

Efectos del policosanol en la recuperación funcional de pacientes hipertensos con ictus isquémico no cardioembólico

Javier Sánchez-López, Julio C. Fernández-Travieso, José Illnait-Ferrer, Lilia Fernández-Dorta, Sarahí Mendoza-Castaño, Rosa Mas-Ferreiro, Meilis Mesa-Angarica, Pablo Reyes-Suárez

Introducción. Los resultados de los estudios clínicos muestran que el tratamiento con policosanol (20 mg/día) + aspirina produce beneficios frente a placebo + aspirina en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico reciente.

Objetivo. Analizar los efectos del tratamiento con policosanol en pacientes hipertensos incluidos en dos ensayos de recuperación de ictus isquémico no cardioembólico.

Pacientes y métodos. Pacientes hipertensos que sufrieron un ictus en los 30 días previos y que, con una puntuación de 2 a 4 en la escala de Rankin modificada (mRS), se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos y recibieron policosanol + aspirina o placebo + aspirina durante seis meses. La variable primaria de eficacia fue la reducción de la puntuación en la mRS.

Resultados. Se incluyó a un total de 142 pacientes hipertensos (edad media: 66 años) en el análisis. El policosanol + aspirina disminuyó significativamente la puntuación de la mRS desde el primer chequeo intermedio. El efecto del tratamiento con policosanol no desapareció, sino que incluso mejoró después de seis meses de tratamiento. El número de pacientes que alcanzaron valores de la mRS ≤ 1 fue mayor en el grupo de policosanol + aspirina (80,3%) que en el de placebo + aspirina (8,5%). Dos pacientes causaron baja del estudio y cuatro (dos de cada grupo) refirieron efectos adversos leves.

Conclusiones. El tratamiento durante seis meses con policosanol + aspirina a pacientes hipertensos que habían sufrido un ictus isquémico no cardioembólico demostró ser más efectivo que el tratamiento con placebo + aspirina en su recuperación funcional.

Palabras clave. Aspirina. Hipertensión. Ictus isquémico no cardioembólico. Policosanol. Recuperación.

Introducción

El ictus es el resultado de la interrupción repentina del flujo sanguíneo a una región del cerebro que afecta al suministro de energía al sistema nervioso central. La mayoría de los ictus (75-80% de los casos) son isquémicos en su naturaleza [1]. La hipoxia es la principal causa del daño del sistema nervioso central en el ictus. Aunque las neuronas y las células gliales se ven afectadas en la penumbra, las neuronas son más vulnerables porque dependen del metabolismo oxidativo de la glucosa como energía [2].

El ictus isquémico no cardioembólico sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y es la principal causa de discapacidad en todo el mundo. Aproximadamente la mitad de los supervivientes de ictus continúa con deterioro físico o cognitivo que afecta gravemente a sus funciones físicas y sociales. Además, el ictus implica un alto coste para los pacientes, las familias y los sistemas de salud [3-5]. El control de los factores de riesgo de ictus modificables, como la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo y la obesidad, son medidas clave para prevenir ictus recurrentes [6].

Hasta la fecha, la aspirina sigue siendo el estándar de tratamiento antiagregante plaquetario para la recuperación y prevención del ictus, y varios estudios y metaanálisis respaldan los méritos de los fármacos antiplaquetarios en la prevención del ictus al reducir la función plaquetaria, lo que disminuye las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis [7-10].

La reducción de los niveles de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) ha demostrado ser relevante no sólo para la prevención del ictus [11,12], sino también para mejorar los resultados funcionales después del ictus, un aspecto clave para reducir la discapacidad [13-15].

El policosanol, una mezcla de ocho alcoholes de cera de caña de azúcar de alto peso molecular, ha mostrado efectos protectores en la isquemia cerebral experimental [16-18], y los estudios clínicos han encontrado resultados coherentes [19-24]. Dos estudios doble ciego controlados con placebo demostraron que policosanol (20 mg/día) + aspirina (125 mg/día) administrados durante seis meses mejoraron la recuperación neurológica en comparación con placebo + aspirina en pacientes con ictus

Instituto de Neurología y Neurocirugía (J. Sánchez-López). Centro Nacional de Investigaciones Científicas (J.C. Fernández-Travieso, J. Illnait-Ferrer, L. Fernández-Dorta, S. Mendoza-Castaño, R. Mas-Ferreiro, P. Reyes-Suárez). Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (M. Mesa-Angarica). La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Dr. Julio César Fernández Travieso. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Avenida 25 y 158, Cubanacán, Playa. La Habana, Cuba.

E-mail:

julio.fernandez@cnic.cu

Aceptado tras revisión externa:

04.06.18.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-López J, Fernández-Travieso JC, Illnait-Ferrer J, Fernández-Dorta L, Mendoza-Castaño S, Mas-Ferreiro R, et al. Efectos del policosanol en la recuperación funcional de pacientes hipertensos con ictus isquémico no cardioembólico. Rev Neurol 2018; 67: 331-8.

