



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL PLAQUETARIA POR
HIDROQUINONAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTORAS: TERESA SALAZAR VILLAGRA
NATHALIA YSENBAERT ARZOLA
PROFESOR GUÍA: TM. Dr. EDUARDO FUENTES**

**TALCA-CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

Dedicatoria Teresa Salazar Villagra:

Al terminar esta memoria quiero agradecer en primer lugar a mis padres por asegurarse que en todos estos años no me faltara nada y no pasara hambre viviendo sola, por apoyarme en cada fracaso y estar conmigo siempre.

Agradezco de todo corazón a Benjamín, que ha estado conmigo estos 7 años de universidad apoyándome incondicionalmente, prestándome su hombro para llorar cada noche de estudio, por hacerme tucitos cada vez que lo necesitaba, y por creer siempre en mí, sin ti no hubiera sido posible.

A mis abuelas y abuelo que no están conmigo en este mundo, en especial a mi abuelo José Miguel Villagra, que aún lo extraño y siempre quiso verme titulada.

A mis mascotas, en especial a la Pinina por ser parte esencial de mi vida.

Y, por último, quiero agradecerme a mí, por darme cuenta de que la vida no es solo estudiar, por velar por mi salud antes que todo, por darme el valor de descubrir y hacer lo que realmente me gusta.

Dedicatoria Nathalia Ysenbaert Arzola:

La dedico a mi padre Hubert Ysenbaert, ya que gracias a su esfuerzo y dedicación he llegado a este punto en mi vida, superando obstáculos y logrando metas, su apoyo y aliento día a día me ayudaron a no rendirme y ser capaz de alcanzar este sueño que se veía lejano.

A Jeerxon Contreras por ser paciente, comprensivo y sobre todo por alentarme con amor a siempre continuar con mis proyectos.

A mi Gato por acompañarme en esta etapa de mi vida.

Y agradezco no haberme rendido, por levantarme en las mañanas aun cuando no quería o estaba enferma, por no desistir en cada fracaso, por continuar estudiando, aunque estuviera cansada, por perseguir mis sueños aun cuando fue difícil, y sobre todo por creer en mí cuando otros no lo hacían.

Agradecer también la tutoría de nuestro profesor guía TM. Dr. Eduardo Fuentes quién nos guío y ayudo siempre de manera cordial, es un gran profesor y profesional.

Índice

	Pág.
1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCION	8
3. OBJETIVOS	10
3.1. OBJETIVO GENERAL	10
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	11
5. MARCO TEÓRICO	12
5.1 Enfermedades cardiovasculares	12
5.2 Trombosis.....	15
5.3 Estructura plaquetaria.....	18
5.3.1 Membrana plaquetaria.....	19
5.3.2 Gránulos plaquetarios.....	24
5.3.3 Citoesqueleto plaquetario.....	26
5.3.4 Sistema de membrana interno	28
5.4 Activación plaquetaria.....	29
5.4.1 Adhesión plaquetaria.....	30
5.4.2 Agregación plaquetaria	30
5.5. Mitocondrias y plaquetas	31
5.5.1 Participación mitocondrial en la activación plaquetaria.....	32
5.6. Compuestos Antiplaquetarios	34
5.6.1 Inhibidores de la activación plaquetaria mediada por prostaglandinas	34
5.6.2 Antagonistas del ADP	35
5.6.3 Antagonistas de receptor GPIIb/IIIa.....	36
5.7 Hidroquinonas	38
5.7.1 Hidroquinonas y actividad antiplaquetaria.....	43
6. CONCLUSIONES	55

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. 10 principales causas de muertes en 2000	13
Figura 2. Activación de plaquetas en sitios de lesión vascular	31
Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos de acción de los fármacos antiplaquetarios en uso. Se muestran las enzimas (ciclooxigenasa y fosfodiesterasa) y receptores (P2Y1, P2Y12; GPIIb-IIIa; PAR1, PAR4) inhibidos por los antiagregantes plaquetarios.....	37
Figura 4. Estructuras químicas de quinonas.	41
Figura 5. Representación del ciclo redox y generación de metabolitos por quinonas.....	42
Figura 6. Pirroloquinolina quinona (PQQ) y derivados relacionados.....	47
Figura 7. Representación esquemática de los mecanismos de acción de las hidroquinonas y sus derivados.....	54

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Resumen de receptores glicoproteicos de las plaquetas.....	22
Tabla 2. Resumen de los receptores no glicoproteicos de las plaquetas	24
Tabla 3. Resumen contenido de los gránulos plaquetarios	26
Tabla 4. Características generales de la Hidroquinona.....	39
Tabla 5. Evaluación de 3 compuestos de naftoquinona.	49

1. RESUMEN

Hoy en día una de las patologías que más afecta a nivel nacional como mundial son las patologías cardiovasculares, siendo estas una de las primeras causas de muerte a nivel país, las razones es la gran prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes, cardiopatías, etc. debido al estilo de vida que poseen las personas.

Estas enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la función de regulación de la serie roja y la hemostasia, donde las plaquetas tienen una participación fundamental, por lo que conocer su actividad y regulación, además de componentes que interaccionan con ellas, es parte de los procesos dentro de los cuales se podría intervenir para disminuir la mortalidad de este tipo de patologías.

Es así como la función plaquetaria participa activamente en el proceso de hemostasia, el cual consiste en detener hemorragias al momento de un daño vascular donde participan varios procesos conocidos como hemostasia primaria, secundaria y fibrinólisis. Dentro de los procesos regulatorios esta la intervención de la mitocondria, la cual participa en la activación plaquetaria pero no de la manera convencional, debido a que esta regulan la función protrombótica en las plaquetas mediante la señalización redox, por lo que si existe alguna disfunción a nivel mitocondrial plaquetaria disminuiría la producción de ATP, entre otros factores, por lo que encontrar una manera de estudiar la regulación de esta función mitocondrial plaquetaria por la interacción con la molécula de la hidroquinona es una de las opciones que se pueden utilizar para tratamientos futuros.

Palabras claves: Plaquetas, mitocondria, hemostasia, hidroquinona, antiplaquetarios.

2. INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón junto con los vasos sanguíneos (1) es una de las causas más importantes de muertes tanto a nivel nacional como mundial, presentando un gran índice de personas que poseen una o varias de las enfermedades que pueden llevar a producir esta patología, como lo son la hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, entre otras, constituyendo en un problema de salud universal ya que los factores de riesgo como tabaquismo, sedentarismo, comidas ricas en grasas, edad, sexo, entre otras (2) son importantes a la hora de desarrollar alguna patología cardíaca.

Las plaquetas son elementos sanguíneos anucleados, compuestos por una membrana celular que produce una invaginación, formando los sistemas canicular abierto y tubular denso, los cuales tienen la función de facilitar el proceso de secreción y acceso de sustancias hacia el interior de las plaquetas, a la vez sirven de almacenamiento de calcio y están compuestos por un sistema microtubular y de microfilamentos que otorga el citoesqueleto a la plaqueta. (3). En el citoplasma de la plaqueta podemos encontrar lisosomas, mitocondrias y gránulos que pueden ser alfa o densos los cuales participan en el proceso de hemostasia. (4).

Su función es esencial en el proceso de hemostasia, las cuales, en respuesta de un daño vascular, se activarán, sufriendo un cambio conformacional donde secretará los contenidos de los gránulos mencionados, además de remodelar su membrana puesto que su función es detener la hemorragia mediante la adhesión a la pared de un vaso dañado formando un tapón plaquetario, donde influyen procesos de adhesión, secreción y agregación plaquetaria. (5)

Las plaquetas tienen un rol fundamental y una interacción íntima con el sistema vascular, las cuales interactúan con factores ambientales y con otras plaquetas, formando complejos que se expresan en la membrana plaquetaria, donde con ayuda de receptores van a interactuar

con otras plaquetas mediante la transducción de señales hacia el interior de la célula (6). Cuando se produce la activación de las plaquetas, que depende de varios estímulos, donde se originará una gran interacción entre los receptores expresados en la membrana, además de otras moléculas como complejos proteicos, enzimas cuya finalidad es contraer el citoesqueleto mediante varias reacciones bioquímicas de señalización y segundos mensajeros como tirosinasas, calcio, fosfolipasa C, fosfoinositol 3 cinasa y adenosín monofosfato cíclico (AMPc). (6)

Se ha descrito que las plaquetas poseen un gran metabolismo con una alta eficiencia en la producción de adenosín trifosfato (ATP) con una capacidad de reserva reducida (4) por lo que para su activación en el paso de reposo a activada que conlleva al cambio conformacional requiere de estos procesos para llevarlos a cabo, donde utiliza nutrientes como glucosa, glucógeno ácidos grasos, pero mediante el proceso de energía oxidativa. (4)

Las mitocondrias son una fuente importante de especies reactivas de oxígeno (O_2), redox, y síntesis de ATP, de esta manera son capaces de regular la función protrombótica de las plaquetas, debido a que la trombina necesita del ATP para realizar el proceso de agregación plaquetaria, por lo que una disfunción a en este nivel mitocondrial llevaría a una disminución de la cantidad de ATP, etc, lo que conllevaría una disminución en la actividad plaquetaria. (4) Por lo que el conocimiento de la función de mitocondrias plaquetarias llevaría a cabo una de las fórmulas para controlar las enfermedades cardiovasculares que en su mayoría son trombóticas, y así poder realizar una interacción en dichos procesos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Investigar el efecto de hidroquinonas en la función mitocondrial plaquetaria.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1. Establecer la participación de la función mitocondrial en la activación plaquetaria

3.2.2. Identificar el efecto de hidroquinonas en la activación plaquetaria por regulación mitocondrial.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

En esta revisión bibliográfica se investigó sobre regulación de la función mitocondrial plaquetaria por hidroquinonas por lo que se ingresó a las siguientes bases de datos: Scopus, Web Of Science, Scielo, y PubMed, ACADEMIA, a través de palabras claves como disfunción mitocondrial, mecanismos antiplaquetarios, hidroquinonas, trombosis, con el objetivo de revisar las publicaciones e investigaciones relacionadas con el tema anteriormente mencionado durante los últimos 15 años.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades del sistema circulatorio, de etiología y localización diversas, las cuales se clasifican en cuatro tipos: enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas y otras enfermedades, en donde las dos primeras tienen la mayor magnitud de casos produciendo más del 60% de la mortalidad cardiovascular total. Su manifestación como fenómeno agudo se debe a la obstrucción de vasos que impide que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro y termina produciendo la muerte. (7)

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de la mayor parte de las muertes en el mundo, de acuerdo al informe del Estado Global en Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades crónicas no transmisibles fueron la causa de aproximadamente 63% del total de muertes en el mundo el año 2008, donde las enfermedades cardiovasculares fueron las causantes del 29,82% de las muertes (8) lo que convierte a este tipo de patologías es un problema de salud pública a nivel mundial. Como se aprecia en la figura 1, las principales causas de muertes a nivel mundial en el año 2000 fue la enfermedad isquémica del corazón y en segundo lugar los infartos, demostrando la consecuencia de estas enfermedades cardiovasculares. Si bien otras de las causas de este gran aumento de muertes se debe una baja efectividad en el control de los factores de riesgo cardiovasculares que son diversas, algunas de estas pueden vincularse a las acciones de los agentes de salud y otras a las de los usuarios. (9)

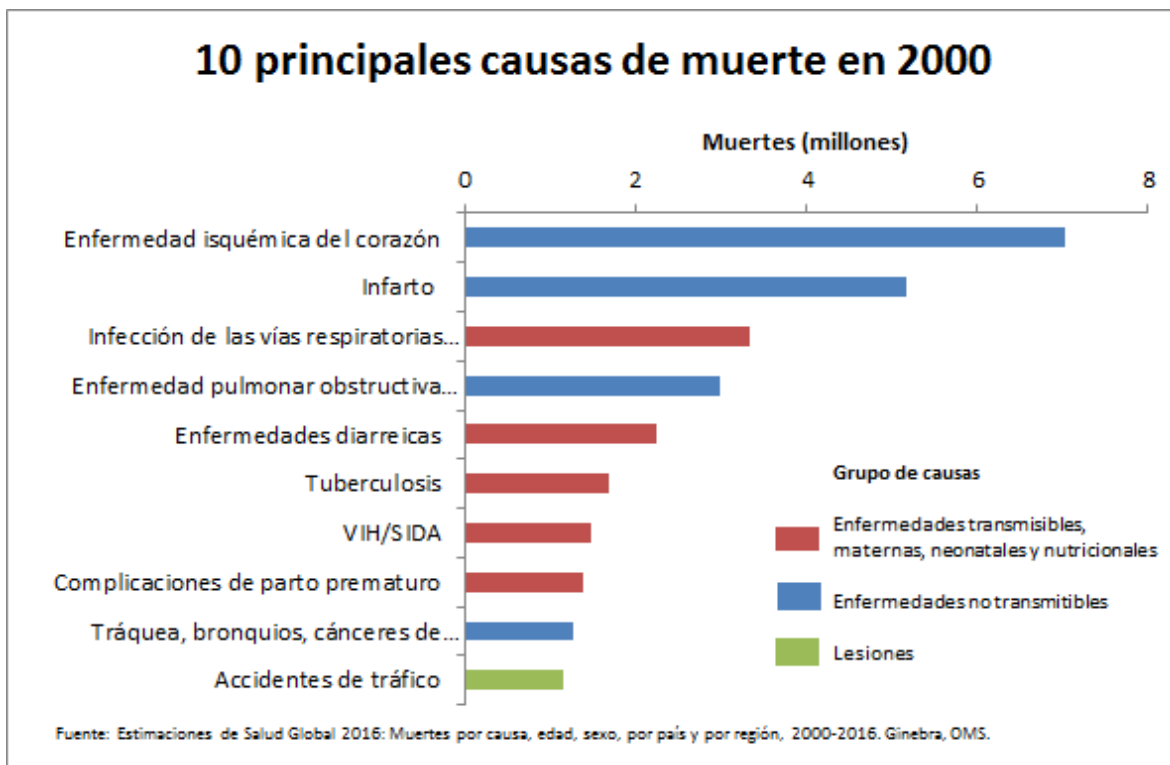


Figura 1. 10 principales causas de muertes en 2000. Tomada de Organización Mundial de la Salud, 2020. (10)

