

RESEÑA ANALÍTICA

Farmacología de los agentes antiagregantes plaquetarios

Vivian Molina, Lourdes Arruzazabala, Daisy Carbajal y Rosa Más.

Dpto. de Farmacología, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25, Apartado Postal 6414, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 3 de marzo de 2004. Aceptado: 17 de junio de 2004.

Palabras clave: fármacos antiagregantes plaquetarios, mecanismo de acción, policosanol, D-003, efectos adversos.
Key words: antiplatelet agents, action mechanism, policosanol, D-003, adverse effects.

RESUMEN. Las plaquetas han sido implicadas en la patogénesis de los desórdenes trombóticos arteriales, por lo cual las modificaciones en la función plaquetaria desempeñan un importante papel en la hiperreactividad de las plaquetas observada en la hipercolesterolemia y en la ocurrencia de episodios trombóticos en la aterosclerosis. El objetivo del presente trabajo fue presentar y discutir los aspectos más relevantes de la farmacología de los fármacos antiplaquetarios utilizados en el tratamiento y(o) prevención de las enfermedades aterotrombóticas y brindar además, elementos de su eficacia, seguridad y tolerabilidad. Para ello, se realizó una reseña de los diferentes fármacos antiagregantes plaquetarios, los que fueron clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción. Además, se precisó su lugar en la terapia, a partir del análisis de su eficacia y seguridad, y se hizo énfasis en los efectos adversos asociados con su uso. Se analizó la utilidad de los fármacos antiplaquetarios más eficaces a través de un análisis de los riesgos y beneficios de su uso. Se incluyeron productos de origen natural con acción antiagregante tales como el policosanol (medicamento reductor del colesterol obtenido de la cera de la caña de azúcar) y D-003 (nueva sustancia en desarrollo obtenida de la misma fuente que ha mostrado efectos hipocolesterolemizantes en animales de experimentación, voluntarios sanos y en pacientes con hipercolesterolemia tipo II). Ambos productos presentan efectos hipolipemiantes y antiplaquetarios concomitantes, lo que contribuye a ejercer una acción antiaterosclerótica más integral, a lo cual, se une su excelente seguridad y tolerabilidad probadas en la clínica, así como la ausencia de efectos adversos descritos para la mayoría de las drogas antiplaquetarias.

ABSTRACT. The platelets have been implicated in the pathogenesis of arterial thrombotic disorders. For this reason, the modifications of platelet function play an important role in the hyperreactivity of platelets observed in the hypercholesterolemia and in the occurrence of thrombotic episodes of atherosclerosis. This work was undertaken to offer a short review of the most relevant aspects of the pharmacology of antiplatelet agents currently for the treatment and(or) prevention of atherothrombotic diseases, also analyzing aspects of their efficacy, safety and tolerability. Then, antiplatelet agents were grouped according to its action mechanisms and its therapeutic potential assessed considering their efficacy and safety, with emphasis in drug-related adverse effects for the assessment of risk to benefit ratio. Considering this approach the potential advantage for using drugs such as policosanol and D-003, natural products obtained from sugar cane wax, is discussed. Beyond their antiplatelet effects, policosanol and D-003 show cholesterol-lowering effects demonstrated in experimental animals, healthy volunteers and in patients with hypercholesterolemia type II. The fact of both drugs presents hypolipidemic and antiplatelet effects simultaneously in the same range of doses reinforces their global antiatherosclerotic action. In addition, they show very good safety and tolerability profile probed in clinical studies, not sharing most adverse effects described for other antiplatelet drugs.

INTRODUCCION

Los desórdenes trombóticos arteriales abarcan diferentes patologías que se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad. Estos desórdenes involucran a las arterias de mediano tamaño, tales como las arterias coronarias, cerebrales, periféricas y viscerales. La oclusión de estas arterias se debe a la interrelación de dos procesos patológicos: uno aterosclerótico crónico y otro trombótico agudo.

El proceso aterosclerótico puede iniciarse en edades tempranas, va progresando con el tiempo y resulta asintomático mientras predomina la existencia de la placa estable. Sin embargo, el tránsito hacia la formación de la placa inestable con su consecuente ruptura induce la iniciación del proceso trombótico agudo y ésta es la causa de los eventos críticos vasculares, dentro de los cuales sobresalen los denominados síndromes coronarios agudos (infarto del miocardio, angina, muerte súbita) y los cerebrovasculares (ictus, cuadros transitorios de isquemia) que por el nivel de riesgo que presentan conducen a la incapacidad permanente o la muerte.¹

Debido a que el trombo arterial está compuesto predominantemente por plaquetas y se forma en condiciones de elevada fuerza de roce (*shear stress*) en el sitio de la placa aterosclerótica, la terapia antiplaquetaria ha estado dirigida hacia la prevención de las complicaciones tromboembólicas.

Muchos y diferentes son los fármacos antiplaquetarios que han

sido investigados y utilizados, siendo la aspirina el prototipo de fármaco utilizado en la terapia antiagregante plaquetaria dada su eficacia, seguridad y bajo costo. Sin embargo, han sido reportados diferentes efectos adversos relacionados con su administración, tales como trastornos gastrointestinales, sangramientos y erupción cutánea.²⁻⁴

Por otra parte, la hipercolesterolemia (HC) y en particular, la denominada HC Tipo II, se encuentra entre los principales factores de riesgo ateroesclerótico y de complicaciones trombóticas,⁵ habiéndose descrito que se asocia a una incrementada reactividad plaquetaria.⁶ Así, se ha encontrado que las plaquetas de pacientes con hipercolesterolemia resultan hiperreactivas a los diferentes agonistas plaquetarios^{7,8} lo cual, se ha asociado a que producen grandes cantidades de tromboxano A₂ (TxA₂).^{9,10}

El TxA₂ se forma a partir del metabolismo del ácido araquidónico por la acción de la tromboxano sintetasa en la plaqueta, y la prostaciclina (Pgl₂) por la acción de la prostaciclina sintetasa en la pared vascular. De esta forma, del mismo origen se forman dos prostanoides antagonistas (agregante y vasoconstrictor el TxA₂ y vasodilatadora y antiagregante la Pgl₂), estableciéndose la denominada relación TxA₂/Pgl₂.¹¹

Teniendo en cuenta que las plaquetas han sido implicadas en la patogénesis de los desórdenes vasculares, los que incluyen al infarto del miocardio, la muerte súbita cardíaca, la angina inestable y el infarto cerebral,¹² se ha sugerido que las modificaciones en la función plaquetaria desempeñan un importante papel en la hiperreactividad de las plaquetas observada en la hipercolesterolemia y en la ocurrencia de episodios trombóticos en la aterosclerosis.¹³

El objetivo del presente trabajo fue presentar y discutir los aspectos más relevantes de la farmacología de los fármacos antiplaquetarios utilizados en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades aterotrombóticas y aportar además, elementos de su eficacia, seguridad y tolerabilidad.

FARMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los fármacos antiagregantes plaquetarios se clasifican atendiendo al mecanismo principal por el que evitan la activación de las plaquetas.

Fármacos que interfieren la vía del fosfoinositol-tromboxano A₂

En general, los fármacos incluidos en este grupo tienen como última finalidad, la de inhibir la producción de TxA₂.

a) Fármacos que inhiben a la ciclooxigenasa (COX)

La mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa, siendo la aspirina el prototipo de AINE con eficacia anti-trombótica.