English version available at www.neurologia.com

© 2018 Revista de Neurología

isquémico no cardioembólico reciente (≤ 30 días) [19,20]. Además, otro estudio de tres meses de duración demostró que el policosanol fue tan efectivo como la atorvastatina (20 mg/día) para mejorar el resultado funcional en pacientes con ictus tratados con aspirina [21]. Del mismo modo, los estudios abiertos a largo plazo (cinco años) encontraron que el policosanol agregado a la aspirina estaba asociado a una muy buena recuperación neurológica entre los pacientes con ictus isquémico no cardioembólico [22,23]. El tratamiento a largo plazo (12 meses) con policosanol + aspirina administrado después de un ictus isquémico no cardioembólico fue más efectivo que el de placebo + aspirina para mejorar los resultados funcionales cuando se usa en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico de gravedad moderada [24].

A la luz de estos hechos, este análisis se realizó para verificar si el tratamiento con policosanol añadido a la aspirina dentro de los 30 días posteriores a un ictus isquémico no cardioembólico es mejor que el placebo + aspirina en la recuperación a medio plazo (seis meses) de pacientes hipertensos.

Pacientes y métodos

El presente análisis incluye los datos de todos los pacientes hipertensos incluidos en dos estudios de recuperación de ictus isquémico no cardioembólico.

Diseño del estudio

Se seleccionó a pacientes hipertensos que sufrieron un ictus isquémico no cardioembólico (≤ 30 días previos) atendidos en las consultas externas del Instituto de Neurología y Neurocirugía (La Habana, Cuba) que dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por un comité de ética independiente e inscrito en el Registro Público Cubano de Estudios Clínicos.

A todos los pacientes se les confeccionó una historia clínica y se realizó un examen clínico completo. Los pacientes recibieron rehabilitación en su policlínica de residencia y se les recomendó seguir un estilo de vida saludable, con control de la presión arterial, eliminar el hábito de fumar, una dieta baja en grasas y calorías, actividad física sistemática y eliminar el consumo de alcohol.

Los pacientes hipertensos elegibles fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento con policosanol + aspirina o placebo + aspirina durante seis meses, y se les citó para consultas de seguimiento a

los 1,5, 3, 4,5 y 6 meses de tratamiento. Los pacientes fueron sometidos a un examen general y una evaluación neurológica en cada visita, y se realizaron análisis de laboratorio al inicio del estudio y a los tres y seis meses de terapia. Se controló la adhesión al tratamiento y la aparición de efectos adversos en cada consulta.

Muestra

Los pacientes hipertensos seleccionados eran hombres y mujeres mayores de 40 años que habían sufrido un ictus isquémico no cardioembólico (diagnosticado por un neurólogo) dentro de los 30 días anteriores a la inscripción.

El protocolo de estudio define el ictus como la aparición de signos clínicos de disfunción de la actividad del sistema nervioso central de origen vascular, prolongados durante al menos 24 horas. El ictus isquémico no cardioembólico se confirmó mediante evaluación clínica y tomografía axial computarizada realizada dentro de las siguientes 48 horas después de la aparición del ictus.

Los pacientes fueron incluidos si tenían una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS) de 2, 3 o 4 [25]. Los criterios de exclusión incluyeron sospecha o ictus hemorrágico, fibrilación auricular, otras fuentes de embolia cardíaca, hemorragia subaracnoidea, hipertensión (presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg), disfunción de las válvulas cardíacas, antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o cirugía de revascularización dentro de los seis meses anteriores al estudio, y el consumo previo de policosanol.

Tratamiento

Los pacientes consumieron policosanol + aspirina o placebo + aspirina una vez al día con el desayuno durante seis meses. Teniendo en cuenta que los ensayos controlados aleatorios apoyan el uso de dosis diarias de aspirina (75-150 mg) para la prevención de eventos vasculares en pacientes de alto riesgo, usamos 125 mg/día [7-10].

El buen cumplimiento del tratamiento, evaluado a través del recuento de tabletas remanentes y entrevistas al paciente, fue consumir al menos el 85% de las tabletas programadas por período. No se permitió el uso de otros medicamentos antiplaquetarios o hipolipidemiantes durante el estudio.

Ningún paciente incluido en el estudio recibió tratamiento recanalizador, ni con activador del plasminógeno tisular recombinante ni con tromboctomía mecánica.

Variables de eficacia

La respuesta clínica se definió de acuerdo con la mRS, que evalúa la discapacidad del paciente [25,26].

La variable primaria fue la puntuación mRS que evalúa la discapacidad con puntuaciones que van de 0 a 6 (0: no hay síntomas; 1: sin discapacidad relevante a pesar de los síntomas, capaz de realizar todas las actividades habituales; 2: ligera discapacidad, no puede llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero es capaz de llevar a cabo actividades de cuidado personal; 3: discapacidad moderada que requiere un poco de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda; 4: discapacidad grave moderada, no puede caminar sin ayuda y no puede llevar a cabo actividades de cuidado personal; 5: grave discapacidad; postrado en la cama, con incontinencia, y requiere un cuidado constante y atención; 6: fallecimiento) [26].

