

REPORTE PRELIMINAR

EFECTOS DEL ATEROMIXOL (PPG) SOBRE LA HIPERLIPOPROTEINEMIA DEL TIPO II

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

Centro Nacional de Investigaciones Científicas, y *Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas,
Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 11 de enero de 1991

ABSTRACT. A group of 17 hyperlipoproteinemic type II patients (6 with Type II-a and 11 with type II-b hyperlipoproteinemia) were treated during 8 weeks with 5 mg ATEROMIXOL (PPG) dose once a day. The serum total cholesterol values were significantly reduced from baseline levels of $8,38 \pm 1,55$ to $7,54 \pm 1,47$ (mmol/L) at the end of treatment period. Low density lipoprotein (LDL) values also significantly decreased from $5,87 \pm 1,66$ (baseline) to $5,24 \pm 1,63$ at week 8. Significant changes of HDL-C; VLDL-C and triglycerides levels were not observed. Moreover, the LDL-C/HDL-C atherogenic ratio significantly diminished from $4,76 \pm 1,88$ to $4,34 \pm 2,09$ while the change of total Cholesterol/HDL-C ratio from $6,79 \pm 2,11$ to $6,20 \pm 2,20$ did not reach statistical significance. Body weight, blood pressure and blood chemical parameters (GOT, GPT, glucose, and creatinine) did not change significantly. During the trial no adverse reactions were reported.

RESUMEN. Un grupo de 17 pacientes portadores de hiperlipoproteí-
nemia del tipo II (6 pacientes del tipo II-a y 11 pacientes del tipo II-b)
fueron tratados durante 8 semanas con dosis únicas diarias de 5 mg de
ATEROMIXOL (PPG). Los valores de colesterol sérico descendieron
significativamente de niveles basales de $8,38 \pm 1,55$ (mmol/L) a valores
promedio de $7,54 \pm 1,47$ al final del estudio. Las lipoproteínas de baja
densidad (LDL-C) descendieron de un valor inicial de $5,87 \pm 1,66$ a
 $5,24 \pm 1,63$ al final del período. No se observaron modificaciones signi-
ficativas en los niveles séricos de HDL-C, VLDL-C y triglicéridos. El
índice aterogénico LDL-C/HDL-C se redujo significativamente de valo-
res iniciales de $4,76 \pm 1,88$ a $4,34 \pm 2,09$ al final del tratamiento, mientras
que el decremento del índice Colesterol/HDL-C de $6,79 \pm 2,11$ a $6,20 \pm 2,20$
no llegó a ser estadísticamente significativo. No se observaron
movimientos significativos del peso corporal, de la presión arterial ni de
los parámetros de la bioquímica sanguínea investigados (GOT, GPT,
glicemia y creatinina). Durante el estudio no se refirieron reacciones
adversas.

INTRODUCCION

El ATEROMIXOL (PPG) es una mezcla de alcoholes de alto peso molecular cuyo componente fundamental es el octacosanol.¹ Experiencias previas en cerdos y perros^{2,3} han demostrado que el ATEROMIXOL (PPG) produce una reducción significativa de los niveles de colesterol sérico.

La hiperlipoproteinemia primaria del tipo II es un desorden del metabolismo lipídico que se caracteriza por una elevación de los niveles de colesterol sérico y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), que puede asociarse tanto a niveles normales de triglicéridos (tipo II-a) como a niveles incrementados de triglicéridos (tipo II-b).⁴

Ha sido demostrado que el incremento de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) se encuentra vinculado a la aparición de infarto cardíaco.⁵⁻⁸ Según ha sido descrito,⁹ esta enfermedad es responsable de cerca del 50 % de las muertes y 41 % del minusvalimiento en adultos.

La dieta constituye el tratamiento de primera línea para la modificación de la concentración plasmática de las LDL-C, aunque a menudo resulta insuficiente para normalizar los niveles de lípidos plasmáticos y esa es la razón por la cual es frecuente combinar el uso de la dieta con medicamentos hipolipemiantes.¹⁰

El objetivo del presente trabajo consistió en determinar de modo preliminar si el tratamiento con ATEROMIXOL (PPG) es capaz de reducir los niveles séricos de colesterol y LDL-C en pacientes que presentan hiperlipoproteinemia del tipo II, así como obtener información de la tolerancia a esta dosis de ATEROMIXOL (PPG) en los pacientes tratados.

MATERIALES Y METODOS

De 19 pacientes captados inicialmente en la consulta de lípidos del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, se seleccionaron 17 casos que presentaron sus niveles séricos de colesterol $\geq 6,4$ mmol/L y de LDL-C ≥ 4 mmol/L (los triglicéridos debían ser $< 4,52$ mmol/L de acuerdo a los límites empíricos del cálculo de los valores de LDL-C). Todos los casos eran pacientes hipercolesterole-

micos de 2 a 8 años de evolución y sólo se adicionó un caso que había sido detectado en un chequeo médico rutinario reciente.

