

Efectos Antiagregantes Plaquetarios de Productos del Cuadro Básico de Medicamentos Naturales

DrC- Milagros T. García Mesa

Inv. y Prof. Titular Consultante

**Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias
Médicas Salvador Allende, Universidad de Ciencias Médicas de
La Habana, Cuba**

milagros.mesa@infomed.sld.cu

CONTENIDO

- ❑ Rol de las plaquetas sanguíneas en la los eventos aterotrombóticos
- ❑ Limitaciones de los fármacos antiagregantes plaquetarios en la prevención de aterotrombosis
- ❑ Principios bioactivos de las plantas que pueden conferirles potencialidades como antiagregantes plaquetarias
- ❑ Componentes del Cuadro Básico de Productos Naturales de Cuba con efectos antiagregantes plaquetarios
- ❑ Conclusiones

PLAQUETAS Y ATEROTROMBOSIS



**“Los fármacos antiagregantes plaquetarios son útiles para el tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas ”
(Antiplatelet Trialists Collaboration study.
BMJ 1994; 3'8:81-106)**

FÀRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ACTUALES

- **Inhibidores de la enzima COX1 (ASA)**
- **Inhibidores de la enzima fosfodiesterasa de cAMP (Cilostazol)**
- **Antagonistas del receptor de ADP en la membrana plaquetaria (Clopidogrel)**
- **Antagonistas de la glicoproteína GP Iib/IIIa plaquetaria (Abciximab, Tirofiban)**

DEBILIDADES DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES ACTUALES

- Riesgo de sangramiento**
- Diferencias inter-individuos en la respuesta**
- Algunos sujetos muestran resistencia al tratamiento**
- Efectos secundarios que llevan a contraindicaciones de ASA (gastritis, úlcera, hipersensibilidad) y Clopidogrel (riesgo de neutropenia)**

METABOLITOS SECUNDARIOS DE LAS PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

Flavonoids, anthocianins, catequinas, epicatequinas, ácidos sulfènicos, S-oxidos, sulfuros, alcoholes

LAS PLANTAS MEDICINALES PUDIERAN APORTAR OPCIONES TERAPÈUTICAS EFICACES, SEGURAS Y ECONÒMICAS

**ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS
EN EL CUADRO BÁSICO DE
PRODUCTOS NATURALES DE CUBA
SEGÚN RESULTADOS DE ESTUDIOS
NO REALIZADOS EN CUBA**



***Allium sativum* L.**
(ajo)

COMPOSICIÓN DE LOS FITOMEDICAMENTOS

- ❖ Ajo cápsulas 500 mg: Polvo de bulbos secos
- ❖ Ajo tintura 20%: Bulbos frescos macerados en etanol 70%
- ❖ Ajo Jarabe 10%: Tintura de ajo diluida con jarabe simple

MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO

- ❖ inhibición de la enzima COX 1

PRINCIPIOS BIOACTIVOS RESPONSABLES

- ❖ ALICINA Y AJOENE (compuestos sulfurados)

NIVEL DE EVIDENCIAS
No clínica y clínica

CON REPORTES DE EVENTOS
HEMORRÀGICOS



Allium cepa L..
(cebolla)

MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO

- ❖ inhibición de la enzima COX 1

COMPOSICIÓN DE LOS FITOMEDICAMENTOS

- ❖ Cebolla jarabe 10%: Tintura de cebolla diluido con jarabe simple 1/10 (v/v)

PRINCIPIOS BIOACTIVOS RESPONSABLES

- ❖ ALICINA, ÁCIDOS SULFÉNICOS, TIOPROPANAL S-OXIDO, S DI Y TRISULFUROS (compuestos sulfurados), ANTOCIANINAS (compuestos fenólicos) Y QUERCETINA (flavonoide)

NIVEL DE EVIDENCIAS

No clínica y clínica



***Zingiber officinale* Rosc.
(jengibre)**

MECANISMO DE ACCIÓN

- ❖ inhibición de la síntesis de tromboxano A₂

NIVEL DE EVIDENCIAS
No clínica y clínica

COMPOSICIÓN DE LOS FITOMEDICAMENTOS

- ❖ Jengibre tintura al 50 %: Rizomas secos macerados en etanol al 90 % kg/2L (p/v)

PRINCIPIOS BIOACTIVOS RESPONSABLES

- ❖ GINGEROL (compuesto fenólico mayoritario en el rizoma)