Aspirina. La aspirina es uno de los inhibidores plaquetarios más utilizados para la prevención de la trombosis. Ella inhibe selectiva e irreversiblemente la ciclooxigenasa (COX) mediante la acetilación de su centro activo.¹⁴ Esta inhibición irreversible hace que el efecto antiagregante de una sola dosis perdure durante 7 a 10 d, ya que la plaqueta no tiene núcleo y no puede sintetizar nueva COX, por lo que es necesario la formación de nuevas plaquetas para restaurar el contenido de COX.¹⁵

La inhibición de la COX por la aspirina inhibe tanto la síntesis plaquetaria de TxA₂ como la de Pgl₂ vascular, lo cual no constituye un efecto antitrombótico óptimo dando lugar a una situación internacionalmente conocida como el "dilema de la aspirina".^{16,17} Sin embargo, bajas dosis de ella inhiben selectivamente la formación del TxA₂ sin afectar la de Pgl₂, lo cual resulta en un balance terapéuticamente favorable.^{18,19}

En plasma rico en plaquetas (PRP) humano la aspirina puede bloquear completamente la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico (AA) y reducir de modo importante la inducida por colágeno, mientras que solo inhibe la segunda fase de la agregación inducida por adenosindifosfato (ADP), epinefrina y el factor activante plaquetario (PAF).^{20,21} En pacientes con hipercolesterolemia tipo II, en los cuales se presenta una incrementada reactividad plaquetaria, bajas dosis de aspirina, también resultan efectivas para inhibir la agregación plaquetaria inducida por estos agentes en PRP.²²

La aspirina reduce la incidencia de isquemias cerebrales y la mortalidad por esta causa,²³ y disminuye la incidencia de infarto agudo del miocardio y la mortalidad debida a este tipo de evento, previniendo además, el reinfarcto en pacientes pre-infarctados.²⁴ Además, a dosis ba-

jas (75 a 325 mg/d) ha resultado eficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares.²⁵⁻²⁷

Estudios más recientes han demostrado que la terapia combinada de aspirina con otros agentes antiplaquetarios que actúan por diferentes mecanismos de acción como ticlopidina,²⁸ dipyridamol y AR-C69931, un antagonista al receptor del ADP,^{29,30} puede ofrecer una mejor protección frente a las enfermedades cardiovasculares que la producida por cada uno por separado.

Por otra parte, resulta de especial importancia utilizar la dosis efectiva mínima de aspirina debido a los efectos indeseables asociados a su tratamiento como son: sangramientos y trastornos gastrointestinales (gastritis, úlceras gastroduodenales, sangramientos intestinales, etc), los cuales se manifiestan en dependencia con la dosis.³¹

Trifusal. El trifusal es un inhibidor irreversible de la COX. Presenta un metabolito orgánico, el ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (HTB) con actividad antiagregante e inhibidora de la COX, pero con menor efecto que el propio trifusal. Inhibe la agregación inducida por ADP, efecto que corresponde en mayor parte al HTB. El trifusal es un inhibidor de la COX menos potente que la aspirina, y además, la concentración del fármaco necesaria para inhibir la función plaquetaria en un 50 % es casi 900 veces menor que la requerida para inhibir la síntesis vascular de Pgl₂. Similarmente a la aspirina, el trifusal puede ocasionar úlcus gastroduodenal debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.³²

b) Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Otros AINE, como indometacina, ácido mefenámico, ibuprofen, naproxeno o fenilbutazona, pueden inhibir la agregación plaquetaria, si bien difieren mucho en cuanto a su potencia y duración del efecto, ya que son inhibidores reversibles de la COX, además de poseer otras acciones que limitan su uso como antitrombóticos. Por otra parte, no se ha podido demostrar en la clínica su eficacia en la profilaxis de la trombosis, mientras que la ausencia de efectos protectores sobre las enfermedades coronarias indica que no deben ser utilizados como cardioprotectores.³³ Este tipo de fármaco también puede producir efectos indeseables relacionados con trastornos gastrointestinales en forma similar a la aspirina.^{34,35}

c) Fármacos que inhiben a la tromboxano sintetasa

Dazoxiben, ditazol, picotamida y ridogrel son compuestos que inhiben la tromboxano sintetasa, por lo que se inhibe la síntesis de tromboxano sin modificar la de prostaciclina, e incluso, el cúmulo de endoperóxidos cíclicos podría favorecer el paso de éstos a la pared vascular y servir de sustrato a la PgI_2 sintetasa.³⁶ No obstante, estos fármacos son poco utilizados debido a que la inhibición del TxA_2 no es total^{37,38} y los endoperóxidos cíclicos acumulados tienen afinidad por el receptor plaquetario para el tromboxano pudiendo activarlo.³⁹ Además, estos endoperóxidos pueden facilitar la síntesis de otros hidroperóxidos que actúan negativamente sobre la función plaquetaria, y que son capaces de producir radicales libres que estimulan a largo plazo la propia síntesis de tromboxano, lo cual resta efectividad a dichos fármacos.

d) Antagonistas del receptor del TxA_2

Este tipo de fármaco bloquea la unión del TxA_2 y de los endoperóxidos cíclicos a su receptor. Algunos fármacos como la picotamida y el ridogrel presentan un efecto dual al ser inhibidores de la tromboxano sintetasa y al mismo tiempo, antagonistas al receptor del TxA_2 -endoperóxidos de prostaglandinas, lo que los hace más eficaces con relación a los inhibidores de la enzima, por palear los efectos deletéreos de la acumulación de endoperóxidos cíclicos.⁴⁰ Así, por ejemplo, el ridogrel resulta efectivo en inhibir la agregación plaquetaria en pacientes con hipercolesterolemia familiar tipo II⁴¹ para los cuales se ha descrito una incrementada reactividad plaquetaria asociada a una superproducción del TxA_2 .^{9,10}

e) Fármacos que modifican la composición fosfolipídica de la membrana

Las dietas ricas en aceites de pescado producen cambios en la composición lipídica de la membrana celular por incorporar los ácidos ω^3 polinsaturados (ácidos eicosapentaenoico, docosahexaenoico y linoleico) en mayor proporción que el AA.⁴² Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico inhiben la agregación plaquetaria e interfieren en el metabolismo del AA,⁴³ incrementan la síntesis de TxA_2 que es menos agregante que el TxA_2 y de PgI_3 que es algo más antiagregante que la PgI_2 .^{44,45} Además, la acción antiplaquetaria del ácido eicosapentaenoico está positivamente correlacionada con una disminución de la viscosidad de la sangre y a un mejoramiento de sus propiedades reológicas.⁴⁶ El ácido eicosapentaenoico puede producir diarrea como efecto indeseable.³²

El ácido linoleico incrementa la síntesis de prostaglandinas de la serie 1, destacándose dos productos con probada acción antiplaquetaria: la PgE_1 ³² que es un potente estimulante de la adenilciclase y el 13-HODE⁴⁷ que es un peróxido derivado de la acción de la lipooxigenasa sobre el ácido linoleico con un efecto inhibitorio de la adhesividad de las plaquetas al subendotelio vascular.⁴⁸

Fármacos que estimulan la vía del AMPc

Los fármacos que actúan a este nivel serán estimulantes de la adenilciclase o inhibidores de la fosfodiesterasa.

a) Fármacos estimulantes de la adenilciclase

Los estimulantes de la adenilciclase ejercen su acción a través de su unión con receptores acoplados positivamente a dicha enzima, o bien mediante el estímulo de la síntesis de sustancias endógenas que se unan a ellos. La prostaciclina (PgI_2) y la PgE_1 al unirse a sus receptores aumentan la concentración intraplaquetaria de AMPc y por tanto, facilitan el paso del Ca^{2+} al interior de sus depósitos.

La PgI_2 es más potente que la PgE_1 , pero produce una intensa vasodilatación no deseable, por lo que se han desarrollado análogos de su estructura como son la carbaciclina, ciprostone, iloprost, beraprost, con el fin de preservar al máximo el efecto antiagregante y hacer mínima la acción vasodilatadora. Sin embargo, ninguno de estos agentes ha presentado reales ventajas clínicas.⁴⁹

b) Fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa

Los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa retrasan la degradación del AMPc intraplaquetario (dipiridamol y mopidamol) por inhibir la fosfodiesterasa. Su efecto antiagregante plaquetario es el resultado de la combinación de este y otros mecanismos tales como:³²

- Inhibición de la fosfodiesterasa GMPC dependiente, evitando la degradación de GMPC y potenciación del efecto del NO sobre el GMPC.
- Incremento de la concentración intraplaquetaria de adenosina

que se une a sus receptores de membrana acoplados positivamente a la adenilciclase.

- Estimulación de la síntesis de PgI_2 de modo indirecto y no por un estímulo de la PgI_2 sintetasa. Se conoce que estos fármacos impiden la formación de radicales libres y de peróxidos lipídicos vasculares, los cuales inhiben a la PgI_2 sintetasa.
- Acción sobre el subendotelio incrementando la síntesis del 13-HODE (este compuesto disminuye la adhesión plaquetaria) y decrece la proliferación de fibras musculares lisas subendoteliales.