En Chile, estas enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte con 24.819 defunciones anuales lo que representa el 29% del total de muertes el año 2008, constituyendo la segunda causa de muerte prematura en el país (10), como ejemplo están las enfermedades isquémicas del corazón, cuyo principal diagnóstico es el infarto agudo al miocardio y las enfermedades cerebrovasculares como el infarto y la hemorragia cerebral las cuales van a representar dos tercios de la mortalidad cardiovascular en Chile, y son las dos principales causas específicas de muerte tanto en hombres como en mujeres, con un 10,2% y un 8.3% entre los años 2001 al 2008, respectivamente. (11)

Como una de las causas con mayores muertes a nivel mundial, siendo esta una de carácter prevenible, las acciones preventivas se dirigen a intervenir sobre la población general y en personas enfermas como estrategia de alto riesgo, que serían complementarias entre sí,

teniendo esto en cuenta que la mayoría de los eventos cardiovasculares en una población ocurre en personas con un nivel promedio o con una elevación ligera en los factores de riesgo, donde el objetivo principal sería combatir estos factores en las poblaciones que lo están sufriendo. (11)

Según la OMS los factores de riesgo que sufren las personas son la hipertensión, tabaquismo, obesidad y sobrepeso, inactividad física y el consumo nocivo de alcohol, los efectos de estos factores pueden manifestarse en las personas en forma de hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipidemia y sobrepeso u obesidad, estos son considerados factores de riesgo intermediarios, los cuales son detectados y medidos en centros de atención primaria, estos están determinados de ser indicativos de un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos, accidentes cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones, donde la prevención está dirigida en la dieta y la actividad física (12), este tipo de intervenciones como la disminución del consumo de tabaco, la reducción de la sal en la dieta, el aumento del consumo de frutas y hortalizas, actividad física regular, reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares., pero para el otro tipo de complicaciones derivadas como la diabetes, hipertensión o hiperlipidemia, es necesario utilizar un tratamiento farmacológico con el fin de reducir el riesgo cardiovascular y prevenir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. (12)

Además de los factores ya descritos, se encuentran otros como una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades crónicas, relacionado estrechamente con el contexto social, económico y cultural como la globalización, urbanización y el envejecimiento de la población, también se describen otras determinantes como la pobreza, el estrés y los factores hereditarios. (12)

5.2 Trombosis

Los factores de riesgo como la obesidad, hipertensión, tabaquismo son causas que están estrechamente relacionadas con las enfermedades cardiovasculares como es el caso de infartos entre otros. La patogenia de estas enfermedades en su mayoría radica en la función y comportamiento que las plaquetas tienen en el organismo frente a distintas patologías, como es el caso de la trombosis.

La principal función de las plaquetas es su participación en la hemostasia celular, el cual es un proceso complejo que permite prevenir de forma continua la pérdida espontánea de sangre y detener la hemorragia causada por daños en el sistema vascular mediante la formación de un coágulo de fibrina, este proceso implica tres etapas, las cuales corresponden a la hemostasia primaria, hemostasia secundaria, donde está el proceso de coagulación, y por último la fibrinólisis (13). Esta formación del coágulo puede ser patológico en ciertas ocasiones y en frente a ciertos fenómenos como es el caso de la aterosclerosis la cual es la patología característica más común de obstrucción vascular, produciendo así infartos o accidentes cerebro vasculares trombóticos principalmente. (14)

La relación entre un coágulo y un trombo, es que ambos se forman de la misma manera, sin embargo, el primero se produce frente a una respuesta normal del organismo para detener una hemorragia inmediatamente después de una lesión vascular, este se va a formar sin ocluir el vaso, ni extenderse a lo largo de su lumen, manteniéndose el tiempo necesario para luego ser reemplazado por tejido conectivo debido a que es un proceso finamente regulado, mientras que el trombo es un fenómeno patológico, que se diferencia en que se formó en el lugar y tiempo equivocado, alojándose en venas, arterias, capilares o en las cavidades cardíacas y sus manifestaciones clínica, gravedad y naturaleza dependen del vaso obstruido. (15)

La trombosis se define como una obstrucción local del flujo de la sangre en algún vaso sanguíneo, arterial o venoso y que provoca que los tejidos y células irrigados por ese vaso sufran isquemia. Si esta isquemia se prolonga en el tiempo, se produce una lesión vascular irreversible como la necrosis, afectando a cualquier órgano como en el caso de un infarto. La trombosis afecta con mayor frecuencia a las arterias y venas, pero también se produce en capilares o corazón. (15)

La producción de los trombos tiene el origen en las lesiones endoteliales y la activación plaquetaria que son los mecanismos más importantes en la fisiología de la trombosis, y que están asociados generalmente a las enfermedades vasculares preexistentes, una de estas es la aterosclerosis. Los principales factores de riesgo para la trombosis son la presión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes. Ya que estos depósitos con el tiempo van a sufrir un endurecimiento, estrechando el lumen arterial principalmente, bloqueando así el flujo sanguíneo. (16)

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las arterias de tamaño mediano y grande. Comienza después del nacimiento y la progresión depende de varios factores de la triada nutricional: hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus, luego la edad, sexo, el tabaquismo y el estilo de vida sedentario. En un comienzo la aterosclerosis es asintomática, donde las complicaciones derivan a enfermedades de las arterias coronarias, arteriales periféricas y cerebrovasculares. (17)

Las placas ateroscleróticas pueden sufrir cambios patológicos, donde su compromiso depende del proceso de fractura o de la presencia de ulceraciones en el sistema vascular, debido a los factores de riesgos antes mencionados. Esta lesión endotelial activa la hemostasia por diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y el sistema de coagulación. La alteración de estos mecanismos o su desequilibrio provoca la aparición de una trombofilia. Como ya se mencionó, el flujo sanguíneo es uno de los

principales mecanismos anticoagulantes del organismo. El movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetas activados en un sitio específico. Además, es necesario para mantener la fuerza de rozamiento del endotelio arterial o venoso, un factor clave para mantener la funcionalidad endotelial adecuadamente. La estasis sanguínea, especialmente la venosa, es uno de los mecanismos fisiopatológicos que más fácilmente explican la aparición de una trombosis. (16)

Para analizar la fisiología de la aterotrombosis, el desarrollo y la progresión de esta enfermedad vascular implica procesos interactivos de las lesiones ateroscleróticas y en la formación de trombos, donde el riesgo va a residir en la vulnerabilidad de la placa arterioesclerótica y su rotura, donde la ulceración que va a favorecer el proceso de ruptura de la placa constituye una complicación que favorece la trombosis. (16)

Para la producción de este fenómeno de aterosclerosis hay que reconocer como las arterias se componen de tres capas distintas con diferentes estructuras y funciones. La secuencia de capas de afuera hacia adentro es adventicia, media e íntima. La Adventicia es una capa más externa que proporciona soporte y fuerza para la arteria. Los medios desempeñan un papel fundamental en los cambios de diámetro vascular y el mantenimiento del tono vascular. La capa íntima incluye endotelio, subendotelio, y la lámina elástica interna, donde las células de la capa más interna de la íntima están en contacto con el torrente sanguíneo. El daño a la íntima puede iniciar el proceso de aterosclerosis. (18)

La aterosclerosis se identifica por la acumulación de células patológicamente activadas, las cuales van a participar en la formación de la placa aterosclerótica que incluyen células endoteliales, inmunes, musculares y lípidos en la aterosclerosis, donde la pared de la arteria se engrosa debido a la acumulación de grasa, tejido fibroso y el depósito de calcio, y donde también el lumen arterial se estrecha. Esta placa se endurece gradualmente hasta que se

produce la ruptura. Esta ruptura de las placas inicia una cascada trombótica, donde estas se ponen en contacto con los factores de coagulación subendotelial. (18)

Como el tratamiento y prevención de la trombosis es una urgencia y como tal debe ser tratada. Deben administrarse trombolíticos, como la estreptocinasa, la urocinasa y el activador tisular del plasminógeno, a menos que estén contraindicados. Durante la trombosis aguda, el paciente debe recibir heparina de manera repetida, seguido por la vigilancia cuidadosa de los parámetros de anticoagulación. Después que pasa el ataque agudo, el individuo ha de recibir terapia anticoagulante a base de derivados de la warfarina por un período no menor de seis meses. (18)

5.3 Estructura plaquetaria

Las plaquetas son células con forma discoide anucleadas de 1,5 a 3 μm de diámetro, la cual forma parte de sistema celular sanguíneo que provienen de células hematopoyéticas, las cuales se originan por medio de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea, las cuales cumplen una función primordial en el rol de la hemostasia, esta función se da por la composición de esta célula, donde está compuesta por distintas estructuras y moléculas que participan en la función de las plaquetas como tal. (13)

Los principales componentes de las plaquetas son la membrana plasmática, los gránulos, el citoesqueleto y el sistema de membrana interno (el sistema canicular abierto y el sistema tubular denso), también está compuesto por otras estructuras que comparte con las células comunes como lisosomas, gránulos de glicógeno y mitocondrias. (13)

5.3.1 Membrana plaquetaria

Una de las principales estructuras de las plaquetas que participan activamente en el rol de la hemostasia es la membrana plaquetaria, ya sea en el proceso de coagulación, interaccionando con el medio externo mediante señales bioquímicas entre él y la célula. Al igual que las otras células, la membrana plasmática de las plaquetas está compuesta por una doble capa fosfolipídica con una distribución asimétrica la cual se transforma por la activación celular. Los fosfolípidos son importantes para la función de la plaqueta, ya que le proporcionan una carga eléctrica negativa, lo cual es primordial durante su activación; además, son la fuente del ácido araquidónico. (19)

Uno de los compuestos de las plaquetas son lípidos donde compone el 23% del peso total de estas, el cual a la vez está compuesto por fosfolípidos y lípidos neutros como triglicéridos, colesterol libre y esterificado y ácidos grasos libres en distintas proporciones. Los lípidos no solo participan de manera estructural en la plaqueta, sino que también metabólica, ya sea para su activación o transmisión de señales. La disposición que los fosfolípidos se encuentran en la membrana tiene una importancia clave en la función que cumplen las plaquetas a nivel sanguíneo exclusivamente en la activación plaquetaria, los que se encuentran en la capa interna facilitara la hidrólisis mediante la fosfolipasa C formando mediadores que van a participar en esta. (13). Los fosfolípidos que componen a las plaquetas activadas son esenciales para los dos pasos de la cascada de la coagulación: la activación del factor X por el factor IX activado y, a su vez, la activación de la protrombina por el factor X activado, contribuyendo así a la hemostasia secundaria. (20)

La plaqueta también está compuesta por una membrana externa que la recubre, que es llamada glicocáliz, por su riqueza en glicoproteínas, tanto derivadas de la propia membrana como adsorbidas del plasma. Debajo de esta membrana hay una banda circundante de microtúbulos, que entre otras funciones tiene la de contribuir a estabilizar la estructura

normal. En la zona periférica externa submembranosa y mediante el empleo de algunas coloraciones especiales, se pueden ver en las plaquetas en reposo, algunos microfilamentos de actina (21)

Otro componente de la membrana plaquetaria son las glicoproteínas las cuales son variables y que están clasificadas en distintas familias como las integrinas, glicoproteínas ricas en leucina y selectinas. Estas van a actuar como receptores mediando distintas interacciones que participaran en la adhesión de las plaquetas a distintos componentes de la pared vascular, también en la agregación plaquetaria y en la interacción de las plaquetas con otras células.(13) La adhesión de las plaquetas sanguíneas a los sitios de lesión vascular está mediada por el factor von Willebrand (FvW), una gran glicoproteína plasmática multimérica que interactúa con las proteínas de la matriz subendotelial y la cadena α de la glicoproteína Ib (GPIb) del receptor de superficie plaquetaria del complejo GPIb-IX-V. (25)

Como se mencionó, una de las principales glicoproteínas de la membrana plaquetaria son las integrinas, las cuales están implicadas en interacciones célula-matriz o célula-célula. Estas son heterodímeros constituidos por dos subunidades alfa y beta. (13) Los receptores proteicos que se encuentran son: GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPVI, GPIb, GPIV, P-selectina y la PECAM-1. (23)

El receptor GPIIb/IIIa, es una integrina formada por un dominio extracelular, una secuencia transmembrana y un corto dominio citoplasmático lo cual va a permitir la transmisión de señales entre las membranas plaquetarias, esto está estrechamente relacionado con la secuencia de activación-agregación plaquetaria, puesto que cumple como el receptor para el fibrinógeno y otras proteínas como el factor von Willebrand, fibronectina y vitronectina. Es la proteína más abundante de la superficie plaquetaria. La formación de puentes de fibrinógeno entre los receptores GPIIb/IIIa de las plaquetas contiguas es uno de los puntos críticos para la formación de agregados plaquetarios y la unión a las demás

proteínas adhesivas que facilitarían la adhesión de las plaquetas en la zona del epitelio dañado. También interviene en la retracción del coágulo, uniendo la red de fibrina extracelular al sistema contráctil en el interior de la plaqueta. (13)

Otros receptores como el GPIa-IIa, también es una integrina que participa en la adhesión plaquetaria por medio de su interacción con el colágeno de la matriz subendotelial, además de su interacción con la GPVI, que es una inmunoglobulina que actúa como receptor para el colágeno. Por otro lado, está la GPIb el cual es un heterodímero compuesto por dos cadenas β que se encuentra formando un complejo con la GPIIX y con GPV, que es el complejo GPIb-IX-V. Este complejo actúa como receptor para el factor von Willebrand, el cual participa en la adhesión de las plaquetas al vaso dañado y también en la activación de estas por la trombina, ya que contribuye a la aceleración de la generación de trombina en la superficie de las plaquetas activadas, debido a que la trombina unida a la GPIb incrementa la exposición de fosfolípidos procoagulantes de las plaquetas. (13) El factor von Willebrand (FvW) es un gran glicoproteína multimérica en el plasma que desempeña dos funciones clave en la hemostasia normal. Primero, media la adhesión plaquetaria al subendotelial expuesto en los tejidos de los sitios de la lesión vascular. En segundo lugar, el FvW actúa como una molécula portadora de procoagulantes. factor VIII (FVIII), protegiéndolo así de degradación y aclaramiento proteolíticos. La biosíntesis in vivo de FvW se limita a las células endoteliales (EC) y megacariocitos. (24)

El receptor GPIV se encuentra presente sobre la superficie de las plaquetas y de otras células, donde participa en el proceso de adhesión y agregación con los ligandos de colágeno y trombospondina, entre otros tipos de moléculas. Por otro lado, la P-selectina es una glicoproteína presente en los gránulos alfa, la cual se expresa en la superficie de las plaquetas activadas, su función principal radica en mediar la interacción entre las plaquetas y leucocitos mediante la unión de este receptor expuesto a las plaquetas, y su receptor P-selectina glicoproteína-1 en los leucocitos. Por último, la PECAM-1 es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, la cual se expresa en las plaquetas, células endoteliales, monocitos,

granulocitos y células T. Ya que es un mediador de la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales, pero la función en las plaquetas es aún desconocida. (13)

Tabla 1 Resumen de receptores glicoproteicos de las plaquetas. Fuente: *Tomado y adaptado de Palomo González, I., Pereira G, J. and Palma B, J. 2005. (13)*

Glicoproteína	Característica
GPIIb-IIIa	Receptor plaquetario para el fibrinógeno y otras proteínas como el factor von Willebrand, fibronectina y vitronectina. Función principal es la agregación.
GPIa-IIa	Es una integrina $\alpha 2\beta 1$. Participa en la adhesión plaquetaria al colágeno de la matriz subendotelial.
GPVI	Inmunoglobulina, con GPIa-IIa actúan como receptor de colágeno. Participa en la adhesión.
GPIb	Forma un complejo con GPIIX y GPV, el cual va a actuar con el factor von Willebrand en el proceso de adhesión de las plaquetas. Participa en adhesión y agregación.
GPIV	Presente sobre la superficie de las plaquetas. Participa en proceso de adhesión y agregación con los ligandos de colágeno y trombospondina.
P-selectina	Presente en los gránulos alfa y Welbel-Palade de las células endoteliales, expresándose en la superficie de las plaquetas. Su función es mediar la interacción entre las plaquetas y leucocitos mediante la unión al receptor PSFL-1 presente en los leucocitos.
PECAM-1	Importante mediador de la interacción entre leucocitos y células endoteliales. Su función en plaquetas es aún desconocida.

