

Estudio Comparativo sobre la Eficacia y Tolerancia del Policosanol y la Simvastatina en Pacientes con Hipercolesterolemia Tipo II

SR Figuera¹, L Soto², A Lara³, JG Yibirín⁴, RL Colmenares⁵, M González Y6.

1. Clínica "Josefina de Figuera" (Cumaná - Estado Sucre).
2. Centro Médico de Occidente (Maracaibo - Estado Zulia).
3. Clínica Luis Razetti (Caracas - Distrito Federal).
4. Centro Médico (Maturín - Estado Monagas).
5. Centro Clínico San Cristóbal (San Cristóbal - Estado Táchira).
6. Laboratorios Leti, S.A.V. (Guarenas - Edo. Miranda)

RESUMEN

Cuarenta y nueve (49) pacientes con hipercolesterolemia tipo II fueron enrolados en un estudio prospectivo y comparativo a fin de evaluar el efecto terapéutico y la tolerabilidad de 10 mg de Policosanol y Simvastatina sobre el colesterol total, el LDL-Colesterol, HDL-Colesterol, triglicéridos y los índices colesterol total/HDL-Colesterol y LDL-Colesterol/HDL-Colesterol. Previo al tratamiento, los pacientes siguieron una dieta estándar para reducción de colesterol durante 4 semanas. Ambos productos redujeron los niveles de colesterol total (Simvastatina 20% y Policosanol 21%), el LDL-Colesterol (Simvastatina 24% y Policosanol 30%). Los niveles de triglicéridos se redujeron en 24% en el grupo que recibió Simvastatina y 10% en el grupo que recibió Policosanol. En ambos grupos se observó una elevación de los niveles de HDL-Colesterol sin alcanzar éste significación estadística. Los índices colesterol total/HDL-Colesterol y LDL-Colesterol/HDL-Colesterol descendieron de manera importante con ambos tratamientos. Ambas drogas fueron bien toleradas, ningún paciente salió del estudio a causa de efectos adversos, se observó una tendencia en el grupo que recibió Policosanol a mejorar los niveles de Aspartalo-aminotransferasa previamente alterados.

Palabras Claves: Policosanol, Simvastatina, Colesterol, Dislipidemia, Hipercolesterolemia, Triglicéridos.

Abstract

Forty nine (49) patients with type II Hipercholesterolemia were enrolled in a comparative and prospective study about the therapeutic effect of 10 mg of Policosanol and Simvastatin on the total-Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglycerides and the ratios: total cholesterol/HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol/HDL-Cholesterol. Before the treatment the patients were advised to follow a standard cholesterol lowering diet for 4 weeks. Both products reduce the level of total cholesterol (Simvastatin 20% and Policosanol 21%), Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol), (Simvastatin 24% and Policosanol 30%). Triglyceride level was reduced in 24% in the Simvastatin group and 10% in the Policosanol group. In both groups were observed and elevation in the HDL-cholesterol level without statistic significance. Total

cholesterol/HDL cholesterol and LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratios were significantly lowered by the both therapies. Both drugs were well tolerated, no patients were withdraw from the trial because of adverse experiences, was see a tendency in the policosanol group to improve the Aspartate aminotrasferase previously disturbed.

Key Words: Policosanol, Simvastatin, Cholesterol, Dyslipidemia, Hipercolesterolemia, Triglycerides.

Introducción

Se ha demostrado a través de estudios muy bien conducidos que la elevación de los niveles de colesterol, especialmente de los niveles de LDL-colesterol constituyen un factor importante de riesgo de enfermedad coronaria, y su descenso produce una disminución de eventos isquémicos. El estudio clínico "Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial"(1), produjo suficiente evidencia de que el descenso en los niveles de colesterol plasmático reduce el riesgo de enfermedad coronaria.

El Policosanol es una mezcla de alcoholes alifáticos de elevado peso molecular que posee un efecto hipocolesteromizante en pacientes sanos y con hipercolesterolemia tipo II, actúa por inhibición de la síntesis en una etapa comprendida entre el consumo de acetato y la producción del mevalonato sin inhibición de la HMG-CoA reductasa. Además produce un incremento del procesamiento del receptor de las LDL lo que acelera su metabolismo(2).