Una mayor eficacia se define como una diferencia significativa en el número de pacientes con recuperación favorable ($mRS \leq 1$) entre los grupos. Además, la reducción de la media de mRS con policosanol + aspirina debe ser significativamente mayor que con placebo + aspirina.

La mRS siempre la aplicó y evaluó el investigador principal. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían una mRS antes del ictus isquémico no cardioembólico de 0.

La disminución del colesterol-LDL y del colesterol total y el aumento del colesterol-HDL (transportado por lipoproteínas de alta densidad) se consideraron variables secundarias de eficacia.

Análisis de laboratorio

Después de un ayuno de 12 horas se tomaron muestras de sangre venosa. Se separó el plasma de los glóbulos rojos por centrifugación a 4 °C a 2.000 rpm durante 10 minutos y se tomaron inmediatamente alícuotas. Los análisis de laboratorio se realizaron dentro de las ocho horas posteriores a la extracción de sangre.

Perfil lipídico e indicadores de seguridad sanguíneos

Los niveles séricos de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos, así como los indicadores de bioquímica sanguínea (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, glucosa y creatinina) se determinaron utilizando juegos de reactivos (Roche, Suiza) en un autoanalizador Hitachi 719 del laboratorio clínico del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas.

Evaluación de seguridad y tolerabilidad

Los indicadores de seguridad y tolerabilidad incluyeron los datos de laboratorio, el examen físico y los informes de efectos adversos. El protocolo de estudio definió como efecto adverso cualquier evento indeseable, ausente en el alta hospitalaria o que empeoró a partir de entonces, independientemente de si podía relacionarse o no con la terapia. Los efectos adversos se clasificaron como leves, moderados o graves según su intensidad. Un efecto adverso leve no requiere tratamiento ni interrumpir la terapia de estudio, un efecto adverso moderado requiere tratamiento o interrumpir la terapia de estudio, mientras que un efecto adverso grave conduce a la hospitalización del paciente o a su muerte.

Análisis estadístico

El estudio fue diseñado para tener una potencia estadística del 80% con el fin de detectar una reducción del 30% en la frecuencia de casos con resultado favorable en el grupo policosanol + aspirina en comparación con el grupo placebo + aspirina, con un nivel de significación de $p < 0,05$. Los datos se analizaron por intención de tratar. Las variables continuas se compararon con el test de Wilcoxon (comparaciones intragrupo) y con el test *U* de Mann-Whitney (comparaciones entre grupos), y se aplicó el ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples [27]. Los datos categóricos se compararon con la prueba de probabilidad exacta de Fisher. Todos los tests utilizados fueron de dos colas.

Resultados

Características de la población

Un total de 142 pacientes hipertensos (edad media: 66 años; 73 hombres y 69 mujeres) fueron incluidos en el estudio y 140 completaron el estudio. Dos pacientes abandonaron prematuramente el ensayo, uno del grupo placebo + aspirina por viajar al extranjero y uno del grupo placebo + aspirina por no tener deseos de continuar.

Las características basales fueron homogéneas en los dos grupos (Tabla I). Los factores de riesgo más frecuentes ($\geq 20\%$) al inicio del estudio, además de la hipertensión, fueron sobrepeso más obesidad (61,3%), tabaquismo (45,9%), hipercolesterolemia (21,8%) y diabetes mellitus (13,4%).

El tratamiento concomitante también resultó similar en ambos grupos y los fármacos más frecuen-

Tabla I. Características basales de la población de estudio.

	Policosanol + aspirina (n = 71)		Placebo + aspirina (n = 71)		Total (n = 142)		
	n	%	n	%	n	%	
Edad (años) ^a	66 ± 11		65 ± 11		66 ± 11		
Índice de masa corporal (kg/m ²) ^a	26,1 ± 2,2		26,5 ± 2,8		26,3 ± 2,5		
Puntuación mRS ^a	2,9 ± 0,5		2,7 ± 0,5		2,8 ± 0,5		
Sexo	Femenino	34	47,9	35	49,3	69	48,6
	Masculino	37	52,1	36	58,7	73	51,4
Historia personal	Hipertensión arterial	71	100	71	100	142	100
	Sobrepeso + obesidad	45	63,4	42	59,1	87	61,3
	Tabaquismo	33	46,5	31	43,7	64	45,9
	Hipercolesterolemia	14	19,7	17	23,9	31	21,8
	Diabetes mellitus	9	12,7	10	14,9	19	13,4
	Enfermedad coronaria	6	8,5	8	11,3	14	9,9
Historia familiar	Enfermedad coronaria	51	71,8	53	74,6	104	73,2
	Ictus	20	28,2	22	31,0	42	29,6
Medicación concomitante	Al menos un tratamiento concomitante	71	100	71	100	142	100
	IECA	60	84,6	58	81,7	118	83,9
	Diuréticos	11	15,5	13	18,4	24	17,0
	Hipoglucemiantes orales	9	12,7	9	12,7	18	12,7

Todas las comparaciones fueron no significativas. IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; mRS: escala de Rankin modificada. ^a Media ± desviación estándar.

tes fueron los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (83,9%).