**CON REPORTES DE EVENTOS
HEMORRÀGICOS**



***Matricaria recutita* L.**
(manzanilla)

**MECANISMO DE ACCIÓN
PROPUESTO**

- ❖ inhibición de la síntesis de tromboxano A₂

NIVEL DE EVIDENCIAS
No clínica

**COMPOSICIÓN DE LOS
FITOMEDICAMENTOS**

- ❖ Droga seca para te
- ❖ Tintura al 20 %: Extracto fluido de flores de manzanilla al 20 % en etanol 70 %

**PRINCIPIOS BIOACTIVOS
RESPONSABLES**

- ❖ QUERCETINA Y APIGENINA
(flavonoides mayoritarios)

**CON REPORTES DE EVENTOS
HEMORRÀGICOS**

**ANTIAGREGANTES PLAQUETARIAS
EN EL CUADRO BÁSICO DE
PRODUCTOS NATURALES DE CUBA:
RESULTADOS DE
INVESTIGACIONES REALIZADAS
EN CUBA**



***Sacharum officinarum* L.**
(caña de azúcar)

COMPOSICIÓN DE ATEROMIXOL (Policosanol, PPG)

- ❖ Extracto de la cera de caña de azúcar (tabletas de 20 mg)

MECANISMO DE ACCIÓN

- ❖ Disminución de la síntesis de tromboxano A₂

PRINCIPIOS BIOACTIVOS RESPONSABLES

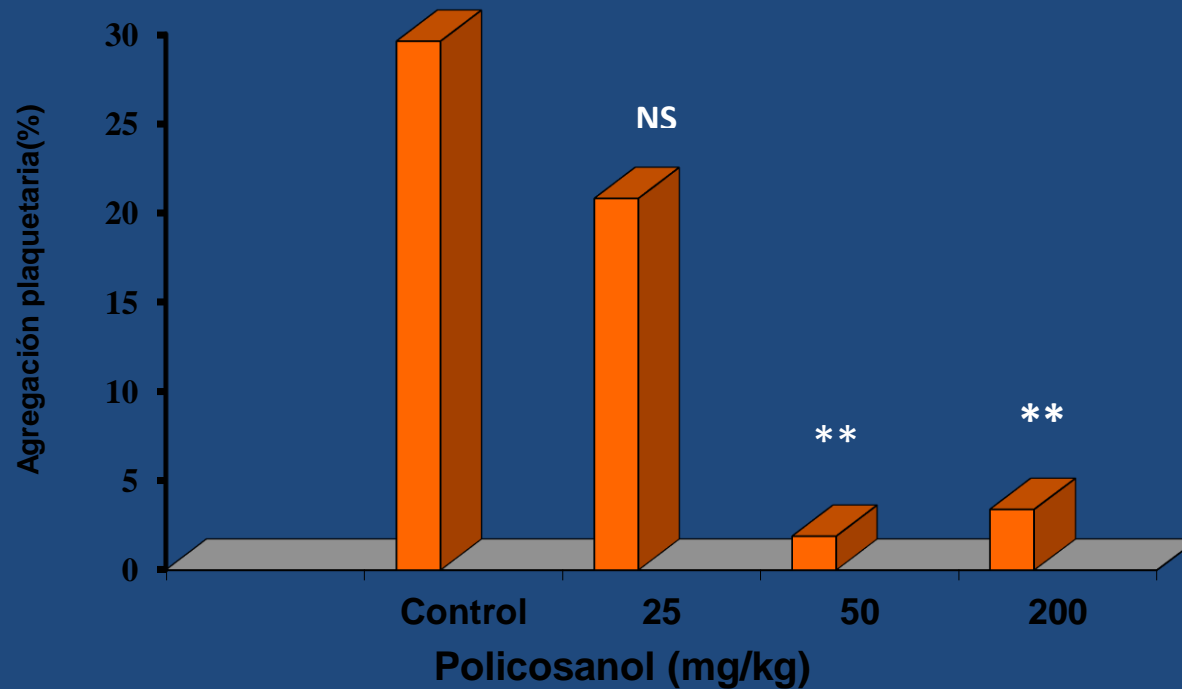
**ALCOHOLES PRIMARIOS SUPERIORES,,
FUNDAMENTALMENTE 1- OCTACOSANOL**

NIVEL DE EVIDENCIAS

No clínica y clínicas
(sujetos sanos y pacientes
con riesgo y enfermedades
aterotrombóticas)

Los ensayos clínicos controlados y estudios de farmacovigilancia han demostrado buena tolerabilidad, incluida la ausencia de eventos hemorrágicos.