Estudios recientes han demostrado propiedades adicionales para el Policosanol que lo hacen un hipocolesteromizante diferente. La administración oral prolongada del Policosanol produce una inhibición parcial de la oxidación de las lipoproteínas en los microsomas hepáticos(3). El Policosanol produce una inhibición de la agregabilidad plaquetaria dosis dependiente(4). Ha demostrado mediante estudios clínicos controlados ser efectivo y bien tolerado en pacientes con hipercolesterolemia tipo II y en pacientes con patologías asociadas como Diabetes mellitus, enfermedad hepática, síndrome nefrótico, hipertensión arterial y en pacientes ancianos, lo cual le confiere un excelente perfil de seguridad(6,7).

La Simvastatina es un inhibidor específico de la HMG CoA reductasa, lo cual limita la síntesis de colesterol y se ha convertido en una importante terapia de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Es un compuesto semisintético derivado de la lovastatina que ha comprobado mediante estudios bien llevados ser efectiva y segura para reducir los niveles de colesterol total, reducir moderadamente los triglicéridos e incrementar los niveles de HDL-Colesterol.

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y tolerabilidad del Policosanol 10 mg diarios y Simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia tipo II.

Pacientes y métodos

Fueron evaluados 51 pacientes provenientes de varios centros, de ambos sexos con edades comprendidas entre 25 y 65 años, se retiraron 3 del análisis por violaciones al protocolo, fueron admitidos al estudio solo aquellos pacientes que después de 4 semanas de dieta tipo I de la Asociación Americana de Cardiología presentaban niveles de

colesterol total iguales o superiores a 240 mg/dl, LDL-Colesterol igual o superior a 160 mg/dl, niveles de HDL-Colesterol iguales o mayores a 25 mg/dl, y niveles de triglicéridos entre 0 y 400 mg/dl, después de 14 horas de ayuno previo.

Los pacientes fueron asignados al azar al grupo de Policosanol, el cual recibió 10 mg cada día antes de la cena, o al grupo de Simvastatina que recibió la misma dosis, 10 mg también antes de la cena.

No se permitieron pacientes con trastornos tiroideos, diabéticos, con alteraciones de las funciones renal o hepática, con infarto al miocardio o ACV en los últimos 6 meses, pacientes con función mental alterada, drogadicción o excesiva ingesta de alcohol, hipertensos severos, obesidad extrema, o que estuviesen recibiendo algún medicamento que pudiese interactuar con las drogas evaluadas, pacientes embarazadas o en estado de lactancia.

La duración del estudio fue de 12 semanas, 4 de ellas de dieta exclusivamente y las otras 8 semanas de dieta y tratamiento farmacológico.

Al inicio y al final del período de tratamiento farmacológico se realizaron pruebas hematológicas y bioquímicas de funcionalismo hepático y renal, y se llevó a cabo un riguroso registro de efectos adversos.

Todas las variables evaluadas fueron analizadas intra y entre grupo por Análisis de Varianza ANOVA. Al número de pacientes que ingresaron al ensayo les dieron una potencia para detectar una diferencia en los descensos de colesterol total del 10%. Desviación Estándar anticipada 1.02, pequeña diferencia a detectar 10% para un error $\alpha=0.01$ y un error $\beta=0.10$.

Resultados

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a sexo, edad y peso, 23 pacientes pertenecieron al grupo que recibió Simvastatina y 26 al grupo que recibió Policosanol.

Los valores de colesterol total post dieta fueron similares, la dieta no produjo ningún cambio significativo en los niveles de colesterol total en ninguno de los grupos, Simvastatina (293,3 Vs. 276,7 $P > 0.05$), ni en el grupo que recibiría posteriormente Policosanol (288,6 Vs. 281) ([Tabla 1](#)).

Luego de 8 semanas de tratamiento se produjo una reducción importante en los niveles de colesterol total de 20% en el grupo de Simvastatina ($P < 0.001$) y del 21% en el grupo de Policosanol ($P < 0.001$), sin diferencias estadísticas entre ambos grupos de tratamiento ($P > 0.05$).

