los valores de ALT y AST. No obstante, sólo dos pacientes de este grupo presentaron elevaciones de los niveles de AST ligeramente por encima del rango normal y sólo uno de ellos presentó elevaciones de este tipo en relación con los valores de ALT. En el grupo policosanol no se apreciaron diferencias significativas.

#### Experiencias adversas

En el presente ensayo no se produjeron bajas y las experiencias adversas referidas por los pacientes fueron leves. El número de pacientes tratados con bezafibrato

que reportó algún efecto adverso durante el ensayo (60%) fue de una frecuencia significativamente mayor ( $p = 0,014$ , que la del grupo policosanol (14,2 %). Sin em-

bargo, la comparación entre grupos de la frecuencia con que se reportó cada tipo de experiencia adversa fue significativa (Tabla V).

**TABLA III**  
Valores de peso corporal, frecuencia cardíaca y presión arterial en pacientes con hiperlipoproteinemia II tratados con policosanol o bezafibrato

Tratamiento	Nivel basal		8 semanas	
	n(	$\bar{X} \pm DE$ )n(		$\bar{X} \pm DE$ )
Peso corporal (kg)				
Policosanol	13	63,08 $\pm$ 9,59	14	62,18 $\pm$ 9,43
Bezafibrato	15	61,28 $\pm$ 10,92	15	61,03 $\pm$ 10,92
Frecuencia cardíaca (pulsos/minuto)				
Policosanol	13	77,23 $\pm$ 5,69	13	76,92 $\pm$ 4,05
Bezafibrato	14	77,71 $\pm$ 3,31	14	78,93 $\pm$ 5,27
Presión arterial diastólica (mm Hg)				
Policosanol	14	82,86 $\pm$ 12,04	14	83,21 $\pm$ 12,34
Bezafibrato	15	77,00 $\pm$ 11,92	15	80,00 $\pm$ 10,69
Presión arterial sistólica (mm Hg)				
Policosanol	14	127,14 $\pm$ 17,73	14	127,86 $\pm$ 18,47
Bezafibrato	15	123,33 $\pm$ 12,34	15	126,67 $\pm$ 12,34

n Número de pacientes.

## DISCUSION

El policosanol ha sido comparado con la lovastatina,<sup>51</sup> un agente hipolipemiente muy efectivo en el tratamiento de las hipercolesterolemias, que actúa inhibiendo la hidroximetilglutaril-CoA reductasa con resultados muy semejantes en cuanto a efectividad y seguridad.

Los resultados de este estudio confirman que el policosanol (10 mg/d) es un agente hipocolesterolemizante efectivo, seguro y muy bien tolerado en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II.

Ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de LDL-C (principal variable de eficacia de este estudio) y del colesterol total, no apreciándose diferencias entre ambos. El policosanol incrementó significativamente las HDL-C en un 8,2 %, mientras que en el grupo bezafibrato no se aprecian cambios significativos, lo cual sugiere una ventaja relativa a favor del policosanol. No obstante, las comparaciones entre grupos no mostraron diferencias significativas, por lo cual esta ventaja en la efectividad del policosanol no es concluyente.

El policosanol resultó más efectivo que el bezafibrato en la reducción de los niveles de apo B (33,4 %) que resultó 1,68 superior que la inducida por el bezafibrato (19,9 %). En este caso, los niveles finales alcanzados en el grupo policosanol fueron significativamente menores que los del grupo bezafibrato, lo cual avala una mayor efectividad del policosanol en relación con esta variable.

Por otra parte, el bezafibrato resultó moderadamente más efectivo que el policosanol en disminuir los niveles de triglicéridos. En este caso, el porcentaje de reducción alcanzado por el bezafibrato (37,4 %) fue 1,68 veces superior al logrado por el policosanol (22,2 %).

Los decrementos porcentuales alcanzados en los índices LDL-C/HDL-C, colesterol total/HDL-C y triglicéridos/HDL-C no mostraron diferencias significativas entre los grupos, por lo cual, el efecto de ambos tratamientos sobre estos índices también resultó similar.

