

# Policosanol: Alcoholes alifáticos de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.) en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

Joan Martínez Guijarro  
Doctor en Ciencias Biológicas

164

## Resumen

El policosanol, una fracción de alcoholes alifáticos aislada y purificada a partir de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*, L.) ha demostrado ampliamente su efecto hipolipemiante, antiaterosclerótico, antiisquémico, antiagregante plaquetario, antitrombótico, antiateromatoso, antioxidante y ergogénico en numerosos ensayos clínicos. Representa una alternativa efectiva y real a fármacos de síntesis como las estatinas, los fibratos y otras drogas hipolipemiantes, tanto en el manejo de las hipercolelipemias como en la prevención de trastornos vasculares graves como el infarto de miocardio, la retinopatía diabética, los ic-tus encefálicos, las coronopatías crónicas, la arteritis obliterante y los eventos tromboembólicos. Su carencia de toxicidad y su amplia compatibilidad farmacológica, avallan su uso prolongado en dichas enfermedades crónicas.

Palabras clave: Policosanol, caña de azúcar, *Saccharum*

*officinarum*, colesterol, hiperlipemias congénitas, estatinas, arteriopatías, antiagregante, ergogenia.

## Introducción

Las enfermedades cardiocirculatorias engloban diversas patologías cuya gravedad varía en función de los órganos y tejidos afectados, y el grado de evolución de la misma. La aterosclerosis es un trastorno que subyace como causa principal del riesgo vascular. Los tres factores de mayor riesgo responsables del desarrollo del proceso aterosclerótico son la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaco, siendo el primer de ellos el más importante para la enfermedad y sus secuelas, como los trastornos coronarios, el infarto y las enfermedades oclusivas periféricas.

En la gran mayoría de los casos la variación del perfil lipídico, con especial referencia al colesterol y las lipoproteínas de baja densidad (LDL-

C), se encuentra en el origen de estas patologías. En la disfunción cardiovascular, la hipercolesterolemia es un factor que aumenta la frecuencia de la hiperagregabilidad plaquetaria, el riesgo de trombosis, la ateromatosis, la degeneración de la íntima arterial, la isquemia y la hipoxia como causas que conducen en casos avanzados a eventos graves e incluso la muerte. En diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado la relación directa entre el aumento del colesterol total así como de las LDL-C, y el aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares.

Si bien existen diferentes medicamentos que actúan de forma directa sobre los niveles lipídicos, la prevención mediante una dieta correcta y equilibrada es la base del tratamiento. No obstante, deben considerarse aspectos fundamentales como la existencia de determinados grupos de pacientes que, por sus condiciones genéticas, hipercolesterolemias familiares, por la presencia concomitante de

más de un factor de riesgo asociado a la hipercolesterolemia como el riesgo coronario, la hipertensión, la insuficiencia hepática o renal, la diabetes mellitus, las mujeres postmenopáusicas... hacen necesaria la ayuda de drogas hipolipemiantes coadyuvantes.

El primer paso obligatorio a seguir en el tratamiento debe pasar siempre por una nutrición correcta. La dieta diaria rica en alimentos vegetales es una fuente importantísima en determinados constituyentes, que si bien en las plantas poseen funciones estructurales o protectoras, para el ser humano y los animales funcionan como agentes terapéuticos. En las cubiertas externas protectoras de los tegumentos de las frutas, de las hojas y de los tallos de las verduras, se hayan presentes ceras vegetales que normalmente se ingieren en las dietas equilibradas que presentan un consumo integral de frutas, cereales y vegetales. Sin embargo, en la dieta de los países desarrollados, el consumo actual de alimentos procesados en los que los procesos de refinamiento eliminan dichos componentes, conlleva la aparición de desequilibrios nutricionales fisiológicos.

Entre los constituyentes de estas ceras vegetales se encuentran determinados alcoholes alifáticos primarios superiores, que han demostrado presentar una actividad terapéutica en el tratamiento de los desórdenes del metabolismo lipídico, además de ser beneficiosos en la prevención de diferentes trastornos vasculares.

La avanzada investigación en el campo de la Fitoterapia ha permitido aislar y purificar dichos alcoholes a partir de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.), altamente rica en este elemento, obteniendo una mezcla natural formada por alcoholes alifáticos primarios superiores en una proporción relativa y definida de cada uno de estos alcoholes, que se conoce con el nombre de policosanol (su presentación terapéutica es el ppg®) y que es un complemento ideal de la dieta de las personas que pertenecen a algunos de los grupos citados anteriormente.

