



*Saccharum officinarum*. Foto: Bernat Vanaclocha.

# El policosanol de la caña de azúcar

## Aplicaciones en las hipercoleterolemias y el riesgo vascular

Joan Martínez Guijarro

---

### Abstract

Policosanol is a standardised mixture of aliphatic alcohols isolated and purified from the wax of sugar cane (*Saccharum officinarum* L). The clinical and experimental pharmacological studies performed during the last 10 years demonstrate the hypolipidaemic, antiatherosclerotic, antiischaemic, platelet antiagregant, antithrombotic, antiatheromatous, antioxidant and ergogenic effects, lacking of toxicity and with a wide pharmacological complementarity.

### Keywords

Policosanol, *Saccharum officinarum*, sugar cane, wax, cholesterol, congenital hiperlipidaemias, LDL-C, HDL-C, statins, arterial diseases, antiagregant, ergogeny.

### Resumen

El policosanol es una mezcla estandarizada de alcoholes alifáticos aislada y purificada a partir de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L). Los estudios farmacológicos experimentales y clínicos realizados durante los últimos 10 años demuestran que el policosanol tiene un efecto hipolipemiante, antiaterosclerótico, antiisquémico, antiagregante plaquetario, antitrombótico, antiateromatoso, antioxidante y ergogénico, careciendo de toxicidad y con una amplia complementariedad farmacológica.

### Palabras clave

Policosanol, *Saccharum officinarum*, caña de azúcar, cera, colesterol, hiperlipemias congénitas, LDL-C, HDL-C, estatinas, arteriopatías, antiagregante, ergogenia.



## Introducción

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la hipercolesterolemia asociada a una elevación de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), constituye uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y de sus principales complicaciones: las enfermedades cardiovasculares (riesgo coronario, infarto y oclusión periférica) <sup>(1,2)</sup>. Ensayos clínicos de larga duración realizados con fármacos hipolipemiantes han demostrado que esta terapia aporta beneficios significativos en la protección de la morbilidad y mortalidad causada por las enfermedades cardiovasculares <sup>(3)</sup>. En el intento de establecer una relación entre el grado de reducción de los niveles séricos de colesterol y las enfermedades coronarias se ha referido que el descenso de un 1% de las cifras de colesterol, en personas de mediana edad, comporta una reducción del 2% del riesgo coronario. De igual forma, en el grupo controlado respecto a placebo del Helsinki Heart Study <sup>(4)</sup> se ha demostrado en un seguimiento de 5 años que, cuando se produce un descenso moderado del 11% de las LDL-C, éste va acompañado con un aumento de las HDL-C superior al 11%, con una disminución de incidencia de enfermedades coronarias del 34%. Existen diferentes fármacos y preparados hipocolesterolemiantes con eficacia probada que, sin embargo, suelen presentar efectos secundarios sobre todo cuando se usan de forma prolongada <sup>(5,6)</sup>.

El policosanol, cuya presentación comercial es el ppg<sup>®</sup>, ha demostrado ampliamente sus efectos hipocolesterolemiantes, antiagregantes plaquetarios, antiisquémicos, antioxidantes y ergogénicos en voluntarios sanos, en pacientes con hipercolesterolemia de tipo II y en grupos de riesgo: hipertensos, diabéticos no-insulino-dependientes (NIDDM), con función hepática alterada y con riesgo vascular grave (infarto de miocardio).

## Composición química y descripción

El policosanol, es una mezcla natural bien definida formada por alcoholes alifáticos primarios superiores, aislada y purificada a partir de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.). Está constituido por el 1-octacosanol, como componente mayoritario, 1-dotriacontanol, 1-triaconta-

no, 1-tetracosanol, 1-tetracontanol, 1-hexacosanol, 1-heptacosanol y 1-nonacosanol. La proporción relativa de cada uno de estos alcoholes se encuentra dentro de un rango definido y altamente reproducible, de lote a lote y estable bajo condiciones de almacenamiento.

## Farmacocinética

### Absorción

El policosanol se administra oralmente. Presenta una elevada absorción, con picos plasmáticos de 30 a 120 minutos después de la ingestión de dosis orales de 3H-octacosanol, demostrada en animales de experimentación (ratas, conejos y monos) y en humanos <sup>(7)</sup>.

### Distribución

En experimentación animal con 3H-octacosanol, administrado tanto endovenosa como oralmente, se ha observado una desaparición rápida de la radiactividad plasmática, lo que sugiere un paso rápido hacia los compartimentos extraplasmáticos. En tan solo 5 minutos la radiactividad se localiza principalmente en el hígado, lo que representa una ventaja para un principio activo de acción hipocolesterolemiante. 24 h después de su administración, se detecta la radiactividad también en el corazón, la aorta, y el tejido adiposo, siendo el hígado el órgano que presenta la mayor concentración de compuesto.

### Excreción

Los estudios de excreción llevados a cabo en animales y voluntarios humanos sanos, han demostrado que, tras la administración oral, la vía principal de excreción son las heces, siendo apenas relevante la excreción urinaria <sup>(7)</sup>.

## Acciones farmacológicas

Han sido numerosos los estudios experimentales efectuados en animales con la finalidad de evaluar los efectos del policosanol sobre el perfil lipídico. En macacos (*Macaca arctoides*) normocolesterolemicos los descensos del colesterol total y las LDL-C fueron del 35 y 79% respectivamente (a dosis de 500 mg de policosanol/kg), con un aumento remarcable de los niveles plasmáticos de HDL-C. En conejos en los que se indujo una



hipercolesterolemia endógena con una dieta rica en caseína, que les produjo una disminución de los receptores hepáticos de LDL y del catabolismo de las LDL, se observó que con un pretratamiento oral de policosanol (25-50 mg/kg durante 30 días), se obtuvo un descenso del colesterol total y las LDL-C respecto a los controles, y que cuando se les inyectó endovenosamente 125I-LDL, se produjo una aclaración significativa del 125I-LDL respecto a los controles, lo que demuestra una acción del policosanol sobre los receptores hepáticos de las LDL <sup>(8)</sup>.