Otro componente son los receptores no glicoproteicos, a estos se les clasifica como los receptores activadores que lo componen el adenosin difosfato (ADP), epinefrina, serotonina, factor activador de plaquetas (PAF), trombina, tromboxano A₂, están también los receptores inhibidores como las prostaglandinas I₂ y E₁, prostaglandina D₂, adenosina y por último los receptores de fármacos. La función en general de este tipo de receptores es la transducción de la señal. (13)

Los más importantes son los receptores de ADP, debido a que son los principales agonistas fisiológicos que induce la agregación plaquetaria *in vivo*, ya que es un potente mediador de este proceso. (25) Mientras que el receptor de trombina es una serino proteasa, es uno de los más efectivos para la activación plaquetaria promoviendo la formación de trombos mediante el cambio de forma y liberación de contenidos de los gránulos plaquetarios de las plaquetas, a la vez también participa en la síntesis y liberación de tromboxano A₂ y la movilización de la P-selectina, y ligando CD40 hacia la superficie plaquetaria y la activación de GPIIb/IIIa. En las plaquetas la trombina interactúa y activa dos receptores PAR que están acoplados a proteínas G. (13)

El receptor de tromboxano A₂ consiste en una cadena polipeptídica con siete dominios hidrofóbicos transmembrana, este activa las plaquetas por unión a un receptor específico asociado a proteína G, es así como es un potente agonista plaquetario que amplifica las señales de activación provocando un cambio de forma, agregación y secreción. (13) El tromboxano junto con la proteína G son dos receptores glicoproteicos importantes que se originan a partir de una vía común a las plaquetas y a las células endoteliales. (25)

Los receptores adrenérgicos también son parte de la membrana, donde las plaquetas tienen receptores del tipo alfa₂-adrenérgicos, donde la unión con epinefrina induce la agregación sin cambio de forma en las plaquetas y potencia la acción de otros agonistas. (13)

Por último, el receptor de serotonina (5-HT), donde la serotonina es liberada por las plaquetas agregadas en el sitio donde se produjo el daño en el endotelio vascular. Así es como las plaquetas acumulan serotonina por un proceso activo, que dentro de los gránulos densos y poseen receptores de serotonina (5-HT) que están acoplados a las proteínas de unión GTP (proteínas G), si bien este receptor es un agonista débil, potencia la agregación plaquetaria cuando se usa como agonista de epinefrina o el PAF. (13)

Tabla 2. Resumen de los receptores no glicoproteicos de las plaquetas. Fuente: *Tomado y adaptado de Palomo González, I., Pereira G, J. and Palma B, J. 2005.* (13)

Receptor	Característica
ADP	Induce la agregación plaquetaria <i>in vivo</i>
Trombina	Promueve la formación de trombos mediante el cambio de forma y liberación de contenidos de los gránulos plaquetarios de las plaquetas
Tromboxano A2	Activación las plaquetas por unión a un receptor específico, provocando un cambio de forma, agregación y secreción.
Adrenérgicos	La unión con epinefrina induce la agregación sin cambio de forma en las plaquetas.
Serotonina	Potencia la agregación plaquetaria.

5.3.2 Gránulos plaquetarios

Los gránulos plaquetarios son otro elemento estructural importante que conforma las plaquetas. Las plaquetas contienen una cantidad variable de gránulos en su interior distribuidos por su citoplasma, estos son morfológicamente diferentes debido a que están delimitados por una membrana unitaria los cuales se distinguen por sus contenidos específicos, estos se clasifican en gránulos alfa, densos y los lisosomas. (13)

Los gránulos alfa constituyen la mayoría de los gránulos en las plaquetas cerca del 85%, en su interior poseen una gran variedad de proteínas y factores, en la fase de secreción estos factores son liberados en las proximidades de la plaqueta participando en la hemostasia produciendo un efecto pro-coagulante, estimulando la adhesión y la agregación plaquetaria. Otras proteínas son los factores de crecimiento o componentes de la matriz extracelular. (13)

Entre los factores que contienen se pueden encontrar entre ellas el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (que incluye los isómeros $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, y $\alpha\beta$), el factor de crecimiento transformante (TGF)- β (que incluye los isómeros $\beta 1$ y $\beta 2$), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleuquina (IL)-1, el factor angiogénico derivado de las plaquetas (PDAF), el Factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el Factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF), el factor de crecimiento insulina-like (IGF), la osteocalcina, la osteoconectina, el fibrinógeno, la vitronectina, la fibronectina y la trombospondina (TSP)-1. Estas proteínas, denominadas proteínas secretoras, componen las familias de los factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas. (13)

Los gránulos densos se caracterizan porque contienen una elevada cantidad de calcio y fósforo inorgánico, además que el 60% de su composición está dada por nucleótidos de adenina de las plaquetas, el resto es adenosín trifosfato (ATP), donde se utilizan para funciones celulares. La liberación de este contenido en especial del ADP y 5-HT es importante en la participación de la amplificación de la respuesta plaquetaria al estímulo y en el crecimiento del trombo. (13)

Por último, los lisosomas también están dentro de la clasificación de gránulos plaquetarios, estos son estructuras citosólicas, donde contienen enzimas hidrolíticas como proteasas, fosfatasas, sulfatasas y ectoglucosidasas, su función es la destrucción intracelular de moléculas extrañas, donde su contenido se va a liberar cuando las plaquetas han sido

estimuladas y expuestas a proteínas lisosómicas en la membrana de estas plaquetas activadas.
(13)

Tabla 3. Resumen contenido de los gránulos plaquetarios. Fuente: *Tomado y adaptado de Palomo González, I., Pereira G, J. and Palma B, J. 2005.* (13)

Gránulos	Contenido
Alfa	Proteínas específicas (PF4, β -Tromboglobulina, α IIb β 3); Proteínas adhesivas (Fibrinógeno, Factor von Willebrand, Fibronectina, Trombospondina, Vitronectina, P-selectina); Proteínas del sistema hemostático (Factor V, FVIII, FXI, Proteína S, kininógeno de alto peso molecular, plasminógeno, t-PA, inhibidor-1 activador del plasminógeno, α -2 antiplasmina, α -2 macroglobulina, α -1 antitripsina, Gas6); Factores de Crecimiento (PDGF, EGF, TGF β); Otros: Albúmina, IgG, IgA, Osteonectina
Densos	ADP, ATP, GTP, GDP, Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , serotonina, fosfato
lisosomales	Proteasas (elastasa, colagenasa, proteasas neutras); fosfatasas/sulfatasas (α -glicerol fosfatasa, arilfosfatasa, arilsulfatasa); glucosidasas (β -hexosaminidasa, β -glucoronidasa, heparinitasa)

5.3.3 Citoesqueleto plaquetario

Otro componente importante de las plaquetas es el citoesqueleto plaquetario el cual mantiene la estabilidad de la membrana plaquetaria, conservando su forma de discoide y responsable también de las modificaciones morfológicas que experimenta la plaqueta cuando se activa. Otra función es como punto de unión de moléculas de señalización, regulando la

organización del interior de la célula además de la integración de mecanismos bioquímicos. (13)

El citoesqueleto de la plaqueta consiste en una red de estructuras filamentosas que mantienen la forma discoide de la plaqueta en reposo. Incluyen filamentos de actina, el anillo marginal de microtúbulos, moléculas de miosina, así como moléculas de unión a actina como filamina, espectrina, vinculina, talina, tropomiosina entre otras como los (26) polímeros de tubulina y actina, y otro tipo de proteínas. Aquí se puede distinguir tres tipos de estructuras: esqueleto citoplasmático la cual está compuesto principalmente por actina formando filamentos de uniones cruzadas con otras proteínas cuando la plaqueta está en reposo formando una malla tridimensional. La otra es el esqueleto de la membrana que está compuesto por filamentos de actina distribuido debajo de la membrana celular que tiene la capacidad de responder a estímulos extracelulares y llevar a cabo una reorganización. (27)

Y por último los microtúbulos que están compuestos por polímeros de tubulina unidas a polipéptidos, estos se van a disponer de manera circunferencial debajo del esqueleto de la membrana antes mencionado, cuya función es mantener la forma de las plaquetas cuando estas se encuentran en reposo. El citoesqueleto proteico, fundamental de los microtúbulos, está formado por polímeros de tubulina unidos a polipéptidos de alto peso molecular a la membrana. Estos se van a congregan en largos polímeros, la actina también lo hace en forma de polímeros polarizados, los cuales proporcionan un apoyo en la malla citoplasmática rígida, tanto en plaquetas en reposo como activas. (13)

Por otra parte, dentro del citoesqueleto también se encuentran proteínas contráctiles de las plaquetas las cuales tienen diferentes funciones como en la secreción, cambio de forma, agregación y retracción del coágulo. Estas proteínas son: actina que es la más abundante del citosol de la plaqueta, profilina la cual va a formar un complejo reversible con la actina formando la profilactina esta tendrá la función de aportar ATP a las subunidades de actina

para alargar estas estructuras filamentosas y gelsolina la cual se encuentra tanto en plaquetas como en el plasma, la cual se va a unir a los extremos terminales de los microfilamentos, otras proteínas que se encuentran son la tropomiosina, caldesmon, proteína de unión a actina que es la más abundante del citosol plaquetario, talina, vinculina, miosina, kinasa de cadena liviana de miosina y calmodulina. (13)

5.3.4 Sistema de membrana interno

Las plaquetas están compuestas por dos tipos de sistemas de membrana interno, los cuales son el sistema canicular abierto y el sistema tubular denso. (13)

5.3.4.1 Sistema canicular abierto

Este tipo de sistema forma invaginaciones de la membrana plasmática al interior de la plaqueta, aumentando así la superficie de contacto permitiendo el intercambio de sustancias, salida de contenido de los gránulos alfa, que se mencionaron anteriormente además de que permite la incorporación de material soluble desde el medio que rodea a la plaqueta. (13)

5.3.4.2 Sistema tubular denso

Mientras que este sistema tubular está constituido principalmente por canales delgados internos cerca de los microtúbulos rodeando los organelos, cuya función es regular la activación plaquetaria por medio de la liberación o secuestro de calcio iónico. (13)

5.4 Activación plaquetaria

Para que exista hemostasia es fundamental la participación de las plaquetas, estas deben activarse por diversas señales bioquímicas, y es bastante regulada por activantes e inhibidores que se encuentran expuesta sobre la superficie de las células. (13)

Dentro de los agonistas se incluye macromoléculas de la matriz subendotelial como colágeno y factor de von Willebrand (FvW), también hay hormonas circulantes tales como la adrenalina y vasopresina, y sustancias generadas en la lesión vascular como trombina, sustancias liberadas por plaquetas activadas como ADP, TXA₂ y serotonina, además de las generadas por otras células. (13)

Y estos agonistas actúan en la activación plaquetaria a través de sus respectivos receptores usando rutas de señalización intracelular en la cual se encuentra presente el sistema de la proteína G que se encuentra acoplada a enzimas efectoras como las fosfolipasas A2 (PLA2) y C (PLC) y adenilato y guanilato ciclasa. (28) Cabe destacar las sustancias inhibitoras del proceso de activación plaquetaria, la prostaciclina, el óxido nítrico y las ecto-ADP-asa de membrana, que ejercen una función termorreguladora. (13)

La primera manifestación física de la activación plaquetaria es el cambio de forma de discocito a esferocito, que se acompaña de un incremento en la superficie desde 8,02 mm² (en la plaqueta en reposo) a 13,0 mm² (en la plaqueta activada) (29), expresando en su superficie moléculas de adhesión, exponen fosfatidilserina (PS) procoagulante y secretan sustancias trombogénicas de sus gránulos. (30)

5.4.1 Adhesión plaquetaria

Tras la lesión de la pared vascular la plaqueta se activa y se adhiere al endotelio dañado sobre las cuales se expanden, utilizando la capacidad del complejo glicoproteico Ib-IX de la plaqueta en su unión con el factor de von Willebrand, propiciando la adhesión de la plaqueta al subendotelio a través del colágeno. (31) También utilizan como ligando al fibrinógeno, a través de su unión a GPIIb/ IIIa. En condiciones de bajo flujo sanguíneo, este evento es mediado por la interacción FvW-GPIb, pero en condiciones de alto flujo también se requiere la participación de GPIIb/IIIa. (29)

5.4.2 Agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria está formada principalmente por el proceso de reclutamiento de las plaquetas, donde se va a ir formando el llamado tapón plaquetario que va agregando las plaquetas gracias a la existencia de la integrina α Ib β 3. Donde su principal ligando en la agregación es el fibrinógeno y también puede unirse al factor von Willebrand, ya que la integrina α Ib β 3 reconoce la secuencia Arg-Gly-Asp de estos. Cuando las plaquetas se encuentran en reposo a pesar de niveles altos de fibrinógeno circulante la afinidad que posee la integrina α Ib β 3 es baja. Por lo cual para que se produzca la activación de la integrina α Ib β 3 debe existir un cambio conformacional de los receptores los cuales pueden ser inducidos por la adhesión plaquetaria o por agonistas. (32)

