

**LABORATORIO CENTRAL DE FARMACOLOGIA. INSTITUTO SUPERIOR DE
CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA**

**Especies usadas tradicionalmente en Cuba con potencialidad para
inhibir la agregación plaquetaria en pacientes.**

Dr. Francisco Morón Rodríguez.

Profesor Titular de Farmacología, Doctor en Ciencias Médicas. Laboratorio Central de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”, Carvajal s/n entre Agua Dulce y A, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. C.P. 12000. E-mail: moron@infomed.sld.cu

Existen numerosas plantas que se usan tradicionalmente por sus posibles acciones analgésica, antiinflamatoria y antipirética y también pueden tener usos como alimentos o condimentos por nuestra población.

En diversas especies esos efectos antiinflamatorio, analgésico o antipirético han sido comprobados experimentalmente y en algunos casos se ha demostrado que inhiben la ciclooxigenasa, tienen efecto antiagregante plaquetario y/o anticoagulante. La relación de esos 3 efectos farmacológicos es compartida por los fármacos que pertenecen al grupo de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos, conocidos por la sigla AINE. Los principios activos de este grupo tienen como mecanismo de acción la inhibición de las ciclooxigenasas, 1 ó constitutiva (COX-1) y/o la 2 ó inducida (COX-2), y con ello bloquean la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Por consiguiente, pueden disminuir la agregación plaquetaria en los pacientes, efecto que puede ser beneficioso en la terapéutica, pero que favorece la ocurrencia de interacciones con otros medicamentos con igual efecto o que sucedan sangramientos en personas con enfermedades que disminuyan el número de plaquetas o que alteren la coagulación de cualquier manera.¹

En caso de un paciente con dengue, las plantas con esta acción farmacológica podrían favorecer o agravar la forma hemorrágica de la enfermedad, así como interactuar y potenciar la respuesta de fármacos antiagregantes o anticoagulantes en los pacientes. Nuestro objetivo es alertar sobre el riesgo de emplear determinadas plantas de uso relativamente frecuente en Cuba y otros países del Caribe en pacientes con enfermedades que favorezcan la aparición de sangramientos.

En el presente trabajo relacionamos 15 especies, distribuidas en 2 grupos, según la información, y las plantas de mayor riesgo son las que incluimos en el primero.

1. Plantas con actividad antiagregante plaquetaria demostrada experimentalmente.

Ajo (*Allium sativum* L.)

El **bulbo** de esta especie se emplea ampliamente como condimento y como planta medicinal tradicional, tanto el consumo de forma natural, como en tintura, en cápsulas o tabletas que contienen material vegetal seco o aceite esencial.

En estudios preclínicos, ha sido comprobada las acciones fibrinolítica, anticoagulante y antiagregante plaquetaria con la administración oral de extractos del bulbo. La actividad antiagregante plaquetaria se considera debida al bloqueo de la síntesis de tromboxano A₂ por la inhibición de la enzima tromboxano-sintetasa².

Los extractos de ajo pueden interactuar con los tratamientos: anticoagulante, antihipertensivo y antidiabético³.

Los principales estudios experimentales que respaldan lo anteriormente señalado son:

Farmacología preclínica.

Los extractos acuoso (25 mg/mL) y alcohólico (0,01%) de bulbo, *in vitro*, inhibieron la agregación plaquetaria inducida por adrenalina, determinada por mayor producción de óxido nítrico intracelular. El extracto acuoso al 0,01% mostró un efecto débil.⁴

Otros trabajos han reportado que la administración oral de bulbo causó actividad antiagregante plaquetaria⁵ y varios efectos farmacológicos como: vasodilatador coronario, disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíaca,⁶⁻⁷ vasodilatador sistémico⁵ y diurético.⁸⁻⁹

El aceite esencial del bulbo, por vía oral (1 g/kg), tuvo efecto anticoagulante en conejo.¹⁰

Farmacología clínica.

En un estudio clínico con 20 pacientes, la administración oral del bulbo fresco (0,5 g/kg)*, aumentó 72% la actividad fibrinolítica en menos de 6 horas y persistió durante 12 horas. El bulbo cocinado la aumentó 63%.¹¹

El aceite esencial, vía oral (dosis equivalente a 1 g de ajo/día)*, mostró efecto fibrinolítico en 30 pacientes que habían sufrido infarto del miocardio y en 10 sanos¹².

* Nota del autor: 1 diente de ajo fresco pesa aproximadamente 0,9 - 1,0 g.

Cebolla (*Allium cepa* L.)

Esta especie pertenece al mismo género del ajo y el **bulbo** comparte muchos de los usos y propiedades farmacológicas.