Así mismo, en diversos ensayos animales el policosanol ha demostrado una inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno sin presentar actividad fibrinolítica <sup>(9)</sup>, también reduce el edema cerebral <sup>(10)</sup>, produce un efecto antitrombótico en arterias y venas <sup>(11)</sup>, previene el inicio de la lesión aterosclerótica <sup>(12)</sup>, inhibe la proliferación de las células musculares lisas de la íntima arterial <sup>(13)</sup>, inhibe la peroxidación de las LDL-C <sup>(14)</sup> y muestra un sinergismo con el ácido acético salicílico como antiagregante <sup>(15)</sup>.

En otros diseños animales sobre la eficacia del policosanol, se ha observado que no se presenta taquifilaxia en tratamientos a largo plazo, ni efecto rebote después de su suspensión.

La administración oral de policosanol en pacientes produce efectos hipocolesterolemiantes, antiateromatosos, antiagregantes, antiisquémicos, antitrombóticos, antioxidantes y mejora el rendimiento ergogénico.

#### Efecto hipocolesterolemiante

En cultivos de fibroblastos de intestino humano se ha comprobado que el mecanismo de acción del policosanol sobre la biosíntesis del colesterol, es semejante al de las estatinas <sup>(16)</sup>: actúa sobre el paso metabólico entre el consumo de acetato y la producción de mevalonato, controlado por la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA). El policosanol produce, más que una inhibición, una modulación de la actividad de este enzima. Esta acción junto con el incremento de la actividad de los receptores LDL, unión de las LDL al receptor, internalización y catabolismo, justifican su acción hipolipemiente.

#### Efecto antiagregante, antiisquémico y antitrombótico

En los ensayos realizados con policosanol sobre la agregación plaquetaria se ha obtenido una disminución sérica del tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) (metabolito estable del TXA<sub>2</sub>), con un leve incremento de los niveles de PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , metabolito estable de la prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), sin afectar a los parámetros de coagulación. Este hecho indica que su lugar de acción se localiza sobre la tromboxano sintetasa y no sobre la ciclooxigenasa, como lo hace la aspirina, lo que explica la sinergia observada en los tratamientos en los que se ha utilizado policosanol junto con aspirina <sup>(17)</sup>.

Dichos datos son de gran interés ya que la hiperagregación plaquetaria, así como los accidentes isquémicos y trombóticos, son complicaciones frecuentes de la hipercolesterolemia y la enfermedad aterosclerótica asociada a ella.

#### Efecto antioxidante

El policosanol ha demostrado en voluntarios sanos que inhibe la peroxidación lipídica y disminuye la susceptibilidad de las LDL a ser oxidadas <sup>(18)</sup>. Las LDL oxidadas son rápidamente fagocitadas por los macrófagos del endotelio arterial, transformándose en células espumosas, uno de los estadios tempranos del desarrollo de la aterosclerosis.

#### Otros efectos

El policosanol mejora la circulación sanguínea <sup>(19)</sup>, incrementa la circulación colateral coronaria <sup>(20)</sup>, mejora los requerimientos tisulares de oxígeno <sup>(21)</sup> e induce un aumento de la resistencia física, es decir, produce una mejoría ergogénica de la persona <sup>(22)</sup>.

#### Eficacia clínica del policosanol como hipolipemiente

Los efectos sobre el perfil lipídico se han evaluado en voluntarios sanos <sup>(23)</sup>, en pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia primaria <sup>(24-27)</sup> o de hipercolesterolemia de tipo II <sup>(28-35)</sup> sola. También ha sido comparada en ensayos clínicos a doble ciego respecto fármacos hipolipemiantes ampliamente investigados: bezafibratos <sup>(36)</sup>, probucol <sup>(37)</sup>, lovastatina <sup>(38)</sup>, simvastatina <sup>(39)</sup>, pravastatina <sup>(40)</sup> y en hipercolesterolemias asociadas a otras patologías o estados fisiológicos: diabetes



ENSAYO	Características de los pacientes				Características del tratamiento		
	Nº PACIENTES	RANGO EDAD	DIAGNÓSTICO	SEVERIDAD (mmol/L)	TRATAMIENTO COMPARADO	DOSIFICACIÓN POLICOSANOL (mg/d)	DURACIÓN TRATAMIENTO
<b>Hipercolesterolemias vs. Placebo (a)</b>							
Pons, 1992 <sup>(24)</sup>	56	37-69	HC Tipo II	Col > 6 LDL > 4 TGL 4,52	Placebo	5	8 semanas
Pons, 1993 <sup>(25)</sup>	26	60-85	HC Tipo II	Col > 5,7	Placebo 10	1	24 semanas
Aneiros, 1993 <sup>(26)</sup>	33	25-70	HC Tipo II	Col > 6 LDL > 3,7 TGL 4,52	Policosanol	5+5 (semana 1-6) 20 (semana 7-12)	12 semanas
Pons, 1994 <sup>(29)</sup>	59	x = 60	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6 LDL > 4 TGL 4,52	Placebo	5	12 meses
Canetti, 1995 <sup>(33)</sup>	97	32-71	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6 LDL > 3,7 TGL 4,52	Placebo	5+5	12 meses
Castañó, 1995 <sup>(31)</sup>	62	60-75	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6 LDL > 4 TGL 4,52	Placebo	10	12 meses
Castañó, 1995 <sup>(32)</sup>	74	25-70	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6 LDL > 4 TGL 4,52	Placebo	5+5	12 meses
Aneiros, 1995 <sup>(30)</sup>	45	25-70	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6 LDL > 4 TGL 4,52	Placebo	5+5	6 semanas
Canetti, 1997 <sup>(27)</sup>	85	25-70	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 7,8 HDL 0,9	Placebo	10	3 años
Castañó, 1997 <sup>(35)</sup>	60	x = 58	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6,1 LDL > 4,1 TGL 4,52	Placebo	5+5 10	10 semanas
<b>Hipercolesterolemias vs. Fármacos (b)</b>							
Pons, 1997 <sup>(37)</sup>	30	20-70	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6,1 LDL > 3,9 TGL 4,52	Probucol 500 mg x 2	5+5	8 semanas
Ortensi, 1997 <sup>(39)</sup>	53	60-70	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6,2 LDL > 4,14 TGL 4	Simvastatina 10 mg	10	8 semanas
Benítez, 1997 <sup>(40)</sup>	24	25-70	HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6,2 LDL > 4,14 TGL 4	Pravastatina 10 mg	10	6 semanas
Prats, 1999 <sup>(59)</sup>	106		HC Tipo IIa HC Tipo IIb	Col > 6,2 LDL > 4,14 TGL 4	Lovastatina 20 mg Simvastatina 10 mg	10	8 semanas