También participan en la agregación ADP/ATP y tromboxano A₂ (TXA₂), los cuales son secretados por las plaquetas activadas y la trombina de la superficie de las plaquetas activadas. Todos ellos que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). A través de la activación de las vías de señalización mediadas por la proteína G, pueden aumentar aún más su propia formación y liberación, actuando, así como mediadores de

retroalimentación positiva que amplifican las señales iniciales para garantizar la rápida activación y reclutamiento de plaquetas en un trombo en crecimiento (Figura 2). (33)

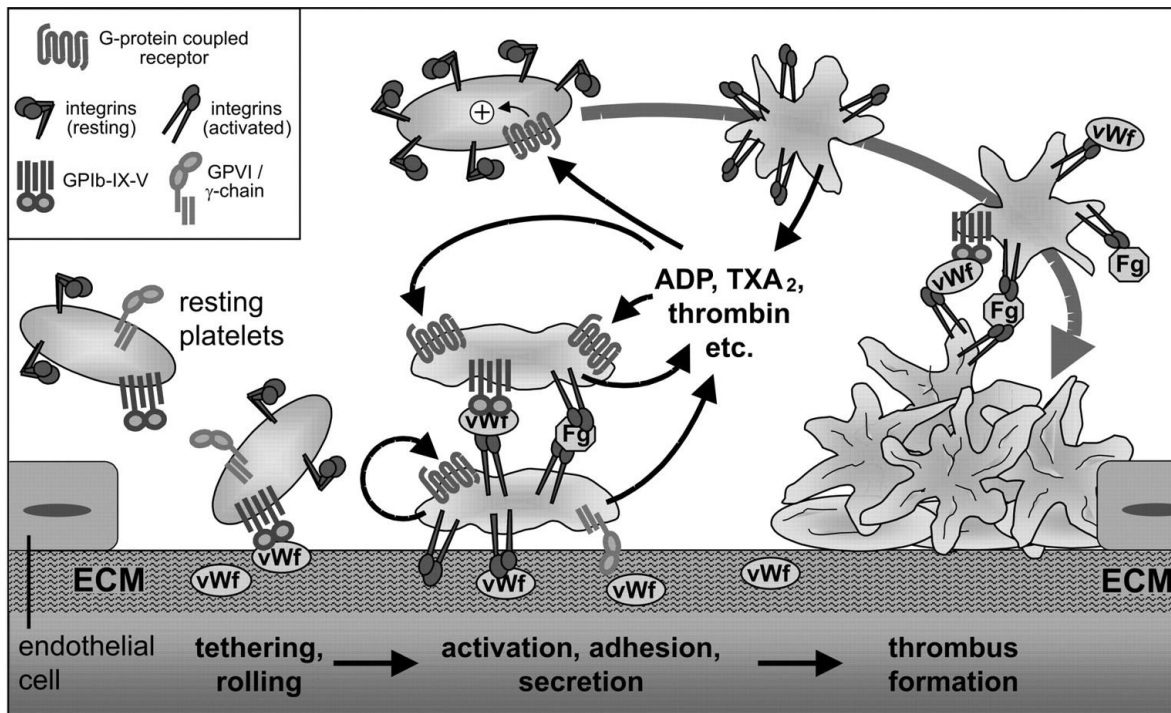


Figura 2. Activación de plaquetas en sitios de lesión vascular. *Tomada de Offermanns, 2006.*

(33)

5.5. Mitocondrias y plaquetas

Las plaquetas son células anucleadas provenientes de la fragmentación citoplasmática de los megacariocitos, estas células participan activamente en la hemostasia y el tapón plaquetario. La vida útil de las plaquetas en circulación rodea los 5 a 7 días. Al momento de activarse, la célula requiere de energía y para esto lo obtiene tanto de la fosforilación oxidativa la cual se produce en la membrana interna de la mitocondria y también la obtiene de la glucólisis producida en el citosol de la célula. Cuando comienza la agregación

plaquetaria aumenta el metabolismo glucolítico y la fosforilación oxidativa para entregarle a las plaquetas la energía necesaria y generar finalmente la formación de trombos en el sitio de la lesión. (34)

Las plaquetas sanas contienen entre 5 y 8 mitocondrias. En las plaquetas sanas, se ha demostrado que las mitocondrias sirven para una variedad de propósitos, desde el metabolismo, la activación, la producción de ATP hasta la regulación de los procesos celulares y la viabilidad. (35)

Las mitocondrias poseen ADN la cual se encuentra rodeada por una doble membrana plasmática la que le permite dividirse durante los ciclos celulares. La mitocondria es la responsable de realizar los procesos energéticos como el ciclo de ácido tricarbóxico (TCA) y la fosforilación oxidativa (OXPHOS), donde se produce la principal molécula energética para las células que es el adenosín trifosfato (ATP), pero las mitocondrias no solo se limitan a realizar procesos energéticos sino que también realiza la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la homeostasia del calcio, regulación de la apoptosis y mecanismo de respuestas al estrés (ER). (35)

5.5.1 Participación mitocondrial en la activación plaquetaria

Las plaquetas poseen mitocondrias el cual es un orgánulo celular por el cual consigue el ATP necesaria para mantener su funcionamiento a través de la fosforilación oxidativa. Y la alteración de este orgánulo puede llevar a anomalías plaquetarias e incluso apoptosis debido a la disminución del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). Por lo cual la disfunción mitocondrial es un paso clave en la activación y apoptosis plaquetaria, esta última es producida por la inhibición del complejo I o V en las mitocondrias plaquetarias aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). (36)

Dentro de la regulación de la activación endógena de las plaquetas se encuentra la generación de ROS, donde las plaquetas activadas pueden liberar mitocondrias y ADN mitocondrial (ADNmt), este último induce la activación plaquetaria a través de una ruta dependiente de DC-SIGN, incluso la metilación de ADNmt participa como marcador no invasivo de las enfermedades cardiovasculares. Esto es debido a que las mitocondrias participan en la regulación pro-trombotica de las plaquetas ya que para esto no solo generan ATP, sino que también realizan señalización redox. (4)

La cadena transportadora de electrones (ETC) es importante gracias a su potencial bioenergético, de biosíntesis y también en el control de redox para el correcto funcionamiento de las plaquetas, por lo cual cualquier alteración que afecta a la ETC producirá disfunción mitocondrial, favoreciendo la formación de productos procoagulantes plaquetarios. (4)

Uno de los agonistas plaquetarios que participan tanto en la activación y apoptosis de esta es la trombina, la cual induce peróxido de hidrógeno (H_2O_2), incluso genera exposición de fosfatidilserina (PS), liberación de citocromo C, translocación mitocondrial de Bid, Bax y Bak y activación de caspasas 3 y 9. La despolarización del potencial transmembrana mitocondrial es un importante proceso de la vía intrínseca de la apoptosis plaquetaria, no así la activación temprana de la caspasa 3 por trombina que es necesario para la activación plaquetaria por la entrada de calcio. (36)

Por lo tanto, una disfunción mitocondrial favorece directamente con el desarrollo de trombosis y la falta de respuesta de las plaquetas a terapias antiplaquetarias debido a su sobre activación, visto esto es imperativo una nueva terapia de inhibición de la disfunción mitocondrial plaquetaria. Por el contrario, la baja activación plaquetaria promueve el desarrollo de episodios de sangrados. (36)

5.6. Compuestos Antiplaquetarios

Los compuestos antiplaquetarios se utilizan para evitar y reducir los eventos isquémicos en pacientes, ya que la activación de las plaquetas participa en la patogenia del síndrome coronario agudo (SCA). (37)

5.6.1 Inhibidores de la activación plaquetaria mediada por prostaglandinas

El ácido acetil-salicílico, más conocido como Aspirina, induce un defecto funcional de larga duración en las plaquetas, clínicamente detectable como una prolongación del tiempo de sangrado, inhibiendo la actividad irreversible de la ciclooxigenasa de la prostaglandina-H-sintetasa (PGHS), y la síntesis de TXA₂ y las otras prostaglandinas que se encuentran presente en esta vía. (38)

La acción de la Aspirina en las plaquetas es la acetilación selectiva del grupo hidroxilo de un solo residuo de serina en la posición 529, que se encuentra presente en la cadena polipeptídica de la prostaglandina G/H sintasa 1, causando así una pérdida que será irreversible en la actividad que posee la ciclooxigenasa. Resultando es la disminución de la conversión de araquidonato a prostaglandina G₂ y por último de prostaglandina H₂ y tromboxano A₂. (39)

Se sabe que el efecto que induce la Aspirina en la inhibición plaquetaria es dosis dependiente, por lo cual una dosis exacta de 100 mg de ácido acetil-salicílico o dosis menores pero repetidas van a provocar la inhibición casi completa en la síntesis de TXA₂. Por ejemplo, el consumo de 30-50 mg durante 7-10 días puede inhibir la enzima irreversiblemente aumentando el tiempo de sangrado. (38)

Triflusal es un derivado del ácido acetil-salicílico, por lo que sus resultados farmacológicos se parecen, ya que el triflusal inhibe la síntesis de los prostanoïdes, bloqueando irreversible de la actividad ciclooxigenasa de la PGHS. (38)

5.6.2 Antagonistas del ADP

La ticlopidina inhibe los receptores de ADP P2Y1 y P2Y12 (39), no tiene actividad farmacológica por lo cual debe ser metabolizada en el hígado para dar el metabolito activo, pero a pesar de esto se ha demostrado ser eficiente al igual que el ácido acetil-salicílico para prevenir los eventos cerebrovasculares. Aunque su acción es lenta provocando que su acción antagonista se produzca luego de una semana de su administración. Este profármaco no solo cuenta con el inconveniente de su acción lenta, sino que también posee efectos secundarios como enrojecimiento cutáneo, diarrea y discrasias sanguíneas, especialmente neutropenia, que puede llegar a ser severa. Y uno de sus beneficios es que posee vida media aumentada que varía entre 24-36 horas que se puede ver prolonga hasta 96 horas después de 14 días de tratamiento continuado. (38)

Otro antagonista del ADP es el clopidogrel que corresponde básicamente en un derivado estructural de la ticlopidina y posee el mismo mecanismo de acción, teniendo una actividad de profármaco. Un beneficio de usar clopidogrel es que presenta menos efectos secundarios, no presenta el riesgo de neutropenia, aunque es seis veces más potente que la ticlopidina. Pero presenta una vida media de 8 horas en la circulación, tiene un efecto acumulativo y su acción antiagregante es similar a la Aspirina ya que puede durar 7 días. (38)

5.6.3 Antagonistas de receptor GPIIb/IIIa

Los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa son mayormente usados en síndromes coronarios agudos, y para evitar isquemias cardiacas cuando el paciente requiere de una intervención coronaria percutánea, y estas son administradas de vía endovenosa para su rápida acción evitando así el daño isquémico. (40)

Abciximab es uno de los antagonistas usados en donde su acción disminuye después de 24 a 48 horas reestableciendo el funcionamiento normal de la plaqueta, pero permanece unido a esta por un período de 15 días e incluso más. Eptifibatide y tirofiban la agregación plaquetaria se restaura en 4 horas tras retirar la infusión. (41)

El tratamiento antiplaquetario dual que contempla la Aspirina y un inhibidor del receptor de P2Y es la estrategia estándar para reducir reacciones trombóticas en pacientes que presentan síndrome coronario agudo (SCA) y también se usa para prevenir complicaciones trombóticas en paciente que tuvieron una intervención coronaria percutánea (ICP), aunque existen nuevos inhibidores del receptor P2Y, el clopidogrel se usa por su menor costo. (37)

En los pacientes que presentan el síndrome coronario agudo (SCA) que son sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) y colocación de stents, y con una terapia dual de la reactividad plaquetaria que sea alta (HPR) es un factor pronóstico de que el paciente podría presentar eventos vasculares adversos como una trombosis. (42)

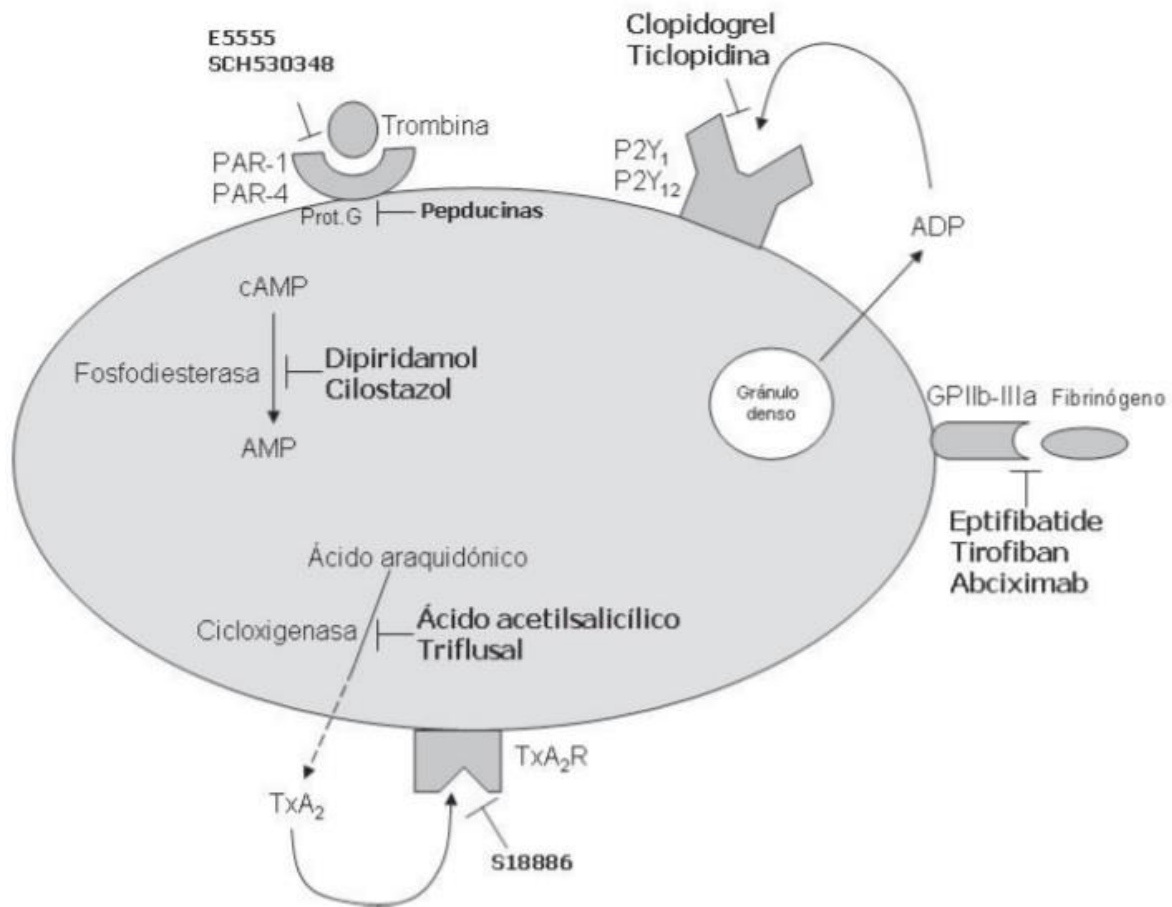


Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos de acción de los fármacos antiplaquetarios en uso. Se muestran las enzimas (ciclooxigenasa y fosfodiesterasa) y receptores (P2Y1, P2Y12; GPIIb-IIIa; PAR1, PAR4) inhibidos por los antiagregantes plaquetarios. *Tomada de Palomo G, 2009. (40)*