## Farmacología del policosanol

El policosanol ha sido ampliamente estudiado tanto en ensayos *in vitro*, como *in vivo* en animales y en seres humanos (voluntarios sanos y pacientes). Fruto de dichas investigaciones, se concluye que el policosanol posee una actividad hipocolesterolemia, antiateromatosa, antiagregante, antitrombótica y antiisquémica, que previene y disminuye la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Además presenta una acción antioxidante de las LDL-C y mejora el rendimiento ergogénico de las personas.

El mecanismo de acción del policosanol sobre la biosíntesis del colesterol es semejante al de las estatinas, produciendo una modulación de la actividad del enzima responsable de la biosíntesis hepática de colesterol. Además de esta acción hipocolesterolemia, incrementa la actividad de los receptores LDL, facilitando la unión de las LDL-C al receptor, internalizándolas y eliminándolas de la circulación.

Un hecho que resulta de especial interés y que potencia la actividad hipolipemiente del policosanol es su efecto antioxidante al inhibir la peroxidación lipídica y disminuir la susceptibilidad de las LDL-C a ser oxidadas. La importancia radica en que las LDL-C oxidadas son rápidamente fagocitadas por los macrófagos del endotelio arterial, transformándose en células espumosas, uno de los estadios tempranos del desarrollo de la aterosclerosis. A ello se debe sumar que el policosanol ha demostrado su capacidad para inhibir la proliferación de las células musculares lisas de la íntima arterial, acción que retrasa la posible formación de la placa de ateroma.

Por otra parte, el policosanol es capaz de regular la acción de la *tromboxano sintetasa* plaquetaria, con el resultado de la disminución sérica de los metabolitos implicados en la agregación de las plaquetas, sin alterar los parámetros de coagulación. La hiperagrega-

ción plaquetaria es uno de los eventos responsables de los accidentes isquémicos y trombóticos, complicaciones frecuentes de la hipercolesterolemia y la enfermedad aterosclerótica. El policosanol produce una sinergia antiagregante en los tratamientos en los que se ha utilizado junto con aspirina.

Por último, el policosanol ha demostrado que a largo plazo produce una mejoría general de la circulación sanguínea y de la oxigenación tisular, que se traduce en una mejoría ergogénica de la persona.

## Efectos secundarios y toxicidad

La tolerancia del policosanol es excelente, como lo demuestra la ausencia de afecciones clínicas, hematológicas o bioquímicas sanguíneas en los pacientes que han participado en los ensayos clínicos realizados. Se han descrito efectos colaterales leves, como insomnio, cefalea, polifagia, prurito o poliuria, aunque su porcentaje en total es del 0,31%, siendo el mayor la pérdida de peso, con una frecuencia del 0,1%.

Una de las características más interesantes del policosanol resulta de su práctica ausencia de toxicidad, como así lo demuestran los estudios de toxicidad oral aguda, subcrónica y crónica, al contrario que algunos fármacos que se emplean en el tratamiento de las hiperlipemias. Asimismo, carece de teratogenicidad y carcinogenicidad a dosis 1.754 veces superior a la dosis máxima en humanos (20 mg/día).

## Interacción con fármacos

Las enfermedades cardiovasculares se presentan en la mayoría de casos junto con otros trastornos que obligan al paciente a una polimedición, lo cual complica los tratamientos debido a las interacciones que los diferentes principios activos pueden ejercer sobre la fisiología de la persona. En los estudios

clínicos del policosanol han participado siempre pacientes que además de presentar hipercolesterolemias, padecían de forma concomitante otras patologías como hipertensión, ictus encefálicos o cardíacos, úlceras de estómago, insuficiencias renal o hepática, *diabetes mellitus* Tipo 2, trastornos nerviosos, disfunciones articulares..., que además de tratarse con el policosanol continuaron con la medicación habitual: antagonistas del calcio, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina,  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos, nitrovasodilatadores, AINE's, ansiolíticos, antidepresivos, neurolepticos, hipoglucemiantes orales, digoxina, derivados dicumarínicos, hormonas tiroideas y antiulcerosos entre otros, sin presentar interacciones adversas clínicamente relevantes.

## Eficacia clínica del policosanol

### El policosanol como hipolipemiente

El policosanol es un nuevo agente hipolipemiente con eficacia, seguridad y tolerabilidad probada en pacientes con hipercolesterolemia de tipo II. También ha sido demostrada su eficacia en pacientes con hipercolesterolemia secundaria asociada a diabetes mellitus (Figura 1) o síndrome nefrótico.