Los resultados obtenidos en relación con el movimiento de los indicadores del perfil lipídico coincide, en sentido general, con lo reportado previamente para ambos tratamientos en estudios precedentes, si bien los cambios en las HDL-C resultan ligeramente inferiores a los descritos para el bezafibrato en estudios previos.<sup>43</sup>

Ambos tratamientos resultaron seguros y bien tolerados. Así, no se produjeron alteraciones de los parámetros clínicos, hematológicos y de bioquímica sanguínea que fueran atribuibles a los tratamientos, con excepción del leve y significativo incremento de las transaminasas encontrado en el grupo bezafibrato. Este hecho no presenta mayor relevancia clínica, ya que sólo en dos pacientes de dicho grupo se apreciaron elevaciones discretas de las cifras de transaminasas por encima del intervalo normal.

En el presente estudio no se presentaron bajas y las experiencias adversas referidas fueron leves. En el grupo bezafibrato 9 pacientes refirieron alguna de las experiencias adversas siguientes: flatulencia, náuseas, dolor abdominal, constipación, ansiedad, cefalea y coriza, mientras en el grupo policosanol sólo dos casos refirieron coriza y cefalea, respectivamente.

La comparación entre grupos de la frecuencia de pacientes que refirió experiencias adversas reveló diferencias significativas ( $p = 0,014$ ) que indican que el policosanol resultó mejor tolerado que el bezafibrato. Por otra parte, la comparación entre grupos de cada tipo de reacción adversa no mostró diferencias significativas.

**TABLA IV**  
**Valores de parámetros hematológicos y bioquímicos en pacientes con hipercolesterolemia II tratados con policosanol o bezafibrato**

Tratamiento	Nivel basal		8 semanas	
	n(	$\bar{X} \pm DE$ )n(		$\bar{X} \pm DE$ )
Hematocrito (g/L)				
Policosanol	14	41,64 ± 4,07	13	42,23 ± 4,36
Bezafibrato	15	41,00 ± 3,98	15	40,27 ± 4,03
Hemoglobina (%)				
Policosanol	14	127,14 ± 11,08	13	128,54 ± 14,09
Bezafibrato	15	126,47 ± 11,29	15	123,47 ± 12,16
Eritrosedimentación (mm)				
Policosanol	14	27,14 ± 14,64	12	32,33 ± 20,63
Bezafibrato	15	30,53 ± 15,79	15	31,53 ± 23,39
Plaquetas <sup>a</sup>				
Policosanol	14	258,93 ± 30,58 <sup>*</sup>	13	243,85 ± 30,15
Bezafibrato	15	217,67 ± 44,84	15	246,33 ± 36,77
Leucocitos (conteo total) <sup>a</sup>				
Policosanol	14	7,81 ± 1,29	13	8,05 ± 1,74
Bezafibrato	15	7,37 ± 1,64	15	8,09 ± 1,36
ALT (UI)				
Policosanol	14	20,87 ± 9,69	14	18,36 ± 3,56
Bezafibrato	14	16,21 ± 6,38	15	21,00 ± 9,52 <sup>*</sup>
AST (UI)				
Policosanol	14	25,07 ± 6,40	14	23,00 ± 6,78
Bezafibrato	15	22,53 ± 5,02	15	27,93 ± 7,94 <sup>**</sup>
Creatinina (μmol/L)				
Policosanol	14	84,43 ± 7,19	14	85,04 ± 7,60
Bezafibrato	15	78,67 ± 13,14	15	82,07 ± 8,12
Acido úrico (mmol/L)				
Policosanol	14	283,21 ± 55,47	13	265,00 ± 57,66
Bezafibrato	15	276,40 ± 51,47	15	263,53 ± 48,30
Glicemia (mmol/L)				
Policosanol	14	5,49 ± 0,72 <sup>†</sup>	14	5,25 ± 0,68
Bezafibrato	15	4,81 ± 0,81	15	4,55 ± 0,36

n Número de pacientes.

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

† p=0, 07; †† p < 0,01 Comparación entre grupos (U de Mann Whitney)

<sup>a</sup> Conteo de células x 10<sup>9</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados indican que ambos tratamientos producen cambios efectivos y favorables en el perfil lipídico de los pacientes con hipercolesterolemia tipo II y que resultan seguros y bien tolerados, por lo cual ambos constituyen alternativas adecuadas para el tratamiento de estos pacientes,

apreciándose ventajas discretas del policosanol en relación con la tolerabilidad del tratamiento.