A partir del momento de la captación se indicó una dieta baja en colesterol y se suspendió la farmacoterapia hipolipemiente. Cuatro semanas después se realizaron los exámenes de laboratorio, cuyos resultados se tomaron como valores basales antes de iniciar el tratamiento con ATEROMIXOL (PPG). Se excluyeron pacientes que presentaban su glicemia en ayunas < 7 mmol/L e individuos portadores de trastornos hepáticos y de insuficiencia renal. La dieta indicada se mantuvo durante todo el estudio.

El ensayo fue abierto y no incluyó grupo control (placebo). El ATEROMIXOL (PPG) se administró en forma de tabletas de 5 mg (1/d), las cuales se ingerían en el horario de almuerzo y el tratamiento se mantuvo durante 8 semanas.

La serie de probandos incluidos estaba formada por 9 pacientes del sexo masculino y 8 del femenino, cuya edad promedio era de $(52 \pm 10,8)$ años, incluyendo pacientes entre un mínimo de 29 y un máximo de 65 años. De ellos, 6 pacientes presentaban hiperlipoproteinemia del tipo II-a y 11 del tipo II-b.

Los pacientes fueron chequeados mensualmente en consultas donde se monitoreaba su estado clínico general, incluyendo la indagación sobre posibles efectos adversos. El peso corporal y la presión arterial fueron consignados en las condiciones basales y al final del período de tratamiento.

La cuantificación de HDL-C se realizó de acuerdo con el método que emplea ácido fosfotúngstico y $MgCl_2$.¹¹ Las LDL-C y VLDL-C se determinaron de modo indirecto aplicando la fórmula de Friedewald.¹²

Se determinaron los valores de los parámetros de bioquímica sanguínea siguientes: transaminasas glutámico-pirúvica (TGP) y glutámico-oxalacética (GOT), glicemia y creatinina. Todos los exámenes de laboratorio se realizaron en condiciones de 12 a 16 h de ayuno, utilizando los juegos de reactivos de la firma Böehringer-Mannheim en un autoanalizador Hitachi 705. El análisis estadístico se realizó por comparación de los valores obtenidos al final del período de dieta (valores basales) y los obtenidos en las distintas etapas de control (4 y 8 semanas) mediante el test no paramétrico de Wilcoxon.

RESULTADOS

Efectos sobre los lípidos séricos. Los principales resultados se resumen en la Tabla I. Al cabo de 2 meses de tratamiento con dosis de 5 mg de **ATEROMIXOL (PPG)** en 16 pacientes (94 %) se registró un descenso de los valores de colesterol sérico con relación a los niveles basales.

Al cabo de 8 semanas de tratamiento se produjo una reducción significativa de los niveles de colesterol y LDL-C, mientras que

las HDL-C no mostraron variaciones significativas en ninguna de las etapas.

El movimiento de los triglicéridos séricos no fue estadísticamente significativo. De los 11 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II-b, 7 (63,6 %) mostraron una disminución en sus cifras de triglicéridos a las 8 semanas, 2 no concurren a este análisis (18 %) y en 2 los valores ascendieron (18 %). Como es de esperar, el movimiento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) fue similar al de los triglicéridos, no produciéndose variaciones significativas de este parámetro.

TABLA I

Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre los lípidos y lipoproteínas séricos (mmol/L) en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II

Indice	Niveles basales		Tiempo de tratamiento (semanas)			
	tiempo 0		4		8	
	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)
Colesterol	17	8,38 $\pm$ 1,55	16	7,79 $\pm$ 1,72	17	7,54 $\pm$ 1,47**
LDL-C	17	5,87 $\pm$ 1,66	15	5,69 $\pm$ 1,72	16	5,24 $\pm$ 1,63**
HDL-C	17	1,32 $\pm$ 0,39	15	1,25 $\pm$ 0,40	16	1,30 $\pm$ 0,34
		$\tilde{X} \pm DE$		$\tilde{X} \pm DE$		$\tilde{X} \pm DE$
Triglicéridos	17	2,40 $\pm$ 1,35	16	2,25 $\pm$ 1,12	14	2,24 $\pm$ 1,13
VLDL-C	17	1,09 $\pm$ 0,64	16	1,02 $\pm$ 0,51	14	1,02 $\pm$ 0,12

**p < 0,01 (Test de Wilcoxon) $\tilde{X}$ mediana

La Tabla II muestra las variaciones de los índices aterogénicos LDL-C/HDL-C y Colesterol/HDL-C. Como puede apreciarse, el índice aterogénico LDL-C/HDL-C se redujo significativamente

(p < 0,05) al final de la etapa, mientras que la reducción del índice Colesterol/HDL-C no llegó a ser estadísticamente significativa (p = 0,07).