En todos los estudios efectuados hasta la actualidad, el policosanol ha demostrado su eficacia, seguridad y tolerancia en el tratamiento de la hipercolesterolemia, incluso en los casos de elevados niveles de colesterol total y LDL-C (Tipo IIa), triglicéridos elevados (Tipo IIb) o dislipemia mixta. Los resultados demuestran una reducción del colesterol total y de las LDL-C, con valores que oscilan entre un 13,4 y un 29%; un aumento de las HDL-C, entre el 10 y el 30%, y un descenso moderado de los triglicéridos de hasta un 10% (Figura 2). Por lo general, el policosanol induce un descenso de los índices aterogénicos LDL-C/HDL-C y Colesterol total/HDL-C, entre un 12 y un 32% según la

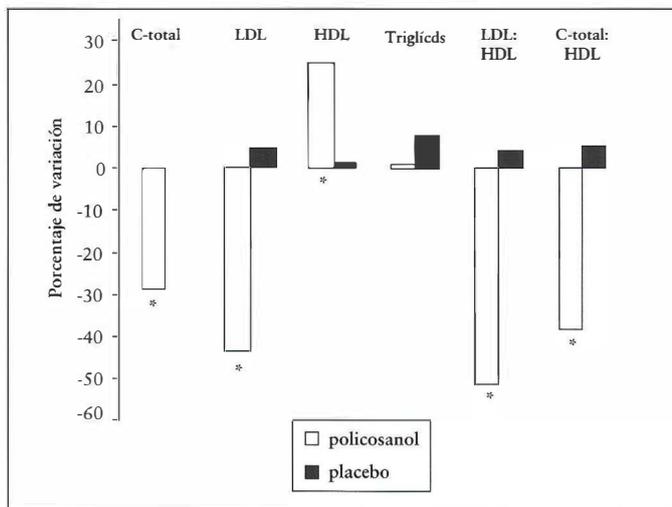


Figura 1. Efecto del policosanol (10 mg/día) versus placebo en pacientes con Diabetes mellitus no-insulino dependiente con hipercolesterolemia, a las 12 semanas de estudio. El asterisco indica diferencias significativas respecto al placebo

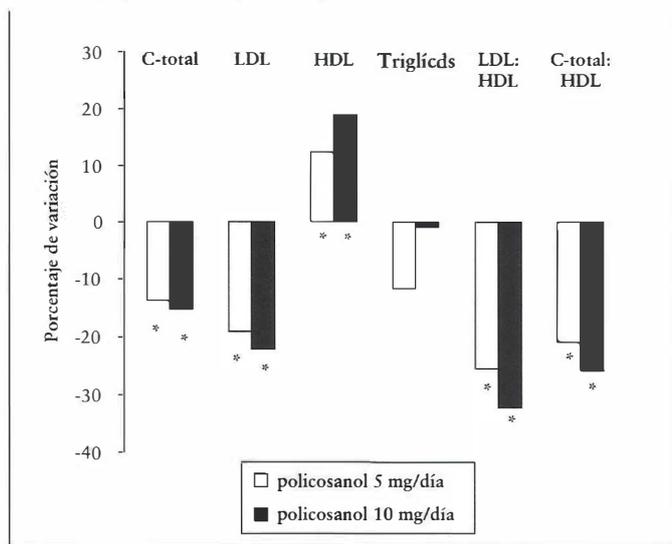


Figura 2. Efecto del policosanol (5 y 10 mg) a las 12 semanas de tratamiento, en pacientes hipercolesterolemicos con indicadores séricos bioquímicos anormales de la función hepática. Los asteriscos indican diferencias significativas respecto a los valores iniciales

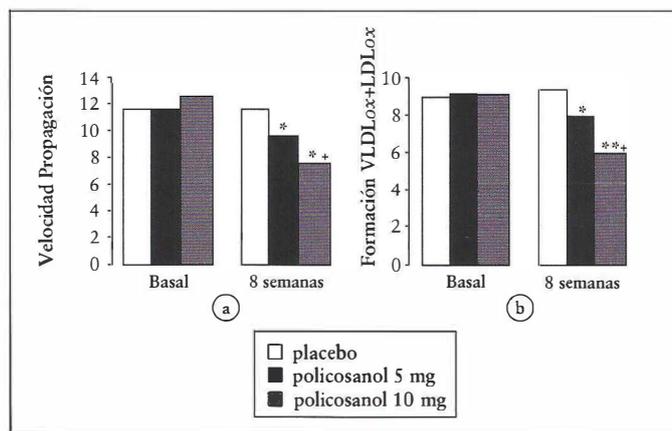


Figura 3. Efecto del policosanol (5 y 10 mg) sobre la velocidad de propagación de la peroxidación lipoproteica (a), y la formación de lipoproteínas preoxidadas (b) en voluntarios sanos, respecto a placebo

dos. Estos índices son marcadores de riesgo arteriosclerótico y se consideran variables importantes que caracterizan los efectos beneficiosos de un fármaco sobre el perfil lipídico en pacientes hipercolesterolemicos.