Las principales investigaciones que respaldan lo anteriormente señalado son:

Farmacología preclínica.

El extracto acuoso del bulbo fresco, *in vitro* (10 µL/placa), en cultivo celular, fue activo contra la agregación plaquetaria inducida por ADP.^{13,14} Igual extracto, en dosis de 30 µL/placa inhibió la agregación de plaquetas inducida por colágeno, adrenalina, ácido araquidónico.¹³

El jugo del bulbo fresco, por vía endovenosa (0,09 mL/kg), inhibió la agregación plaquetaria en perros. El mismo extracto, *in vitro* (1 mL/L), en sangre de perro, también resultó activo.¹⁵

El extracto metanólico de bulbo, *in vitro* (221 - 910 µg/mL), disminuyó la agregación plaquetaria (IC₅₀ = 50 µg/mL).¹⁶

Un extracto clorofórmico de bulbo, *in vitro*, bloqueó la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la síntesis de tromboxano.¹⁷

El aceite esencial del bulbo, por vía oral (2 g/kg), administrado durante 3 meses, inhibió la adhesión plaquetaria en conejos.¹⁸

Farmacología clínica.

El jugo del bulbo, por vía oral (50 g/día), tuvo efecto anticoagulante en pacientes adultos.¹⁹ Vale destacar que una cebolla mediana puede tener el peso antes citado.

El extracto butanólico, en dosis de 200 g/persona, tuvo igual acción.²⁰

El aceite esencial, *in vitro* (10 - 30 µg/mL), en sangre de adultos humanos, inhibió la agregación plaquetaria inducida por ADP y suprimió totalmente la formación de los productos de la cicloxigenasa.²¹

Bija (*Bixa orellana* L.)

La **semilla** de esta especie se utiliza como colorante natural para los alimentos y como planta medicinal tradicional, pero no de manera tan amplia como *A. sativum* y *A. cepa*. Por sus efectos, antiinflamatorio e inhibición de la agregación plaquetaria, comprobados experimentalmente, la semilla o sus extractos bija pueden interactuar con los tratamientos: anticoagulante, antihipertensivo y antidiabético.

Los principales resultados experimentales que validan lo señalado anteriormente son:

Farmacología preclínica.

El extracto acuoso crudo de semilla, *in vitro* (0,88 mg/mL), en el modelo de agregación de trombocitos inducida por colágeno, inhibió un 24% la agregación plaquetaria. Además, *in vitro* (0,1 mg/mL), mostró actividad antiinflamatoria e inhibió un 38% la enzima prostaglandina sintetasa.²²

Jengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)

El **rizoma** de esta especie se emplea como condimento y con fines medicinales.

Se recomienda que las personas, tratadas con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios, deben consultar a su médico antes de proceder a consumir preparados que contengan jengibre, ya que pueden incrementar el riesgo de hemorragias.³

La advertencia anterior está fundamentada en varios trabajos publicados.

Farmacología preclínica

El extracto acuoso de rizoma, *in vitro* (750 µg/mL), inhibió la síntesis de prostaglandinas en microsomas de conejos.²³ Los extractos: alcohólico, acetónico y clorofórmico, *in vitro*, inhibieron la síntesis de prostaglandinas.²⁴⁻²⁵

El rizoma en decocción, *in vitro* (5 µL), sobre cultivos de plaquetas, produjo inhibición de la formación de araquidonato, que es un producto intermedio del metabolismo del ácido araquidónico.²⁶

Farmacología clínica.

El rizoma, por vía oral (70 g/persona), inhibió la síntesis de tromboxano A₂ en seres humanos.²⁷

Lima (*Citrus limetta* Risso)

El **fruto** de esta especie se emplea como alimento y como recurso medicinal tradicional, al igual que las hojas.

Entre los trabajos científicos publicados, se reporta efecto sobre enzimas que pueden causar modificaciones en la agregación plaquetaria como el resumido a continuación.

Farmacología preclínica.

El **fruto**, *in vitro*, inhibió la ciclooxigenasa (IC₅₀ = 0,066 mg/mL) y la lipoxigenasa (IC₅₀ = 0.302 mg/mL) en plaquetas de rata.²⁸

Limón (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle)

El **fruto** de esta especie se usa como condimento, alimento y como recurso medicinal tradicional. Las hojas también se emplean con este último propósito.

En la literatura científica, se reporta su efecto sobre enzimas que pueden causar modificaciones en la agregación plaquetaria.

Farmacología preclínica.

