

# **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](mailto: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 sulfénicos, 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 A<sub>2</sub>

**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 A<sub>2</sub>

**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 A<sub>2</sub>

## PRINCIPIOS BIOACTIVOS RESPONSABLES

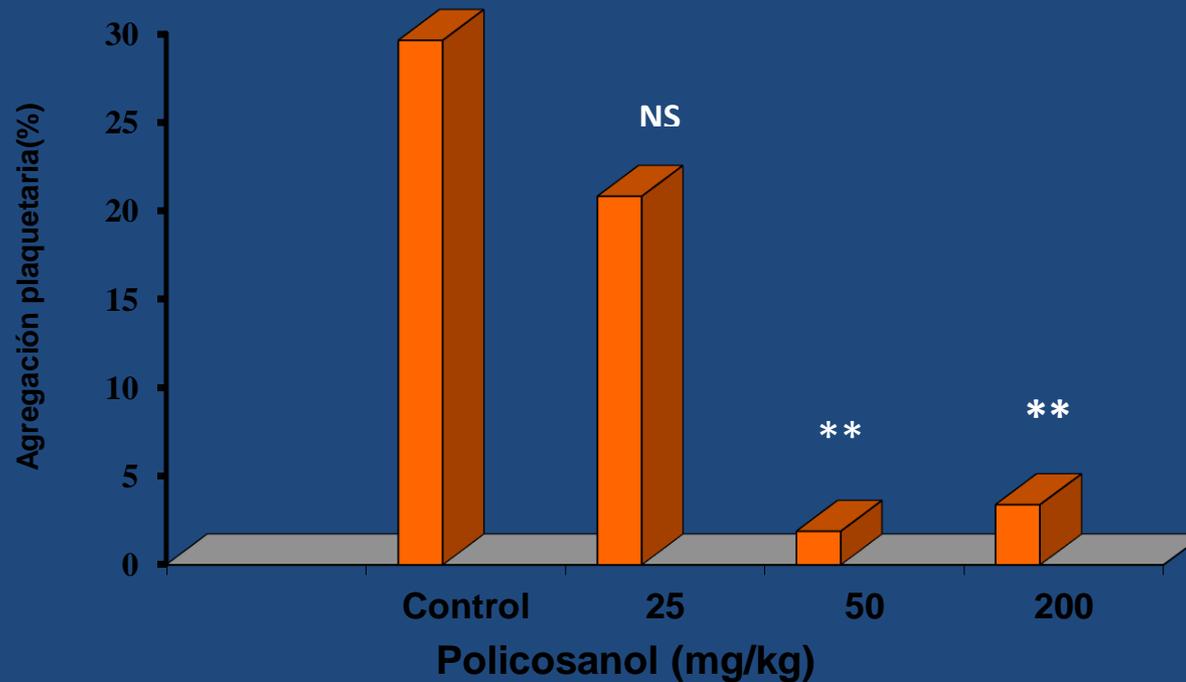
**ALCOHOLES PRIMARIOS SUPERIORES,,  
FUNDAMENTALMENTE 1- OCTACOSANOL**

## 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  $\mu$ mol/L) en plasma rico en plaquetas de ratas tratadas con Policosanol**