En la fase aguda de la aterotrombosis se reclutan los monocitos en las paredes de los vasos. Por lo tanto, la interacción que ocurre entre las células y las plaquetas en el metabolismo transcelular del ácido araquidónico inician la producción de vaso constrictores y proinflamatorios además de lipoxinas que participan directamente en la inflamación. (42)

El grado de respuesta inflamatoria influye en la hemostasia, ya que aumenta la reactividad plaquetaria y la disfunción endotelial, esto afecta directamente en la eficacia de los antiplaquetarios. En la migración de los leucocitos al sitio de la lesión para su posterior coagregación con las plaquetas es debido a la participación de las moléculas proinflamatorias. Un recuento elevado de leucocitos y de citocinas antiinflamatorias IL-10, se ha visto que disminuye la capacidad de respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. (37) (43) Por esto es la importancia de encontrar nuevas terapias antitrombóticas.

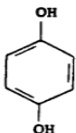
Se sabe que existe un vínculo en cuanto a la respuesta inflamatoria y la hiperfunción plaquetaria. Se conoce que el ROS puede ser producida tanto por leucocitos y plaquetas, además de otras células, esto favorece la activación de las plaquetas ya que el ROS inhibe la síntesis de óxido nítrico (NO) la cual actúa dilatando los vasos y evitanso lo agregación plaquetaria, además el ROS también promueve la formación de isoprostanos que activan la agregación a través de GPIIb/IIIa. Además, el ROS plaquetario y lipoperoxidación produce una alteración en la inhibición plaquetaria y una falta de respuesta en el tratamiento dual con Aspirina y clopidogrel, ya que el ROS producido amplía la respuesta plaquetaria mediante la liberación de ADP, inactiva NO y de producción de isoprostanos. También se asocia la formación de ROS con la activación plaquetaria a través de P2Y12 y ácido araquidónico. Los pacientes después de una intervención coronaria percutánea se han visto un estallido de ROS en plaquetas y en menor medida en leucocitos favoreciendo la activación plaquetaria. (42)

5.7 Hidroquinonas

La hidroquinona (HQ) es un compuesto químico producido por las plantas y sus derivados, se encuentran cremas dermatológicas debido a sus propiedades para eliminar manchas, pinturas, combustibles para motores, aire, microorganismos y productos vegetales como pan de trigo, frutas, café y vino tinto. (44)

“La hidroquinona es una sustancia cristalina blanca cuando es pura y es muy soluble en agua. La hidroquinona es combustible cuando se precalienta. Es un agente reductor que se oxida reversiblemente a semiquinona y quinona”. (45)

Tabla 4. Características generales de la Hidroquinona. Fuente: *Tomado y Adaptado de Organización WH. 1996.* (45)

Nombre común	Hidroquinona
Formula molecular	$C_6H_4(OH)_2$
Estructura química	
Nombre químico CAS	1,4-benzenediol
Nombre comercial	Crema Blanqueadora Black and White, Diak S, Eldopoque, Eldoquin, Tecquinol, Tenox HQ
Sinónimos	1,4-benzenodiol; p-benzenodiol; benzohidroquinona; benzoquinol; 1,4-dihidroxibenceno; p-dihidroxibenceno; p-dioxobenceno; p-dioxibenceno; hidroquinol; alfa-hidroquinona; p-hidroquinona; p-hidroxifenol; quinol; Beta-quinol

El termino quinona se utiliza para compuestos orgánicos quinoides que se pueden encontrar en productos tanto naturales como bioquímicos endógenos o que se generan a través del metabolismo de hidroquinonas y son derivados de su sistema aromático original, en la literatura se han descrito más de 1200 quinonas, tienen un patrón básico estructural en común por ejemplo, las benzoquinonas son derivados del benceno la cual posee una diona en orto o en para conjugada con un núcleo aromático, las antraquinonas del antraceno y naftoquinonas del naftaleno que tiene un sistema aromático policíclico. (46, 47)

Las benzoquinonas derivan del benceno los cuales son solventes, componentes de la gasolina y también se encuentra en el humo del cigarro, se ha estudiado el efecto de la exposición prolongada al benceno dando como resultado anemia aplásica y leucemia mielógena. El benceno ingresa al cuerpo mediante inhalación llegando a los pulmones para su posterior absorción dando lugar a una biotransformación en el hígado, se sabe que en el hígado pasa por dos fases, la fase I primaria el benceno es catalizado por citocromo P450 resultando en fenol luego convertido en hidroquinon y cotecol, el hígado realiza una importante labor de reducir la acción toxicológica del benceno al realizar la conversión catalítica hacia hidroquinona. (46)

Las quinonas tienen un papel importante en muchos procesos fisiológicos y toxicológicos, por lo que su conocimiento en su modo de acción y su estructura es fundamental, al igual que su reactividad química donde estas van a sufrir dos tipos de efectos biológicos; una reacción de oxido-reducción reversible y en segundo lugar pueden sufrir ataques nucleofílicos debido a su carácter electrofílico. (47)

La formación de quinonas a partir de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y estrógenos endógenos o exógenos también se ha implicado como un mecanismo potencial que contribuye a la carcinogénesis de los compuestos originales. Finalmente, la adición de un átomo de azufre al anillo de quinona genera un éter de tior de quinona que suele ser mucho más activo redox que una quinona no sustituida. (46)

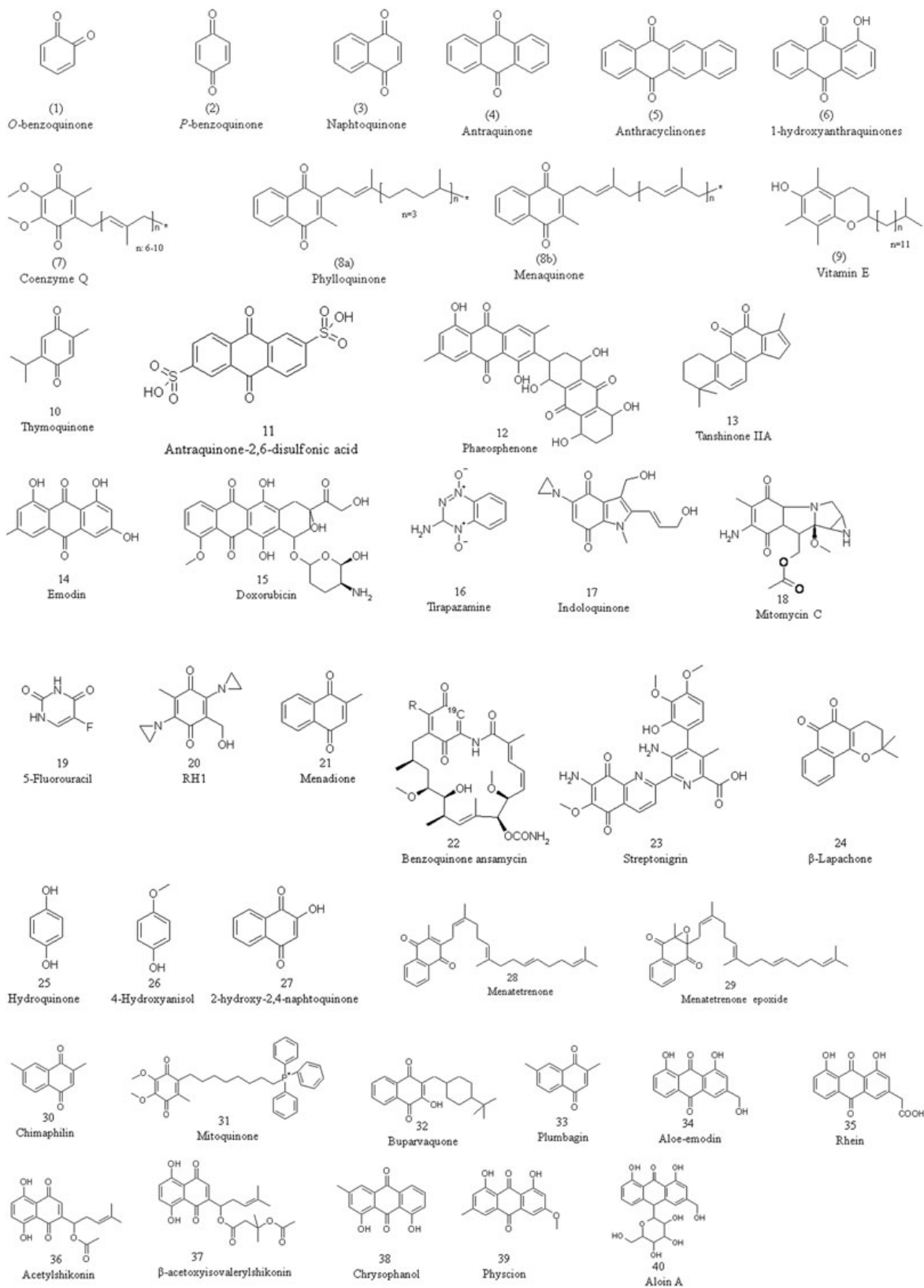


Figura 4. Estructuras químicas de quinonas. *Tomada de El-Najjar, 2011. (47)*

Las propiedades químicas de las quinonas facilitan la interacción biológica formando enlaces covalentes, también tiene la capacidad de actuar como agentes de transferencia de electrones, en reacciones redox (48), debido a su facilidad de reducción impulsada por su sistema aromático. (49) Algunas quinonas son capaces de hacer ciclos redox enzimáticos y no enzimáticos. La NADPH- citocromo P450 reductasa cataliza la reducción de un electrón de la quinona formando semiquinonas inestables, estos pueden transferir electrones al oxígeno molecular y generando radicales aniónicos superóxido y volviendo a su formación quinoidal inicial, este anión a través de una dismutación que puede ser tanto enzimática (superóxido dismutasa (SOD)) como espontánea con trazas de metales de transición como el hierro u otros va a formar radicales hidroxilo, que es un importante agente oxidante que provoca daño a las macromoléculas esenciales, ya que puede catalizar la oxidación de lípidos formando hidroperóxidos de lípidos provocando aductos en el ADN y oxidación de cisteína en las proteínas lo que puede alterar la estructura de la proteína debido a formación de enlaces disulfuro. (46,49)

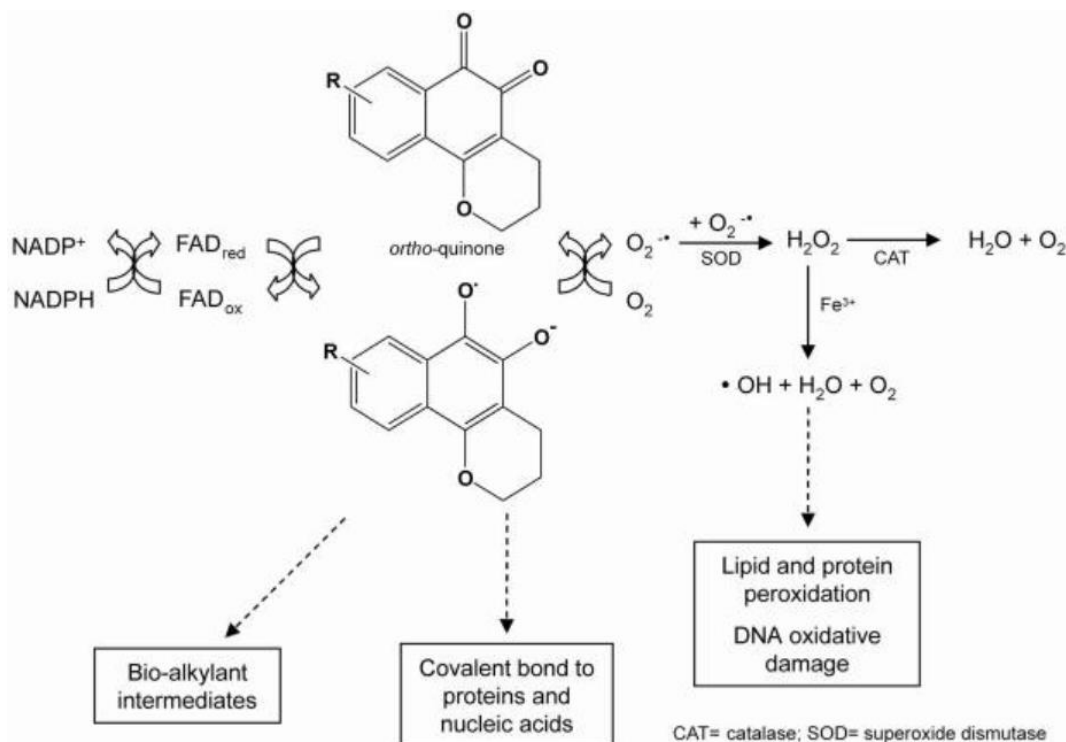


Figura 5. Representación del ciclo redox y generación de metabolitos por quinonas. Tomada de Ventura Pinto A, 2009. (49)

La flavoenzima citosólica NADPH: quinona oxidoreductasa cataliza la reducción de dos electrones de quinonas reactivas e inestables como el radical semiquinona, formando así hidroquinona (HQ) reduciendo la toxicidad de la quinona. (49) La NADPH: oxidoreductasas aceptoras de quinonas (NQO), son dos isoenzimas, NQO1 llamada también DT-diaforasa y la NRH: quinona oxidoreductasa 2 (NQO2). (47)