Como efecto indeseable el dipiridamol puede causar cefalea debido a su efecto vasodilatador y presenta taquifilaxia a los 3 a 4 d de iniciarse el tratamiento.

Fármacos que bloquean al receptor plaquetario Gp IIb/IIIa

Los inhibidores del complejo GP IIb/IIIa bloquean el paso final del proceso de agregación plaquetaria, por lo que su potencial efecto terapéutico radica en la capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por todos los agonistas fisiológicos.⁵⁰

En las últimas décadas, se han desarrollado nuevos agentes que antagonizan al receptor GP IIb/IIIa. El primero de ellos fue un anticuerpo monoclonal,⁵¹ designado 7E3 y posteriormente, denominado como abciximab. Otros agentes de esta clase son el heptapéptido cíclico eptifibatide y el peptidomimético tirofiban, así como integrilín, lamifiban, orbofiban, sibrafiban y xemilofiban.

Diferentes estudios clínicos de estos agentes demostraron un efecto reductor de la agregación plaquetaria, así como de las complicaciones tromboembólicas y de las isquémicas agudas en pacientes con trastornos cardiovasculares.⁵²⁻⁵⁸

El abciximab ha sido el antagonista al receptor GP IIb/IIIa más ampliamente estudiado. Además de inhibir la agregación plaquetaria, tiene actividad anticoagulante y otros efectos favorables como la inhibición de la migración de células musculares lisas. Ha resultado beneficioso sobre la incidencia de infartos del miocardio y en la angina inestable, siendo recomendado para la prevención de eventos agudos isquémicos.⁵⁹

Sin embargo, los estudios clínicos de fase III no han evidenciado la existencia de efectos terapéuti-

cos, por lo que el desarrollo de la mayoría de estos agentes ha sido abandonado.⁶⁰⁻⁶² El mayor problema con este tipo de antagonistas consiste en el estrecho margen de seguridad-eficacia, ya que las dosis que producen un efecto farmacológico eficaz, también provocan una gran incidencia de sangramientos y trombocitopenia.^{59, 63-65} Además, los compuestos de administración oral peptidomiméticos han presentado serios efectos adversos en los resultados clínicos.⁶⁶

Fármacos que bloquean al receptor del ADP

Los fármacos que inhiben la agregación plaquetaria por bloquear al receptor del ADP, designado como P2Y₁₂, ofrecen una estrategia alternativa al antagonismo del receptor GP IIb/IIIa por bloquear el paso de mayor amplificación de la agregación y no el paso común final. Así, estos fármacos inhiben selectivamente la respuesta plaquetaria al ADP, mientras que sus efectos inhibidores sobre la respuesta plaquetaria a otros agonistas son debidos a la inhibición de los efectos amplificadores del ADP.^{67, 68}

Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel), no son activas *in vitro*, sino que requieren del metabolismo hepático para antagonizar al receptor del ADP, por vía de sus metabolitos activos.⁶⁹ La ticlopidina y el clopidogrel han mostrado eficacia clínica para inhibir la agregación plaquetaria y reducir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con trastornos cardiovasculares,⁷⁰⁻⁷² siendo el clopidogrel mucho mejor tolerado que la ticlopidina,⁷³ ya que esta última produce neutropenia y trombocitopenia.⁷⁴ No obstante, recientemente se ha asociado el tratamiento con clopidogrel a la aparición de púrpura trombocitopénica, una rara condición potencialmente fatal,⁷⁵ que ya había sido reconocida como un efecto secundario de la ticlopidina.

Por otra parte, se han desarrollado análogos del antagonista natural al receptor P2Y₁₂, el ATP, que actúan directamente sobre el receptor por lo que su acción comienza rápidamente.⁷⁶ Uno de estos antagonistas, el AR-C69931MX inhibe la activación plaquetaria inducida por ADP y por otros agonistas dado el papel central del receptor P2Y₁₂ en amplificar la respuesta plaquetaria.⁷⁷ Estudios clínicos de fase II en pacientes con síndrome coronario agudo han demostrado la eficacia

de la administración endovenosa del AR-C69931MX para reducir la agregación plaquetaria y las complicaciones tromboembólicas, así como que dicha administración ha resultado segura y bien tolerada.⁷⁸ Actualmente, se están desarrollando otros análogos orales activos del ATP con mayor efectividad que el clopidogrel.⁷⁹

Fármacos que actúan a otros niveles

Bloqueadores de los canales de calcio. A pesar de ser el calcio el centro de todo el proceso de la agregación, los bloqueadores de sus canales (nifedipina, verapamil, nimodipina, nitrendipina, etc.) no ejercen un claro efecto antiagregante a las dosis utilizadas en clínica, fundamentalmente debido a que estos fármacos son mucho más activos sobre los canales de calcio dependientes de voltaje, los cuales están en muy baja proporción en la plaqueta.³²

Dextrano. Los dextranos de peso molecular entre 65 000 y 80 000 presentan un efecto antiagregante debido a la modificación de la carga eléctrica superficial de la plaqueta, lo cual incrementa su electronegatividad y por lo tanto favorece la repulsión respecto a la carga negativa de la superficie endotelial.³²

Pentoxifilina. Es un derivado xantínico que posee una acción hemorreológica (aumenta la flexibilidad de la membrana de los hemáties y disminuye la viscosidad de la sangre), la cual se ve complementada por un efecto antiagregante plaquetario dado por la inhibición de la fosfodiesterasa. Durante muchos años la pentoxifilina ha sido utilizada para el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas.⁸⁰

Vitamina E. La vitamina E actúa como un antioxidante disminuyendo la reactividad plaquetaria ante radicales libres. Los efectos inhibidores de la vitamina E sobre la función plaquetaria han sido demostrados en voluntarios sanos⁸¹ y en pacientes hipercolesterolémicos.⁸²

Policosanol

El policosanol es una mezcla de ocho alcoholes alifáticos primarios de elevado peso molecular aislada y purificada a partir de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum Officinarum*, L.) la cual contiene: 1-octacosanol como componente mayoritario y además, 1-dotriacontanol, 1-triacontanol, 1-tetracosanol, 1-

tetratriacontanol, 1-hexacosanol, 1-heptacosanol y 1-nonacosanol.⁸³

Ha sido demostrado que tras la administración oral del octacosanol-H³ (principal componente del policosanol) ocurre una rápida absorción que alcanza un pico en las concentraciones plasmáticas a partir de los 30 hasta los 120 min de administrado en diferentes especies de animales (ratas, conejos y monos) y en humanos. Además, el octacosanol-H³ es ampliamente distribuido hacia todos los órganos y su principal vía de excreción la constituyen las heces.⁸⁴

El policosanol presenta propiedades hipolipemiantes demostrada en diferentes modelos experimentales⁸⁵⁻⁸⁷ en voluntarios sanos⁸⁸ en pacientes con hipercolesterolemia tipo II⁸⁹⁻¹⁰⁷ y en pacientes con hipercolesterolemia secundaria a diabetes mellitus Tipo 2¹⁰⁸⁻¹¹⁰ o síndrome nefrótico.¹¹¹

La acción hipolipemiente del policosanol está basada en un significativo decremento de las concentraciones plasmáticas del colesterol total y colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), así como de un significativo incremento del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Sus efectos sobre los triglicéridos han sido moderados y no siempre consistentes.