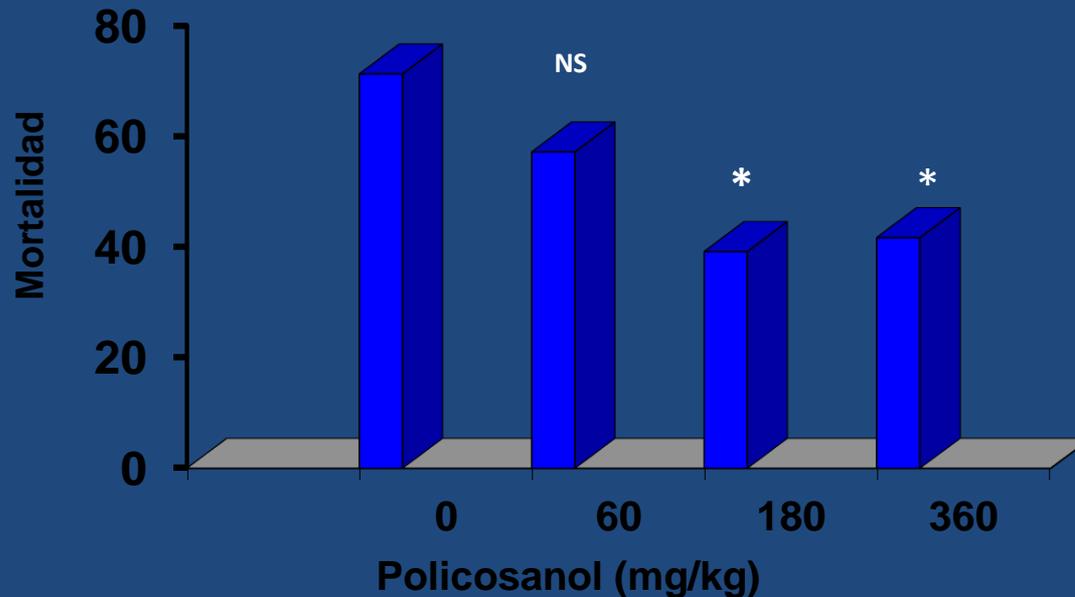


Extracción de sangre 2 h después del tratamiento

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

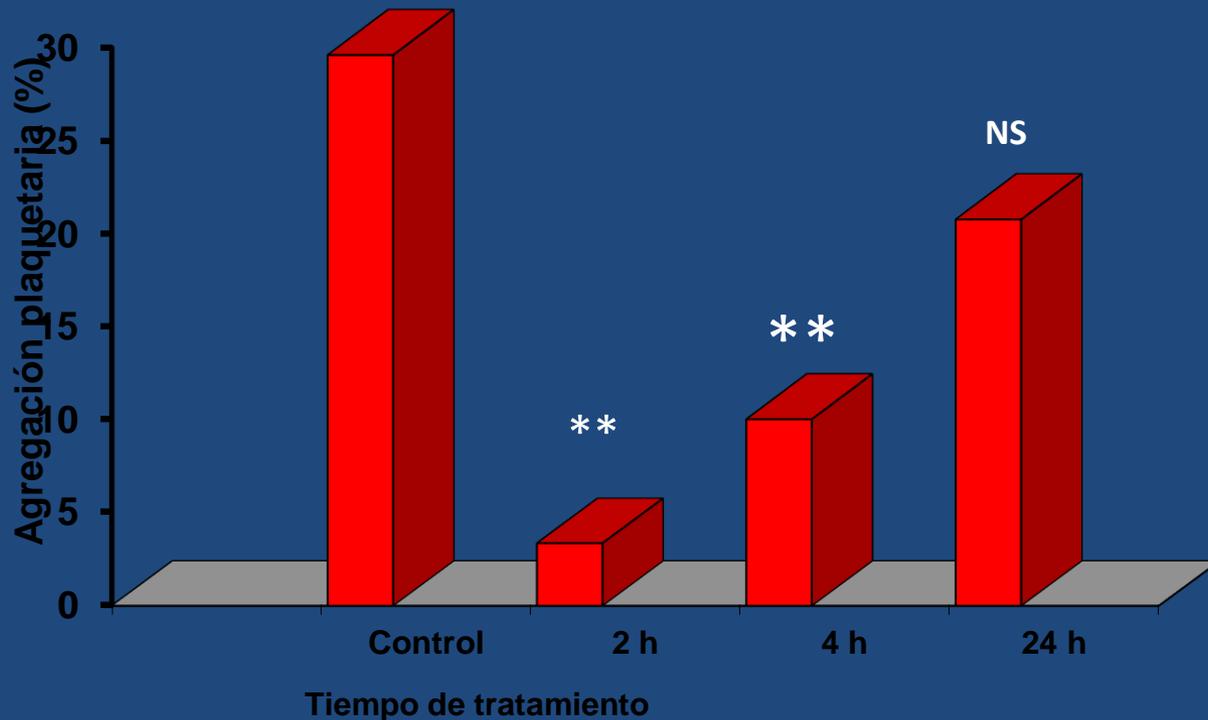
(*Thromb Res* 1993; 69: 321-7)