ENSAYO	Características de los pacientes				Características del tratamiento		
	Nº PACIENT.	RANGO EDAD	DIAGNÓSTICO	SEVERIDAD (mmol/L)	TRATAMIENTO COMPARADO	DOSIFICACIÓN POLICOSA. (mg/d)	DURACIÓN TRATAMIENTO
<b>Hipercolesterolemias tipo II y trastornos vasculares (c)</b>							
Batista, 1995 <sup>(55)</sup>	22	44-76	Aterosclerosis carótidovertebral	Historial de aterosclerosis	Placebo	5+5	12 meses
Castaño, 1999 <sup>(19)</sup>	62	36-78	Claudicación intermitente	Moderada a severa	Placebo	10+10	24 semanas
Castaño, 1998 <sup>(44)</sup>	54	45-85	Riesgo coronario	2 factores de riesgo coronario	Placebo	20	8 semanas
Más, 1999 <sup>(58)</sup>	437	25-75	Riesgo coronario	2 factores de riesgo coronario	Placebo	5 (semana 1-12) 10 (semana 12-24)	2 años
Castaño, 1999 <sup>(56)</sup>	68	43-85	Riesgo 2 coronario	Factores de riesgo coronario	-	20	12 meses
<b>Hipercolesterolemias tipo II en grupos de riesgo (d)</b>							
Torres 1995 <sup>(41)</sup>	29	x = 56	DMNID	Gluc < 7mmol/l HbA1c < 8%	Placebo	5+5	12 semanas
Crespo 1997 <sup>(42)</sup>	21	38-73	DMNID	HbA1c < 9,5%	Placebo	5+5	12 semanas
Zardoya 1996 <sup>(47)</sup>	46	30-70	Trastorno hepático	ALT > 45 U/L GGTP > 55U/L	Placebo	5 10	12 semanas
Castaño 1996 <sup>(48)</sup>	58	x = 74	Hipertensión	PD < 12	Placebo	10	8 semanas
Castaño 2000 <sup>(49)</sup>	244	45-75	Postmenopausia	Amenorrea > 1 año	Placebo	5 (semanas 1-12) 10 (semanas 13-24)	24 semanas

**(a)** Resultados: En todos los estudios comparados el policosanol fue significativamente superior en efectividad respecto al placebo, en cuanto a la reducción de los valores de colesterol total, LDL y cocientes colesterol total/HDL, LDL/HDL y TGL/HDL, y el aumento de las HDL. El placebo no modificó ninguno de los parámetros lipídicos evaluados, mientras que las dosis de 10 mg de policosanol presentaron una actividad hipolipemiente superior a la de 5 mg, sin ser significativa la diferencia.

**(b)** Resultados: En los estudios comparados respecto a probucol y fibratos el policosanol ha demostrado ser más efectivo en la reducción del colesterol, LDL y los índices aterogénicos, y en el aumento de las HDL, mientras que los fármacos mencionados sólo fueron superiores al policosanol en la reducción de los triglicéridos. Respecto a las estatinas el policosanol ha presentado la misma efectividad, produciendo un aumento significativamente superior de las HDL, y manifestando una mayor tolerabilidad.

**(c)** Resultados: Los resultados obtenidos sobre el perfil lipídico fueron similares a los descritos en los ensayos de policosanol vs. placebo. Además, los pacientes tratados con policosanol presentaron, en relación con el grupo placebo, una reducción significativa en la incidencia y recurrencia de trastornos vasculares como infartos coronarios, ictus encefálicos, ataques isquémicos, etc.

**(d)** Resultados: En estos estudios el policosanol demostró al igual que en el resto de ensayos su acción hipolipemiente sin alterar los parámetros bioquímicos indicadores de cada patología en particular. No obstante, se observó una reducción significativa de las transaminasas séricas respecto al placebo en los pacientes con trastorno hepático asociado a la hipercolesterolemia.

HC: Hipercolesterolemia; Col: Colesterol total; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; Gluc: Glucemia.

TGL: triglicéridos; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; DMNID: Diabetes mellitus no insulino-dependiente; PD: Presión diastólica.

TABLA 1. Descripción de algunos de los ensayos clínicos aleatorios controlados a doble ciego del policosanol

no-insulino-dependiente (NIDDM) <sup>(41,42)</sup>, riesgo circulatorio coronario <sup>(43-45)</sup>, arterial <sup>(46)</sup>, periférico <sup>(19)</sup>, trastornos hepáticos <sup>(47)</sup>, hipertensión <sup>(48)</sup>, y post-menopausia <sup>(49)</sup> (TABLA 1).