Los estudios que han abordado la investigación sobre el posible mecanismo de acción hipolipemiente del policosanol han demostrado que este inhibe la biosíntesis del colesterol en un paso localizado entre el consumo de acetato y la producción del mevalonato¹¹² y se ha descartado una inhibición directa sobre la HMG Co-A reductasa, observándose una modulación de la actividad enzimática.¹¹³ Además, el policosanol induce un incremento del metabolismo de las LDL receptor dependiente mediante la exposición de un mayor número de sitios de unión hepáticos para las LDL, su internalización y catabolismo.^{114,115}

Por otra parte, se ha descrito que el policosanol presenta un conjunto de propiedades pleiotrópicas que refuerzan su acción antiateroesclerótica, tales como la inhibición de la peroxidación lipídica¹¹⁶⁻¹¹⁹ y de la proliferación de las células musculares lisas,¹²⁰ así como de la agregación plaquetaria que resulta de especial interés dado el importante papel que las plaquetas desempeñan en los procesos aterotrombóticos. En tal sentido, ha sido demos-

trada la acción antiagregante plaquetaria del policosanol en diferentes modelos experimentales¹²¹ en voluntarios sanos¹²²⁻¹²⁵ en pacientes con hipercolesterolemia tipo II y en diabéticos.^{107,126-128}

Además, diferentes estudios han demostrado que el policosanol produce efectos antitrombóticos en modelos de trombosis arterial y venosa,¹²⁹ así como efectos anti-isquémicos en modelos de infarto del miocardio¹³⁰ y cerebral,¹³¹ todo lo cual ha sido relacionado con su actividad antiplaquetaria. Estos efectos han sido asociados a un decremento en las concentraciones séricas de TxA_2 y a un incremento en las de Pgl_2 observadas en estudios experimentales y clínicos.^{131,129,132}

Por lo tanto, el policosanol es un fármaco que presenta simultáneamente propiedades hipolipémicas y antiagregante plaquetaria, lo cual le confiere un notable valor no sólo terapéutico, sino además, preventivo frente a las enfermedades de origen cardiovascular. No obstante, la búsqueda de nuevos agentes cada vez más eficaces y potentes, seguros y bien tolerados se mantiene vigente hasta el presente.

D-003

El D-003 es una mezcla de ácidos grasos saturados de muy largas cadenas, aislada y purificada de la misma fuente que el policosanol, la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L), pero mediante un procedimiento diferente.¹³³ El ácido octacosanoico es su principal componente, seguido por los ácidos triacontanoico, dotriacontanoico, tetratriacontanoico. Además, los ácidos hexacosanoico, heptacosanoico, nonacosanoico, hentriacontanoico, tritriacontanoico, pentatriacontanoico y hexatriacontanoico están presentes como componentes minoritarios.

Ha sido descrito que el octacosanol es metabolizado a ácido octacosanoico en el hígado y entonces, es esterificado con los fosfolípidos y esteroides.¹³⁴⁻¹³⁶

Los ácidos alifáticos primarios superiores están estrechamente relacionados desde el punto de vista estructural y de metabolismo con sus correspondientes alcoholes, de forma tal que el ácido octacosanoico (principal componente del D-003) es uno de los metabolitos activos del policosanol. Por ello, resultaba lógico suponer que el D-003 presentara un perfil farmacológico similar al del policosanol e incluso lo superara en eficacia y potencia.

El tratamiento oral de conejos con D-003 (5 a 200 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) durante 30 d produjo una reducción significativa de las concentraciones séricas de CT y de las LDL-C, efectos que resultaron reversibles y dependientes de las dosis utilizadas.¹³⁷ En dicho estudio, el D-003 también incrementó significativamente el contenido de HDL-C, efecto que resultó dependiente de las dosis investigadas.¹³⁷

Estudios ulteriores han comparado los efectos del D-003 con los inducidos por los inhibidores de la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMGCoA) reductasa lovastatina¹³⁸ y fluvastatina,¹³⁹ en los cuales el D-003 ha mostrado similar eficacia respecto a la reducción de las LDL-C y CT, pero ventajas respecto al aumento de las HDL-C, así como un perfil de seguridad superior.^{138,139} Un estudio comparativo con policosanol, reveló que el D-003 muestra superioridad respecto al policosanol en lo relativo a los cambios en las concentraciones séricas de HDL-C y LDL-C en conejos normocolesterolémicos.¹⁴⁰

Estudios realizados han demostrado que el D-003 inhibe la síntesis de colesterol encultivo de fibroblastos y en conejos con hipercolesterolemia endógena inducida por una dieta rica en caseína y libre de grasas. Este efecto se produce a través de la modulación de la actividad de la enzima HMGCoA reductasa. Además, el D-003 aumenta la velocidad catabólica de las LDL.¹⁴¹

Además, el D-003 presenta propiedades pleiotrópicas similares a las del policosanol, tales como un efecto protector sobre las lipoproteínas plasmáticas frente a la oxidación¹⁴² y un efecto reductor del contenido plasmático de células endoteliales circulantes, lo cual indica una protección del endotelio vascular.¹⁴⁰ En un estudio comparativo del D-003 y el policosanol desarrollado en conejos normocolesterolémicos se demostró que el primero reduce el contenido de células endoteliales circulantes en plasma de modo más efectivo que el segundo, lo que a su vez, indica un mayor beneficio sobre la protección del endotelio vascular.¹⁴⁰

El D-003 presenta efectos antiagregantes plaquetarios demostrados en animales de experimentación¹⁴³ y en voluntarios sanos¹⁴⁴ que han sido asociados a una reducción en las concentraciones séricas de TxA_2 y a un incremento en las de Pgl_2 observadas en estudios experimentales.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Además, se ha demostrado que presenta efectos antitrombóticos en modelos experimentales de trombosis venosa y arterial,^{143,145} así como efectos anti-isquémicos en modelos de isquemia del miocardio¹⁴⁸ y de médula espinal.¹⁴⁹ En un estudio comparativo de los efectos del D-003 y el policosanol sobre un modelo de trombosis arterial en ratas el primero resultó más potente y efectivo que el segundo.¹⁵⁰

A diferencia del policosanol, el D-003 prolonga el tiempo de sangrado,¹⁴³ lo cual sugiere un efecto antiplaquetario más marcado. No obstante, la dosis a la cual se alcanza este efecto en humanos (50 mg/d)¹⁵¹ es muy superior a las requeridas para inhibir la agregación plaquetaria (5 y 10 mg/d).¹⁴⁴ Por otra parte, este incremento en el tiempo de sangrado no rebasa los límites establecidos como normales para humanos, lo cual sugiere que el riesgo potencial de que el D-003 produzca reacciones de sangrado es bajo.

El D-003 aún se encuentra en fase de estudios clínicos, si bien, los resultados hasta el presente indican que es un agente antiplaquetario promisorio para la prevención y(o) el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas de la aterosclerosis.

CONCLUSIONES

Actualmente en el mercado internacional existen diversos medicamentos antiplaquetarios utilizados en la prevención y (o) tratamiento de las enfermedades coronarias y cerebrovasculares que se clasifican, entre otras alternativas, de acuerdo con el mecanismo por el cual ejercen sus efectos antiagregantes plaquetarios. Estos medicamentos presentan diferencias en cuanto a eficacia, si bien, la mayoría induce efectos adversos.

La aspirina, inhibidor irreversible de la COX es prototipo de agente antiplaquetario por ser el más ampliamente estudiado y utilizado en la práctica clínica. Sin embargo, no es capaz de inhibir la agregación inducida por todos los agonistas y produce efectos indeseables como sangrado intestinal y hemorragias intracraneales.

Los antagonistas al receptor Gp IIb/IIIa inhiben la agregación plaquetaria inducida por cualquier agonista. Sin embargo, estos agentes presentan un margen riesgo-beneficio muy estrecho, ya que en el mismo intervalo posológico en que presentan sus efectos beneficiosos

también producen hemorragias, que en ocasiones llegan a ser severas.

Por otra parte, los antagonistas al receptor del ADP, las tienopiridinas clopidogrel y ticlopidina, presentan un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. Ello se explica porque estos medicamentos inhiben la fase de amplificación de la agregación plaquetaria y no el último paso común a todos los agonistas plaquetarios, como ocurre con los antagonistas al receptor Gp IIb/IIIa. Aún así, se han reportado diarreas, rash cutáneo, trombocitopenia, neutropenia y disfunción hepática asociados al tratamiento con estos medicamentos.

Los aceites de pescado inhiben la agregación plaquetaria por producir cambios en la composición lipídica de la membrana celular al incorporar los ácidos $\omega 3$ polinsaturados (ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido linoleico) en mayor proporción que el AA. Los ácidos grasos $\omega 3$ producen un cambio favorable en el balance de los eicosanoides (tromboxanos y prostaciclina) lo que da lugar al efecto antitrombótico. Como efecto indeseable pueden producir diarreas.