## RECONOCIMIENTOS

Agradecemos a Josefina S. Mederos su colaboración en la escritura del presente trabajo.

**TABLA V**  
Experiencias adversas referidas por los pacientes durante el estudio

Experiencia	Policosanol (n=14)		Bezafibrato (n=15)		
	n	(%)	n	(%)	
Cefalea	1	7,1	1	6,7	ns
Coriza	1	7,1	2	13,3	ns
Flatulencia	0	0,0	2	13,3	ns
Náuseas	0	0,0	2	13,3	ns
Dolor abdominal	0	0,0	1	6,7	ns
Constipación	0	0,0	1	6,7	ns
Ansiedad	0	0,0	1	6,7	ns

ns. No significativo (Test de la probabilidad exacta de Fisher).

## BIBLIOGRAFIA

- Margolis S. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **70**, 821, 1990.
- Lipid Research Clinics Program. *JAMA*, **251**, 351, 1984.
- Frick M.H., Elo D. and Haapa K. *N. Engl. J. Med.*, **317**, 1237, 1987.
- Castell W., Abbott R., MacNamara P. *Circulation*, **67**, 730, 1983.
- National Cholesterol Education Program. Summary of the Second Report (Adult Treatment Panel II). *JAMA*, **269**, 3015, 1993.
- European Atherosclerosis Society. International Task Force. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **2**, 113, 1992.
- Heel R.C. *Drugs*, **19**, 161, 1980.
- O'Connor O., Feely J. and Sheperd J. *BMJ*, **300**, 667, 1990.
- Walker J.F. *Am. J. Med.*, **87**, 44S, 1989.
- Physician's Desk Reference. Medical Economics Data. PDR 46 edition, 1992.
- Steiner A., Weisser B. and Vetter W. *Drug Safety*, **6**, 118, 1991.
- Bocuzzi S., Keegan M.E., Hirsch L.J., Shapiro D.R., Piskin D.J. and Mitchell Y.B. *Drug Invest.*, **5**, 135, 1983.
- Newman T.B. and Hulley S.B. *JAMA*, **275**, 55, 1996.
- Brown M.S. and Goldstein J.L. *Science*, **272**, 629, 1996.
- Arzuazabala M. de L., Carbajal D., Más R., Castaño G., Sotolongo V. y Mesa R. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 60, 1991.
- Arzuazabala M. de L., Carbajal D., Más R., Molina V., Valdés S. and Laguna A. *Biol. Res.*, **27**, 205, 1992.
- Rodríguez C., Mesa R., Más R., Noa M., Menéndez R., González R.M., Amor A.M., Fraga V., Sotolongo V., Laguna A. *Fd. Chem. Toxicol.*, **32**, 565, 1994.
- Menéndez R., Fraga V., Sotolongo V., Amor A.M., Del Río A., González R.M., Jiménez S. and Más R. *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, **234**, 16, 1993.
- Menéndez R., Fernández I., Del Río A., González R.M., Fraga V., Amor A.M., Jiménez S. and Más R. *Biol. Res.*, **27**, 199, 1994.
- Hernández F., Ilina J., Más R., Castaño G., Fernández L., González M., Cordoví N. and Fernández J.C. *Curr. Ther. Res.*, **51**, 568, 1992.
- Castaño G., Zardoya R., Ilina J., Más R., Fernández L., Surribas E., Nodarse M. y Fernández J.C. *PCM*, **5**, 21, 1991.
- Castaño G., Más R., Nodarse M., Ilina J., Fernández L. and Fernández J.C. *Curr. Ther. Res.*, **56**, 296, 1995.