En todos los ensayos clínicos efectuados en pacientes con hipercolesterolemia, se mantuvo como requisito previo seguir una dieta hipolipemiante durante 6 semanas, incluyendo sólo en el seguimiento aquellos pacientes que no presentaron modificaciones del perfil lipídico, indicativo de que se trataba de un colesterol endógeno. Se evaluaron como parámetros lipídicos: colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicéridos, en algún caso VLDL-C y los cocientes aterogénicos colesterol total/HDL, LDL-C/HDL-C y triglicéridos/HDL-C, además de diversos parámetros bioquímicos sanguíneos (creatinina, fosfatasa, transaminasas, hemoglobina glicosilada, etc.).

#### Estudios clínicos respecto a placebo

En pacientes con hipercolesterolemias tipo II (IIa y IIb), tratados con dosis que oscilaban entre los 5 y los 20 mg de policosanol al día, se obtuvo una reducción significativa del colesterol total y las LDL-C con valores entre un 13,4% a un 29%; un aumento moderado de las HDL-C y un descenso significativo de los cocientes aterogénicos colesterol total/HDL y LDL/HDL, entre un 12% a un 32% según la dosis. Solamente en algunos estudios se obtuvo un descenso significativo de los niveles de triglicéridos. Estos resultados se han presentado indistintamente en hombres y mujeres, con una tolerancia excelente hacia el policosanol.

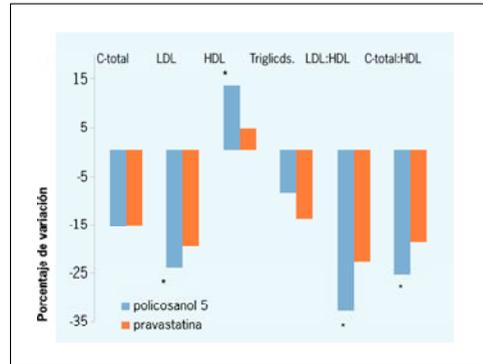


FIGURA 1. Efecto del policosanol frente a la pravastatina sobre el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia Tipo II a las 6 semanas de tratamiento. Pravastatina 10 mg/día.

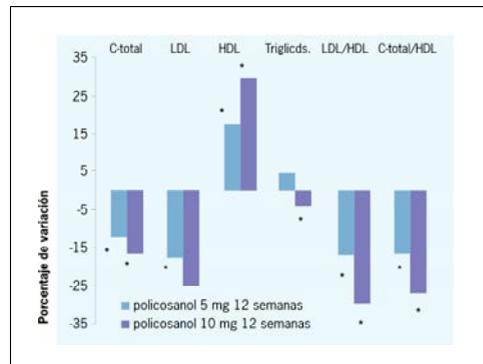


FIGURA 2. Evolución dosis-dependiente del perfil lipídico en mujeres post-menopáusicas con hipercolesterolemia Tipo II a las 24 semanas de tratamiento con policosanol. Policosanol 5 mg/día, semana 1-12; Policosanol 10 mg/día, semana 13-24.

TRATAMIENTO	n	LÍNEA BASE	n	8 SEMANAS	% CAMBIO
<b>Población total</b>					
Policosanol	29	16,4 ± 31,72	27	9,00 ± 20,59**	32,6+
Acipimox	32	12,2 ± 55,46	30	7,60 ± 49,48	-9,7
<b>Población con valores de línea base de Lp(a) 30 mg/dL</b>					
Policosanol	9	72,0 ± 25,16	8	29,00 ± 27,23*	-57,4 <sup>a</sup>
Acipimox	12	63,5 ± 61,65	11	55,00 ± 62,54	-11,8

n: Número de pacientes; \*p<0,05, \*\*p<0,001 comparación con línea base (test de Wilcoxon)

<sup>a</sup>p: 0,057; +p<0,05 (Mann Whitney test)

TABLA 2. Efecto del policosanol y acipimox sobre los niveles de Lp(a) en pacientes con hipercolesterolemia Tipo II.



### Estudios clínicos respecto a estatinas

En ensayos clínicos de 8 semanas de duración con pacientes con hipercolesterolemia tipo II, se ha observado que el policosanol, a dosis de 10 mg/día, presentó la misma efectividad que la lovastatina (20 mg/día), la simvastatina (10 mg/día) y la pravastatina (10 mg/día) (FIGURA 1). En todos los casos se obtuvo un descenso del colesterol total, LDL-C e índices aterogénicos similar a los de las estatinas (con valores inferiores al riesgo aterogénico), pero sólo el tratamiento con policosanol aumentó de forma significativa las HDL-C (entre el 10 y el 18%)<sup>(38,40)</sup>. Además, el policosanol ha demostrado tener mayor grado de tolerabilidad.

### Estudios clínicos respecto a otros fármacos

En diferentes estudios se han comparado los efectos del policosanol (10 mg/día) y los fibratos,

como el gemfibrozil (1.200 mg/día) y el bezafibrato (1.000 mg/día), durante 8 semanas en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. Los resultados mostraron que tanto el policosanol como los fibratos redujeron el colesterol total, las LDL-C, la Apo B y los índices aterogénicos. Los fibratos por su parte redujeron de una forma más significativa los triglicéridos (20%) que el policosanol (5%), pero por el contrario presentaron más efectos secundarios, entre ellos el aumento de las transaminasas. Respecto al probucol, el policosanol produjo un descenso significativamente mayor del colesterol total (18% frente a 7,8%), las LDL-C (22,7% frente 11,8%) y los índices aterogénicos<sup>(37)</sup>.

En un estudio comparativo a doble ciego versus acipimox, el policosanol demostró ser más efectivo reduciendo el colesterol total, las LDL-C y los niveles de Lp(a)>30 mg/dL (57,4% frente 11,8%)<sup>(50)</sup> (TABLA 2).