Efectos en la recuperación neurológica

La tabla II muestra la distribución de los pacientes de acuerdo con los diferentes valores de la mRS al inicio del estudio y después de tres y seis meses de tratamiento. Los valores basales fueron similares en ambos grupos. En todas las comparaciones, el número de pacientes que lograron una mRS ≤ 1 fue mayor con policosanol + aspirina con respecto al grupo placebo + aspirina. Al final del estudio, el nú-

mero de pacientes que alcanzaron las metas de mRS fue significativamente mayor en el grupo de policosanol + aspirina (n = 57; 80,3%) que en el de placebo + aspirina (n = 6; 8,5%) (p < 0,001).

La tabla III muestra los efectos sobre la escala funcional. El tratamiento con policosanol + aspirina disminuyó significativamente la puntuación de la mRS frente a placebo + aspirina (p < 0,0001) a partir del primer chequeo intermedio. El efecto del tratamiento no desaparece, sino que mejora después de seis meses de terapia (p < 0,0001 frente a placebo + aspirina), con una diferencia neta del 56%.

Efectos sobre el perfil lipídico

Los valores fueron similares en el momento de la inclusión. No hubo cambios significativos en el grupo de placebo + aspirina. El policosanol + aspirina disminuyó de manera persistente y significativa el colesterol-LDL, con una reducción final del 31,2% (p < 0,01 frente a basal, frente a placebo + aspirina), y lo mismo sucedió con el colesterol total, con una reducción final del 12% (p < 0,05 frente a basal, frente a placebo + aspirina). A su vez, el tratamiento incrementó el colesterol-HDL en un 5,7% (p < 0,05) frente a basal, frente a placebo + aspirina) (Tabla IV). El tratamiento con policosanol + aspirina no modificó los triglicéridos.

Efectos sobre la presión arterial

Las presiones arteriales sistólica y diastólica disminuyeron significativamente en el grupo de policosanol + aspirina en comparación con el de placebo + aspirina a lo largo del estudio (Tabla V).

Seguridad y tolerabilidad

Los tratamientos resultaron seguros y bien tolerados, de acuerdo con los efectos sobre los indicadores físicos y sanguíneos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, glucosa y creatinina) de seguridad evaluados (datos no mostrados).

Los valores de presión sistólica y diastólica disminuyeron significativamente en el grupo tratado con policosanol + aspirina en comparación con placebo + aspirina durante todo el estudio, pero los valores individuales se mantuvieron dentro de límites normales. El tratamiento no modificó otros indicadores de seguridad física o sanguínea.

Dos pacientes (uno del grupo de placebo + aspirina, uno del de policosanol + aspirina) causaron baja del estudio, ninguno debido a efectos adversos. Además, dos pacientes del grupo de policosanol +

aspirina refirieron insomnio, mientras que otros dos del grupo de placebo + aspirina sufrieron episodios de acidez y gastritis, respectivamente.

Discusión

El objetivo del estudio fue investigar si la administración a medio plazo del policosanol (20 mg/día) añadido a la terapia convencional con aspirina proporciona beneficios sostenidos y relevantes sobre la terapia de placebo + aspirina en la recuperación funcional de pacientes hipertensos que sufrieron un ictus isquémico no cardioembólico reciente de gravedad moderada.

En este estudio, los pacientes fueron incluidos dentro de los 30 días posteriores al inicio de un ictus isquémico no cardioembólico, por lo que los efectos de policosanol + aspirina no pueden interpretarse como efectos sobre el ictus agudo, pero sí sobre la recuperación. Siguiendo las recomendaciones para el tratamiento del ictus isquémico no cardioembólico, todos los pacientes fueron atendidos inicialmente y seguidos posteriormente en una unidad de ictus [7-9]. La población de estudio estuvo restringida a un puntuación de la mRS de 2 a 4 para disminuir la influencia de la variable 'gravedad del ictus' en los resultados. En este estudio, los pacientes no habían recibido el policosanol antes de su inclusión, por lo que eran técnicamente 'vírgenes' al tratamiento del estudio.

La fortaleza del estudio incluye que fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con todos los pacientes recibiendo aspirina, la terapia de primera línea recomendada después de un ictus isquémico no cardioembólico. Dado que ambos grupos fueron homogéneos en el inicio del estudio, los efectos que aquí se obtuvieron pueden considerarse atribuibles al tratamiento con policosanol + aspirina. En particular, los valores medios de la mRS fueron comparables en los dos grupos. Además, el hecho de que la adhesión al tratamiento fue muy buena ($\geq 85\%$) y comparable en ambos grupos apoya la validez de estos resultados.

Las características basales de los pacientes del estudio coinciden con los datos epidemiológicos del ictus. La edad media de los pacientes y la alta frecuencia de morbilidades concomitantes fueron consistentes con los factores de riesgo comunes del ictus.