TABLA II

Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre los índices aterogénicos LDL-C/HDL-C y Colesterol/HDL-C en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II

Indice	Niveles basales		Tiempo de tratamiento			
	(semanas)		4		8	
	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)	n	($\bar{X} \pm DE$)
LDL-C/HDL-C	17	4,76 $\pm$ 1,88	15	4,85 $\pm$ 1,86	16	4,34 $\pm$ 2,09*
Colesterol/HDL-C	17	6,79 $\pm$ 2,11	15	6,82 $\pm$ 1,96	16	6,20 $\pm$ 2,20

*p < 0,05 (Test de Wilcoxon)

Efectos sobre el peso corporal y la presión arterial. Durante este ensayo no se registraron variaciones significativas del peso corporal ni de la presión arterial (Tabla III).

La tabla muestra los valores en condiciones basales (to) y al final del período de tratamiento (tf) (8 semanas).

TABLA III

Valores del peso corporal y de la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) durante el ensayo

	to	tf	
	($\bar{X} \pm DE$)		
Peso (kg)	70,92 $\pm$ 6,95	69,00 $\pm$ 7,06	ns
PAD (mm Hg)	90,00 $\pm$ 11,03	80,00 $\pm$ 11,88	ns
PAS (mm Hg)	135,00 $\pm$ 23,83	125,00 $\pm$ 20,00	ns

ns No significativo (Test de Wilcoxon)

Efectos sobre los parámetros de bioquímica sanguínea. Al término de los 2 meses no se apreciaron variaciones significativas de ninguno de los parámetros bioquímicos investigados (Tabla IV).

Efectos secundarios. El fármaco fue muy bien tolerado, no habiendo sido referido por los probandos ninguna manifestación adversa. En ningún caso fue necesario interrumpir la medicación.

TABLA IV
Valores de de los parámetros de la bioquímica sanguínea

	Niveles basales	Tiempo de tratamiento (semanas)	
	Tiempo 0	4 ($\bar{X} \pm DE$)	8
Transaminasa glutámico-pirúvica (UI)	26,71 $\pm$ 8,57	25,9 $\pm$ 9,48	21,44 $\pm$ 7,28 ns
Transaminasa glutámico-oxalacética (UI)	25,47 $\pm$ 4,74	25,83 $\pm$ 3,61	23,62 $\pm$ 4,06 ns
Glucosa (mmol/L)	5,18 $\pm$ 0,57	5,01 $\pm$ 0,38	5,09 $\pm$ 0,59 ns
Creatinina (μ mol/L)	89,29 $\pm$ 11,63	89,7 $\pm$ 12,86	87,00 $\pm$ 12,47 ns

ns No significativo (Test de Wilcoxon)

DISCUSION

Los resultados indican que el tratamiento resulta eficaz para disminuir el colesterol en pacientes portadores de hiperlipemia tipo II, produciéndose decrementos (%) semejantes a los logrados por otros medicamentos hipolipemiantes. El medicamento fue efectivo en el 94 % de los casos incluidos en este ensayo y el descenso del colesterol del 10 % (colesterol) y de un 12 % (LDL-C) estuvo relacionado, en primera instancia, con la reducción significativa de la LDL-C y en segundo término, con la reducción no significativa de VLDL-C.

Aunque el 64,7 % de la muestra correspondiente a este ensayo estaba constituida por pacientes con hiperlipidemia del tipo II-b, el valor promedio inicial de triglicéridos fue relativamente bajo, lo que pudiera haber influido en que el descenso de los triglicéridos no alcanzara niveles de significación estadística.

En el curso del ensayo no se detectaron alteraciones del peso corporal, presión arterial, ni de los parámetros de bioquímica sanguínea investigados (glucosa, creatinina, TGP, TGO). Tampoco se reportaron efectos adversos ni se produjeron bajas de ningún tipo durante el ensayo. Este aspecto reviste gran importancia ya que los medicamentos hipolipemiantes se administran de modo crónico.

En tal sentido, aunque existen medicamentos eficaces para reducir la concentración plasmática de las LDL-C, no resulta infrecuente encontrar un conjunto de efectos adversos entre los pacientes tratados con dichos medicamentos.

Entre los medicamentos hipolipemiantes más inocuos y efectivos se encuentran las resinas intercambiadoras de iones, agentes de uso bastante extendido y una eficiencia de 35 % en la reducción de la concentración de LDL-C. Sin embargo, se requiere el consumo de dosis de 15 a 30 g/d para lograr tales efectos y su ingestión produce efectos gastrointestinales adversos, así como falta de complacencia en su ingestión por el enfermo,^{5,8} razón por la cual comúnmente no se ingieren las dosis necesarias por los pacientes.