Disminución de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP (2 $\mu\text{mol/L}$) en plasma rico en plaquetas de ratas tratadas con Policosanol

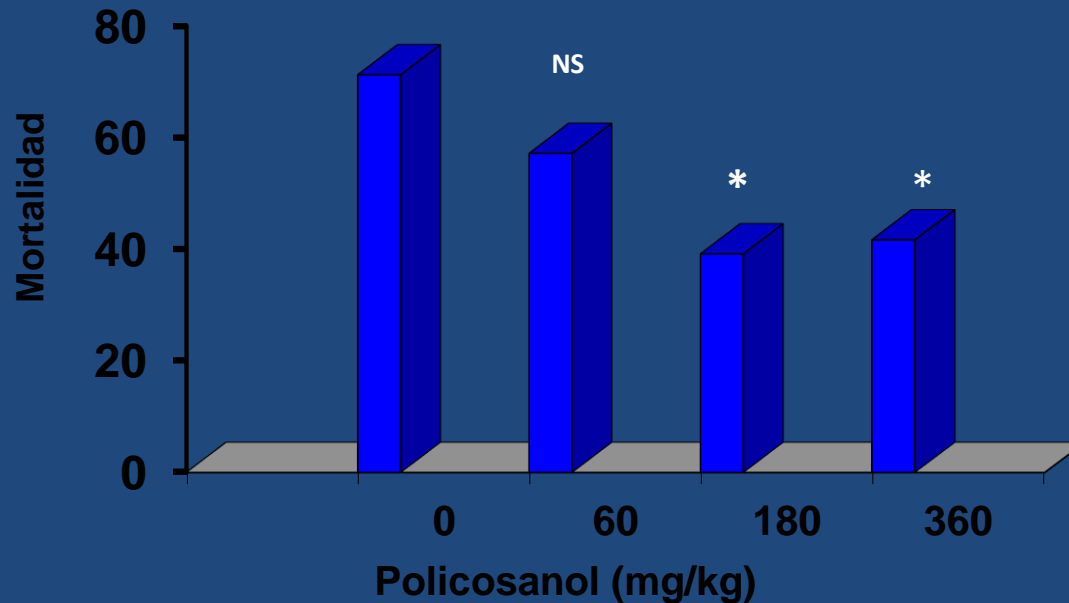


Extracción de sangre 2 h después del tratamiento

N = 10/Grupo * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs Control (Mann-Whitney U test)

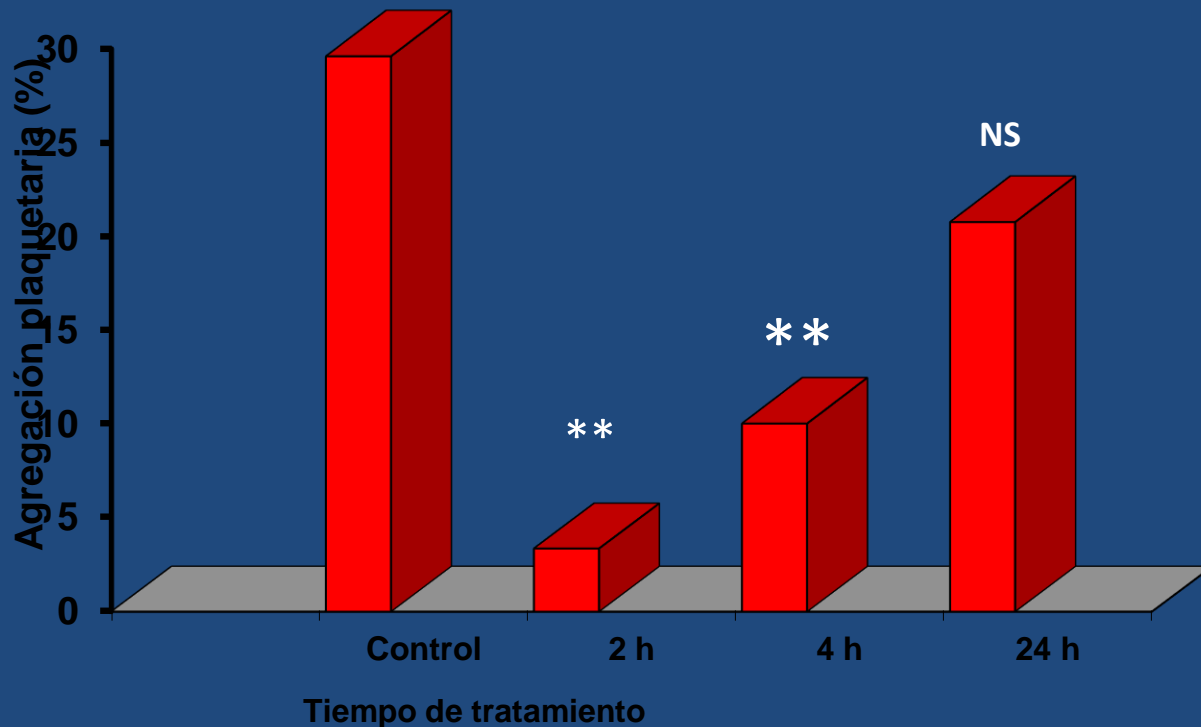
(*Thromb Res* 1993; 69: 321-7)