TRATAMIENTO	5 mg		10 mg	
	INICIO	SEMANA 12	INICIO	SEMANA 12
<b>ALT (U/l)</b>				
Policosanol	57,07 ± 43,24	27,11 ± 15,15 *	50,62 ± 26,45	37,20 ± 17,24 *
Placebo	46,02 ± 37,60	21,33 ± 11,71	46,55 ± 14,41	45,74 ± 12,15
<b>GGTP (U/l)</b>				
Policosanol	96,23 ± 83,69	52,84 ± 41,36 *	85,86 ± 43,00	71,11 ± 48,80
Placebo	84,19 ± 29,28	70,84 ± 39,63	92,14 ± 79,78	69,92 ± 37,72
<b>Fosfatasa alcalina (U/l)</b>				
Policosanol	83,27 ± 30,09	67,11 ± 20,50	110,00 ± 27,42	119,87 ± 30,45
Placebo	86,58 ± 23,76	82,44 ± 27,85	108,10 ± 22,05	111,00 ± 14,52 *
<b>Bilirrubina (mmol/l)</b>				
Policosanol	12,42 ± 7,72	12,07 ± 6,27	9,74 ± 6,22	9,97 ± 4,36
Placebo	10,19 ± 4,25	10,93 ± 4,46	8,89 ± 3,30	11,02 ± 6,58
<b>Creatinina (mmol/l)</b>				
Policosanol	84,36 ± 31,55	92,00 ± 17,15	92,40 ± 8,28	94,00 ± 14,04
Placebo	91,58 ± 12,66	94,57 ± 18,01	96,50 ± 17,55	87,00 ± 6,78
<b>Glucosa (mmol/l)</b>				
Policosanol	4,93 ± 0,81	5,06 ± 0,66	5,24 ± 0,77	5,40 ± 0,66
Placebo	4,93 ± 0,82	5,02 ± 0,37	5,48 ± 0,71	5,41 ± 0,57

ALT: alanina aminotransferasa; GGTP: gamma-glutamil transpeptidasa

TABLA 3. Indicadores bioquímicos de seguridad en pacientes con hipercolesterolemia de tipo II y disfunción hepática tratados con policosanol 5 ó 10 mg/día, durante 12 semanas.



TRATAMIENTO	INICIAL	15 DIAS	% CAMBIO
<b>TXB<sub>2</sub> (ng/ml)</b>			
Placebo	93,8 ± 3,6	67,1 ± 3,5	7,7
Policosanol	96,2 ± 5,8	51,2 ± 7,4*	-15,4*
<b>6-ceto PGF<sub>1α</sub> (ng/ml)</b>			
Placebo	0,53 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,02
Policosanol	0,69 ± 0,02	0,91 ± 0,03	0,021

\* p<0,05 Comparación con la línea de base (test Wilcoxon)

TABLA 4. Efecto del policosanol sobre la generación de TXB<sub>2</sub> y 6-ceto PGF<sub>1α</sub> en voluntarios sanos.

### Estudios clínicos en grupos especiales

Han sido numerosos los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia de tipo II que cursaban al mismo tiempo con otras alteraciones fisiológicas o estados patológicos<sup>(19,41-49)</sup> (FIGURA 2). La duración de los seguimientos osciló entre las 8 y las 24 semanas, en todos ellos se obtuvieron mejoras significativas sobre el perfil lipídico: reducción de las tasas de colesterol total (12% a 28%), LDL-C (19% a 43%), en el índice aterogénico LDL/HDL en pacientes NIDDM (25% a 50%), en el índice C-total/HDL (20% a 38%) y aumento del HDL-C (18% a 29%), sin alterar el resto de valores bioquímicos analizados. Este hecho es especialmente relevante en los pacientes con disfunción hepática, en los que además se produjo un descenso significativo de los valores de las transaminasas (ALT y GGTP) a las 12 semanas de tratamiento<sup>(47)</sup> (TABLA 3).

### El policosanol como antiagregante y antiateromatoso

Estos efectos se han observado en los ensayos realizados en voluntarios sanos<sup>(51,52)</sup>, pacientes hipercolesterolémicos de tipo II<sup>(53)</sup>, pacientes afectados de isquemia cerebral<sup>(54)</sup>, pacientes con alteraciones ateroscleróticas carótido-vertebrales<sup>(55)</sup> y con alteraciones coronarias<sup>(56)</sup>. En estos pacientes se ha evidenciado una disminución de la progresión ateromatosa y un aumento de la regresión de la enfermedad aterosclerótica, atribuible tanto a la variación del perfil lipídico

como a la propiedad antiagregante y al efecto protector que el policosanol ejerce sobre el endotelio arterial<sup>(52)</sup>. En particular se ha observado en voluntarios sanos, que después de 15 días de inducción de agregación plaquetaria mediante ácido araquidónico, colágeno y ADP, se obtuvo un descenso significativo del porcentaje de agregación máxima en los que fueron tratados con policosanol (TABLA 4).

Recientemente un ensayo clínico a doble ciego respecto a placebo en 62 pacientes tratados con 20 mg de policosanol al día durante 24 semanas, ha demostrado su eficacia sobre la claudicación intermitente<sup>(19)</sup>. Se ha observado un incremento significativo de la distancia de claudicación inicial (de 132,5 a 205,7 m) y de la distancia de claudicación absoluta (de 229,5 a 365,4 m) respecto al placebo, gracias a la mejoría sobre la circulación periférica ejercida por el policosanol; en concreto por sus propiedades antiagregantes y antiisquémicas, y no por un efecto vasodilatador periférico, ya que los valores de presión sanguínea, cociente presión tobillo/brazo, se mantuvieron inalterables.