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



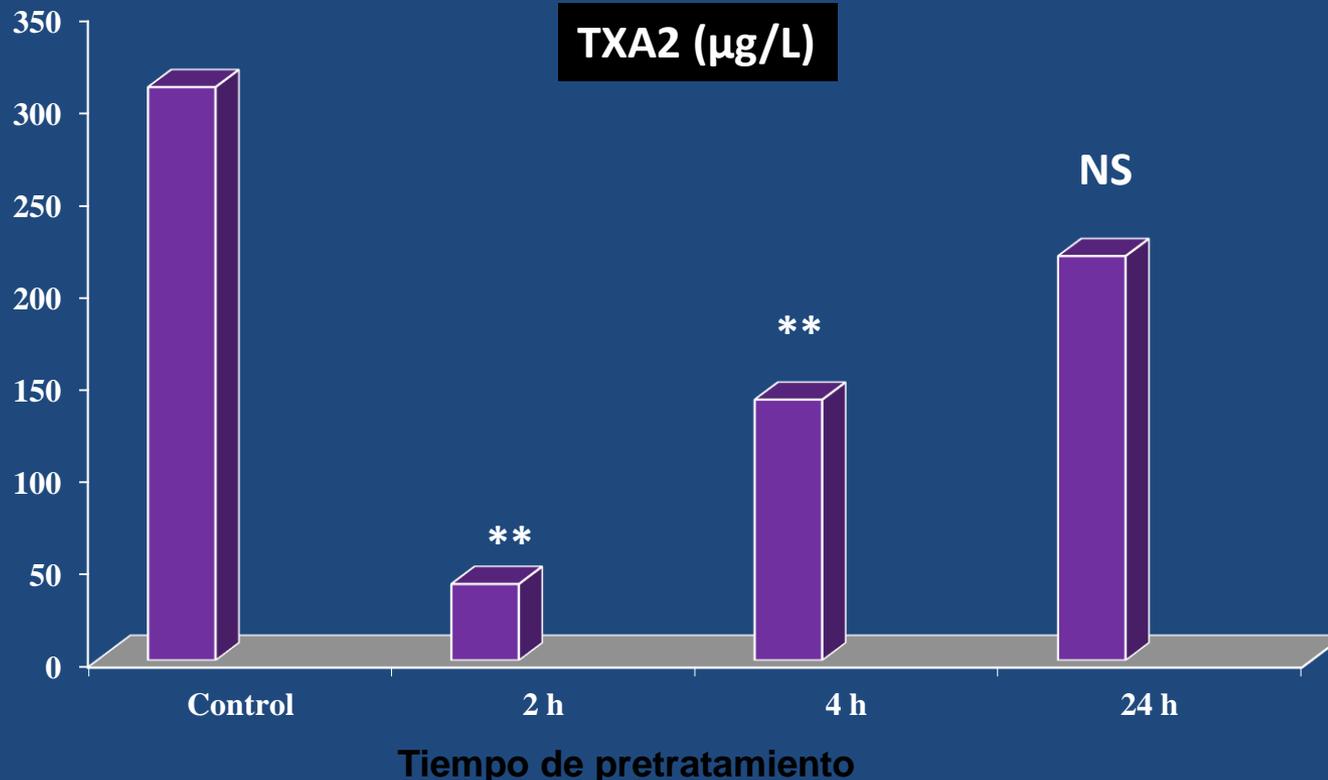
Treatamiento (p.o.) 2h antes del Colàgeno 1 mg/kg (i.v .)  
N = 10/Grupo \* p < 0,05; \*\* p < 0,01 vs Control ( Mann-Whitney U test)  
(Resultados no publicados)