Reducción de la mortalidad por agregación plaquetaria intravascular inducida por colágeno en ratones tratados con Policosanol



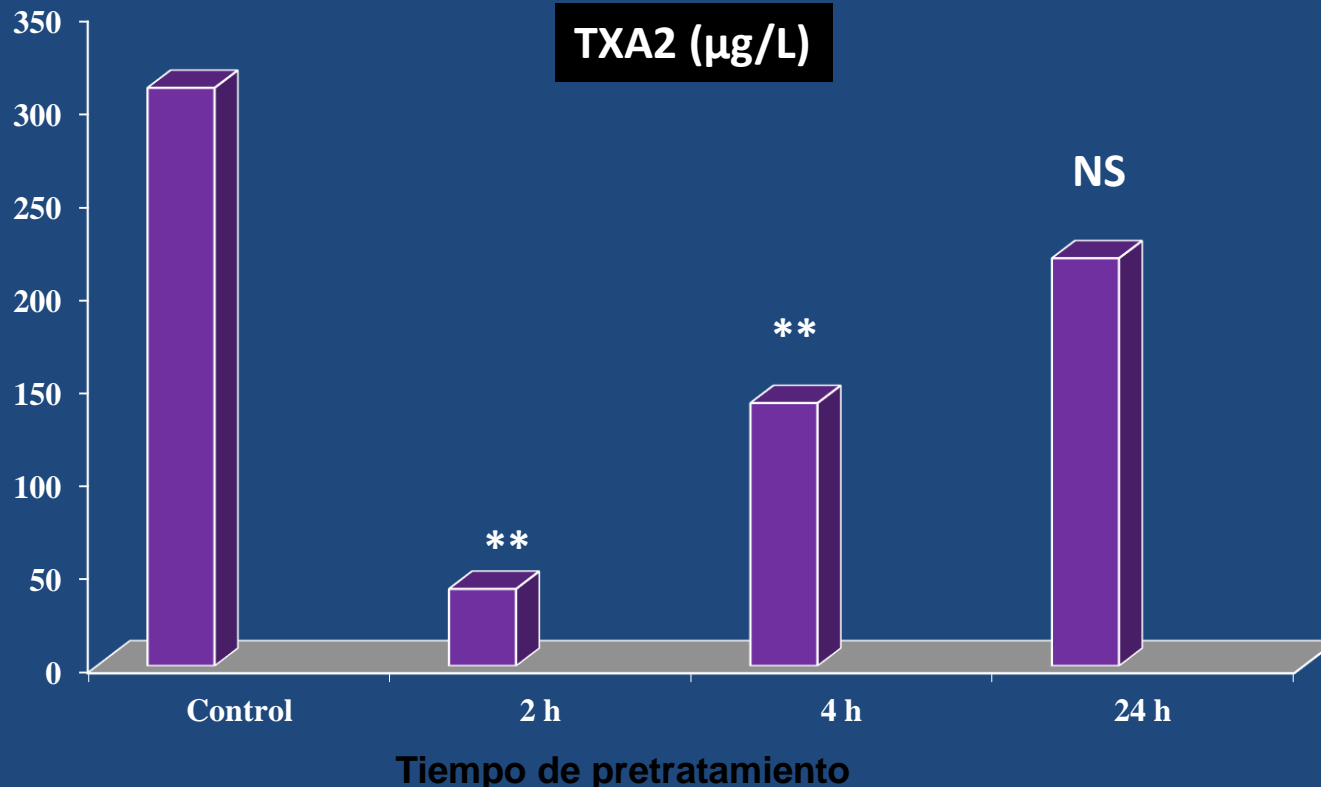
Treatamiento (p.o.) 2h antes del Colàgeno 1 mg/kg (i.v .)
N = 10/Grupo * p < 0,05; ** p < 0,01 vs Control (Mann-Whitney U test)
(Resultados no publicados)

