

EFFECTOS DEL ATEROMIXOL (PPG) SOBRE LA AGREGACION PLAQUETARIA

M. de L. Arruzazabala, D. Carbajal, R. Más y M. García

Departamento de Farmacología y Toxicología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 11 de enero de 1991

ABSTRACT. Effects of oral treatment with ATEROMIXOL (PPG) (high molecular alcohol natural mixture being octacosanol its main component) on rat platelet aggregation induced *ex vivo* by ADP and collagen and on rats serum thromboxane B₂ (TxB₂) levels were studied. ATEROMIXOL (PPG) (50 mg/kg) orally administered inhibited significantly ADP and collagen induced platelet aggregation. In rat clotting whole blood thromboxane B₂ (TxB₂) formation was also significantly reduced by ATEROMIXOL (PPG) (25 mg/kg).

RESUMEN. En este trabajo se estudió el efecto del ATEROMIXOL (PPG) (mezcla de alcoholes de alto peso molecular cuyo componente fundamental es el octacosanol) sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno *ex vivo* y los niveles de tromboxano B₂ (TxB₂) en suero de ratas. El ATEROMIXOL (PPG) (50 mg/kg) administrado por vía oral inhibió significativamente la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno, así como, los niveles de TxA₂ en suero de ratas (25 mg/kg).

INTRODUCCION

Ha sido descrito que el tratamiento con algunas drogas hipolipemiantes disminuye la tendencia a la hiperagregación plaquetaria que frecuentemente presentan los pacientes hiperlipidémicos.^{1,2}

De modo análogo, efectos antiagregantes mediados por estos compuestos han sido caracterizados en animales de experimentación.³⁻⁵

Esta propiedad farmacológica adquiere especial importancia en el tratamiento de este tipo de pacientes como parte de una estrategia que conlleve a la reducción de los riesgos aterogénicos sobre el endotelio vascular.

Por tal motivo se investigaron los efectos del tratamiento con ATEROMIXOL (PPG) sobre la agregación plaquetaria y sobre la formación de tromboxano A₂ (TxA₂) durante la coagulación sanguínea.

MATERIALES Y METODOS

Animales. Se utilizaron ratas machos Sprague-Dawley de 250 a 350 g de peso provenientes del CENPALAB las cuales fueron adaptadas a las condiciones de laboratorio con agua y comida *ad libitum* y se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos experimentales.

Administración y dosificación. El ATEROMIXOL (PPG) se administró por vía oral en un vehículo goma acacia-agua (10 mg/mL) (1 mL/100 g de peso corporal) mediante intubación gástrica. Los grupos experimentales utilizados fueron: 1) control (al cual se le administró sólo el vehículo indicado), 2) ATEROMIXOL (PPG) (25 mg/kg) y ATEROMIXOL (PPG) (50 mg/kg).

El ensayo del efecto antiagregante se realizó 2 h después del tratamiento mientras que la determinación de los niveles de tromboxano B₂ (TxB₂) se realizó después de transcurrir 2 y 4 h de la administración del ATEROMIXOL (PPG) o el vehículo.

Ensayo del efecto antiagregante

Para el ensayo de la agregación plaquetaria, las ratas fueron anestesiadas en atmósfera de éter. Después de abrir el abdomen se extrajo sangre (5 mL) de la vena cava y se mezcló con citrato de sodio al 3,8 % (1 volumen de citrato por cada 9 volúmenes de sangre). El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtuvo por centrifugación de la sangre a 110 x g durante 10 min. El plasma pobre en plaquetas (PPP) se obtuvo por centrifugación de alícuotas de PRP a 330 g durante 15 min.

La agregación plaquetaria fue inducida por ADP (1 y 2 µmol/L) y por colágeno (0,5 y 0,25 µg/mL), registrándose en un agregómetro Payton según ha sido descrito por Mac Gregor y colaboradores.^{4,6}

La comparación de los resultados entre los grupos tratados y controles se realizó mediante el test no paramétrico de la U de Mann Whitney.

Determinación de la concentración de tromboxano B₂ (TxB₂)

Para la realización del ensayo se extrajeron 200 µL de sangre mediante un corte en el extremo de la cola antes de comenzar el tratamiento (t = 0) y a las 2 y 4 h después de la administración. La sangre se incubó a 37 °C durante 1 h, se centrifugó a 2 000 g durante 5 min y se guardó el suero a -20 °C.