Además de la aspirina, tomada por todos los pacientes, los medicamentos concomitantes más frecuentes fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, consumo coherente con la pre-

Tabla II. Efectos sobre la recuperación neurológica evaluada a través de la escala de Rankin modificada (media \pm desviación estándar).

	Basal	1,5 meses	3 meses	4,5 meses	6 meses
Placebo + aspirina	2,7 \pm 0,5	2,6 \pm 0,5	2,6 \pm 0,5	2,6 \pm 0,7	2,5 \pm 0,6 ^a
Policosanol + aspirina	2,9 \pm 0,5	2,3 \pm 0,6 ^{b,c}	1,8 \pm 0,6 ^{b,d}	1,4 \pm 0,5 ^{b,e}	1,1 \pm 0,6 ^{b,e}

Comparación frente a basal (test de Wilcoxon, ajuste de Bonferroni): ^a $p < 0,00125$; ^b $p < 0,0001$. Comparación frente a placebo + aspirina (test *U* de Mann-Whitney): ^c $p < 0,01$; ^d $p < 0,001$; ^e $p < 0,0001$.

Tabla III. Distribución de casos acorde a la puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS).

	Basal		3 meses		6 meses	
	Policosanol + aspirina	Placebo + aspirina	Policosanol + aspirina	Placebo + aspirina	Policosanol + aspirina	Placebo + aspirina
mRS 0	0	0	0	0	3	0
mRS 1	0	0	20 ^a	0	54 ^b	5
mRS 0-1	0	0	20 ^a	0	57 ^b	6
mRS 2-3	67	69	51 ^a	70	14 ^b	59
mRS 4	4	2	0	1	0	1

Comparación frente a placebo + aspirina (test de la probabilidad exacta de Fisher): ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,001$.

Tabla IV. Efectos sobre el perfil lipídico (media \pm desviación estándar).

		Basal	3 meses	6 meses
Colesterol-LDL (mmol/L)	Placebo + aspirina	3,43 \pm 0,97	3,57 \pm 0,89	3,55 \pm 1,04
	Policosanol + aspirina	3,45 \pm 1,00	3,05 \pm 1,10 ^{a,c}	2,63 \pm 0,65 ^{b,d}
Colesterol total (mmol/L)	Placebo + aspirina	5,76 \pm 1,23	5,82 \pm 1,33	5,80 \pm 1,25
	Policosanol + aspirina	5,78 \pm 1,26	5,30 \pm 1,17 ^{a,c}	5,16 \pm 1,02 ^{a,c}
Colesterol-HDL (mmol/L)	Placebo + aspirina	1,33 \pm 0,42	1,29 \pm 0,31	1,32 \pm 0,35
	Policosanol + aspirina	1,32 \pm 0,40	1,35 \pm 0,39	1,40 \pm 0,37 ^{a,c}
Triglicéridos (mmol/L)	Placebo + aspirina	1,79 \pm 0,95	1,82 \pm 0,92	1,79 \pm 0,89
	Policosanol + aspirina	1,77 \pm 0,89	1,80 \pm 0,89	1,69 \pm 0,57

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad. Comparación frente a basal (test de Wilcoxon): ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$. Comparación frente a placebo + aspirina (test *U* de Mann-Whitney): ^c $p < 0,05$; ^d $p < 0,01$.

valencia de la hipertensión y similar en los dos grupos, por lo que descartamos la influencia potencial de la terapia concomitante con estos resultados.

Tabla V. Efectos sobre la presión arterial (media \pm desviación estándar).

		Basal	1,5 meses	3 meses	4,5 meses	6 meses
Presión arterial diastólica (mmHg)	Placebo + aspirina	84,01 \pm 4,33	82,83 \pm 3,57	82,94 \pm 3,34	82,13 \pm 3,86 ^a	82,17 \pm 3,53 ^a
	Policosanol + aspirina	83,88 \pm 4,54	80,71 \pm 3,71	79,07 \pm 4,12 ^{a,e}	78,15 \pm 4,23 ^{b,e}	77,25 \pm 4,18 ^{b,e}
Presión arterial sistólica (mmHg)	Placebo + aspirina	134,38 \pm 7,11	132,23 \pm 5,94	132,59 \pm 6,25	131,50 \pm 5,88 ^a	129,23 \pm 5,13 ^a
	Policosanol + aspirina	132,94 \pm 7,28	126,87 \pm 5,35 ^{b,e}	124,57 \pm 5,91 ^{c,f}	122,56 \pm 4,82 ^{d,g}	122,00 \pm 4,03 ^{d,g}

Comparación frente a basal (test de Wilcoxon, ajuste de Bonferroni): ^a $p < 0,0125$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,0001$; ^d $p < 0,00001$. Comparación frente a placebo + aspirina (test *U* de Mann-Whitney): ^e $p < 0,01$; ^f $p < 0,001$; ^g $p < 0,0001$.

Se evaluaron los efectos sobre el ictus a través del estado funcional y el grado de dependencia funcional de los pacientes mediante la mRS, escala ampliamente utilizada para evaluar el deterioro funcional y la discapacidad tras un ictus. En particular, la mRS es la herramienta clínica más utilizada para evaluar la recuperación del ictus [25,26,28-31].