El extracto del **fruto** inhibió, *in vitro*, la ciclooxigenasa en plaquetas (IC₅₀ = 0,124 mg/mL) en ratas.²⁸

Naranja dulce o de china (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck)

El **fruto** de esta especie se usa como condimento, alimento y como recurso medicinal tradicional. Las hojas también se aprovechan con este último propósito.

La literatura científica reporta su efecto sobre enzimas que pueden causar alteraciones de la agregación plaquetaria.

Farmacología preclínica.

El extracto de **fruto**, *in vitro*, en un modelo en plaquetas, inhibió la ciclooxigenasa (IC = 0,186 mg/mL) en ratas.²⁸

Yuquilla o cúrcuma (*Curcuma longa* L.)

El **rizoma** de esta especie se emplea como condimento, forma parte del *curry*, y además por sus propiedades medicinales tradicionales.

La literatura científica reporta su efecto anticoagulante.

Farmacología preclínica.

Al rizoma se le demostró actividad anticoagulante en la rata, que se atribuye a la presencia de compuestos químicos como el benzenoide, demetoxi-bis-curcumina, y el sesquiterpeno, curcumenona.²⁹

2. Plantas con actividad antiagregante plaquetaria potencial:

Entre las diversas plantas que tienen efecto antiinflamatorio y en las cuales se ha comprobado experimentalmente que inhiben la ciclooxigenasa, podemos citar:

Ají picante (*Capsicum annum* L.)

El **fruto** de esta especie se emplea como condimento y por sus propiedades medicinales tradicionales.

Se ha comprobado que contiene capsaicina, la cual tiene, entre otros efectos, actividad inhibidora de la ciclooxigenasa y vasodilatadora.³⁰

Canela (*Cinnamomum verum* J. Presl)

Aunque esta planta es muy poco cultivada en Cuba, se emplea como saborizante en repostería, helados y como medicinal.

El aceite esencial tiene efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.³¹

Calabaza (*Cucurbita moschata* Duchesne)

La **semilla** es usada para tratar la hipertrofia benigna de próstata, se hace uso del material vegetal natural o en presentaciones de tabletas o cápsulas como medicamento herbario. Se considera que actúa por su efecto inhibidor de la 5-lipoxigenasa o la ciclooxigenasa.³²

Noni (*Morinda citrifolia* L.)

El cultivo y uso medicinal de esta especie se ha incrementado en Cuba desde hace unos pocos años.

El extracto etanólico de **fruto** pulverizado y de la **hoja**, *in vitro* (en concentración de 3,4 mg/mL), inhibieron respectivamente en 72 y 54%, la ciclooxigenasa-1 (COX-1). Sin embargo, los extractos de **jugo fresco** de **fruto** y **corteza** sólo disminuyeron la actividad de esa enzima un 38 y 27%.

La aspirina (0,3 mg/mL) y la indometacina (10 µg/mL) causaron una inhibición de 30 y 70% en iguales condiciones experimentales.³³

Referencias

1. Roberts LJ, Morrow LD. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos. Cap 27. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A., Cuernavaca, México. 2001. p. 697-742.
2. Duraffourd C, D'Hervicourt L, Lapraz JC. Cahiers de phytothérapie clinique. Revue de la Société Française de Phytothérapie et Aromathérapie, Paris, France. 1994.
3. Farmacopea Vegetal Caribeña. 2da Edición. (Robineau L. ed.), León, Nicaragua, Editorial Universitaria UNAM-León, 2005, 486 p.
4. Das I, Khan N, Soorana S. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basic for therapeutic application. J Med Res Opin 5(13):257-63,1995.
5. Spada C, Hoshikawa-Fujimura AY. Perspectivas do emprego do *Allium sativum* (alho) em estudos epidemiológicos da patologia cardiovascular (conferencia).

Congresso da VII reunião anual da federação de sociedades de biologia experimental. Caxambu, Brazil. 2001

6. Petkov V. Pharmacological and clinical study of garlic. Dtsch Apoth Ztg 106(51):1861-7,1966.

7. FOUSHEE D, RUFFIN J, BANERJEE U. Garlic as a natural agent for the treatment of hypertension: a preliminary report. Cytobios 34(135-6):145-52,1982.

8. PARIS R, MOYSE H. Précis de Matière Médicale, Tome II, 2è éd. révisée. Paris, France: Ed. Masson. 1981 p 61-62.

9. Ribeiro R, Barros F, Margarida M, Melo R, Muniz C, Chieia S, Wanderley M, Gomes C, Trolin G. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo, Brazil. J Ethnopharmacol 24(1):19-29,1988.