La concentración de TxA₂ formado fue determinada a través de su metabolito estable tromboxano B₂ (TxB₂) mediante radioinmunoensayo, utilizándose para ello el juego de reactivos de cuantificación de TxB₂ de la firma comercial Amersham y el ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones de ésta.

La concentración de TxB₂ se expresó en ng/mL y el análisis de los datos se realizó mediante el test no paramétrico de la U de Mann Whitney.

RESULTADOS

Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre la agregación plaquetaria

Las ratas tratadas con ATEROMIXOL (PPG) (50 mg/kg) mostraron una inhibición significativa de la agregación plaquetaria *ex vivo* a dosis submáximas de ADP y de colágeno (Figuras 1 y 2).

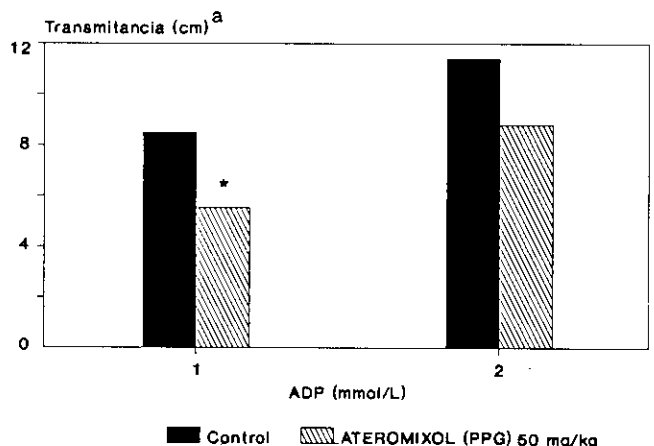


Fig. 1. Agregación plaquetaria al ADP en ratas con ATEROMIXOL (PPG)

*p < 0,05 (U de Mann Whitney); ^a 15 cm 100 % de transmitancia

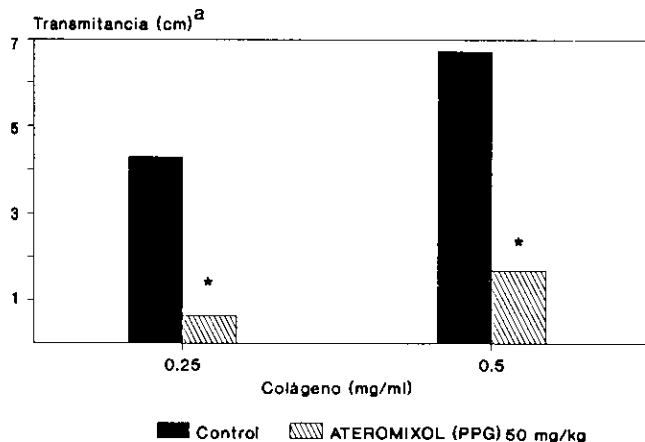


Fig. 2. Agregación plaquetaria al colágeno en ratas con ATEROMIXOL (PPG)

*p < 0,05 (U de Mann Whitney); ^a15 cm 100 % de transmitancia

Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre la concentración de tromboxano B₂

En la figura 3 se muestran las concentraciones de Tx_{B2} en los sueros a distintos tiempos a partir del tratamiento con ATEROMIXOL (PPG) (25 mg/kg) por vía oral. Se puede observar que hay una disminución significativa de la concentración 2 h después de la primera dosificación y que a las 4 h ocurre una elevación, aunque los valores se mantienen estadísticamente menores que los valores controles.

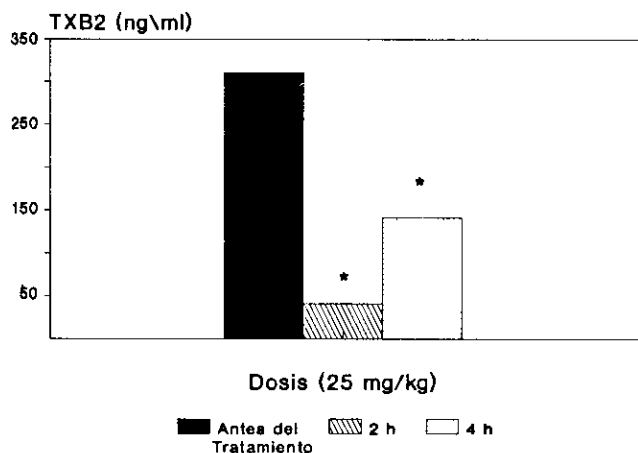


Fig. 3. Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre los niveles de tromboxano B₂ en suero de ratas

*p < 0,01 (U de Mann Whitney)

DISCUSION

El tratamiento con ATEROMIXOL (PPG) produce un efecto inhibitor en la agregación plaquetaria inducida en ratas tanto por ADP como por colágeno, evidenciando que posee un efecto inhibitor de la activación plaquetaria.