Los niveles de HDL-Colesterol fueron similares al comienzo del tratamiento, la dieta no ejerció ningún efecto sobre los niveles de HDL-Colesterol, con ambos tratamientos se observó un discreto incremento en los niveles de HDL-Colesterol del 6%, el cual no alcanzó significación estadística ([Tabla 2](#)).

Los niveles de LDL-Colesterol no fueron modificados de manera importante por la dieta, pero sí por los tratamientos activos logrando un descenso del 25% para el grupo

que recibió Simvastatina y de un 35% para el grupo que recibió Policosanol, sin diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos activos ([Tabla 3](#)).

En cuanto a los triglicéridos, en un inicio el grupo que recibió Simvastatina presentaba niveles de triglicéridos significativamente más elevados, sin embargo después de las 4 semanas de dieta los grupos se homogeneizaron (268,7 Vs. 221 ng dl $P>0.05$); después de 8 semanas de tratamiento activo se produjo un descenso de triglicéridos en ambos grupos sin alcanzar significación estadística intra grupo, cuando se comparó entre grupo fue marginalmente significativo a favor de la Simvastatina ([Tabla 4](#)).

Se produjo una mejoría importante de los índices aterogénicos en ambos grupos ([Tabla 5](#)).

Los productos fueron bien tolerados, 3 pacientes (14%) del grupo Simvastatina desarrollaron efectos colaterales leves como boca amarga, mareos, edema y somnolencia, la paciente que presentó edema recibía amlodipina, lo cual pudo ser la causa de este efecto secundario.

En el grupo de Policosanol se presentaron efectos adversos en 2 pacientes (8%), dispepsia y disminución de la libido en uno, y decaimiento y somnolencia en el otro.

Las transaminasas glutámico oxaloacética se encontraron con valores por encima de lo normal previo al tratamiento en 6 pacientes del grupo Simvastatina, en 2 de los cuales los niveles mejoraron y en 4 empeoraron durante el tratamiento.

En el grupo que recibió Policosanol habían 5 pacientes con elevaciones discretas de esta transaminasa, de los cuales 4 se normalizaron y 1 empeoró.

No hubo en ninguno de los grupos deterioro de las pruebas bioquímicas previamente normales.

Tabla 1: Evolución de los niveles de colesterol total

| | Pre-Dieta | | | Post-Dieta | | | Post-Tratamiento | | | Diferencia | | |
|----|-----------|-------|-------|------------|-------|-------|------------------|-------|-------|------------|-------|-------|
| | Simv | Polic | P | Simv | Polic | P | Simv | Polic | P | Simv | Polic | P |
| CT | 293,3 | 288,6 | >0.05 | 276,7 | 281 | >0.05 | 223 | 223 | >0.05 | -20% | -21% | >0.05 |

CT: Colesterol Total

Tabla 2: Evolución de los niveles de HDL-colesterol

| | Pre-Dieta | | | Post-Dieta | | | Post-Tratamiento | | | Diferencia | | |
|--|-----------|-------|---|------------|-------|---|------------------|-------|---|------------|-------|---|
| | Simv | Polic | P | Simv | Polic | P | Simv | Polic | P | Simv | Polic | P |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|-----|-----|-----------|
| HDL -C | 35,2 | 38,2 | >0.0 5 | 38,7 | 39,8 | >0.0 5 | 40,8 | 42,2 | >0.0 5 | -6% | +6% | >0.0 5 |
|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|-----|-----|-----------|

Tabla 3: Evolución de los niveles de LDL-colesterol

| | Pre-Dieta | | | Post-Dieta | | | Post-Tratamiento | | | Diferencia | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | Sim v | Poli c | P | Sim v | Poli c | P | Sim v | Poli c | P | Sim v | Poli c | P |
| LDL -C | 195 | 185, 2 | >0.0 5 | 170, 5 | 188, 3 | >0.0 5 | 129, 3 | 123 | >0.0 5 | -6% | +6% | >0.0 5 |