**Duración del efecto del Policosanol (200 mg/kg) sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP (2  $\mu$ 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 A<sub>2</sub> 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**

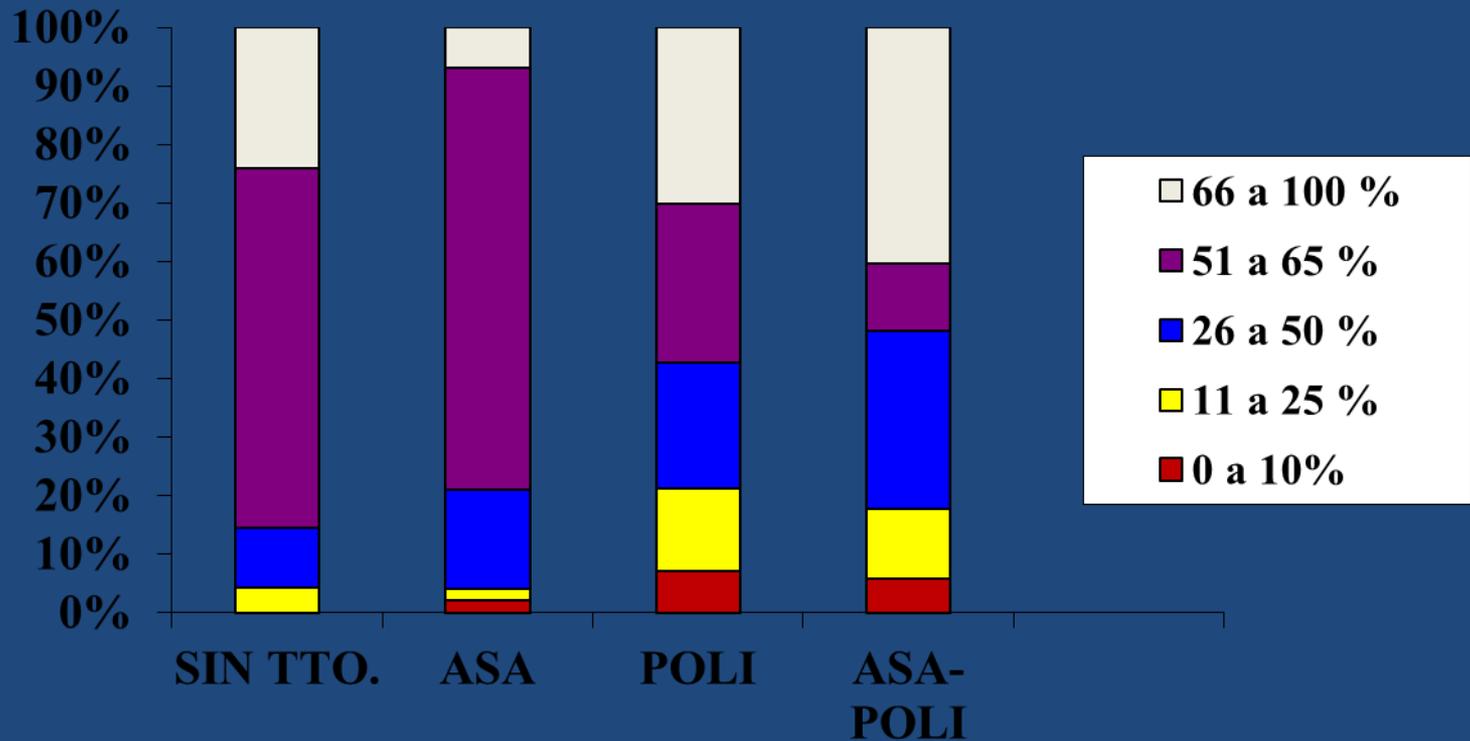