Los presentes resultados confirman que la adición de policosanol a la terapia convencional con aspirina, después del alta hospitalaria, debe ayudar a la recuperación neurológica del ictus isquémico no cardioembólico, demostrado con el número de pacientes que alcanzaron las metas de reducción (mRS \leq 1: 80,3%) y la reducción media de estos valores (56%) al finalizar el estudio con respecto al placebo + aspirina. Estos resultados son consistentes con la eficacia del policosanol + aspirina demostrada en estudios previos aleatorizados, doble ciego, controlados, en los que el grupo control recibió placebo + aspirina. La disminución neta de los valores medios de la mRS aquí observados está acorde con las reducciones alcanzadas en los estudios anteriores controlados con placebo [19,20].

Teniendo en cuenta la mejoría neurológica en el estudio NINDS rt-PA, a las 12 semanas después del ictus (reducción del 11-13% de la mRS), a pesar de que los pacientes fueron tratados tan pronto como en las primeras horas del ictus [30], debemos considerar que los resultados obtenidos con policosanol + aspirina fueron clínicamente significativos.

Además, el policosanol + aspirina redujo significativamente los valores de colesterol-LDL (31,2%) y colesterol total (12%), y aumentó los de colesterol-HDL (5,7%). Aunque algunos ensayos han fracasado en encontrar efectos de otras tabletas de policosanol sobre los lípidos, los aquí observados son coherentes con datos anteriores en pacientes que sufrieron un ictus [19-24] y con el perfil general de reducción de lípidos descrito para policosanol [32-38].

El mecanismo por el que el policosanol puede ayudar a mejorar la recuperación del ictus va más allá del objetivo de este estudio. Sin embargo, los efectos antiplaquetarios del policosanol [39-42] deben ser responsables, al menos en parte, de los beneficios en la recuperación con relación a la terapia estándar con aspirina. En tal sentido, un estudio clínico anterior de seis meses en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico no cardioembólico demostró que la eficacia antiplaquetaria del tratamiento con policosanol + aspirina era mejor que la de placebo + aspirina [19]. Un estudio reciente *in vitro* demostró que el policosanol inhibe la actividad de la ciclooxigenasa, por lo que resulta lógico que pueda inhibir la agregación plaquetaria [43].

Otros fármacos que disminuyen los lípidos, disminuyen el riesgo de ictus en diferentes poblaciones [11,21]. Una mayor reducción del riesgo se asocia con mayores descensos de colesterol-LDL [11]. En un gran metaanálisis que incluía 113.000 pacientes, el tratamiento con estatinas en el inicio del ictus se asoció con una mejor recuperación [15].

Además, los efectos del policosanol sobre los lípidos (disminución de colesterol-LDL y colesterol total y aumento de colesterol-HDL) pueden contribuir a los beneficios de la terapia en la reducción de ictus, ya que la reducción del colesterol-LDL y el aumento del colesterol-HDL se relacionan con la recuperación del ictus y con su prevención [11,44].

Por otra parte, el tratamiento previo con estatinas en pacientes que han sufrido un ictus isquémico podría tener efectos neuroprotectores, asociados a un menor déficit neurológico inicial y tasas menores de muerte temprana y de dependencia, lo que aumenta las posibilidades de una buena recuperación [45].

Más aún, el policosanol (20 mg/día) y la atorvastatina (20 mg/día), administrados durante 12 semanas después de un ictus, fueron igualmente eficaces

sobre la recuperación funcional en pacientes con ictus isquémico tratados con aspirina [21].

La acción del policosanol en la reducción del colesterol implica la inhibición de la síntesis mediante la regulación de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, a través de la activación de la adenilato cinasa (AMP cinasa) [46,47], principal enzima reguladora de la actividad de la HMG-CoA reductasa. El tratamiento con policosanol en células hepáticas provocó un aumento de la fosforilación de la AMP cinasa y proporcionó una pista de que se puede regular la actividad de la enzima y disminuir la síntesis de colesterol sin inhibir directamente la HMG-CoA reductasa, a través de la enzima AMP cinasa [47]. Otros estudios han demostrado que se necesita la transformación metabólica de los alcoholes de cadena larga a los ácidos grasos para la supresión de la síntesis de colesterol, supuestamente por un incremento de los niveles de AMP [48].

El mecanismo por el cual el policosanol incrementa los niveles de colesterol-HDL no se ha dilucidado. Recientes estudios han demostrado que el policosanol mejora la funcionalidad de HDL, disminuyendo la glucación, la apoptosis y la transferencia de ésteres de colesterol *in vitro* [48,49].

En línea con resultados anteriores, el tratamiento con policosanol + aspirina fue seguro y bien tolerado. La disminución de la presión arterial sistólica y diastólica observada en el grupo de policosanol + aspirina es consistente con algunos datos previos [19,24,33] que indican un efecto adicional de disminución de la presión del policosanol. Dichos efectos aditivos sobre la presión arterial deben relacionarse con los efectos pleiotrópicos del policosanol, principalmente los que apoyan los efectos beneficiosos sobre la función endotelial.