Duración del efecto del Policosanol (200 mg/kg) sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP (2 μ mol/L) *ex vivo* en el plasma rico en plaquetas de ratas



**N = 10/Grupo * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs Control (Mann-Whitney U test)
(Thromb Res 1993; 69: 321-7)**

Duración del efecto *ex vivo* del Policosanol (25 mg/kg) sobre la formación de tromboxano A₂ durante el proceso de coagulación de la sangre de ratas



N = 10/Grupo * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs Control (Mann-Whitney U test)
(Thromb Res 1993; 69: 321-7)

Caracterización de la reactividad plaquetaria del pacientes con factores de riesgo aterotrombótico (*Drug Metabol Drug Interact. 2012; 27:57-60*)

Estudio clínico post-comercialización con pacientes del Municipio Cerro de La Habana, Cuba que consumían (grupo tratado) o no (grupo de referencia) fármacos antiagregantes durante , al menos, un mes antes de la extracción de sangre

GRUPOS

ASA: N =66

POLICOSANOL (POLI): N =16

ASA + POLICOSANOL : N =47

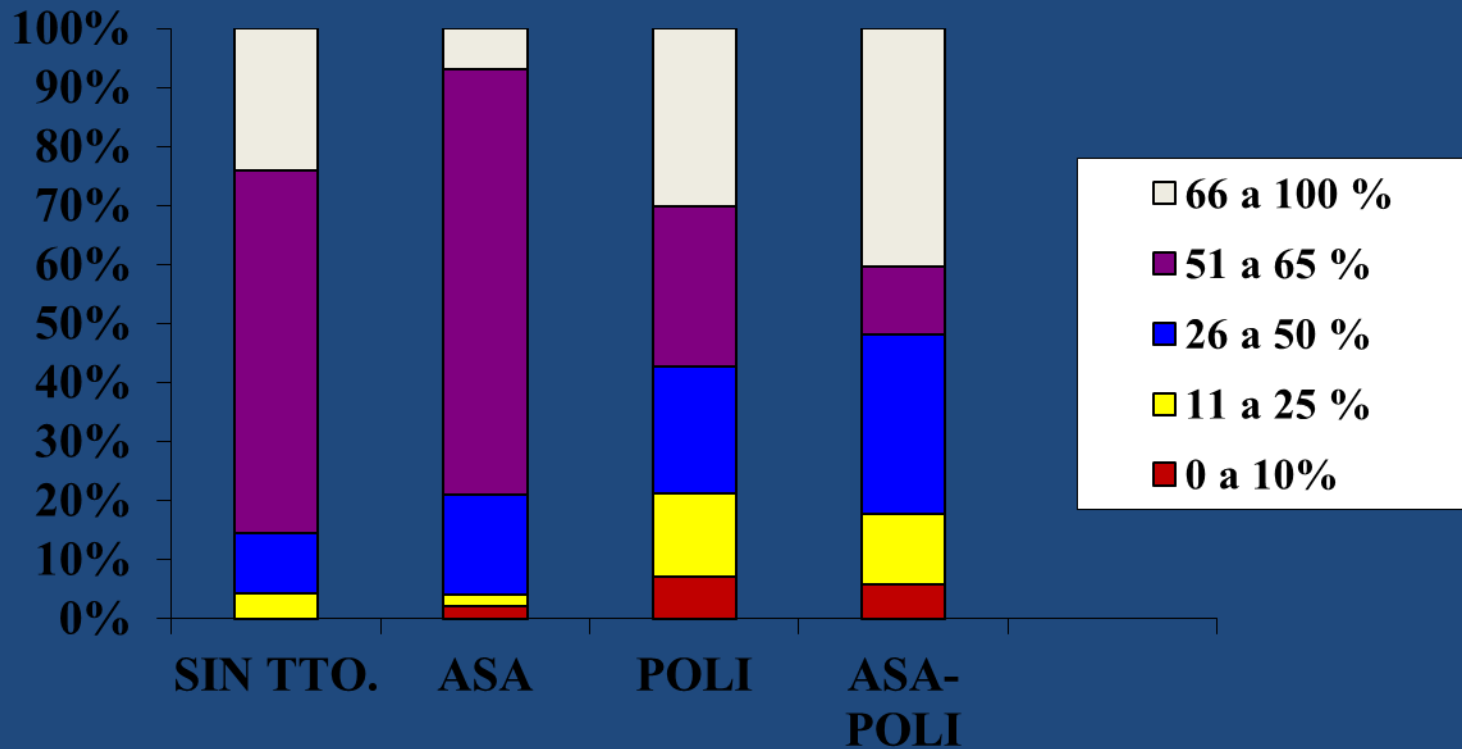
REFERENCIA: N=100

**Estímulos plaquetarios: ADP y Colàgeno
Datos expresados como% agregación plaquetaria (AP)**

**EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE ES REDUCIR LA
AP A NIVELES INFERIORES A LOS VALORES DE REFERENCIA**

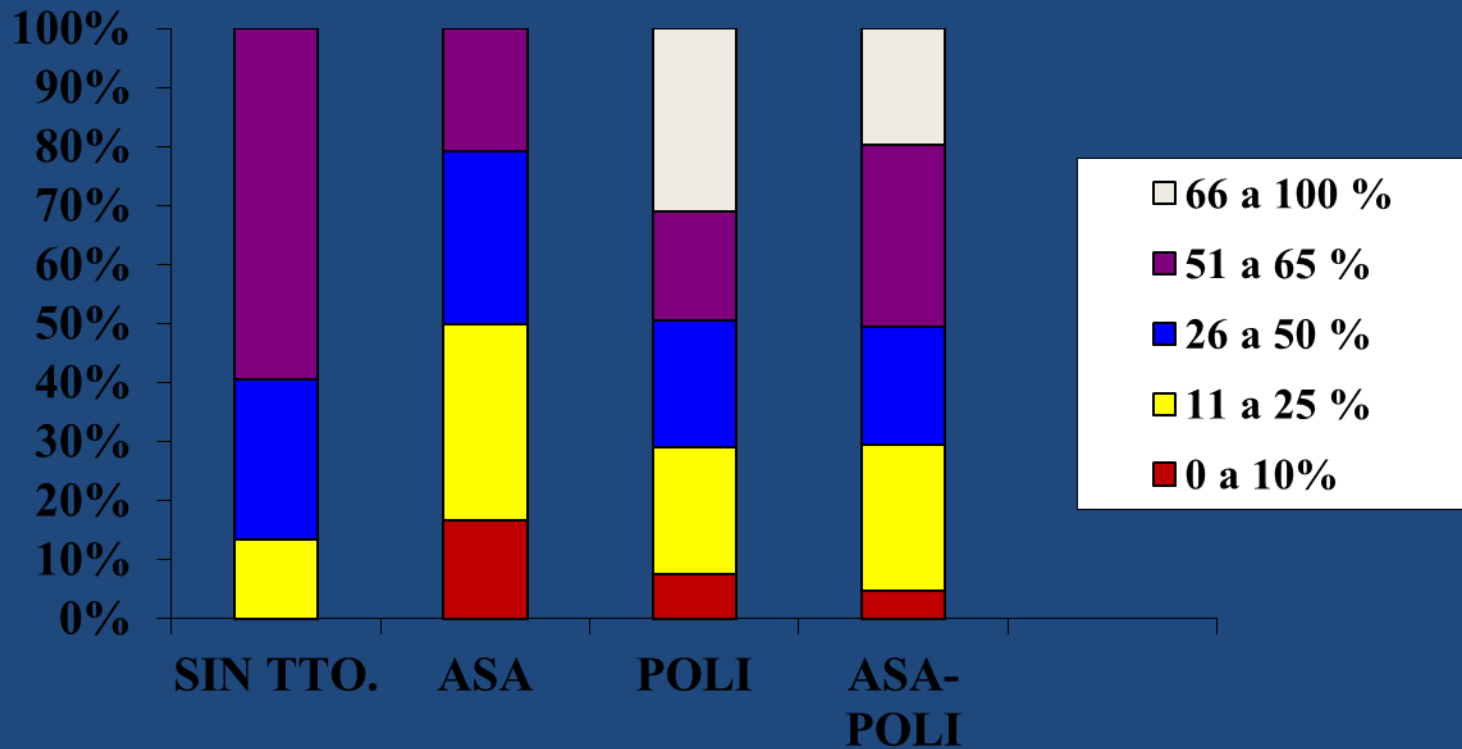
Los pacientes que mostraron niveles de AP en PRP \leq 25 % fueron considerados respondedores a los tratamientos.