### El policosanol como ergogénico

Los primeros ensayos clínicos que se realizaron tuvieron como finalidad evaluar el efecto ergogénico del policosanol, y los resultados obtenidos sobre el rendimiento físico en sujetos sanos deportistas de alto rendimiento y en ancianos, así lo atestiguan. Los ensayos clínicos respecto a placebo han demostrado que el policosanol aumenta

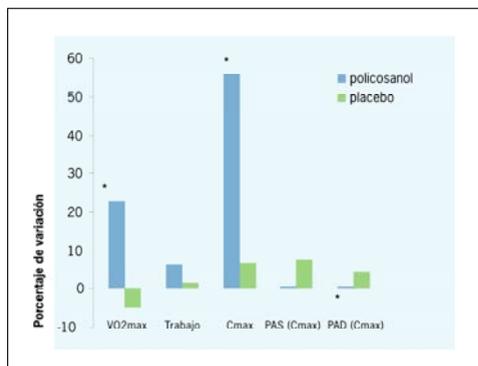


FIGURA 3. Resultado de las pruebas ergométricas en ancianos tratados con policosanol a una dosis de 10 mg/día durante 12 semanas. VO<sub>2</sub>max (volumen de oxígeno máximo), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), Cmax (carga máxima por tiempo).

significativamente los valores de trabajo, VO<sub>2</sub>max (volumen de oxígeno máximo) y la carga máxima alcanzada por tiempo (Cmax), mejorando además la capacidad aeróbica, sin alterar las presión sistólica y la diastólica en Cmax <sup>(21,22)</sup> (FIGURA 3). Además, respecto a los valores hematológicos y bioquímicos evaluados en ancianos, se obtuvo un descenso significativo de la creatinina y el ácido úrico, sin alterar la glucemia sanguínea.

### Interacciones medicamentosas

El policosanol no presenta interacciones con anticoagulantes como la heparina ni con los medicamentos que se metabolizan por la fracción microsomal hepática (citocromo P450), y además no afecta ni al tiempo de sangrado, ni presenta actividad fibrinolítica. No interfiere en la farmacocinética de la teofilina ni la antipirina.

Por otro lado, el tratamiento oral con policosanol ha mostrado sinergismo con los efectos antitrombóticos y antiagregantes de la aspirina. En animales de experimentación se ha demostrado que la administración previa de policosanol previene las úlceras gástricas inducidas por la aspirina.

Aunque no se han realizado ensayos específicos sobre interacciones farmacológicas, no se han descrito interacciones adversas clínicamente relevantes en los ensayos clínicos a corto y largo

plazo en los que se administró el policosanol de forma simultánea otros fármacos: antagonistas del calcio, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina,  $\beta$ -bloqueadores, meprobamato, diuréticos, nitrovasodilatadores, AINE's, ansiolíticos, antidepressivos, neurolépticos, hipoglucemiantes orales, digoxina, derivados dicumarínicos, hormonas tiroideas y antiulcerosos, etc.

### Toxicología

Los estudios toxicológicos clínicos revelan la ausencia de toxicidad del policosanol, hecho que constituye una de las principales características de este principio activo. El policosanol presenta una toxicidad oral aguda prácticamente nula, DL<sub>50</sub> > 5.000 mg/kg en ratas, ratones, conejos y perros. Así mismo carece de toxicidad subcrónica y crónica a la dosis más alta investigada (500 mg/kg).

Además carece de teratogenicidad y carcinogenicidad a dosis de 500 mg/kg (1.754 veces superior a la dosis máxima en humanos, 20 mg/día). En un estudio de dosis máxima tolerada en voluntarios sanos se puso de manifiesto que dosis de hasta 1 g de policosanol/día (50 veces el máximo recomendado), no produjo afectaciones clínicas detectables ni aparición de efectos adversos.

### Efectos secundarios

El policosanol presenta un grado de tolerancia excelente como lo demuestra la ausencia de afectaciones clínicas, hematológicas o bioquímicas sanguíneas en todos los ensayos clínicos efectuados hasta la actualidad. A diferencia de los tratamientos farmacológicos convencionales con múltiples efectos secundarios, entre los que están las alteraciones de las transaminasas hepáticas, el policosanol puede suministrarse a pacientes hiperlipémicos con trastornos hepáticos. En un seguimiento de vigilancia farmacológica en 27.879 pacientes, la incidencia de efectos secundarios fue del 0,31%, de los cuales el que se presentó en mayor porcentaje fue la pérdida de peso (0,1%) <sup>(57)</sup>.

En animales de experimentación se ha observado como único efecto colateral el aumento de la fertilidad y número de montas en ratas macho.



EFFECTO ADVERSO	CASOS ACUMULADOS	%
Cefalea	8	= 0,04
Insomnio	15	= 0,07
Somnolencia	1	< 0,0001
Excitabilidad	1	< 0,0001
Vértigos	6	< 0,001
Hipertensión	1	< 0,0001
Prurito	1	< 0,0001
Polifagia	13	= 0,05
Poliuria	19	= 0,09
Pérdida de peso	21	= 0,1
Total	86	0,31%

Número de pacientes controlados: 27.879

TABLA 5. Reacciones adversas referidas por los pacientes durante un seguimiento de vigilancia farmacológica.

## Conclusiones

El impacto favorable del policosanol sobre la frecuencia de eventos arteriales, así como la mejoría de la capacidad funcional de los pacientes e incluso los incrementos de la distancia de claudicación, no se pueden explicar simplemente por la reducción de los niveles de colesterol total, LDL y aumento del HDL, por lo que hay que considerar además su capacidad antiateromatosa, antiagregante plaquetaria, antitrombótica, antioxidante y antiproliferativa. La tolerancia y eficacia del policosanol, comparada con fármacos de síntesis de primera línea, convierten al policosanol en un principio de primera elección. La seguridad de su utilización viene avalada por los estudios farmacoepidemiológicos<sup>(57-59)</sup>, en los que la incidencia de efectos colaterales del policosanol a largo plazo, de 2 a 4 años, es del 0,32%, siendo catalogados además como leves (TABLA 5). El policosanol es útil en el manejo de la hipercolesterolemia, factor que junto al tabaquismo y la hipertensión arterial constituyen los tres principales factores de riesgo coronario, y actúa posiblemente sobre otros procesos claves en el desarrollo de los trastornos cardiocirculatorios, siendo la prevención su mejor ámbito de aplicación.