Las dos isoenzimas usan como cofactor NADPH, pero NQO1 la usa de forma más eficiente, además tiene reactividad inespecífica con NADH y NADPH, cataliza reducciones de orto-quinonas y para-quinonas, pero es afectado fuertemente por el inhibidor competitivo de NADPH dicumarol y algunos anticoagulantes más. Esta isoenzima además cataliza una reducción obligatoria de dos electrones compitiendo así con la enzima NADPH- citocromo P450 reductasa, protegiendo del estrés oxidativo, en esta reducción se lleva de quinonas en hidroquinonas, evitando así la generación de semiquinonas y como consecuencias de ciclo redox de las semiquinonas en presencia de oxígeno molecular y evita la generación de ROS. (47)

5.7.1 Hidroquinonas y actividad antiplaquetaria

La hidroquinona es un derivado fenólico que contiene un anillo de benceno con grupos hidroxilos en las posiciones 1 y 4, es un compuesto sólido y soluble en agua, y basado en pKa que es débilmente ácido, posee propiedades antioxidantes, pero aun así puede causar toxicidad en algunos órganos, principalmente en el riñón y dentro de la célula se puede encontrar en el citoplasma y mitocondrias principalmente. (50)

Las hidroquinonas y quinonas se encuentran realizando funciones en los sistemas de conservación de energía y en la transferencia de electrones, ya que pueden actuar como cofactores en algunas reacciones enzimáticas dentro del sistema de transporte de electrones, también participan en la coagulación de la sangre, un ejemplo de esto es la vitamina K, y en el metabolismo antioxidantes como los congéneres de ubiquinona y tocoferol. (51)

En la membrana interna de la mitocondria se encuentran los componentes de la cadena transportadora de electrones, y en la matriz mitocondrial encontramos el complejo I o NADH: ubiquinona oxidoreductasa el cual es importante para el metabolismo celular, donde se oxida el NADH principalmente por el ciclo del ácido tricarboxílico o ciclo de Krebs, también se produce β -oxidación de ácidos grasos para establecer un “pool” de NAD. En la oxidación del NADH hay liberación de electrones los cuales serán utilizados para la reducción de la ubiquinona a ubiquinol, dentro de la membrana mitocondrial interna para así donar a la cadena transportadora de electrones, electrones que servirán para la reducción de O_2 . El complejo I se sabe que también produce especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias, el aumento de la producción de superóxido y de la disminución de la actividad catalítica, puede llevar a disfunción en el complejo I. La reacción de óxido-reducción que realiza la NADH: ubiquinona oxidoreductasa es hacer que el NADH sea oxidado por el mononucleótido de flavina en el dominio hidrófilo, a su vez, existe transferencia de electrones hacia la membrana a través de los grupos de hierro y azufre (FeS) hasta que llegan hasta la ubiquinona donde esta, gracias a los electrones, es reducida a ubiquinol. Entonces se sabe que el complejo de NADH: ubiquinona oxidoreductasa genera energía gracias a su capacidad de óxido-reducción, generando la fuerza motriz del protón para sintetizar ATP en la mitocondria. (52)

Las mitocondrias no solo regulan la función plaquetaria en base a la generación de ATP, además lo hacen a través de la generación de la señalización redox, y la activación de la apoptosis. Se ha visto también que cuando hay una disfunción mitocondrial de la plaqueta, en la activación plaquetaria hay un aumento significativo de ROS, lo cual se asociaría con la

falta de respuesta de las terapias de inhibición actuales y apoptosis plaquetaria. En este caso los derivados de quinona e hidroquinona disminuyen el daño mitocondrial inducido por ROS, pero las mitocondrias son permeables solo a una baja proporción del compuesto bioactivo. (36) Por esto para mejorar la terapia antiplaquetaria con hidroquinonas es necesario lograr la permeabilidad de las mitocondrias mediante unión al catión trifenilfosfonio lipófilo (TTP), ya que el potencial de la membrana mitocondria $\Delta\Psi_m$ de 150-180 mV (interior negativo) y el átomo de fósforo cargado positivo, tiene una superficie que es hidrófoba compuesta por tres grupos fenilos mejora el ingreso a la matriz mitocondrial. (36,4)

Los cationes lipofílicos de preferencia se usan, ya que poseen una característica particular que es usar el potencial de la membrana mitocondrial para poder acumularse en la matriz de la mitocondria, pero los conjugados de TPP son efectivas solo bajo ciertos criterios y limitaciones como conjugarse con moléculas eléctricamente neutros y de bajo peso molecular, son afectados por la focalización de los procesos en la membrana mitocondrial y su espacio intermembrana, además las altas concentraciones provocan que la membrana mitocondrial se despolarice, lo que llevaría a que la variabilidad celular pueda cambiar. (53)

Se sabe que el TPP inhibe la fosforilación oxidativa por lo cual independiente de los antioxidantes va a alterar la energía celular, y los antioxidantes basados en TPP se acumulan al interior de la mitocondria eliminando el ROS producido, uno de estos es MitoQuinona, que es una quinona que al estar unida a través de una cadena de alquilo a un grupo TPP es capaz de inhibir la transferencia de electrones al oxígeno en la cadena respiratoria, esto ayuda directamente a disminuir el estrés oxidativo y a su vez protege de la disfunción mitocondria, ya que el complejo mitocondrial II reduce MitoQ en su radical semiquinona y posteriormente se dismuta en MitoQ y quinol lo que favorece a la eliminación de ROS. (36, 4)

La MitoQ presenta buena biodisponibilidad además de eliminar las especies reactivas de oxígeno en la mitocondria, actúa frente la ATP-sintasa enzima que se ubica finalizando la fosforilación oxidativa, reduciendo su actividad a las 48 horas de exposición. (54)

Existe una Benzoquinona que se sintetiza endógenamente a partir del mevalonato mediado por acetil-coenzima A, la coenzima Q10 (CoQ10) y la 2,3-dimetoxi-5metil-6-decaprenil-benzoquinona que se localiza principalmente en la membrana mitocondrial, se puede encontrar de forma reducida como ubiquinol o en forma oxidada como ubiquinona. Una de sus características más importantes es que puede realizar ciclos continuos de óxido-reducción, participa activamente en la cadena transportadora de electrones ya que es un eficiente portador de electrones, lleva el electrón desde el complejo I (NADH-coenzima Q reductasa) o del complejo II (Succinato-coenzima Q reductasa) hacia el complejo III (citocromo c reductasa), facilitando la producción de ATP y reduciendo la producción de ROS. La coenzima Q10 no solo se sintetiza endógenamente, sino que además se puede derivar de la dieta como de pescados altos en grasas como lo son el salmón, atún y sardina, también de la espinaca, nueces y soja. (55)

Hay una familia de enzimas redox, las llamadas quinoenzimas las cuales usan como cofactores o coenzimas O-quinonas derivadas de tirosina, estas quinoenzimas son capaces de catalizar reacciones redox. (56)

La pirroloquinolina quinona (PQQ) (ácido 4,5-dihidro-4,5-dioxo-1H-pirrolo[2,3f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico) es estable a los cambios de temperatura, soluble y capaz de soportar ciclos continuos de óxido-reducción. La pirroloquinolina quinona forma derivados de imidazol cuando está en presencia de aminoácidos y con el tiempo puede formar aductos de oxazol. (56)

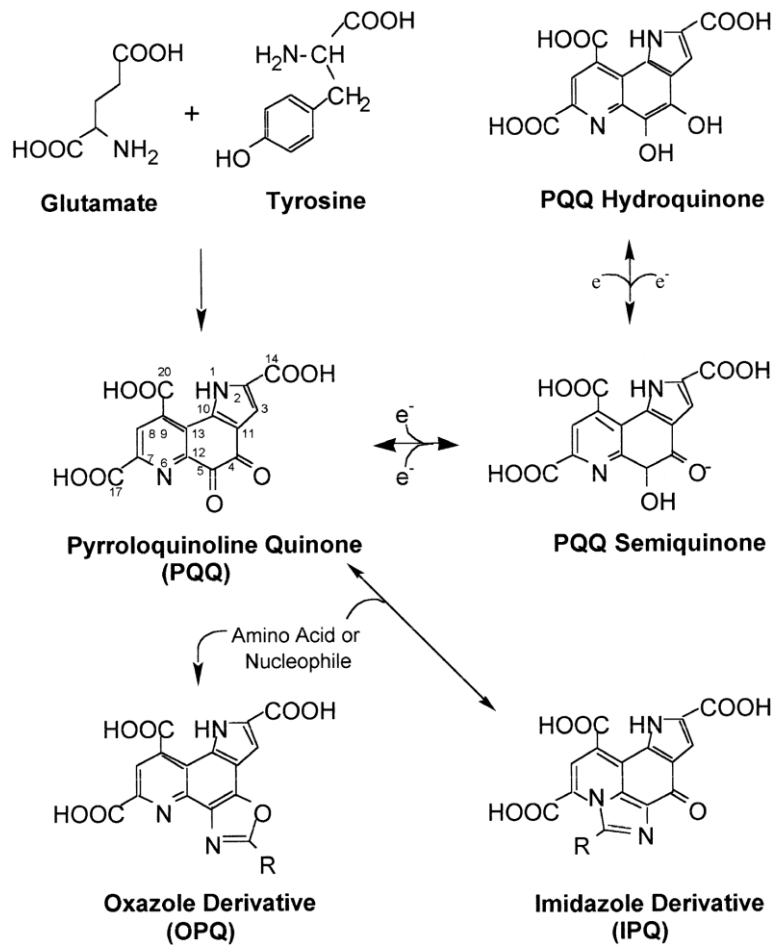


Figura 6. Pirroloquinolina quinona (PQQ) y derivados relacionados. *Tomada de Stites T, 2000. (56)*

La pirroloquinolina quinona (PQQ) y resveratrol son compuestos bioactivos que mejoran el control respiratorio de las mitocondrias, ya que protege de las especies reactivas del oxígeno. En pequeñas cantidades de pirroloquinolina quinona estimula la mitocondriogénesis, y se mantiene detectable en los tejidos cuando hay poco consumo en la dieta. La pirroloquinolina quinona es cien a mil veces mejor que otras quinonas en el ciclo redox, ya que puede participar de ciclos reductores y oxidativos sin ser degradado ni polimerizado. (57)

Piriloquinolina quinona y derivados de imidazol (IPQ) tiene acción antioxidante a concentraciones de 15 a 30 $\mu\text{mol/kg}$, pero cabe destacar que todos los compuestos que participan en ciclos redox son capaces también de iniciar radicales libres, se sabe que hay daño oxidativo cuando se administra más de 35 $\mu\text{mol/kg}$. (56)

Otras vías de inhibición de la agregación plaquetaria:

A) Inhibición de la agregación plaquetaria a través del agotamiento del glutatión (GSH):

Se sabe que las quinonas agotan rápidamente el GSH en varios tejidos como lo son el hígado, riñón y plaquetas. Aunque el mecanismo se desconoce, se sostiene que el agotamiento de la GSH se correlacione con la agregación antiplaquetaria, pero tras el agotamiento de la GSH se produce la reducción de tioles proteicos, tal reducción se encuentra íntimamente relacionado con la citotoxicidad. (58)

La evaluación de los compuestos de naftoquinona se realizaron en plasma rico en plaquetas (PRP), donde se le añadió la hidroquinona a evaluar durante 3 minutos, posteriormente se agregaron trombina, ADP y colágeno para activar las plaquetas. (58)

Tabla 5. Evaluación de 3 compuestos de naftoquinona. Fuente: *Tomado y Adaptado de Szewczuk L, Penning T. 2004. (58)*

Compuestos	2,3.dimetoxi-1,4-naftoquinona (DMNQ.)	Menadiona.	1,4-naftoquinona (1,4-NQ).
Agotamiento de GSH (Niveles totales de GSH en PRP)	No altero los niveles intracelulares de GSH total en comparación con el control.	Agotamiento del GSH intracelular en 45% a los 3 min y agotamiento completo a los 10 minutos.	Agotó completamente el GSH intracelular en 3 minutos.
Potencia relativa de las quinonas para inhibir la agregación plaquetaria	1,4-NQ> Menadiona>> DMNQ		
Determinación de niveles de tior proteico total	Ningún efecto sobre los tior proteicos.	Reducen los tior dependientes del tiempo.	Reducen los tior dependientes del tiempo.
Orden de agotamiento de tior proteicos	1,4-NQ>Menadiona>>DMNQ.		
Determinación de citotoxicidad por fuga de LDH	No indujo pérdida de LDH.	La pérdida de LDH dependiente del tiempo.	Perdida de 70% de la actividad total de LDH a los 30 minutos y 100% del total a los 60 minutos.
Orden de citotoxicidad	1,4-NQ> Manadiona>>DMNQ.		