10. Chauhan L, Garg J, Bedi H, Gupt R, Bomb B, Agarwal M. Effect of onion, garlic and clofibrate on coagulation and fibrinolytic activity of blood in cholesterol fed rabbits. Indian Med J 76(10):126-7,1982.

11. Chutani SK, Bordia A. The effect of fried versus raw garlic on fibrinolytic activity in man. Atherosclerosis 38:417-21,1981.

12. Bordia AK, Joshi HK, Sanadhya YK, Bhu N. Effect of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis 28:155-9,1977.

13. Srivastava KC. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study. Prostaglandins Leukotrienes Med 13(2):227-35,1984.

14. Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibited platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. Biomed Biochim Acta 43(8/9):5335-46,1984.

15. Briggs WH, Folts JD, Osman HE, Goldman IL. Administration of raw onion inhibits platelet-mediated thrombosis in dogs. J Nutr 131(10):2619-22,2001.

16. Wijaya CH, Muchtadi D, Lalel HJ, Zakaria F, Koswara,S. Antiplatelet aggregation potencies of some *Allium* spp. grown in Indonesia. Nat Prod Sci 2(1):37-42,1996.

17. Makheja AN, Vanderhoek JY, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. Lancet 1979:781,1979.

18. Chauhan LS, Garg J, Bedi HK, Gupta RC, Bomb BS, Agarwal MP. Effect of onion, garlic and clofibrate on coagulation and fibrinolytic activity of blood in cholesterol fed rabbits. *Indian Med J* 76(10):126-7,1982.
19. Bordia A, Bansal HC, Arora SK, Singh SV. Effect of the essential oils of garlic and onion on alimentary hyperlipemia. *Atherosclerosis* 21:15-9,1975.
20. Doutremepuich C, Gamba G, Refauvelet J, Quilichini R. Effects of onion, *Allium cepa* L., on primary haemostasis in healthy voluntary person before and after high fat meal absorption. *Ann Pharm Fr* 43(3):273-80,1985.
21. Vanderhoek JY, Makheja AN, Bailey JM. Inhibition of fatty acid oxygenases by onion and garlic oils. Evidence for the mechanism by which these oils inhibit platelet aggregation. *Biochem Pharmacol* 29:3169-73,1980.
22. Serrano G, Sandberg F. Actividad antiinflamatoria de *Bixa orellana*: Informe TRAMIL. Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia. TRAMIL III, La Habana, Cuba, MINSAP/enda-caribe. 1988.
23. Kiuchi F, Shibuya M, Kinoshita T, Sankawa U. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by the constituents of medicinal plants. *Chem Pharm Bull* 31(10):3391-6,1983.
24. Kiuchi F, Shibuya M, Sankawa U. Inhibitors of prostaglandin biosynthesis from ginger. *Chem Pharm Bull* 30(2):754-7,1982.
25. Sanlawa U. Modulators of arachidonate cascade contained in medicinal plants used in traditional medicine. 3^o Congress of the Federation of Asian & Oceanian biochemists, Bangkok, Thailand, 1983 p 28.
26. Srivastava K. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibited platelet aggregation and altered arachidonic acid metabolism. *Biomed Biochim Acta* 43(8/9):5335-46,1984.
27. Srivastava KC. Effect of onion and ginger consumption on platelet thromboxane production in human prostaglandins leukotrienes essential fatty acids. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 35(3):183-5,1989.
28. Nogata Y, Yoza KI, Kusumoto KI, Kohyama N, Sekiya K, Ohta H. Screening for inhibitory activity of *Citrus* fruit extracts against platelet cyclooxygenase and lipoxygenase. *J Agr Food Chem* 44(3):725-9,1996.

29. Kosuge T, Ishida H, Yamazaki H. Active substances in the herbs used for odetsu stagnant blood in Chinese medicine 3. The anticoagulative principles in *Curcumae* rhizoma. Chem Pharm Bull (Tokyo) 33(4):1499-1502,1985.
30. Duke JA. Chemicals and their biological activities in: *Capsicum annuum* L. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. USDA-ARS-NGRL, Beltsville Agricultural Research Center, Beltsville, USA, Sept.10,2006. URL: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy2.pl>
31. Wagner H, Wierer M, Bauer R. *In vitro* inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. Planta Med (3):184-7,1986.
32. Vahlensieck W Jr, Fabricius PG, Hell U. Drug therapy of benign prostatic hyperplasia. [Article in German]. Fortschr Med 114(31):407-11,1996.
33. Li RW, Myers SP, Leach DN, Lin GD, Leach G. A cross-cultural study: anti-inflammatory activity of Australian and Chinese plants. J Ethnopharmacol 85(1):25-32,2003.