## Dirección de contacto:

Joan Martínez Guijarro

Departamento Científico, Laboratorios Vendrell, S.A.  
C/ Ganduxer, 5 3º 9º A, 08021 Barcelona  
jmartinez@lab-vendrell.com  
www.lab-vendrell.com

## Referencias bibliográficas

1. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:351-364.
2. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results II. The relationship of reduction in the incidence of coronary heart disease to cholesterol-lowering. *JAMA* 1984; 251:365-374 .
3. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramsh DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann. Intern. Med.* 1993; 119:969-976 .
4. Manninen V, Elo O, Frick H, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of Coronary Heart Disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260:641-651.
5. Steiner A, Weisser B, Vetter WA. comparative study of the adverse effects of treatment for hyperlipidaemia. *Drug Safety* 1991; 6:118-130.
6. Suñé Martín MP. Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa. *Cienc. Pharm.* 1998; 8(2):53-57.
7. Menéndez R, Sotolongo V, Fraga V, Amor AM, González RM, del Río A, et al. Niveles plasmáticos y excreción de la radiactividad total en voluntarios sanos tras la administración oral de octacosanol-3H. *Rev. CENIC Cien. Biol.* 1996; 27:32-35.
8. Menéndez R, Arruzazabala ML, Más R, del Río A, Amor AM, González RM, et al. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. *Brit. J. Nutr.* 1997; 77:923-932.
9. Arruzazabala M de L, Carbajal D, Más R, García M, Fraga V. Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. *Thromb. Res.* 1992; 69:321-327.
10. Arruzazabala M de L, Carbajal D, Molina V, Valdés S, Más R. Effect of policosanol on cerebral ischemia in mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane A2. *Prostag. Leuk. Ess.* 1993; 49:695-697.
11. Carbajal D, Arruzazabala M de L, Más R, Molina V, Valdés S. Effects of policosanol on experimental thrombosis models. *Prostag. Leuk. Ess.* 1994; 50:249-251.



12. Noa M, Más R, de la Rosa MC, Magraner J. Effect of policosanol on lipofundin-induced lesions in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 47:289-291.
13. Noa M, Más R, Mesa R, Ramos ME. Effect of policosanol on smooth muscle cell proliferation in the cuffed carotid artery of the rabbit. *International Journal for Research and Investigation on Atherosclerosis and Related Diseases. Abstracts of the 11th International Symposium on Atherosclerosis 1997, Paris, 5-9 October, 131.*
14. Menéndez R, Fraga V, Amor AM, González RM, Más R. Oral administration of policosanol inhibit in vitro Cooper-induced rat lipoprotein peroxidation. *Physiol. Beba.* 1999; 67:1-7.
15. Arruzazabala M de L, Carbajal D, Molina V, Valdés S, Más R, García M. Estudio farmacológico de la interacción entre el policosanol y la aspirina en animales de experimentación. *Rev. Iberoam. Tromb. Hemost.* 1992; 5:17-20.
16. Menéndez R, Fernández I, Del Río A, González RM, Fraga V, Amor AM, et al. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. *Biol. Res.* 1994; 27:199-203.
17. Arruzazabala ML, Valdés S, Más R, Fernández and Carbajal D. Comparative study of policosanol, aspirin and the combination of policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers. *Pharmacol. Res.* 1997; 36:293-297 .
18. Menéndez R, Más R, Amor AM, González RM, Fernández JC, Rodeiro I, et al. Effects of policosanol on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50(3):255-262 .
19. Castaño G, Más R, Fernández L, Fernández JC, Illnait J, Sellman E. A double-blind placebo-controlled study of the effects of policosanol in patients with intermittent claudication. *Angiology, J. Vasc. Dis.* 1999; 50:123-139.
20. Batista JF, Stusser RJ, Padrón R, Sosa F, Perezto O, Pérez B. Functional improvement in coronary artery disease after 20 month of lipid-lowering therapy with policosanol. *Advan. Ther.* 1996; 13:137-148.
21. Pons P, García M, Rodríguez M, Más R, Illnait J, Fernández L, et al. Efecto del Vasoactol en ancianos: un estudio de 6 meses. Dalmer Data on file.
22. Reyes R, Illnait J, Más R, Fernández JC, Fernández L. Efecto del Vasoactol sobre el rendimiento físico en ancianos. Dalmer Data on file.
23. Hernández F, Illnait J, Más R, Castaño G, Fernández L, González M, Cordoví N, Fernández JC. Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. *Current Therapeutic Research* 1992; 51:568-575.
24. Pons P, Más R, Illnait J, Fernández L, Rodríguez M, Robaina C, Fernández JC. Efficacy and safety of policosanol in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.* 1992; 52:507-513.
25. Pons P, Jiménez A, Rodríguez M, Illnait J, Más R, Fernández L, Fernández JC. Effects of policosanol in elderly hypercholesterolemic patients. *Curr. Ther. Res.* 1993; 53:265-269.
26. Aneiros E, Calderón B, Más R, Illnait J, Castaño G, Fernández L, Fernández JC. Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of treatment. *Curr. Ther. Res.* 1993; 54:304-312.
27. Canetti M, Morera M.S, Más R, Illnait J, Fernández L, Fernández JC. Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: A 3-year open follow-up. *Curr. Ther. Res.* 1997; 58:868-875.
28. Pons P, Rodríguez M, Robaina C, Illnait J, Más R, Fernández L, Fernández JC. Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia and tolerability to treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1994; XIV,1:27-33.
29. Pons P, Rodríguez M, Más R, Illnait J, Fernández L, Robaina C, Fernández JC. One year efficacy and safety of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.* 1994; 55:1084-1092.
30. Aneiros E, Más R, Calderón B, Illnait J, Fernández L, Castaño G, Fernández JC. Effect of policosanol in lowering-cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.* 1995; 56:176-182.
31. Castaño G, Más R, Nodarse M, Illnait J, Fernández L, Fernández JC. One-year study of the efficacy and safety of policosanol (5 mg twice daily) in the treatment of type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.* 1995; 56:296-304.
32. Castaño G, Canetti M, Morera M, Tula L, Más R, Illnait J, Fernández L, Fernández JC. Efficacy and tolerability of policosanol in elderly patients with type II hypercholesterolemia: A 12 months study. *Curr. Ther. Res.* 1995; 56:819-828.
33. Canetti M, Morera M, Illnait J, Más R, Fernández L, Castaño G, Fernández JC. One year study on the effect of policosanol (5 mg-twice-a-day) on lipid profile in patients with type II hypercholesterolemia. *Adva. Ther.* 1995; 12:245-254.
34. Canetti M, Morera M, Illnait J, Más R, Fernández L, Castaño G, Fernández JC. A two years study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1995; XV,159-165.
35. Castaño G, Más R, Fernández JC, Illnait J. Comparative effects of two one-daily regimes of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.* 1997; 58:154-162.