Ditiotreitól (DTT) y 1-cloro-2,4-dinitro-benceno (CDNB) posee la capacidad de modular la citotoxicidad inducida por quinona, donde DTT 1 mM inhibió casi por completo la citotoxicidad inducida por menadiona y 1,4-NQ y CDNB 0,2 mM potencia en gran medida las dos hidroquinonas. (58)

Las quinonas también pueden producir citotoxicidad luego de la inhibición de la agregación plaquetaria, ya que estos agotan rápidamente el glutatión (GSH) lo que produce acción antiplaquetaria, luego de esto las quinonas reducen los tioles proteicos conduciendo a la citotoxicidad. Dado esto el uso de compuestos con quinonas como antiplaquetarios debe ser con precaución ya que las quinonas son capaces de agotar el GSH intracelular de otros tejidos como hepatocitos y células renales. Pero se ha visto que *p*-cloranil es capaz de utilizar y gastar de forma selectiva el GSH sin afectar los niveles de tioles proteico. (58)

B) Inhibición de la agregación plaquetaria a través de la inhibición de las prostaglandinas (PG) por COX-1:

Entonces se dice que las hidroquinonas son protectores cardiovasculares, y una de las hidroquinonas estudiadas en la literatura es el resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) que se encuentra presente en el vino tinto, el cual tiene propiedades antiplaquetarias, ya que es un potente inhibidor de la COX-1 mediante un mecanismo dependiente de peroxidasa, pero no tiene acción sobre COX-2. El resveratrol actúa a concentraciones micromolares bajo, inactivando la COX-1 inhibiendo la síntesis de PG. (59)

El resveratrol tiene baja disponibilidad y rápida eliminación del plasma, aunque no es el único agente con actividad antiplaquetaria en el vino tinto, esto porque contiene diferentes *m*-hidroquinonas, como las catequinas y epicatequinas, dichos compuestos se encuentran en mayor concentración en el vino tinto y plasma. Los compuestos de *m*-hidroquinona poseen actividad inhibitoria de las reacciones peroxidasa y ciclooxigenasa de COX-1. (59)

C) Inhibición de la agregación plaquetaria a través de la inhibición de la producción de TXA₂:

La trombosis suele ocurrir cuando hay un desbalance entre la activación plaquetaria donde participa el daño vascular, la adhesión y agregación plaquetaria, estasis o por xenobióticos exógenos, y el mecanismo protector. Se ha demostrado que las hidroquinonas son capaces de suprimir la agregación plaquetaria *ex vivo* en plasma rico en plaquetas, esto nos podría indicar que el uso de productos que contienen HQ tendrían un potencial antiplaquetario suprimiendo la formación de trombos ya que inhibe la producción de TXA₂, inducida por ácido araquidónico de TXB₂. (44) Por ejemplo, la 2 - [(4-cianofenil) amino] -3-cloro-1,4-naftalenodiona inhibe la TXA₂ sintasa, y la 2-metoxi-5-metil- La 1,4-benzoquinona inhibe la unión del receptor de TXA₂, también la 2-cloro-3-metil-1,4-naftoquinona que inhibe la degradación de fosofinosítidos. (58)

D) Inhibición de la agregación plaquetaria a través de la inhibición del ácido araquidónico:

Dentro de los derivados de metoxi de isoflavona quinona e isoflavanquinona, producen potente actividad antiplaquetaria incluso dos veces más potentes que la Aspirina contra el ácido araquidónico. La oxidación del anillo B de hidroxil-metoxiisoflavona a metoxiflavona quinona y la conversión de flavona e isoflavona en flavanquinona o isoflavanquinoas presenta potente actividad antiplaquetaria. Un tipo de flavona quinona demuestra una actividad inhibitoria completa en la agregación plaquetaria cuando es estimulada por ácido araquidónico, trombina, colágeno y factor de activación de plaquetas (PAF), cuando se utiliza una concentración de 25 µg/ml, presenta una inhibición de dos veces la potencia de la Aspirina contra la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico. Derivados del tipo de flavano e isoflavano presentan mayor potencia inhibitoria en la agregación plaquetaria inducida por trombina, colágeno, factores de activación plaquetaria y ácido araquidónico en

concentraciones de 100 $\mu\text{g/ml}$, presenta una potencia inhibitoria mayor a la Aspirina de diez veces más. (36, 60)

Los compuestos sintetizados derivados de 2-alcoxi 1,4-naftoquinona inhiben de forma importante el ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y colágeno, pero no inhiben la agregación plaquetaria inducida por la trombina en concentraciones de 100 mg/ml. La agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y colágeno y el factor activador de plaquetas es inhibido más eficientemente cuando se aumenta la longitud de la cadena 2-alcoxi, donde se introduce un grupo fenoxi en la posición 2 o agregando un átomo de cloro en la posición 3. (61)

Los derivados de la antraquinona presentan actividad inhibitoria hacia la agregación plaquetaria cuando esta agregación es inducida por ácido araquidónico y colágeno, cuando se introduce grupos OH, metilación o glicosilación en los grupos OH de 9,10-antraquinonas aumenta su capacidad de inhibición de la agregación plaquetaria. (26, 62)

E) Inhibición de la agregación plaquetaria a través de la inhibición del agonista ADP:

El difosfato de adenosina (ADP) es un agonista plaquetario, el cual presenta dos receptores que se encuentran acoplados a proteína G P2Y1 y P2y12, donde P2Y12 el receptor de unión a los fármacos antitrombóticos por ejemplo, clopidogrel, prasugrel, entre otros, estos antagonistas del receptor de ADP presentan efectos secundarios que pueden poner en peligro la vida del paciente como son las hemorragias por lo tanto es imperativo la búsqueda de nuevas terapias antiplaquetarias. (63)

La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (ADP) se encuentra en compuestos que contengan restos de 1,4-naftoquinona, el S-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-ilo) éster de metantiosulfoácido presenta una capacidad de inhibición de la agregación en un 100% contra el ADP, el S - ((1,4-dimetoxi-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2il) metil) éster de 4-aminobencenetiosulfoácido presenta una alta actividad antiplaquetaria, pero una acilación del grupo amino del estetiosulfoéster y la sustitución de tiol por el fragmento de quinona dando como resultado (1-metil-4,9-dioxo-4,9-dihidro-1H-benz [f] indol-2-ilo) metilo y dos quinazolina con un ácido tiosulfónico aromático sustituido por benzoatiazol resulto en la pérdida de la actividad antiplaquetaria. Sin embargo, S1- (1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2,3di-il) -bis (4-acetilaminobencenetiosulfonato) presenta actividad antiagregante, pero al desacilar el fragmento 4-acetilaminobenceno se pierde la actividad antiplaquetaria obtenida anteriormente, por lo tanto, los compuestos de tiosulfonato con diyodometil y quinona presenta una capacidad de inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP de forma eficiente en un 70% a 100% en concentraciones de 50 μ M. (36, 64)

Los compuestos derivados de tiosulfonato de quinona presentan actividad inhibitoria contra la agregación plaquetaria inducida por ADP, mejorando la actividad a medida que aumenta su concentración y a una alta concentración de 100 μ mol/L. El grupo amino libre que se encuentran en el tiosulfonato de quinona, son capaces de asociarse de manera positiva con una actividad antiagregante plaquetario. (63)

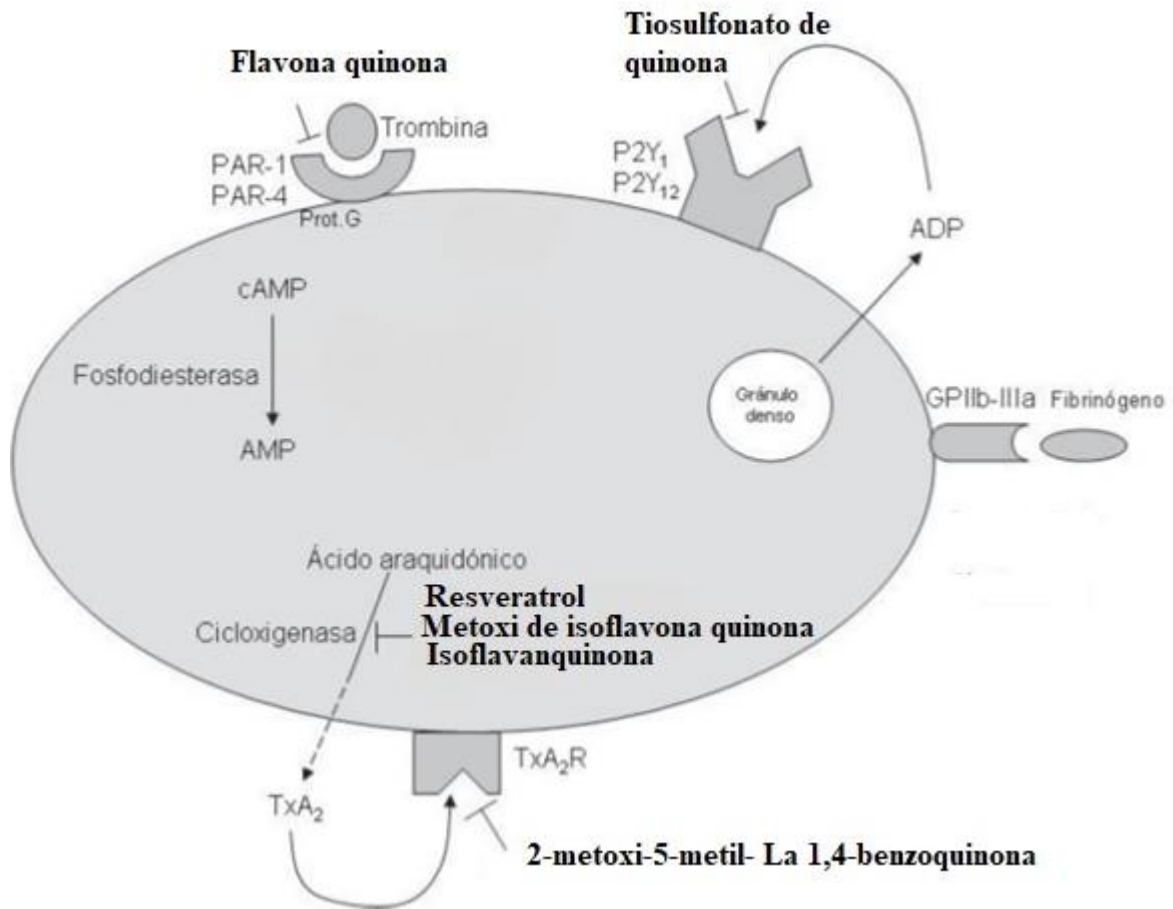


Figura 7. Representación esquemática de los mecanismos de acción de las hidroquinonas y sus derivados. *Modificada de Palomo G, 2009. (40)*

6. CONCLUSIONES

Debido al gran aumento de las personas que padecen enfermedades cardiovasculares a nivel global, y las consecuentes muertes producto de estas patologías, provocadas tanto por factores de riesgo hereditarios como adquiridos por hábitos dañinos para la salud como el tabaquismo y/o sedentarismo, este tema se ha convertido en un problema de salud pública.

Y a pesar de la existencia de compuestos antiplaquetarios, muchos de estos, son afectados en su eficacia antitrombótica, ya que la respuesta inflamatoria influye en la hemostasia plaquetaria aumentando su reactividad y disfunción endotelial, además muchos de los antiagregantes plaquetarios presentan efectos secundarios como neutropenia, enrojecimiento cutáneo, diarrea, discrasias sanguíneas entre otras, debido a estos antecedentes es importante encontrar nuevas terapias antitrombóticas.

Los estudios revisados señalan que las hidroquinonas tienen un efecto inhibitorio sobre la activación plaquetaria. Algunos de los mecanismos de acción se basan en un efecto antioxidante (disminución de ROS), alterar la función mitocondrial (disminución del potencial de membrana mitocondrial) o por un efecto directo sobre enzimas (COX-1) que catalizan reacciones para producir moléculas pro-activantes de las plaquetas. En este contexto, se observa un potencial terapéutico de las hidroquinonas a través de la regulación mitocondrial de las plaquetas, pero se deben realizar más estudios para dilucidar los mecanismos exactos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Who.int. *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)*. [online] .2020. [Accessed 17 August 2020]. Available at: <[https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))> [Accessed 17 August 2020].
2. Rojas Joselyn, Bermúdez Valmore, Leal Elliuz, Aparicio Daniel, Peña Gerardo, Acosta Luis et al . Origen étnico y enfermedad cardiovascular. AVFT [Internet]. 2008 Jun [citado 2020 Ago 1] ; 27(1): 40-57. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642008000100009&lng=es.
3. Guzmán Grenfell Alberto M, Maldonado Noriega Luis, Mendoza Atencio Remy, Hicks Gómez Juan José. La función plaquetaria más allá de la hemostasis: participación en las enfermedades respiratorias. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. [revista en la Internet]. 2005 Sep [citado 2020 Ago 16] ; 18(3): 240-246. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852005000300012&lng=es
4. Fuentes E, Araya-Maturana R, Urra F. Regulation of mitochondrial function as a promising target in platelet activation-related diseases. Free Radical Biology and Medicine. 2019;136:172-182. [citado 2020 Ago 16] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/utalca.idm.oclc.org/science/article/pii/S0891584918323530>
5. Palomo González, I., Pereira G J. and Palma B, J .*Hematología*. Talca, Chile: Universidad de Talca, 2005;.460-461. [citado 2020 Ago 16]
6. Gómez-Gómez Brenda, Rodríguez-Weber Federico Leopoldo, Díaz-Greene Enrique Juan. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2018 Abr [citado 2020 Ago 16] ; 34(2): 244-263. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000200007&lng=es. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>.
7. Corella D., Ordovas JM, Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares, Investigación y ciencia, 2007, Available from: https://www.researchgate.net/profile/Dolores_Corella/publication/265164510_Genes_Diet_and_Cardiovascular_Diseases/links/5401fecd0cf2c48563af8590/Genes-Diet-and-Cardiovascular-Diseases.pdf
8. Gomez, L. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud publica y un reto global, Biomedica, Vol.31, numero 4, Instituto Nacional de Salud, 2011. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84322449001.pdf>

9. L. Veliz-Rojas, S. Mendoza-Parra, O.A. Barriga, Adherencia terapéutica y control de los factores de riesgo cardiovasculares en usuarios de atención primaria, *Enfermería Universitaria*, Volume 12, Issue 1, 2015, Pages 3-11, ISSN 1665-7063, <https://doi.org/10.1016/j.reu.2015.05.003>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665706315000160>)
10. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 20 September 2020]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/
11. María Cristina E. Prevención del riesgo cardiovascular: políticas chilenas. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2012 [cited 17 August 2020];23(6):651-655. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70364-4](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70364-4)
12. Who.int Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2020 [cited 21 September 2020]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
13. Palomo González, I., Pereira G, J. and Palma B, J. Hematología: Fisiopatología y Diagnóstico. Talca, Chile: Universidad de Talca, 2005. pp.459-490. [citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <http://editorial.utalca.cl/docs/ebook/hematologia.pdf>
14. Alvares, A., Galvez S., Accidente cerebrovascular-revisión de la literatura: etiología, diagnóstico, tratamiento general y análisis pediátrico, (2006), *Revista colombiana de enfermería*, Vol 6, pag 102-120 Disponible en: <https://revistas.unbosque.edu.co/index.php/RCE/article/view/1439/1045>
15. (Espinoza F., Majiluf A., Fisiopatología de la trombosis, (2007) *Gac Med Mex*, Vol 145, supl 1, Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gms071d.pdf>)
16. Palomo, I., Toro, C., Alarcón, M. "The role of platelets in the pathophysiology of atherosclerosis (Review)". *Molecular Medicine Reports* 1, no. 2 (2008): 179-184. <https://doi.org/10.3892/mmr.1.2.179>
17. Mitrovska S., Jovanova S., Matthiesen I., Libermans C., Atherosclerosis, Understanding Pathogenesis-Challenge for treatment, Nova Science publishers, Inc, 1Military Hospital, Department of Cardiology, Skopje, Macedonia (2008), capitulo 4, Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325956792_Atherosclerosis_Understanding_pathogenesis_and_challenge_for_treatment
18. Babaniamansour P, Mohammadi M , Babaniamansour S, Aliniagerdroudbari E. The relation between atherosclerosis plaque composition and plaque rupture. *J Med Sign Sens* 2020;10:267-74.)
19. Perez. J, Gomez. D., Hematología: La sangre y sus enfermedades, 2da edición, Mexico, McGrawhill, 2005