En conclusión, el tratamiento durante seis meses con policosanol + aspirina a pacientes hipertensos que habían sufrido un ictus isquémico no cardioembólico demostró ser más efectivo que el tratamiento con placebo + aspirina en la recuperación funcional de estos pacientes. Se requieren más estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados que incluyan un tamaño de muestra mayor para confirmar estos resultados.

Bibliografía

- Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-501.
- Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *Febs J* 2009; 276: 13-26.
- Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009; 38: 4-5.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update. *Circulation* 2012; 125: e2-220.
- Couillard P, Poppe AY, Coutts SB. Predicting recurrent stroke after minor stroke and transient ischemic attack. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 1273-81.
- Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* 2015; 3: 418-29.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2000; 324: 71-86.
- Levi M. Thromboprophylaxis for cerebrovascular disorders: acetylsalicylic acid remains the cornerstone. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 423-5.
- Likosky DJ, Lee K, Brown DM, Amin A, Dressler DD, Krakow D, et al. Evidence-based medicine: Review of guidelines and trials in the prevention of secondary stroke. *J Hosp Med* 2008; 3: S6-19.
- Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 25-32.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453-63.
- Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *QJM* 2013; 106: 299-306.
- Hjalmarsson C, Bokemark L, Manhem K, Mehlig K, Andersson B. The effect of statins on acute and long-term outcome after ischemic stroke in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 313-22.
- Song B, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang C, Wang A, et al. Association between statin use and short-term outcome based on severity of ischemic stroke: a cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e84389.
- Ní Chroínín D, Asplund K, Asberg S, Callaly E, Cuadrado E, Díez-Tejedor E, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke* 2013; 44: 448-56.
- Arruzazabala ML, Molina V, Carbajal D, Valdés S, Mas R. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils: role of prostacyclin and thromboxane A2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 49: 695-7.
- Molina V, Arruzazabala ML, Carbajal D, Valdés S, Noa M, Mas R, et al. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 1269-76.
- Molina V, Ravelo Y, Noa M, Mas R, Pérez Y, Oyarzábal A, et al. Therapeutic effects of policosanol and atorvastatin against global brain ischaemia-reperfusion injury in gerbils. *Indian J Pharm Sci* 2013; 75: 635-41.
- Sánchez J, Fernández L, Illnait J, Arruzazabala ML, Molina V, Mas R, et al. Effects of policosanol on the recovery of ischemic stroke: a randomized controlled study. *IOSR Journal of Pharmacy* 2012; 2: 14-24.
- Sanchez J, Illnait J, Mas R, Pérez Y, Mendoza S, Cabrera C, et al. Effects of policosanol plus aspirin therapy on the neurological recovery and plasma oxidative markers of patients with ischemic stroke. *IOSR Journal of Pharmacy* 2013; 4: 31-40.
- Sánchez J, Illnait J, Mas R, Mendoza S, Vega H, Fernández L, et al. Policosanol versus atorvastatin on the functional recovery of patients with ischemic stroke. *Int J Phar Sci Rev Res* 2016; 37: 7-14.
- Ortega L, Sánchez J, Mas R, Fernández L, Mendoza S, Gámez R, et al. Effects of policosanol on patients with ischemic stroke. A pilot open study. *J Med Food* 2006; 9: 378-85.
- Sánchez J, Mas R, Mendoza S, Fernández J, Ruiz D. Effects of policosanol on patients with ischemic stroke with previous transient ischemic attack: a long-term follow-up. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2010; 41: 23-9.
- Sánchez J, Illnait J, Más R, Mendoza S, Fernández L, Mesa M, et al. Efecto a largo plazo del policosanol en la recuperación funcional de pacientes con ictus isquémico no cardioembólico: estudio de un año. *Rev Neurol* 2017; 64: 153-61.

25. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200-15.
26. Likosky DJ, Lee K, Brown DM, Amin A, Dressler DD, Krakow D, et al. Evidence-based medicine: Review of guidelines and trials in the prevention of secondary stroke. *J Hosp Med* 2008; 3 (Suppl 4): S6-19.
27. O'Brien PC, Shampo MA. Statistical considerations for performing multiple tests in a single experiment. Comparing two therapies with respect to several endpoints. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1140-3.
28. Ghandehari K. Challenging comparison of stroke scales. *J Res Med Sci* 2013; 18: 906-10.
29. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
30. Lee YC, Chen SS, Koh CL, Hsueh IP, Yao KP, Hsieh CL. Development of two Barthel Index-based supplementary scales for patients with stroke. *PLoS One* 2014; 9: e110494.
31. Mar J, Masjuán J, Oliva-Moreno J, González-Rojas N, Becerra V, Casado MA, et al; CONOCES Investigators Group. Outcomes measured by mortality rates, quality of life and degree of autonomy in the first year in stroke units in Spain. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 36.
32. Francini Pesenti F, Beltramolli D, Dall'acqua, Brocadello F. Effect of sugar cane policosanol on lipid profile in primary hypercholesterolemia. *Phytother Res* 2008; 22: 318-22.
33. Mas R, Castaño G, Illnait J, Fernández L, Fernández JC, Alemán C, et al. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 439-47.
34. Prat H, Roman O, Pino E. Comparative effects of policosanol and two HMG-CoA reductase inhibitors on type II hypercholesterolemia. *Rev Med Chil* 1999; 127: 286-94.
35. Nikitin IP, Slepchenko NV, Gratsianskii NA, Nechaev AS, Syrkin AL, Poltavskaja MG, et al. Results of the multicenter controlled study of the hypolipidemic policosanol in Russia. *Ter Arkh* 2000; 72: 7-10.
36. Wang Y, Kuanman KE, Wang HL, Jiao Y, Zhao X, Sun N, et al. Efficacy and safety of policosanol and pravastatin in treatment of hyperlipidemia in Chinese patients. *J New Drugs Clin Res* 2008; 2: 124-9.
37. Liu S, Tan MY, Zhao SP, Rong H. Effects of policosanol on serum lipids and heme oxygenase-1 in patients with hyperlipidemia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012; 40: 840-3.
38. Tang M, Wu SZ, Gong X. Effects of policosanol combined with simvastatin on serum lipids and sex hormones in male patients with hyperlipidemia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2013; 4: 488-92.
39. Arruzazabala ML, Carbajal D, Mas R, García M, Fraga V. Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. *Thromb Res* 1992; 69: 321-7.
40. Scazzioti A, Pons S, Altman R. Efecto del policosanol sobre la función de las plaquetas en voluntarios sanos. *Rev Iberoam Trombo Hemost* 1996; 9: 58-62.
41. Carbajal D, Arruzazabala ML, Valdés S, Mas R. Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. *Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids* 1998; 58: 61-4.
42. Castaño G, Más R, Arruzazabala ML, Noa M, Illnait J, Fernández JC, et al. Effects of policosanol, pravastatin on lipid profile, platelet aggregation, endothelium in older hypercholesterolemic patients. *Int J Clin Pharm Res* 1999; 19: 105-16.
43. Pérez Y, Mas R, Oyarzábal A, Jiménez S, Molina V. Effects of policosanol (sugar cane wax alcohols) and D-003 (sugarcane wax acids) on cyclooxygenase (COX) enzyme activity in vitro. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013; 19: 18-23.
44. Park JH, Lee J, Ovbiagele B. Nontraditional serum lipid variables and recurrent stroke risk. *Stroke* 2014; 45: 3269-74.
45. Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Balcells M, Massons J. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurol* 2010; 10: 47-54.
46. Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase. *J Pharmacol Ther* 2006; 318: 1020-5.
47. Banerjee S, Ghoshal S, Porter TD. Activation of AMP-kinase by policosanol requires peroxisomal metabolism. *Lipids* 2011; 46: 311-21.
48. Cho KH, Lim S, Yoo J, Lee E. Enhancement of HDL functions by encapsulation of policosanol exerts anti-senescence and tissue regeneration effects via improvement of anti-glycation, anti-apoptosis, and cholesteryl ester transfer inhibition. *Rejuvenation Res* 2016; 19: 59-70.
49. Lee EY, Yoo JA, Lim SM, Cho KH. Anti-aging and tissue regeneration ability of policosanol along with lipid-lowering effect in hyperlipidemic zebrafish via enhancement of high-density lipoprotein functionality. *Rejuvenation Res* 2016; 19: 149-58.

Effects of policosanol in the functional recovery of non-cardioembolic ischemic stroke hypertensive patients

Introduction. Clinical studies results show that policosanol (20 mg/day) + aspirin therapy had benefits versus placebo + aspirin to patients with recent non-cardioembolic ischemic stroke.

Aim. To analyze the policosanol treatment effects in the hypertensive patients included in two non-cardioembolic ischemic stroke recovery trials.

Patients and methods. Hypertensive patients with a modified Rankin Scale (mRS) score 2 to 4 were randomized, within 30 days of onset, to policosanol + aspirin or placebo + aspirin, for six months. The primary outcome was mRS score reduction.

Results. One hundred forty two hypertensive patients (mean age: 66 years) were included in the analysis. Policosanol + aspirin decreased significantly the mRS score mean from the first interim check-up. The policosanol treatment effect did not wear off, on the contrary, even improved after six months therapy. More over, policosanol + aspirin (80.3%) treatment achieved significant results (mRS \leq 1), whereas the placebo + aspirin did not (8.5%). Two patients discontinued and four (two from each group) referred mild adverse events.

Conclusions. The treatment for six months with policosanol + aspirin in hypertensive patients who had suffered a non-cardioembolic ischemic stroke proved to be more effective than the placebo + aspirin treatment in the functional recovery of these patients.

Key words. Aspirin. Hypertension. Non-cardioembolic ischemic stroke. Policosanol. Recovery.