- Castaño G., Tula L., Canetti M., Morera M., Más R., Ilina J., Fernández L. and Fernández J.C. *Curr. Ther. Res.* 1996 (en prensa).
- Soltero I., Fuenmayor I., Colmenares J. y Arias F. *Arch. Venezol. Farmacol. Terap.*, **12**, 65, 1993.
- Soltero I., Fuenmayor I. y Colmenares J. *Arch. Venezol. Farmacol. Terap.*, **12**, 71, 1993.
- Pons P., Más R., Ilina J., Fernández L., Rodríguez M., Robaina C. and Fernández J.C. *Curr. Ther. Res.*, **52**, 507, 1992.
- Pons P., Rodríguez M., Más R., Ilina J., Fernández L., Robaina C. and Fernández J.C. *Curr. Ther. Res.*, **53**, 265, 1993.
- Pons P., Jiménez A., Rodríguez M., Ilina J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. *Curr. Ther. Res.*, **55**, 1064, 1994.
- Pons P., Rodríguez M., Robaina C., Ilina J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. *J. Clin. Pharmacol. Res.*, **XIV**, 27, 1994.
- Canetti M., Morera M., Ilina J., Más R., Fernández L., Castaño G. and Fernández L. *Ad. Ther.*, **12**, 245, 1995.
- Canetti M., Morera M., Ilina J., Más R., Fernández L., Castaño G. and Fernández J.C. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **XV**, 159, 1995.
- Torres O., Agramonte A.J., Ilina J., Más R., Fernández L. and Fernández J.C. *Diabetes Care*, **18**, 393, 1995.
- Alemán C.L., Más R., Rodeiro I., Noa M., Hernández C., Capote A., Menéndez R., González R.M., Amor A.M. y Jiménez S. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 102, 1991.
- Alemán C.L., Más R., Rodeiro I., Noa M., Menéndez R., González R.M., Amor A.M., Sotolongo V., Fraga V., Capote A. and Jiménez S. Acute, subchronic and chronic toxicology of policosanol in rats. *Toxicol. Lett.* (Suppl.), Abstracts of the 6th Intern. Congress of Toxicology, Rome, P26/P16, 248, 1992.
- 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. *Toxicol. Lett.*, **70**, 77, 1994.
- Alemán C.L., Más R., Noa M., Rodeiro I., Hernández C. and Capote A. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, **14**, 239, 1994.
- Alemán C.L., Noa M., Cerejido E., Más R., Rodeiro I., Hernández C. and Brñis F. *Fd. Chem. Toxicol.*, **33**, 573, 1995.
- Mesa A. del R., Más R., Noa M., Hernández C., Gámez R., García M., Capote A., Rodeiro I. and Alemán C.L. *Toxicol. Lett.*, **73**, 8, 1994.
- Rodríguez C., Mesa R., Más R., Amor A.M. y Castaño G. *Arch. Venezol. Farmacol. Terap.*, **11**, 74, 1992.
- Monk J.P. and Todd P.A. *Drugs*, **33**, 539, 1987.
- Shepherd J. and Packard C.J. *Clin. Sci.*, **70**, 1, 1986.
- Stewart J.M., Packard C.J., Lorimer A.R., Boag D.E. and Shepherd J. *Atherosclerosis*, **44**, 355, 1982.
- Berndt J., Gaumer R. and Stoll J. *Atherosclerosis*, **30**, 147, 1978.
- Galli G., Bosisio E., Cighetti G. and Catapano A.L. Effects of bezafibrato on cholesterol metabolism. Abstract presented at the 7th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, Milan, May, 28-31, 1980.
- Gavish D., Oschry Y., Fainaru M. and Eisenberg S. *Eur. J. Clin. Inv.*, **16**, 61, 1986.
- Amiz H.R., Leonhardt H., Lang P.D. and Volmar J. *Clin. Trials J.*, **18**, 280, 1981.
- Seigler L. and Wu W.T. *Clin. Chem.*, **27**, 838, 1981.
- Friedewald W.T., Levy R.I. and Frederickson S.D. *Clin. Chem.*, **18**, 499, 1972.
- Illingworth D.R. *Drugs*, (Suppl. 3) **36**, 63, 1988.
- Tikkanen M.J. and Nikkila E.A. *Circulation*, **76**, 529, 1987.
- Canetti M., Morera M.S., Ilina J., Más R., Fernández L., Castaño G. y Fernández J.C. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **27**, 1996.