20. Barbara J. Bain, Structure and function of red and white blood cells and platelets, *Medicine*, Volume 49, Issue 4, 2021, Pages 183-188, ISSN 1357-3039, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.01.001>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303921000013>)
21. Fernández-Delgado Norma, Hernández-Ramírez Porfirio, Forrellat-Barrios Mariela. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2012 Sep [citado 2021 Jun 22]; 28(3): 200-216. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300002&lng=es.
22. Jing Wang, Yongxiang Gao, Lan Chen, Yugang Guo, Siyi Hu, Liansheng Cheng, Weihua Xiao, Jiyuan Ke, Zhongliang Zhu, Liwen Niu, Structure of the platelet glycoprotein Ib receptor in complex with a novel antithrombotic agent, *Blood*, Volume 137, Issue 6, 2021, Pages 844-847, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood.2020008028>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121002792>)
23. Bernadette F. Rodak, *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*, 2da edición, Editorial medica panamericana, Uruguay, 2002
24. McGrath, Rachel T., Emily McRae, Owen P. Smith, and James S. O'Donnell. "Platelet Von Willebrand Factor - Structure, Function and Biological Importance." *British Journal of Haematology* 148, no. 6 (2010): 834-43. doi:10.1111/J.1365-2141.2009.08052.X.
25. Richard N Mitchell, Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, Jon C. Aster, *Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, 8va edición, Elsevier Saunders, España, 2012
26. Fernández-Delgado Norma, Hernández-Ramírez Porfirio, Forrellat-Barrios Mariela. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2012 Sep [citado 2021 Jun 22]; 28(3): 200-216. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300002&lng=es.
27. S. González Sánchez^{a,??}, G. Moñux Ducajú^a, J. Modrego Martín^b, F.J. Serrano Hernando^a, A.J. López Farré^b, La plaqueta como célula inflamatoria: modificación de la expresión proteica del citoesqueleto y sistema contráctil de la pared vascular, *rev.angiologia* [Internet] 2013, Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-la-plaqueta-como-celula-inflamatoria-S0003317013000643>
28. Talavera YA, Hernández IM, Portilla CV. Activación Plaquetaria: Aspectos básicos, participación en la Enfermedad Cerebrovascular y Proyecciones Terapéuticas [Internet]. Departamento de Neuroinmunología. Departamento de Neurofarmacología. Departamento de Neurogenética Vicedirección de Investigaciones. Instituto de Neurología y Neurocirugía

- Ciudad Habana, Cuba.; 2015 [citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <http://revecuatneurolog.com/wp-content/uploads/2015/06/Activacion-Plaquetaria.pdf>
29. García Mesa M, Coma Alfonso C. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LAS PLAQUETAS. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc [Internet]. 2000 [citado 2 agosto 2020];(1(2):136. Disponible en: <http://www.geocities.ws/fisiocarrilc/archivos/plaquetas.pdf>
 30. Méndez D, Urra F, Millas-Vargas J, Alarcón M, Rodríguez-Lavado J, Palomo I et al. Synthesis of antiplatelet ortho-carbonyl hydroquinones with differential action on platelet aggregation stimulated by collagen or TRAP-6. European Journal of Medicinal Chemistry [Internet]. 2020 [cited 2 August 2020];192:112187. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523420301549>
 31. Pérez Ruíz Andrés O, Castillo Herrera José A, Gortazar González Teresa, Alvarez Fornari Miguel, Douglas Pedroso Roberto, Díaz Rondón Belsys. Participación plaquetaria en la hemostasia primaria. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 1997 Dic [cited 2020 Ago 2]; 16(2): 150-155. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001997000200012&lng=es.
 32. Joo S. Mechanisms of Platelet Activation and Integrin α IIb β 3. Korean Circulation Journal [Internet]. 2012 [cited 18 September 2020];42(5):295. Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1016854>
 33. Offermanns S. Activation of Platelet Function Through G Protein–Coupled Receptors. Circulation Research [Internet]. 2006 [cited 3 August 2020];99(12):1293-1304. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.res.0000251742.71301.16>
 34. Kramer P, Ravi S, Chacko B, Johnson M, Darley-Usmar V. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: Implications for their use as bioenergetic biomarkers. Redox Biology [Internet]. 2014 [cited 28 March 2021];2:206-210. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231714000093?via%3Dihub>
 35. Melchinger H, Jain K, Tyagi T, Hwa J. Role of Platelet Mitochondria: Life in a Nucleus-Free Zone. Frontiers in Cardiovascular Medicine [Internet]. 2019 [cited 28 March 2021];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828734/>
 36. Fuentes M, Araya-Maturana R, Palomo I, Fuentes E. Platelet mitochondrial dysfunction and mitochondria-targeted quinone-and hydroquinone-derivatives: Review on new strategy of antiplatelet activity. Biochemical Pharmacology [Internet]. 2018 [cited 16 August 2020];156:215-222. Available from: <https://www-sciencedirect-com.utralca.idm.oclc.org/science/article/pii/S0006295218303617?via%3Dihub>
 37. Caruso R, Rocchiccioli S, Gori A, Cecchetti A, Giusti B, Parodi G et al. Inflammatory and Antioxidant Pattern Unbalance in “Clopidogrel-Resistant” Patients during Acute Coronary Syndrome. Mediators of Inflammation. 2015;2015:1-12.

38. López-Campos, José & Polo, Cayo & León-Jiménez, Antonio. Fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria y sangrado en broncoscopia. *Revista Neumosur*, ISSN 0214-6266, Vol. 18, Nº. 2, 2006 [cited 3 August 2020]; pags. 94-101. [cited 3 August 2020]; . Available from: <https://www.researchgate.net/publication/28263529> Farmacos inhibidores de la agregación plaquetaria y sangrado en broncoscopia
39. Wood A, Patrono C. Aspirin as an Antiplatelet Drug. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1994 [cited 5 August 2020];330(18):1287-1294. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199405053301808>
40. Palomo G, Iván F, Torres U, Constanza I, MOORE-CARRASCO, Rodrigo E, Alarcón L, Marcelo A, Maragaño L, Patricio J, ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS: MECANISMOS DE ACCIÓN Y RIESGOS ASOCIADOS AL USO. *Vitae* [Internet]. 2009 2018 [cited 18 September 2020]; 16 (1): 133-143. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169815393015>
41. Pérez Delgado Yanet, Muradás Augier Marilét, Sotolongo Molina Yolanda. Anticoagulantes y antiplaquetarios: consideraciones en el paciente quirúrgico. *Rev cuba anestesiol reanim* [Internet]. 2011 Abr [citado 2020 Ago 5] ; 10(1): 21-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182011000100004&lng=es.
42. Becatti M, Fiorillo C, Gori A, Marcucci R, Paniccia R, Giusti B et al. Platelet and leukocyte ROS production and lipoperoxidation are associated with high platelet reactivity in Non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013 [cited 20 April 2021];231(2):392-400. Available from: <https://www-sciencedirect-com.atalca.idm.oclc.org/science/article/pii/S0021915013005893>
43. Gori A, Cesari F, Marcucci R, Giusti B, Paniccia R, Antonucci E et al. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients. *Atherosclerosis* [Internet]. 2009 [cited 24 April 2021];202(1):255-262. Available from: <https://www-sciencedirect-com.atalca.idm.oclc.org/science/article/pii/S0021915008002335?via%3Dihub>
44. Chang M, Chang B, Pan Y, Lin B, Lian Y, Lee M et al. Antiplatelet, antioxidative, and anti-inflammatory effects of hydroquinone. *Journal of Cellular Physiology* [Internet]. 2019 [cited 15 August 2020];234(10):18123-18130. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.atalca.idm.oclc.org/doi/full/10.1002/jcp.28444>
45. Organización WH. *Hidroquinona: guía de salud y seguridad* (Ginebra: Organización Mundial de la Salud). 1996. [citado 2021 Abril 10]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38140/924151101X-eng.pdf>
46. Bolton J, Trush M, Penning T, Dryhurst G, Monks T. Role of Quinones in Toxicology†. *Chemical Research in Toxicology* [Internet]. 2000 [cited 11 April 2021];13(3):135-160. Available from: <https://pubs-acrs-org.atalca.idm.oclc.org/doi/full/10.1021/tx9902082>

47. El-Najjar, N., Gali-Muhtasib, H., Ketola, RA et al. Las actividades químicas y biológicas de las quinonas: descripción general e implicaciones en la detección analítica. *Phytochem Rev* 10, 353 (2011)
48. Chinchilla N, Guerrero-Vásquez G, Varela R, Molinillo J, Macías F. Phytotoxic studies of naphthoquinone intermediates from the synthesis of the natural product Naphthotectone. *Research on Chemical Intermediates* [Internet]. 2017 [cited 11 April 2021];43(8):4387-4400. Available from: <https://link-springer-com.atalca.idm.oclc.org/article/10.1007/s11164-017-2884-9>
49. Ventura Pinto A, Lisboa de Castro S. La actividad tripanocida de las naftoquinonas: una revisión. *Moléculas* [Internet]. 2009; 14 (11): 4570-4590. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6255437/>
50. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 785, hidroquinona. *PubChem* [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.). 2004. [citado el 19 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroquinone>
51. Ma W, Long Y. Biotinterfaces funcionalizados con quinona / hidroquinona para aplicaciones biológicas desde la macro a la nanoescala. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2014 [citado 4 de mayo de 2021]; 43 (1): 30-41. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2013/cs/c3cs60174a>
52. Hirst J. Complejo mitocondrial I. Revisión anual de bioquímica [Internet]. 2013 [citado 11 de mayo de 2021]; 82 (1): 551-575. Disponible en: https://www-annualreviews-org.atalca.idm.oclc.org/doi/10.1146/annurev-biochem-070511-103700#_i9
53. Williamson J, Davison G. Targeted Antioxidants in Exercise-Induced Mitochondrial Oxidative Stress: Emphasis on DNA Damage. *Antioxidants* [Internet]. 2020 [cited 24 June 2021];9(11):1142. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/11/1142/htm>
54. Piscianz E, Tesser A, Rimondi E, Melloni E, Celeghini C, Marcuzzi A. MitoQ Is Able to Modulate Apoptosis and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 [cited 24 June 2021];22(9):4753. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4753/htm>
55. Martelli A, Testai L, Colletti A, Cicero A. Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants* [Internet]. 2020 [cited 24 June 2021];9(4):341. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/4/341/htm>
56. Stites T, Mitchell A, Rucker R. Importancia fisiológica de las quinoenzimas y la familia de cofactores O-quinona. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2000 [citado 4 de mayo de 2021]; 130 (4): 719-727. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/130/4/719/4686720>
57. Chowanadisai W, Bauerly K, Tchapanian E, Wong A, Cortopassi G, Rucker R. La pirroloquinolina quinona estimula la biogénesis mitocondrial a través de la fosforilación de

- proteínas de unión a elementos de respuesta de cAMP y aumento de la expresión de PGC-1 α *. Revista de Química Biológica [Internet]. 2010 [citado 12 de mayo de 2021]; 285 (1): 142-152. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.atalca.idm.oclc.org/science/article/pii/S0021925820661002#cesec340>
58. Kim S, Lee J, Lee M, Chung S, Bae O, Chung J. Association of Quinone-Induced Platelet Anti-Aggregation with Cytotoxicity. Toxicological Sciences [Internet]. 2001 [cited 20 April 2021];62(1):176-182. Available from: <https://academic-oup-com.atalca.idm.oclc.org/toxsci/article/62/1/176/1720212>
59. Szewczuk L, Penning T. Mechanism-Based Inactivation of COX-1 by Red Winem-Hydroquinones: A Structure–Activity Relationship Study. Journal of Natural Products [Internet]. 2004 [cited 16 August 2020];67(11):1777-1782. Available from: <https://pubs-ac-s-org.atalca.idm.oclc.org/doi/10.1021/np0498410>
60. CHANG C, HUANG L, WANG J, TENG C, CHEN S, KUO S. Síntesis y actividades antiplaquetarias, antiinflamatorias y antialérgicas de la metoxiisoflavanquinona y compuestos relacionados. Boletín químico y farmacéutico [Internet]. 2000 [citado 4 de mayo de 2021]; 48 (7): 964-973. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/48/7/48_7_964/article
61. Lien J, Huang L, Teng C, Wang J, Kuo S. Síntesis de derivados de 2-alcoxi 1,4-naftoquinona como agentes antiplaquetarios, antiinflamatorios y antialérgicos. Boletín químico y farmacéutico [Internet]. 2002 [citado el 3 de mayo de 2021]; 50 (5): 672-674. Disponible a partir de: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0036579887&origin=inward&txGid=87376cbf79f57661aa5444af605c55f8&featureToggle_s=FEATURE_NEW_MAIN_SECTION:1,FEATURE_NEW_SOURCE_INFO:1,FEATURE_NEW_REAXYS_SECTION:1,FEATURE_NEW_SCIVAL_TOPICS:1,FEATURE_VIEWS_COUNT:1
62. Xu K, Wang P, Wang L, Liu C, Xu S, Cheng Y et al. Derivados de quinona del género Rubia y sus bioactividades. Química y Biodiversidad [Internet]. 2014 [citado el 3 de mayo de 2021]; 11 (3): 341-363. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.atalca.idm.oclc.org/doi/epdf/10.1002/cbdv.201200173>
63. Bolibrukh K. Síntesis y actividad antiplaquetaria de derivados de tiosulfonato que contienen una fracción de quinona. Scientia Pharmaceutica [Internet]. 2015 [citado el 2 de mayo de 2015]; 83 (2): 221-231. Disponible en: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.atalca.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC4727794/>
64. Halenova T. La búsqueda de compuestos con actividad antiagregante entre S-ésteres de ácidos tiosulfónicos. La revista bioquímica de Ucrania [Internet]. 2015 [citado el 5 de mayo de 2021]; 87 (5): 83-92. Disponible en: http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2015/10/Halenova_5_15.pdf