El policosanol, medicamento reductor del colesterol obtenido de la cera de la caña de azúcar y el D-003, nueva sustancia en desarrollo obtenida de la misma fuente, han mostrado efectos hipolipemiantes y antiplaquetarios concomitantes, lo que contribuye a ejercer una acción antiaterosclerótica más integral. Su eficacia y seguridad han sido probadas en la clínica y no se han reportado efectos adversos relacionados con el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu K.K. Recent advances in hemostatic risk factors and cardiovascular diseases. **Fibrinolysis and Proteolysis**, **11**, 31-34, 1997.
2. Lanas A.I., Arroyo M.T., Esteva F., Cornudella R., Hirschowitz BT, Sainz R. Aspirin related gastrointestinal bleeders have an exaggerated bleeding time response due to aspirin use. **Gut**, **39**, 654-60, 1996.
3. Diener HC., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. **J. Neurol. Sci.**, **143**, 1-13, 1996.
4. Whetsel T.R., Bell D.M. Rash in patients receiving ticlopidine after intracoronary stent placement. **Pharmacotherapy**, **19**, 228-31, 1999.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In, Braunwald E., ed. Heart Disease. Philadelphia, Pa, W.B. Saunders Co, 1988, 1135-1352.
6. Schror K. Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinemia and its modification by cholesterol lowering agents. **Eicosanoids**, **3**, 67-73, 1990.
7. Aviram M. Platelets and the vessel wall lesion. **Curr. Opin. Lipidol.**, **3**, 344-8, 1992.
8. Chetty N., Naram N.H. Platelet hyperreactivity in hyperlipidaemia with specific reference to platelet lipids and fatty acid composition. **Clin. Chim. Acta**, **213**, 1-13, 1992.
9. Tremoli E., Folco G., Agardi E., Galli C. Platelet thromboxane and serum cholesterol. **Lancet**, **1**, 107-8, 1979.
10. Broijersen A., Hamsten A., Eriksson M., Leijd B., Angelin B., Hjemdahl P. Platelet function in hypercholesterolemia, Importance of combined hyperlipidemia. Int. J. Res. Invest. Atherosclerotic and Related Diseases. 11th International Symposium on Atherosclerosis Paris, October 187, 134, 1,2, 188, 1997.
11. Goberna R., Mateo J. Prostaglandinas En, Esplugues J (Ed.). Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico. Vol. 4. Neurotransmisores y Autocoides, 346-355, España, 1983.
12. Harker L.A., Ritchie J.L. The role of platelets in acute vascular events. **Circulation**, **61**, V13-8, 1980.
13. Mosconi C., Colli S., Tremoli E., Galli C. Phosphatidylinositol (PI) and PI-associated arachidonate are elevated in platelet total membranes of type IIa hypercholesterolaemic subjects. **Atherosclerosis**, **72**, 129-34, 1988.
14. Roth G.J., Stanford N., Majerus P.W. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **72**, 3073-6, 1975.
15. Burch J.W., Stanford N., Majerus P.W. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. **J. Clin. Invest.**, **61**, 314-9, 1978.
16. Fitz Gerald G.A., Oates J.A., Hawiger J., Maas R.L., Roberts L.J., Lawson J.A., Brash A.R. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. **J. Clin. Invest.**, **71**, 676-688, 1988.
17. Rao G.H.R., White J.G. Influence of various doses of aspirin (*in vivo*) on platelet arachidonic acid metabolism (*ex vivo*) and function. **Prostagl. Leuk. Essent. Fatty Acids**, **51**, 63-67, 1994.
18. Philp R.B., Paul M.L., Killackey J.J., Killackey B.A. The influence of dose., time of administration., body temperature and salicylate kinetics on the antithrombotic action of acetylsalicylic acid in male rats. **Haemostasis**, **13**, 42, 1983.
19. Clarke R.J., Mayo G., Price P and FitzGerald G.A. Suppression of thromboxane A_2 but not of systemic prostacyclin by controlled release aspirin. **N. Engl. J. Med.**, **325**, 1137-1141, 1991.
20. Kuster L.J., Frolich J.C. Platelet aggregation and thromboxane release induced by arachidonic acid., collagen., ADP and platelet activating factor following low dose acetylsalicylic acid in man. **Prostaglandins**, **32**, 415-23, 1986.
21. Berglund U., Wallentin L. Persistent inhibition on platelet function during long term treatment with 75 mg acetylsalicylic acid daily in men with unstable coronary artery disease. **Eur. Heart**, **12**, 428-33, 1991.
22. Zucker M.L., Trowbridge., Woodroof J. Low vs high dose aspirin. Effects on platelet function in hyperlipoproteinemic and normal subjects. **Arch. Inter. Med.**, **146**, 921-925, 1986.
23. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. **N. Engl. J. Med.**, **299**, 53-59, 1978.
24. Antiplatelet Trialist Collaboration. Secondary prevention of vascular diseases by prolonged antiplatelet treatment. **Br. Med. J.**, **296**, 320-331, 1988.
25. Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I, Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. **Br. Med. J.**, **308**, 81-106, 1994.
26. ISIS - 3 Collaborative Group. A randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. **Lancet**, **339**, 753-770, 1992.
27. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. **N. Engl. J. Med.**, **325**, 1261-1266, 1991.
28. Kitai T., Nishikawa M., Tanigawa T., Okinaka T., Wada H., Shiku H., Ikeda Y., Ito M., Isaka N., Nakano T. Inhibition by combined therapy with ticlopidine and aspirin of enhanced platelet aggregation during physical exercise in patients with coronary artery diseases. **Am. Heart. J.**, **142**, E1., 2001.
29. Zhao L., Bath P, Heptinstall S. Effects of combining three different antiplatelet agents on platelets and leucocytes in whole blood *in vitro*. **Br. J. Pharmacol.**, **134**, 353-8, 2001.
30. Puranen J., Laakso M., Rekinen P Sr., Sivenius J for to European Stroke Prevention Study (ESPS 1). Risk factors and antiplatelet therapy in TIA and stroke patients. **J. Neurol. Sci.**, **154**, 200-4, 1998.
31. UK - TIA Study Group. The UK-TIA Aspirin Trial, interim results. **Br. Med. J.**, **296**, 316-320, 1987.
32. Sánchez de la Cuesta F y De la Cruz Cortés J.P. Farmacología de la coagulación sanguínea. En , Velasco A., Lorenzo P, Serrano J y Trelles FA (Ed.) Farmacología Velazquez, 27-58, España, 1992.