Los estudios realizados en poblaciones especiales, es decir, pacientes que además de hipercolesterolemia presentan otras patologías o estados fisiológicos como diabetes no-insulino-dependiente (NIDDM), riesgo circulatorio coronario, arterial o periférico, trastornos hepáticos, síndrome nefrótico, hipertensión y post-menopausia, han demostrado así mismo la eficacia del policosanol sobre las variables lipídicas, con una tolerancia excelente y sin alterar ninguno de los indicadores bioquímicos característicos de dichas patologías, como la hemoglobina glucosilada (Hb<sub>1c</sub>), la presión arterial, los niveles de transaminasas y fosfatasas alcalinas, urea...

En ensayos clínicos aleatorios controlados respecto placebo, estatinas (lovastatina, pravastatina y simvastatina), fibratos (bezafibrato y gemfibrozilo), acipimox y probucol, realizados a corto y largo plazo, se han incluido a más de 3.000 personas.

En los ensayos comparativos respecto a estatinas, el policosanol no sólo ha presentado la misma efectividad, sino que en algún caso ha inducido un aumento significativo de las HDL-C respecto al fármaco. En todos los ensayos, la tolerancia del policosanol fue mejor que la de las estatinas (Tabla 1).

Se puede señalar lo mismo en los estudios comparativos respecto a los fibratos. En este caso tanto el policosanol como el gemfibrozilo y el bezafibrato redujeron los índices de colesterol total, LDL-C, Apo B y los cocientes aterogénicos. Si bien los fibratos produjeron un descenso mucho más significativo de la concentración plasmática de triglicéidos, también es cierto que produjeron un incremento de los niveles séricos de las transaminasas, además de registrarse más efectos secundarios que con el

tratamiento con policosanol, que en general fue muy bien tolerado.

Un estudio realmente interesante es el que se realizó como terapia combinada con policosanol (5 mg/día) y gemfibrozilo (600 mg/día), que mostró ventajas significativas en el aumento de las HDL-C y el descenso de los triglicéidos cuando se comparó respecto a la monoterapia con policosanol o gemfibrozilo. Además, en el caso de la terapia combinada, no se detectaron efectos colaterales.

### El policosanol como antiagregante, antitrombótico y antiisquémico

La acción antiagregante del policosanol se ha observado en ensayos realizados en voluntarios sanos, en pacientes con HPC II, pacientes afectados de isquemia cerebral, con alteraciones ateroscleróticas carótido-vertebrales o con alteraciones coronarias. 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.

Dado que el policosanol no afecta al tiempo de sangrado ni a la actividad fibrinolítica, la acción antitrombótica se lleva a cabo por un efecto antiplaquetario y no por una acción lítica del trombo.

Teniendo en cuenta que la elevada agregabilidad plaquetaria, la isquemia, la trombosis y la peroxidación lipídica son complicaciones frecuentes de la hipercolesterolemia, estos resultados deben considerarse como especialmente relevantes en la prevención de los trastornos cardiovasculares (Tabla 2).

La protección vascular del policosanol también se observa en la inhibición de la proliferación de células musculares lisas hacia la íntima arterial, lo que explica su contribución

protectora sobre el desarrollo de la lesión aterosclerótica.

### El policosanol como antioxidante de las LDL-C

Existen numerosas evidencias científicas que implican los radicales libres, la peroxidación lipídica y la modificación oxidativa de las LDL-C (LDL-C<sub>ox</sub>) en el inicio del fenómeno aterosclerótico. Las LDL-C<sub>ox</sub> son altamente tóxicas para las células y son además responsables del daño de la capa endotelial y la destrucción de las células musculares lisas. La progresión de la lesión aterosclerótica se caracteriza por el desarrollo de placas fibrosas y la acumulación de productos lipoperoxidados tanto en sangre como en las paredes aórticas.

El policosanol ha demostrado en voluntarios sanos y en pacientes con HPC II y elevado riesgo aterosclerótico, que inhibe la peroxidación de las fracciones lipoproteicas VLDL y LDL, disminuye la susceptibilidad de las LDL-C a ser oxidadas, retrasa el inicio del proceso oxidativo, y disminuye la velocidad de propagación de la peroxidación (Figura 2).

### El policosanol como ergogénico

El policosanol ha demostrado en deportistas y en ancianos su acción ergogénica o potenciadora del rendimiento físico, al mejorar la circulación sanguínea, incrementar la circulación colateral coronaria, mejorar los requerimientos tisulares de oxígeno e inducir un aumento de la resistencia física.