El ácido nicotínico requiere de dosis > 3 g diarios para lograr una disminución del 20 al 30 % de la concentración de las LDL-C, pero este descenso promedio sólo corresponde al 60 % de los pacientes tratados, debido a la intolerancia al tratamiento que ocasionan el rubor, los efectos hepato y nefrotóxicos, así como el elevado número de tabletas que se requiere ingerir.^{13,14}

Los fibratos disminuyen las LDL-C en un 9 % a una dosis de 1 a 2 g/d y constituyen uno de los grupos de medicamentos hipolipemiantes mejor estudiados a largo plazo. En tal sentido, ha sido descrito que aunque el uso de estos agentes disminuye la mortalidad por enfermedad isquémica coronaria, la mortalidad general no se ve disminuida, y estudios preclínicos revelan que su ingestión continuada provoca la aparición de cáncer hepático en ratas.^{15,16}

El Probucol ha ganado algunos adeptos por su efecto adyuvante en la hipercolesterolemia familiar homocigótica y su acción antioxidante, pero su efecto sobre los lípidos séricos es moderado ya que aunque produce una disminución de colesterol de un 10 %, reduce las HDL-C hasta en un 25 %.¹⁷ Dado el carácter vasoprotector que ha sido atribuido a estas lipoproteínas se ha suscitado una polémica sobre el valor terapéutico de su uso. Por otra parte, a ello se suman efectos adversos tales como la eosinofilia y la elongación

del segmento QT del electrocardiograma detectados en pacientes tratados con Pro-bucol.¹⁸

Los medicamentos que con menos dosis (20-80 mg/d) son capaces de disminuir de manera notable las cifras de LDL-C (32 %), son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, no están exentos de efectos secundarios importantes tales como la hepatotoxicidad y trastornos musculares que se acompañan de elevaciones de los valores séricos de las transaminasas y la creatinofosfoquinasa, entre otros.¹⁹

Como se puede apreciar en el presente estudio, el tratamiento con ATEROMIXOL (PPG) (5 mg/d) durante 8 semanas resulta efectivo en reducir los niveles de colesterol y LDL-C ya que produce un decremento significativo de ambos parámetros y la reducción lograda (%) es comparable con la de otros agentes utilizados en la clínica. Además, durante el ensayo no se produjeron alteraciones de la presión arterial, frecuencia cardíaca ni de los valores de TGO y TGP, glucosa o creatinina; tampoco se produjeron bajas ni los pacientes incluidos en el ensayo reportaron reacciones adversas, lo que sugiere una posible ventaja de este producto en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

CONCLUSIONES

Este ensayo inicial reveló que el tratamiento con dosis diarias únicas de 5 mg de ATEROMIXOL (PPG) durante 8 semanas presentó una eficacia satisfactoria en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia de tipo II que afecta a los pacientes seleccionados para este estudio, ya que al cabo de 8 semanas redujo significativamente sus niveles de colesterol y LDL-C, así como el índice LDL-C/HDL-C.

La tolerancia al tratamiento fue muy buena, no detectándose afectaciones indeseadas ni referencia de efectos adversos.

BIBLIOGRAFIA

- Shimura S., Hasegawa Takino, S. and Susuki T. *Nutrition Reports Int.*, **36**, 1 029, 1987.
- Fredrickson D.S., Levy R.I. and Lies R.S. *N. Engl. J. Med.*, **276**, 148, 1967.
- Arrazabala L., Carbajal D., Más R., Castaño G., Sotolongo R. y Mesa R. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 1-2, 1991.
- Cruz-Bustillo D., Mederos C.M., Más R., Arrazabala M. de L., Laguna A., Barreto B. y Martínez O. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **22**, 1-2, 1991.
- Slack J. *Lancet*, **2**, 940, 1973.
- Stone N.Y., Levy R.I., Frederickson D.R. *Circulation*, **49**, 476, 1974.
- Lipid Research Clinics Coronary Primary Preventive Trial Results. I Reduction in Incidence of Coronary Heart-Disease. *JAMA*, **251**, 251, 1984.
- Lipid Research Clinics Coronary Primary Preventive Trial Results. II The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart-Disease to Cholesterol Lowering. *JAMA*, **251**, 365, 1984.
- Asmann G.M. *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*: F.K. Schaefer. 246, Verlag GMBH Stuttgart. Germany, 1982.
- Flores I. y Cardona R. Tratamiento farmacológico de las hiperlipidemias, Aterosclerosis al día, PCM (Progresos en Ciencias Médicas) Editores: Raúl Cardona e Ivan Solteró, Sup. 1, 233, 1987.

(Continúa en la página 78)