33. Ray Wa., Stein C.M., Hall K., Dagherty J.R., Griffin M.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease, an observational cohort study. **Lancet**, **359**, 92-3, 2002.
34. Champion G.D., Feng P.H., Azuma T., Caughey D.E. NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. Asia Pacific perspective and consensus. **T. Drugs**, **53**, 6-9, 1997.
35. Wilcox CM. Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use, *Helicobacter pylori*, and gastroduodenal mucosal injury. **Gastroenterology**, **113** (6 Suppl.), S85-9, 1997.
36. Fiddler G.I., Lumley P. Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blocker. A review. **Circulation**, **81**, 169-78, 1990.
37. Fitz Gerald G.A., Reilly I.A.G and Pedersen A.K. The biochemical pharmacology of thromboxane synthase inhibition in man. **Circulation**, **72**, 1194-1201, 1985.
38. Smith J.B. Pharmacology of thromboxane synthase inhibitors. **Federation Proc.**, **46**, 139-143, 1987.
39. Hoet B., Deckmyn H., Arnnout J., Vermylen J. Pharmacological manipulation of the thromboxane pathway in blood platelets. **Blood Coagul. Fibrinolysis**, **1**, 225-33, 1990.
40. Gresele P., Deckmyn H., Nenci G.G y Vermylen J. Thromboxane synthase inhibitors., thromboxane receptors antagonists and dual blockers in thrombotic disorders. **TIPS**, **12**, 168-173, 1991.
41. Naran N.H and Chetty N. The *in vivo* effect of ridogrel on platelet function in normocholesterolemic and familial hypercholesterolaemic type IIa subjects. **Thrombosis Research**, **88**, 399-407, 1997.
42. Goodnight Sh Jr, Harris W.S., Connor W.E. The effects of dietary omega 3 fatty acids on platelet composition and function in man, a prospective., controlled study. **Blood**, **58**, 880-885, 1981.
43. Hatmi M., Lussiana J.P., Junien J.L., Bure J., and Vargaftig B.B. Interference of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acids with arachidonate and U46619 induced platelet activation and desensitization. **Biochemical Pharmacol.**, **37**, 481-489, 1988.
44. Dyerberg J., Bang H.O., Stoffersen E., Moncada S., Vane J.R. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. **Lancet**, **2**, 117-119, 1978.
45. Nishikawa M., Hishinuma T., Nagata K., Koseki Y., Suzuki K., Mizugaki M. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on prostacyclin production in diabetics, GC/MS analysis of PgI2 and PgI3 levels. **Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.**, **19**, 429-33, 1997.
46. Terano T., Hirai A., Hamazaki T., Kobayashi S., Fujita T., Tamura Y., Kamugai A. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function., blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. **Atherosclerosis**, **46**, 321-331, 1983.
47. Spindler S.A., Clarke K.S., Callewaert D.M., Reddy R.G. Significance and immunoassay of 9- and 13-hydroxyoctadecadienoic acids. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **5**, 218, 187-91, 1996.
48. Buchanan M.R., Horsewood P., Brister S.J. Regulation of endothelial cell and platelet receptor ligand binding by the 12- and 15-lipoxygenase monohydroxides., 12, 15-HETE and 13-HODE. **Prostagl. Leuk. Essent. Fatty Acids**, **58**, 339-46, 1998.
49. Joseph J.E., Machin S.J. New antiplatelet drugs. **Blood Rev.**, **11**, 178-90, 1997.
50. Nurden A.T. New thoughts on strategies for modulating platelet function through the inhibition of surface receptors. **Haemostasis**, **26** (Suppl. 4), 78-88, 1996.
51. Coller BS., Peerschke EI., Scudder LE., Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thromboasthenic-like state in normal platelets and binds glycoproteins Iib and/or IIIa. **J. Clin. Invest.**, **72**, 325-38, 1983.
52. The EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. **New. Engl. J. Med.**, **330**, 956-61, 1994.
53. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. **New. Engl. J. Med.**, **336**, 1689-96, 1997.
54. The CAPTURE investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina, the CAPTURE study. **Lancet**, **349**, 1429-35, 1997.
55. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT), a randomised., placebo controlled trial. Enhanced Suppression of the Platelet Iib/IIIa Receptor with Integrelin Therapy. **Lancet**, **356**, 2037-44, 2000.
56. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein Iib/ IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. **New. Engl. J. Med.**, **339**, 436-43, 1998.
57. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndromes Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein Iib/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. **New. Engl. J. Med.**, **338**, 1488-97, 1998.
58. Alexander J.H., Harrington R.A. Recent antiplatelet drugs trials in the acute coronary syndromes. Clinical interpretation of PRISM., PRIS-PLUS, PARAGON A and PURSUIT. **Drugs**, **56**, 965-76, 1998.
59. Foster R.H y Wiseman L.R. Abciximab. An updated review of its use in ischaemic heart disease. **Drugs**, **56**, 629-65, 1998.
60. Cannon C.P., McCabe C.H., Wilcox R.G., Langer A., Caspi A., Berink P., Lopez-Sendon J., Toman J., Charlesworth A., Anders R.J., Alexander J.C., Skene A., Braunwald E., for the OPUS-TIMI 16 Investigators. Oral glycoprotein Iib/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI16) **Trial. Circulation**, **102**, 149-56, 2000.
61. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes, a randomised trial, Sibrifiban versus aspirin to yield maximum protection from ischemic, Heart Events Post-acute coronary syndromes. **Lancet**, **355**, 337-45, 2000.
62. O'Neill W.W., Serruys P., Knudson M., van Es G.A., Timmis G.C., van der Zwaan C., Kleiman J., Gong J., Roecker E.B., Dreiling R., Alexander J., Anders R. Long-term treatment with a platelet glycoprotein receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. EXCITE Trial Investigators. Evaluation of oral xemilofiban in controlling thrombotic events. **New. Engl. J. Med.**, **342**, 1316-24, 2000.
63. Berkowitz S.D., Sane D.C., Sigmon K.N., Shavender J.H., Harrington R.A., Tchong J.E., Topol E.J., Califf R.M. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high risk percutaneous coronary revascularization. Evaluation of c7E3 for the prevention of ischemic complications (EPIC) Study Group. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **32**, 311-9, 1998.
64. Pinton P. Abciximab induced thrombopenia during treatment of acute coronary syndromes by angioplasty. **Ann. Cardiol. Angiol. Paris**, **47**, 351-8, 1998.
65. Brener S.J., Barr L.A., Burchenla J.E., Katza S., George B.S., Jones A.A., Cohen E.D., Gainey P.C., White H.J., Cheek H.B., Moses J.W., Moliterno D.J., Efron M.B., Topol E.J. Randomized., placebo controlled trial of platelet glycoprotein Iib/IIIa with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and primary PTCA Organization and randomized Trial (RAPPORT) Investigators. **Circulation**, **98**, 734-41, 1998.
66. Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S., Topol E.J. Increased mortality with oral platelet glycoprotein Iib/IIIa antagonists, a meta analysis of phase III multicenter randomized trials. **Circulation**, **103**, 201-6, 2001.
67. Storey R.F., Sanderson H.M., White A.E., May J.A., Cameron K.E., Hepinstall S. The central role of the P2T

- receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity. **Br. J. Haematol.**, **110**, 925-34, 2000.
68. Cattaneo M., Akkawat B., Lecchi A., Cimminiello C., Capitanio A.M., Mannucci P.M. Ticlopidine selectively inhibits human platelet responses to adenosine diphosphate. **Thromb. Haemost.**, **66**, 694-9, 1991.
 69. Savi P., Combalbert J., Gaich C., Rouchon M.C., Maffrand J.P., Berger Y., Herbert J.M. The antiaggregating activity by clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1. **Throm. Haemost.**, **72**, 313-7, 1994.
 70. Balsano F., Rizzon P., Violi F., Scrutinio D., Cimminiello C., Aguglia F., Pasotti C., Rudelli G., the Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile Group. Antiplatelet treatment with ticlopidone in unstable angina, a controlled multicenter clinical trial. **Circulation**, **82**, 17-26, 1990.
 71. CURE Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme, rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. **Eur. Heart. J.**, **21**, 2033-41, 2000.
 72. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). **Lancet**, **348**, 1329-39, 1996.
 73. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gerhlick A.H., for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting, the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). **Circulation**, **102**, 624-9, 2000.
 74. Noble S., Goa K.L. Ticlopidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the prevention of cerebral ischaemia and stroke. **Drugs Aging**, **8**, 214-32, 1996.
 75. Bennett C.L., Connors J.M., Carwile J.M., Moake J.L., Bell W.R., Tarantolo S.R., McCarthy L.J., Sarode R., Hatfield A.J., Feldman M.D., Davidson C.J., Tsai H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. **New Engl. J. Med.**, **342**, 1773-7, 2000.
 76. 75. Ingall A.H., Dixon J., Bailey A., Coombs M.E., Cox D., McNally J.L., Hunt S.F., Kindon N.D., Teobald B.J., Willis P.A., Humphries R.G., Leff P., Clegg J.A., Smith J.A., Tomlison W. Antagonists of the platelet P2T receptor a novel approach to antithrombotic therapy. **J. Med. Chem.**, **42**, 213-20, 1999.
 77. Humphries R.G. Pharmacology of AR-C69931MX and related compounds, from pharmacological tools to clinical trials. **Haematologica**, **85** (the Platelet ADP Receptors suppl.), 66-72, 2000.
 78. Storey R.F., Oldroyd K.G., Wilcox R.G. Open multicenter study of the P_{2y} receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. **Thromb. Haemost.**, **85**, 401-7, 2001.
 79. Guile S.D. P2T receptor antagonists -towards novel orally active anti-thrombotics. **Drug. Dev. Res.**, **50**, 14, 2000.
 80. Windmeier C., Gressner A.M. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. **Gen. Pharmacol.**, **29**, 181-96, 1997.
 81. Calzada C., Bruckdorfer K.R., Rice Evans C.A. The influence of antioxidant nutrients on platelet function in healthy volunteers. **Atherosclerosis**, **128**, 97-105, 1997.
 82. Williams J.C., Forster L.A., Tull S.P., Wong M., Bevan R.J., Ferns G.A. Dietary vitamin E supplementation inhibits thrombin induced platelet aggregation, but not monocyte adhesiveness, in patients with hypercholesterolemia. **Int. J. Exp. Pathol.**, **78**, 259-66, 1997.
 83. Laguna A., Magraner J., Carbajal D., Arruzazabala M.L., Más R and Garcia M., A mixture of higher primary aliphatic alcohols, its obtention from sugar cane wax and its pharmaceutical uses., USA Patent 5.663.156., 1997.
 84. Menéndez R., Sotolongo V., Fraga V., Amor A.M., González R.M., del Río A., Jiménez S., Pérez N., Más R. Niveles plasmáticos y excreción de la reactividad total en voluntarios sanos tras la administración oral de octacosanol-H³. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **27**, 32-35, 1996.
 85. Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R., Molina V., Valdés S., Laguna A. Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits. **Biol. Res.**, **27**, 205-208, 1994.
 86. Rodríguez C., Mesa R., Más R., Amor A.M., Castaño G. Estudio del efecto sobre lípidos y lipoproteínas séricas y de la tolerancia al tratamiento oral con dosis crecientes de policosanol en monos (*Macaca arctoides*). **Arch. Venezol. Farmacol. Terap.**, **11**, 74-79, 1992.
 87. Menéndez R., Arruzazabala M.L., Más R., del Río A., Amor A.M., González R.M., Carbajal D., Fraga V., Molina V., Illnait J. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. **Brit. J. Nutr.**, **77**, 923-932, 1997.
 88. Hernández F., Illnait J., Más R., Castaño G., Fernández L., González M., Cordoví N. y Fernández J.C. Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. **Curr. Ther. Res.**, **51**, 568-575, 1992.
 89. Pons P., Más R., Illnait J., Fernández L., Rodríguez M., Robaina C., Fernández J.C. Efficacy and safety of policosanol in patients with primary hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **52**, 507-513., 1992.
 90. Aneiros E., Calderón B., Más R., Illnait J., Castaño G., Fernández J.C. Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of treatment. **Curr. Ther. Res.**, **54**, 304-312, 1993.
 91. Pons P., Rodríguez M., Robaina C., Illnait J., Más R., Fernández L. 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.**, **XIV**, 27-33, 1994.
 92. Pons P., Rodríguez M., Más R., Illnait J., Fernández L., Robaina C., Fernández J.C. One year efficacy and safety of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **55**, 1084-1092, 1994.
 93. Aneiros E., Más R., Calderón B., Illnait J., Fernandez L. Effect of policosanol in lowering-cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **56**, 176-182, 1995.
 94. Castaño G., Más R., Nodarse M., Illnait J., Fernández L., Surrribas E., Nodarse M., Fernández J.C. One-year study of the efficacy and safety of policosanol (5 mg twice daily) in the treatment of type II hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **56**, 296-304, 1995.
 95. Canetti M., Moreira M., Illnait J., Más R., Fernández L., Castano G. One year study on the effect of policosanol (5 mg-twice-a-day) on lipid profile in patients with type II hypercholesterolemia. **Adv. Ther.**, **12**, 245-254, 1995.
 96. Castaño G., Canetti M., Moreira M., Tula L., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. Efficacy and tolerability of policosanol in elderly patients with type II hypercholesterolemia, A 12 months study. **Curr. Ther. Res.**, **56**, 819-828, 1995.
 97. Canetti M., Morera M., Illnait J., Más R., Fernández L., Castaño G., Fernández J.C. A two years study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hyperlipoproteinemia. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XV**, 159-165, 1995.
 98. Castaño G., Tula L., Canetti M., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. Effects of policosanol in hypertensive patients with type II hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **57**, 691-699, 1996.
 99. Zardoya R., Tula L., Castaño G., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. **Curr. Ther. Res.**, **57**, 568-577, 1996.
 100. Ortensi G., Gladstein H., Valli H., Tesone P.A. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 390-401, 1997.
 101. Pons P., Illnait J., Más R., Rodríguez M., Alemán C.L., Fernández J.C.,

- Fernández L., Martín M. A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 26-35, 1997.
102. Campilongo R., Sandini P., Feldman R. Eficacia., seguridad y tolerabilidad del policosanol en pacientes argentinos con hipercolesterolemia tipo II. Estudio abierto. **La Prensa Médica Argentina**, **83**, 665-672, 1996.
103. Castaño G., Más R., Fernández J.C., Illnait J. Comparative effects of two once-daily regimens of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 154-162., 1997.
104. Benítez M., Romero C., Más R., Fernández L., Fernández J.C. A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 859-867, 1997.
105. Canetti M., Morera M.S., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia, A 3-years open follow-up. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 868-875, 1997.
106. Más R., Castaño G., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C., Alemán C., Pontigas V., Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. **Clin. Pharmacol. Ther.**, **65**, 439-447, 1998.
107. Castaño G., Más R., Arruzazabala M.L., Noa M., Illnait J., Fernández J.C., Molina V., Menéndez A. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XIX**, 105-116, 1999.
108. Torres O., Agramonte A.J., Illnait J., Más R., Fernández L., Fernández J.C. Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. **Diabetes Care**, **18**, 393-397, 1995.
109. Crespo N., Alvarez R., Más R., Illnait J., Fernández L., Fernández J.C. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 44-51, 1997.
110. Crespo N., Illnait J., Más R., Fernández L. Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and non insulin dependent diabetes mellitus. **Int. J. Clin Pharmacol. Res.**, **XIX**, 105-116, 1999.
111. Dávalos J.M., Mederos H., Rodríguez J., Illnait J., Fernández L., Más R., Fernández J.C., Ravelo M. Effect of policosanol in hypercholesterolemia due to nephrotic syndrome. X Latinoamerican Congress of Nephrology and Hypertension, 1-4 September, Santiago de Chile, Chile, 1996.
112. Menéndez R., Fraga V., Sotolongo V., Amor A.M., del Río A., González R.M., Jiménez S y Más R. Efecto de la administración oral del policosanol sobre el metabolismo lipídico de ratas normocolesterolémicas. **Rev. Mex. Cienc. Farmaceut.**, **24**, 18, 1993.
113. Menéndez R., Amor A., Rodeiro I., González R.M., Acosta P., Alfonso J., Más R. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. **Arch. Med. Res.**, **32**, 8-12, 2001.
114. Menéndez R., Fernández I., Del Río A., González R.M., Fraga V., Amor A.M., Jiménez S., Más R. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. **Biol. Res.**, **27**, 199-203, 1994.
115. Menéndez R., Arruzazabala M.L., Más R., del Río A., Amor A.M., González R.M., Carbajal D., Fraga V., Molina V., Illnait J. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. **Brit. J. Nutr.**, **77**, 923-932, 1997.
116. Fraga V., Menéndez R., Amor A.M., González R.M., Jiménez S and Más R. Effect of policosanol on *in vitro* and *in vivo* rat liver microsomal lipid peroxidation. **Arch. Med. Res.**, **28**, 355-360, 1997.
117. Menéndez R., Fraga V., Amor A.M., González R.M., Más R. Oral administration of policosanol inhibits *in vitro* copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. **Physiol. Behav.**, **67**, 1-7, 1998.
118. Menéndez R., Más R., Amor A.M., González R.M., Fernández J.C., Rodeiro I., Zayas M., Jiménez S. Effects of policosanol treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification *in vitro*. **Brit. J. Clin. Pharmacol.**, **50**, 255-262, 2000.
119. Menéndez R., Más R., Amor A., Fernández J.C. and González R.M. Effects of policosanol on the low density lipoprotein (LDL) isolated on hypercholesterolemic patients at high coronary risk to *in vitro* copper-mediated lipid peroxidation. **Curr. Ther. Res.**, **61**, 609-620, 2000.
120. Noa M., Más R., Mesa R. Effect of policosanol on intimal thickening in rabbit cuffed carotid artery. **Int. J. Cardiol.**, **67**, 125-132, 1998.
121. Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R., García M and Fraga V. Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. **Thromb. Res.**, **69**, 321, 1993.
122. Valdés S., Arruzazabala M.L., Fernández L., Más R., Carbajal D., Alemán C., Molina V. Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, **XVI**, 67-72, 1996.
123. Scazziota A., Pons S., Altman R. Efecto del policosanol sobre la función de las plaquetas en voluntarios sanos. Rev. Iberoamer. **Tromb. Hemost.**, **9**, 58-62, 1996.
124. Arruzazabala M.L., Valdés S., Más R., Fernández L and Carbajal D. Effect of policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers. **Pharmacol. Res.**, **34**, 181-185, 1996.
125. Arruzazabala M. de L., Valdés S., Más R., Carbajal D and Fernández L. Comparative study of policosanol, aspirin and the combination of policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers. **Pharmacol. Res.**, **36**, 293-297, 1997.
126. Arruzazabala M.L., Más R., Molina V., Carbajal D., Mendoza S., Fernández L., Valdés. Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients. **Int. J. Tissue Reactions**, **XX**, 57-62, 1998.
127. Castaño G., Más R., Arruzazabala M.L., Noa M., Illnait J., Fernández J.C., Molina V., Menéndez A. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile., platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. **Int. J. Clin. Pharm. Res.**, **XIX**, 105-116, 1999.
128. Castaño G., Fernández L., Más R., Illnait J., Arruzazabala M.L., Carbajal D., Molina V., Mesa M., Fernández J. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation on patients with dyslipidemia and Type 2 diabetes mellitus. **Clin. Drug. Invest.** (en prensa) 2003.
129. Carbajal D., Arruzazabala M.L., Más R., Molina V., and Valdés S. Effect of policosanol on experimental thrombosis models. **Prostag. Leuk. Ess. Fatty Acids**, **50**, 249, 1994.
130. Noa M., Herrera M., Magraner J and Más R. Effect of policosanol on Isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. **J. Pharm. Pharmacol.**, **46**, 282-285, 1994.
131. Arruzazabala M.L., Molina V., Carbajal D., Valdés S and Más R. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils. Role of prostacyclin and Thromboxane A₂. **Prostag. Leuk. Ess. Fatty Acids**, **49**, 695-697, 1993.
132. Carbajal D., Arruzazabala M.L., Valdés S., Más R. Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. **Prostag. Leuk. Ess. Fatty Acids**, **58**, 61-64, 1998.
133. González L., Marrero D., Laguna A., Más R., Arruzazabala M.L., Carbajal D., Cora M. and Menéndez R., A mixture of primary fatty acids obtained from sugar cane wax. WO 98/43631, 1998.
134. Kabir Y. and Kimura S. Biodistribution and Metabolism of Orally Administered Octacosanol in rats. **Ann. Nutr. Metab.**, **37**, 33-38, 1993.
135. Kabir Y. and Kimura S. Tissue Distribution of (8-14C)-octacosanol in Liver and Muscle of rats after serial administration. **Ann. Nutr. Metab.**, **39**, 279-284, 1995.
136. Kabir Y. and Kimura S. Metabolism of octacosanol in liver and muscle of rat. **Acta Alimentaria**, **24**, 39-46, 1995.
137. Gámez R., Mendoza S., Más R. Dose-dependent cholesterol lowering ef-