### Estudios abiertos

Algunos estudios han sido realizados en condiciones muy similares a las prácticas clínicas rutinarias, es decir abiertos, y por lo tanto la población incluida en ellos han sido pacientes más cercanos a la realidad diaria. En estos estudios, el perfil de eficacia, seguridad y tolerancia conseguido coincide con el obtenido en los ensayos clínicos descritos

a doble ciego y aleatorios. Un estudio realizado en 383 pacientes con HPC II tratados con 5 ó 10 mg de policosanol/día durante 12 semanas, y otro realizado sobre 198 pacientes también con HPC II tratados durante 6 meses con policosanol (el 88,8% de los casos con la dosis de 5 mg policosanol/día), mostraron los mismos cambios significativos favorables sobre el perfil lipídico que los obtenidos en los estudios aleatorios y controlados.

### Conclusiones

La intervención dietética es la piedra angular para el tratamiento de los desórdenes lipídicos, y en muchos pacientes el cambio de hábitos alimenticios, estilo de vida, control de peso, actividad física regular y dejar de fumar, representa una mejoría sustancial en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, en determinados casos se hace esencial la ayuda mediante sustancias hipolipemiantes.

El policosanol ha demostrado su efectividad tanto a nivel preventivo, como en aquellos casos en los que ya se han presentado complicaciones graves (isquemia cerebral, infarto de miocardio, aterosclerosis...). El impacto favorable del policosanol sobre la frecuencia de eventos arteriales, así como en la mejoría de la capacidad funcional de los pacientes, vienen explicados por su efecto hipolipemiante, así como su capacidad antiateromatosa, antiagregante plaquetaria, antitrombótica, antioxidante y antiproliferativa.

La tolerancia y eficacia del policosanol ha sido comparada y demostrada respecto a fármacos de síntesis de primera línea, lo que convierte al policosanol en un principio de primera elección.

La seguridad de su utilización viene avalada por estudios farmacoepidemiológicos. La incidencia de efectos colaterales del policosanol sobre los pacientes que lo han tomado a largo plazo, de 2 a 4 años, es del 0,32%, de lo que

Tabla 1. Efecto del tratamiento (10 mg/día) con policosanol o pravastatina sobre el perfil lipídico de pacientes con hipercolesterolemia de tipo II

Tratamiento	n	Inicio	n	Semana 6
<b>Colesterol-total (mg/dl)</b>				
Policosanol	11	280,43±17,49	11	234,96±17,92*
Pravastatina	13	280,59±8,59	12	237,33±11,96*
<b>LDL (mg/dl)</b>				
Policosanol	11	193,45±19,36	11	146,22±24,13*
Pravastatina	13	194,65±8,20	12	156,44±12,25*
<b>HDL (mg/dl)</b>				
Policosanol	11	36,60±3,59	11	41,46±4,19*
Pravastatina	13	37,71±3,72	12	39,23±3,68*
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>				
Policosanol	11	235,82±39,89	11	210,18±14,74*
Pravastatina	13	241,64±8,98	12	207,92±35,64*
<b>Colesterol total:HDL</b>				
Policosanol	11	7,74 ± 0,96	11	5,71±0,61*
Pravastatina	13	7,50 ± 0,74	12	6,11±0,73*
<b>LDL:HDL</b>				
Policosanol	11	5,33 ± 0,75	11	3,56±0,66*
Pravastatina	13	5,21 ± 0,63	12	4,03±0,56*

\*p<0,05 comparado respecto al inicio

Tabla 2. Efecto del policosanol sobre las distancias de claudicación (m) y el cociente la presión sistólica tobillo/brazo en reposo

Tratamiento	Inicio	6 meses
<i>ICD (m)</i>		
Policosanol	132,5±13,5	205,7±33,6*
Placebo	134,0±13,1	129,6±17,7
<i>ACD (m)</i>		
Policosanol	229,5±22,0	365,4 ± 46,9*†
Placebo	228,1±21,3	224,9±26,8
<i>Cociente presión tobillo/brazo</i>		
Policosanol	0,60±0,04	0,63±0,07
Placebo	0,62±0,04	0,57±0,05

ICD: Distancia de claudicación inicial; ADC: Distancia de claudicación absoluta; \*p<0,01 comparado respecto al inicio; †p<0,05 comparado respecto placebo

se desprende que el policosanol es un principio de máximo rendimiento utilizado de forma continua y prolongada.

### Bibliografía

La bibliografía correspondiente al artículo está disponible para todos aquellos que lo soliciten. (Tel.: 934 588 246).