Distribución de frecuencia de la agregación plaquetaria inducida por ADP en los diferentes grupos de pacientes



Se observa un incremento en los pacientes con reactividad plaquetaria < 25 % en pacientes que consumían Policosanol o ASA y Policosanol

Distribución de frecuencia de la agregación plaquetaria inducida por colágeno en los diferentes grupos de pacientes



Se observa un incremento en los pacientes con reactividad plaquetaria < 25 % en pacientes que consumían Policosanol o ASA, Policosanol o ambos.



***Citrus sinensis* (L.)
Osbeck**

MECANISMO DE ACCIÓN

- ❖ No determinado

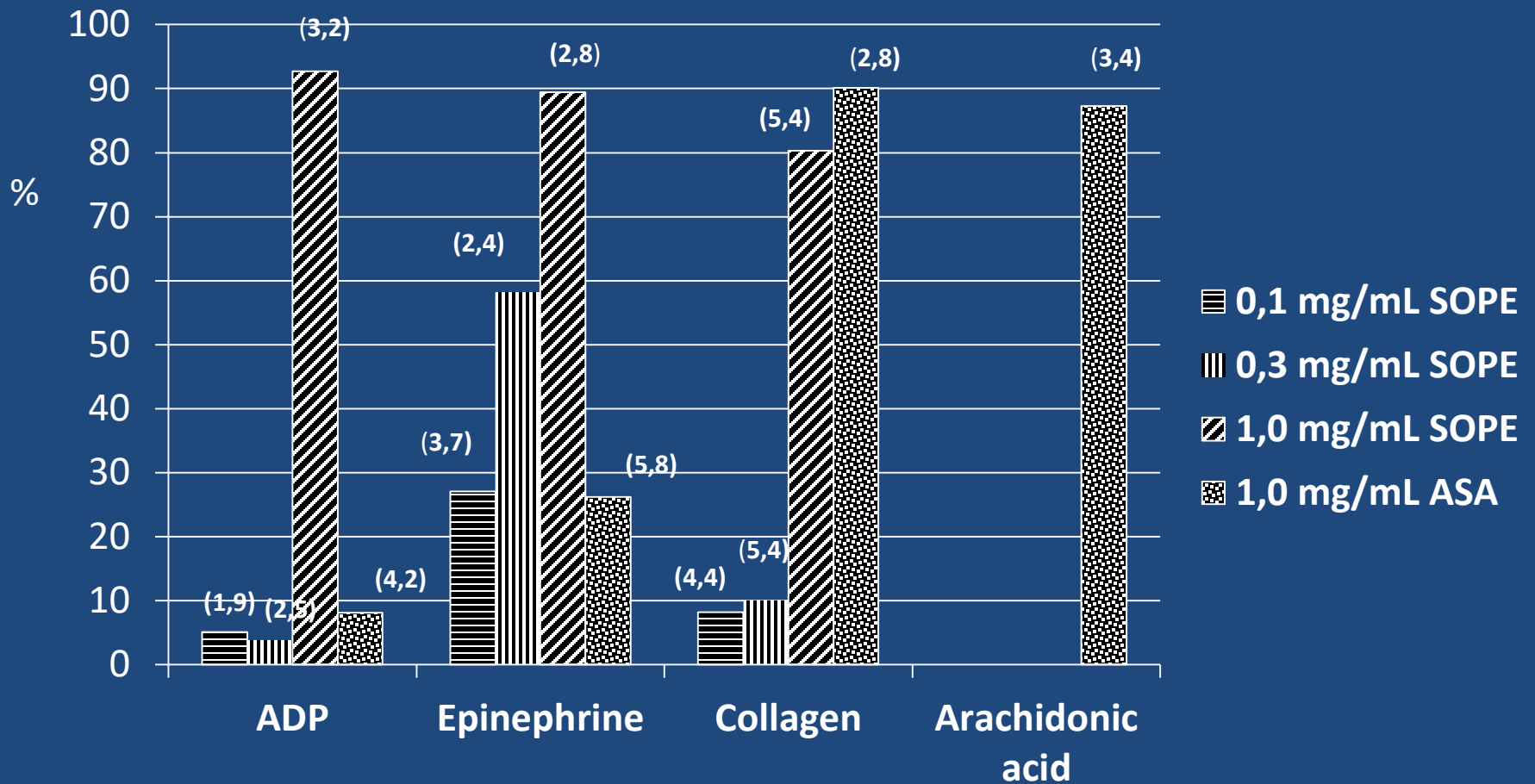
COMPOSICIÓN DE LOS FITOMEDICAMENTOS

- ❖ Naranja Dulce Extracto Fluido: Cortezas secas de frutos maceradas en etanol 70 % 1 kg/ 1L (p/v)
- ❖ Naranja Dulce Jarabe 10 % : Extracto fluido de naranja dulce con jarabe simple 1/10 (v/v)

PRINCIPIOS BIOACTIVOS RESPONSABLES

- ❖ Hesperidina y rutina (principales flavonoides en la corteza del fruto)

**RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES NO CLÍNICAS
REALIZADAS CON UN EXTRACTO DE PRODUCCIÓN
NACIONAL**



Inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, epinefrina, colàgeno y àcido araquidònico por un extracto hidro-alcohòlico de cortezaS de frutos de naranja dulce enplasma rico en plaquetas humanas *in vitro*.

Los resultados se expresan como media, SEM en paréntesis ; N=5.

PharmacologyOnline 2015; 2 : 80-84

Efectos de un extracto de corteza del fruto de naranja dulce y ASA (600 mg/kg) sobre la agregación plaquetaria inducida *ex vivo* por ADP en plasma rico en plaquetas de ratas

Agregación plaquetaria (%)

TRATAMIENTO	CONTROL	ENSAYO	INHIBICIÓN (%)
Extracto (dosis i.p.)	67,3 ± 5,2	11,3 ± 6,3 *	80,9 ± 9,7