- fects of D-003 on normocholesterolemic rabbits. **Curr. Ther. Res.**, **61**, 8-16, 2000.
138. Rafael Gámez., Sarahí Mendoza., Rosa Más., Lourdes Arruzazabala., Miriam Noa., Daisy Carbajal., Gladys Castaño Eddy Goicochea, Meilis Mesa and Nilda Mendoza. Comparison of the cholesterol-lowering effects and toxicity of D-003 and lovastatin on rabbits. **Drug R.D.**, **4**, 219-29, 2003.
139. Mendoza S., Gámez R., Más R., Goicochea E. Effects of D-003., a mixture of long-chain aliphatic primary acids., fluvastatin and the combined therapy D-003 plus fluvastatin on the lipid profile of normocholesterolemic rabbits. **Int. J. Tissue. Reaction**, **25**, 81-9, 2003.
140. Mendoza S., Gámez R., Noa M., Más R., Castaño G., Mesa R., Mesa M., de Armas M. Comparison of the effects of D-003 and policosanol on lipid profile and endothelial cells in normocholesterolemic rabbits. **Curr. Ther. Res.**, **62**, 209-220, 2001.
141. Menéndez R., Más R., Marrero D., Amor AM., *et al.* Inhibition of cholesterol biosynthesis in cultured fibroblasts by D-003., a mixture of very long chain saturated fatty acids. *Atherosclerosis.*, 151, 131. XIIth International Symposium on Atherosclerosis., June 25th-29th, Stockolm., Sweden, 2000.
142. Menéndez R., Más R., Amor A.M., Ledón N., Pérez Y., González R.M., Rodeiro I., Zayas M., Jiménez S. Inhibition of rats lipoprotein lipid peroxidation by the oral administration of D-003., a mixture of very long chain saturated fatty acids. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **12**, 1-8, 2001.
143. Molina V., Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R and Valdés S. Antiplatelet and antithrombotic effects of D003. **Pharmacol. Res.**, **42** , 137-143, 2000.
144. Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R., Molina V., Castaño G. Effects of D-003, a new compound purified from sugar cane wax., on platelet aggregation in healthy volunteers. A randomized, double-blind clinical study. **Clinical Drug Invest.**, **23**, 107-118, 2003.
145. Molina V., Arruzazabala L., Carbajal D., Más R. D-003 a potential anti-thrombotic compound isolated from sugar cane wax with effects on arachidonic acid metabolites. **Prostg. Leuk. Ess. Fatty Acids.**, **67**, 19-24, 2002.
146. Molina V., Arruzazabala ML., Carbajal D., Más R. Synergistic effect of D-003 and aspirin on experimental thrombosis models. **Prostg. Leuk. Ess. Fatty Acids**, **68**, 305-310, 2003.
147. Arruzazabala M.L., Más R., Molina V., Carbajal D., Fernández L., Illnait J., Castaño G., Fernández J., Mendoza S. A randomised, double-blinded clinical study of the effects of D-003., a new substance purified from sugar cane wax., on platelet aggregation and plasma levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers, 2004. (en prensa)
148. Carbajal D., Noa M., Molina V., Arruzazabala ML., Más M., Mendoza S., González J. Effect of D-003 on Isoproterenol-Induced myocardial necrosis in rats. **J. Med. Food**, **6**, 13-8, 2003.
149. Carbajal D., Arruzazabala L., Noa M., Molina V., Más R., Arango E., Valdés S., González J. Protective effect of D-003 on experimental spinal cord ischemia in rabbits. **Prostg. Leuk. Ess. Fatty Acids**, **70**, 1-6, 2004.
150. Molina V., Arruzazabala L., Carbajal D., Más R. Estudios comparativo de los efectos antiplaquetario y anti-trombotico del D-003 y el policosanol. **Rev. Cub de Farmacia**, **36**, 147-149., 2002.
151. Castaño G. Más R., Fernandez L., Illnait J., Gámez R., López E., Gutiérrez J.A., Fernández J.C., Alvarez E., Assessment of the effects of D-003., a new antiplatelet and lipid-lowering compound in healthy volunteers, a phase I clinical study. **Drugs R & D**, **3**, 337-348, 2002.



RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS
MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

MAGNETIZADORES

Centro Nacional de Magnetismo Aplicado, Universidad de Oriente.

Los magnetizadores son utilizados para dar tratamiento magnético a líquidos y suspensiones acuosas. Se cuenta con una amplia experiencia en el diseño y producción de dispositivos magnetizadores para uso industrial, doméstico y de laboratorio.

PRINCIPALES VENTAJAS DE LOS MAGNETIZADORES

- Posibilidad de instalación sin riesgos en lugares de peligro de explosión.
- No precisan por sí mismos de mantenimiento, ni de cambios de piezas.
- No requieren de gastos en productos químicos.
- No contaminan el medio ambiente.
- No consumen energía eléctrica.
- Garantizan en un corto plazo la amortización de la inversión que implica la adquisición e instalación del magnetizador.

PRINCIPALES APLICACIONES

Resultan ampliamente ventajosos en todos los sistemas industriales donde existe intercambio de calor (calderas, calentadores, sistemas de enfriamiento, lavadoras de botellas, columnas de destilación, etc.) Otras de sus bondades se aprecian en sistemas de riego, agua de piscinas, clarificadores, etcétera.

Para mayor información, dirigirse a:

Centro Nacional de Magnetismo Aplicado

Avenida de Las Américas s/n, Gaveta Postal 4078, Santiago de Cuba.

Teléfonos: 64 3721 y 64 3728. email: douglas@cnea.uo.edu.cu <http://www.uo.edu.cu/centros/cnea>