Tabla 4 : Evolución de los niveles de Trigliceridos

| | Pre-Dieta | | | Post-Dieta | | | Post-Tratamiento | | | Diferencia | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | Simv | Poli c | P | Simv | Poli c | P | Simv | Poli c | P | Sim v | Poli c | P* |
| T G | 304, 7 | 204 | >0.0 5 | 268, 7 | 221 | >0.0 5 | 206, 6 | 201 | >0.0 5 | - 24% | - 30% | 0.06 6 |

*:Marginalmente significativa

Tabla 5: Evolución de los índices aterogénicos

| | Policosanól | | Simvastatina | |
|-----------------------|-------------|---------|--------------|---------|
| | Antes | Después | Antes | Después |
| Colesterol Total /HDL | 7.07 | 5.29 | 7.5 | 5.7 |
| LDL Colesterol /HDL | 4.74 | 2.92 | 4.4 | 3.17 |

Discusión

Los resultados de este estudio realizado en 49 pacientes demuestran que ambos fármacos, Policosanól y Simvastatina administrados a dosis similares de 10 mg por día fueron igualmente eficaces para descender las principales variables del estudio: colesterol total (Simvastatina 20%, Policosanól 21%), y LDL-Colesterol (Simvastatina 25% y Policosanól 35%), produciendo discreta mejoría de los niveles de HDL-Colesterol (ambos 6%) y descenso en los niveles de triglicéridos (Simvastatina 24%, Policosanól 10%) que no lograron alcanzar significación estadística pero que indiscutiblemente ayudan a mejorar el perfil lipídico y los índices aterogénicos, en el índice Colesterol total/HDL Colesterol, la mejoría fue de 26% para el grupo que recibió Policosanól y de 24% para el grupo que recibió Simvastatina. En cuanto al índice LDL-

Colesterol/HDL-Colesterol, la mejoría fue de 39% para el grupo que recibió Policosanol y de 28% para el grupo que recibió Simvastatina.

Ambos productos fueron bien tolerados, sin embargo se encontró un elevado número de pacientes en ambos grupos con elevaciones discretas de la transaminasa glutámica pirúvica previo al estudio, lo cual puede ser explicado porque este tipo de paciente recibe con frecuencia drogas hipolipemiantes que exhiben hepatotoxicidad.

Se observó una tendencia hacia la normalización de estos valores en el grupo que recibió Policosanol en 4 de 5 versus 2 de 6 del grupo de Simvastatina, lo cual puede ser perfectamente explicado por el efecto hepatotóxico descrito para las estatinas.

Conclusiones

El Policosanol y la Simvastatina administrados a dosis similares (10 mg/día) resultan efectivos y seguros en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia tipo II con una mejoría de los índices aterogénicos, especialmente pronunciada en el grupo que recibió Policosanol.

Referencias Bibliográficas

1. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. JAMA 1984; 251(3): 351-64.
2. Menéndez R, Fernández I, Del Río A, González R, Fraga V, Amor A, Mas R. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. Biol. Res. 1994; 27: 199-203.
3. Fraga V, Menéndez R, Amor A, González R, Jiménez S, Mas R. Effect of Policosanol on in Vitro and in Vivo rat liver microsomal lipid peroxidation. Arch. Med. Research. 1997; 28(3): 355-360.
4. Arruzazabala M, Valdés S, Mas R, Fernández L, Carvajal D. Effect of Policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers. Pharmacological Research; 1996; 33(2): 181-185.
5. Scazzioia A, Pons S, Atlmar R. Efecto del Policosanol sobre la función plaquetaria en voluntarios sanos. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasia. 1996; 9: 58-62.
6. Ortensi G, Gladstein J, Valli H, Tesone P. A comparative study of Policosanol versus Simvastatin in elderly patients with hipercolesterolemia. Current Therapeutic Research. 1997; 58(6): 390-401.
7. Castaño G, Nodarse M, Mas R, Illnait J, Fernández L, Fernández J. Estudio comparativo de la eficacia y tolerabilidad del Policosanol, la Simvastatina y de su terapia combinada, en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II. CENIC. Ciencias Biológicas. 1998; 29(1): 9-15.