36. Soltero I, Fuenmayor I, Colmenares J. Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol vs. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemia tipo II. Arch. Venezol. Farmacol. Ter. 1993; 12:71-76.
37. Pons P, Illnait J, Mas R, Rodríguez M, Alemán CL, Fernández JC, et al. A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hipercolesterolemia. Curr. Ther. Res. 1997; 58:26-35.
38. Castaño G, Nodarse M, Más R, Illnait J, Fernández L, Fernández JC. Comparaciones de los efectos del policosanol y la lovastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. Rev. CENIC Cien. Biol. 1996; 27:57-63.
39. Ortensi G, Gladstein H, Valli H, Tesone P.A. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 1997; 58:390-401.
40. Benítez M, Romero C, Más R, Fernánmdez L, Fernández JC. A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 1997; 58:859-867.
41. Torres O, Agramonte A.J, Illnait J, Más R, Fernández L, Fernández JC. Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. Diabetes Care 1995; 18:393-397.
42. Crespo N, Álvarez R, Más R, Illnait J, Fernández L, Fernández JC. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 1997; 58:44-51.
43. Batista J, Stusser R, Sáez F, Pérez B. Effect of policosanol on hyperlipidemia and coronary heart disease in middle-aged patients. A 14-month pilot study. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 34:134-137.
44. Castaño G, Más R, Fernández JC, Pontigas V. Suazo M, Fernández JC. Open-label study of the efficacy, safety and tolerability of policosanol in patients with high global coronary risk. Curr. Ther. Res. 1998; 59:737-745.
45. Más R, Castaño G, Illnait J, Fernández L, Fernández JC, Alemán C, Pontigas V, Lescay M. Effect of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 65:439-447.
46. Arruzazabala ML, Más R, Molina V, Carbajal D, Mendoza S, Fernández L, Valdés S. Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients. Int. J. Tissue React. 1998; XX:119-124.
47. Zardoya R, Tula L, Castaño G, Más R. Illnait, Fernández JC, Díaz E, Fernández L. Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. Curr. Ther. Res. 1996; 57:568-577.
48. Castaño G, Tula L, Canetti M, Más R, Illnait, Fernández L, Fernández JC. Effects of policosanol on hypertensive patients with type II hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 1996; 57:691-699.
49. Castaño G, Más R, Fernández L, Fernández JC, Illnait J, López E, Álvarez E. Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. Gynecol. Endocrinol. 2000; 14:187-195.
50. Alcocer L, Fernández L. A, Campos A, Más R. A comparative study of policosanol vs. acipimox in patients with type II hypercholesterolemia. Int. J. Tissue React. 1999; 21(3):85-92.
51. Arruzazabala ML, Valdés S, Más R, Fernández L, Carbajal D. Effect of policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers. Pharmacol. Res. 1996; 34:181-185.
52. Carbajal D, Arruzazabala ML, Valdés S, Más R. Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. Prostag. Leuk. Ess. 1998; 58:61-64.
53. Arruzazabala ML, Más R, Molina V, Carbajal D, Mendoza S, Fernández L, Valdés S. Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients. Int. J. Tissue React. 1998; XX:119-124.
54. Carvajal D, Arruzazabala M de L, Molina V, Magraner J, Más R. Efecto del policosanol y su interacción con aspirina en modelos de isquemia cerebral. Arch. Venezol. Farmacol. Ter. 1993; 12:42-44.
55. Batista J, Stusser R, Penichet M, Uguet E. Doppler-ultrasound pilot study of the effects of long-term policosanol therapy on carotid-vertebral atherosclerosis. Curr. Ther. Res. 1995; 56:906-914.
56. Castaño G, Más R, Fernández JC, López L.E, Fernández L. A long-term open study of the efficacy and tolerability of policosanol in patients with high global coronary risk. Curr. Ther. Res. 1999; 60:379-391.
57. Fernández L, Más R, Illnait J, Fernández JC. Policosanol: results of a post-marketing surveillance control on 27,879 cases. Curr. Ther. Res. 1998; 59:717-722.
58. Más R, Rivas P, Izquierdo J.E, Hernández R, Fernández L, Fernández JC, Orta S.D, Ricardo Y. Pharmacoepidemiologic study of policosanol. Curr. Ther. Res. 1999; 60:458-467.
59. Prats H, Roman O, Pino E. Comparative effects of policosanol and two HMG-CoA reductase inhibitors on type II hypercholesterolemia. Rev. Med. Chil. 1999; 127(3):286-294.