Extracto (dosis p.o.)	44,1 ± 7,4	37,5 ± 12,8 (N.S.)	-
Extracto (dosis p.o. /día x 7 días)	54,1 ± 7,4	22,5 ± 10,3 *	49,0 ± 3,4 ‡
ASA (dosis p.o.)	54,2 ± 7,1	46,0 ± 4,8 (N.S.)	-
ASA (dosis p.o. /día x 7 días)	62,5 ± 4,7	5,6 ± 5,5 *	87 ± 8,1

Los resultados se expresan como la media ± SEM; N=10/grupo. Diferencia estadística con respecto al Control * y ASA[‡] (Mann-Whitney U test, p < 0,05).

PharmacologyOnline 2015; 2 : 80-84

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN EL CUADRO BÁSICO DE PRODUCTOS NATURALES DE CUBA

Ajo cápsulas 500 mg

Ajo tintura 20%

Ajo Jarabe 10%

Ateromixol (20 mg)

Cebolla jarabe 10%

**Jengibre tintura al
50 %**

**Manzanilla droga
seca para te**

**Manzanilla tintura al
20 %**

**Naranja Dulce
Extracto Fluido**

**Naranja Dulce
Jarabe 10 %**

CONCLUSIONES

1- Existen evidencias experimentales (no clínicas y/o clínicas) sobre los efectos antiagregantes plaquetarios de productos del Cuadro Básico de Medicamentos Naturales, los cuales pudieran aportar opciones para el tratamiento antitrombótico.

2- En este grupo se encuentra el ATEROMIXOL de caña de azúcar, medicamento desarrollado en Cuba que no produce complicaciones hemorrágicas.

CONCLUSIONES

3- La caracterización de la reactividad plaquetaria de los plasmas ricos en plaquetas de los pacientes que consumían este producto sólo o con aspirina demostró ser útil para identificar los niveles de respuesta al tratamiento.

4- Las influencias de los productos de ajo, cebolla, jengibre, manzanilla y naranja dulce sobre la reactividad plaquetaria y otras variables hemostáticas de los sujetos que los consumen merecen ser investigadas, con énfasis en los de ajo, jengibre y manzanilla.

**MUCHAS GRACIAS POR
SU ATENCIÓN**