**REFERENCIA: N=100**

**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**

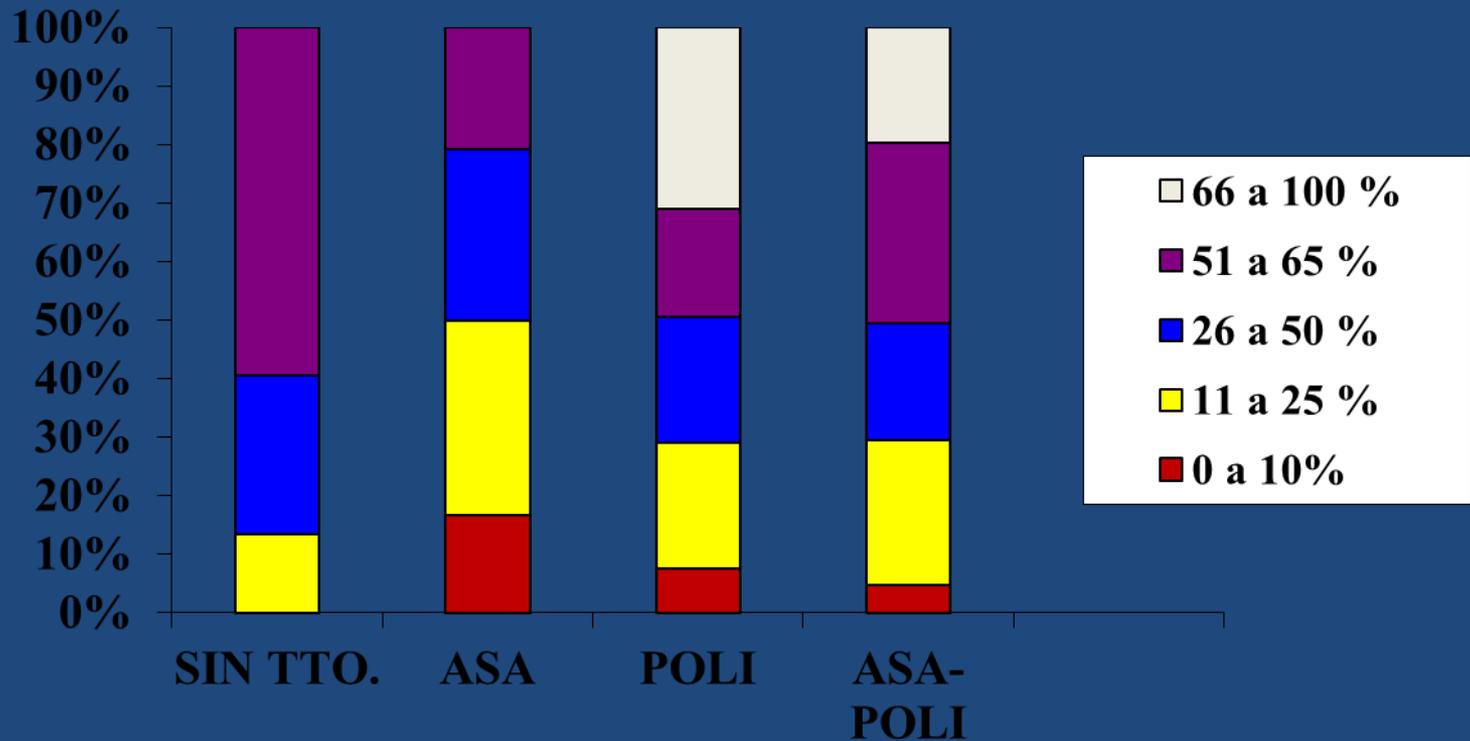
**Los pacientes que mostraron niveles de AP en PRP  $\leq$  25 % fueron considerados respondedores a los tratamientos.**