El hecho de que el ATEROMIXOL (PPG) reduzca la formación de Tx_{A2} en suero de ratas a dosis semejantes (aún menores) a las que inhibe la agregación plaquetaria sugiere que la reducción de los niveles de este mediador pudiera estar involucrado en el mecanismo de la acción antiagregante plaquetaria de este producto.

Es generalmente aceptado que las plaquetas juegan un papel importante en la aterogénesis por su participación en el daño endotelial, que incluye la adherencia al colágeno subendotelial y liberación de factores responsables de la proliferación del músculo liso y la formación de la matriz,⁷⁻⁹ así como la síntesis y liberación de los metabolitos del ácido araquidónico como el tromboxano A₂ (Tx_{A2}).¹⁰

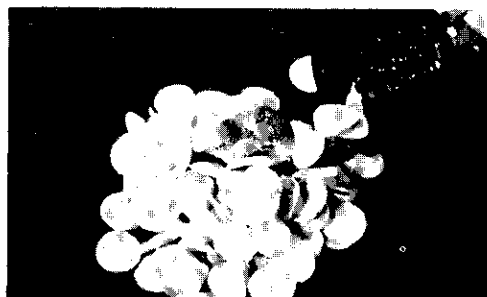
Este efecto del ATEROMIXOL (PPG) unido a su acción hipocolesterolemica demostrada en perros Beagle,¹¹ cerdos¹² y en pacientes con hipercolesterolemia tipo II,¹³ pudiera constituir una ventaja en la prevención del desarrollo del daño aterosclerótico.

BIBLIOGRAFIA

- Krueger B.F. and Soergel A. *Therapiewoche*, 33, 3 297, 1983.
- Overturf M., Sybers H., Schaper I. and Faegtmeyer H. *Atherosclerosis*, 66, 63, 1987.
- Wanless I.R. *Thromb. Haemostasis*, 52, 85, 1984.
- McGregor L., Morazain R. and Renaud S. *Thromb. Res.*, 20, 499, 1980.
- Renaud S., Kinlough R.L. and Mustard J.F. *Lab. Invest.*, 22, 339, 1970.
- McGregor L., Morazain R. and Renaud S. *Lab. Invest.*, 43, 438, 1980.
- Niewiarowski S. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 38, 924, 1977.
- Ross R., Glomset J., Kariya B. and Harker L. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 71, 1 207, 1974.
- Antoniades H.N., Scher C.D. and Stiles C.C. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 76, 4 107, 1979.
- Verstraete M. Br. *J. Clin. Pharmac.*, 15, 75, 1983.
- Arruzabala M. de L., Carbajal D., Más R., Castaño G., Sotolongo R. y Mesa R. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 22, 1-2, 1991.
- Cruz-Bustillo D., Mederos C.M., Más R., Arruzabala M. de L., Laguna A., Barreto B. y Martínez O. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 22, 1-2, 1991.
- Illnait J., Castaño G., Nodarse M., Pontigas V., Fernández L. y Más R. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 22, 1-2, 1991

RAPI-DISC

Discos fluorescentes para el diagnóstico ultrarrápido de *Escherichia coli*



Mediante el empleo de discos fluorescentes impregnados con el sustrato 4-metilumbelliferil-bD-Glucuronido se hace posible en solo 15 minutos la detección de *Escherichia coli*, microorganismo de más alta incidencia (60-80 %) en las infecciones del tracto urinario.

- alta confiabilidad
- bajo costo
- elevada especificidad (97.6 %)
- altamente sensible (97.1 %)
- solo requiere una lámpara de luz UV

PRODUCIDO Y EXPORTADO POR:[®]
PRODUCED AND EXPORTED BY:



Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Avenida 25 y calle 158, Cubanacán, Playa Ciudad de La Habana, Cuba
Apartados Postales: 6880 y 6990 Télex: 51-1582 CNIC CU