## 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

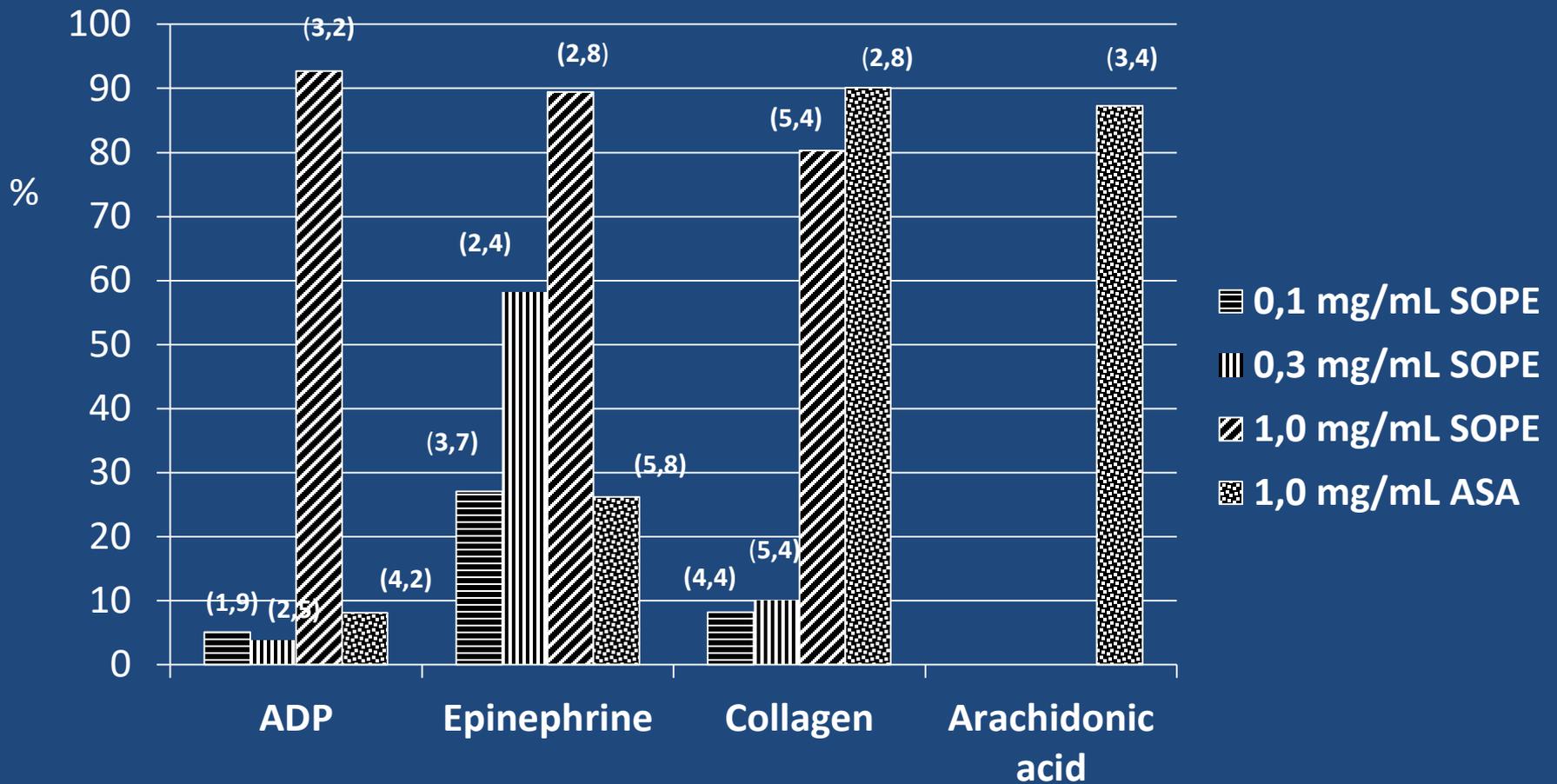
### COMPOSICIÓN DE LOS FITOMEDICAMENTOS

- ❖ 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<sup>‡</sup> (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**