



FIGURA 1. Sumidad florida de espino albar. Foto: B. Vanaclocha.

La sumidad florida del espino blanco en terapéutica cardiovascular

Ernesto Dalli Peydró

Abstract

There is a growing interest to ascertain the role of Leaves, flowers and fruits of hawthorn in the treatment of some cardiovascular diseases. It has a positive inotropic effect, but unlike others positive inotropic drugs, it prolongs the duration of the refractory period, which provide a certain antiarrhythmic effect, or at least, no proarrhythmic. It has also shown to increase the coronary flow and to reduce oxygen consumption. In arteries it has shown to inhibit the angiotensin-converting enzyme and increase endothelium nitric oxide availability. Its anti-inflammatory action is based on inhibition of the neutrophil elastase, phospholipase A_2 , and complement system, as well as to its NF- κ B regulatory activity. It has antioxidant properties and inhibits thromboxane A_2 synthesis in platelets. For the above reasons, hawthorn can influence favourably the course of atherothrombosis.

In humans, hawthorn has been to be beneficial in the management of heart failure. Extensive studies addressed to assess survival increase as primary endpoint, not only symptomatic improvement, are needed.

Key words

Hawthorn, *Crataegus*, cardiovascular diseases, heart failure.

Resumen

Existe un interés creciente por conocer el papel que la sumidad de espino blanco puede desempeñar en el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares. Tiene actividad inotrópica positiva, pero a diferencia de otros inotrópicos positivos, prolonga la duración del periodo refractario, lo cual le confiere un teórico efecto antiarrítmico o al menos no proarrítmico. Se ha observado también un incremento del flujo sanguíneo coronario y disminución del consumo de oxígeno en el miocardio. A nivel vascular se ha observado efecto inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y aumento de la disponibilidad de óxido nítrico en el endotelio. Además tiene un efecto antiinflamatorio debido a inhibición de la elastasa leucocitaria, fosfolipasa A_2 y del sistema del complemento, así como la modulación del factor de transcripción NF- κ B. Presenta actividad antioxidante e inhibe la síntesis de tromboxano A_2 a nivel plaquetario. El espino blanco puede ejercer, por tanto, un papel favorable en la aterosclerosis.

Según varios estudios amplios y controlados en humanos el espino blanco añade beneficio al tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se necesitan estudios amplios cuyos objetivos primarios sean, no sólo mejoría sintomática, sino también aumento de supervivencia.

Palabras clave

Espino blanco, *Crataegus*, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca.

Introducción

El espino blanco es un arbusto de distribución euroasiática donde forma parte de las orlas espinosas de los bosques. Cultivado y naturalizado en otras latitudes. Generalmente forma arbustos muy ramificados, de 2 a 5 metros de altura, pudiendo alcanzar, en ocasiones, incluso 10 m. Presenta ramas espinosas y hojas de forma oval a romboidal, divididas profundamente en lóbulos. Las flores son blancas, con uno o más estilos según la especie y numerosos estambres con anteras rojas, y están dispuestas en inflorescencias corimbosas anchas. Cabe señalar que las diversas especies de *Crataegus* dan origen a híbridos con tanta facilidad que con frecuencia resulta imposible identificarlos con precisión.^(1, 2)

La parte utilizada en fitoterapia con más frecuencia son las sumidades floridas desecadas, enteras o cortadas, de *Crataegus monogyna* Jacq., *C. laevigata* (Poir.) DC (*C. oxyacanthoides* Thuill.) o sus híbridos o, más raramente, otras especies europeas de *Crataegus*, que incluyen *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst et Kit., *C. azarolus* L.

El espino blanco se ha utilizado con fines terapéuticos conocidos desde muy antiguo. En medicina tradicional china se ha utilizado para una gran variedad de trastornos incluyendo desórdenes cardiocirculatorios. En medicina popular se ha utilizado para el tratamiento de la diarrea, litiasis biliar, insomnio y como agente antiespasmódico para el tratamiento del asma. En el siglo XIX comenzó a utilizarse en Europa para el tratamiento de problemas cardiovasculares y en el siglo XX comenzaron a elaborarse preparados comerciales y a realizarse los primeros ensayos clínicos.

La única información científica en humanos disponible se basa, casi exclusivamente, en los ensayos realizados en insuficiencia cardíaca. Sería recomendable confirmar en humanos otras acciones farmacológicas demostradas experimentalmente sobre el sistema cardiovascular, particularmente su potencial como agente antianginoso, antiaterotrombótico o antiarrítmico.

Composición

- Flavonoides: 1-2%

Son distintos para cada especie de *Crataegus* y también, dentro de la misma especie, según se

Castellano: Sumidad de espino albar (espino blanco, majuelo, oxiacanto).

Latín: *Herba crataegi*

Catalán: Summitat d'espí blanc (arç blanc, espinalb).

Euskera: Elorri zuriaren puja loreduna.

Gallego: Espinheiro alvar.

Francés: Sommité d'aubépine épine

TABLA 1. Sinónimos y equivalencias de la sumidad de espino albar.

trate de hojas o flores. Incluyen tanto O- como C-heterósidos. Entre los primeros destaca el hiperósido (flavonoide mayoritario en las hojas), mientras que entre los segundos destaca la 2"-ramnosil-vitexina (principal flavonoide de las flores). Acompañan a estos dos compuestos otros O-heterósidos de luteolina (3',7-diglucosil-luteolina), apigenina (7-O-glucosil-apigenina) y quercetina (rutósido, trazas de espireósido) y C-heterósidos de luteolina y apigenina (vitexina, orientina, isovitexina, etc).

La Real Farmacopea Española prescribe que la sumidad de espino blanco debe contener como mínimo un 1,5 por ciento de flavonoides, calculado como hiperósido ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464,4), calculado respecto a la droga desecada.⁽³⁾

- Proantocianidinas (picnogenoles): 1-3%

Se ha descrito la presencia de diversos oligómeros proantocianidínicos, que van de dímeros a octámeros. Entre ellos destacan la procianidina B-2 (dímero) y la procianidina C-1 (trímero), que están acompañados por los dímeros procianidina A1 y procianidina B5, entre otros. Contienen también monómeros, como (+5-catequina y (-)-epicatequina.

- Otros componentes.

Ácidos fenólicos y derivados (ácido cafeico, ácido clorogénico), aminas aromáticas (feniletilaminas), ácidos triterpénicos pentacíclicos, particularmente ácido ursólico, oleanólico y crataególico (= ácido 2-hidroxioleanólico), trazas de aceite esencial y sales minerales, especialmente potásicas.^(4, 5)

Farmacocinética

No hay estudios publicados en humanos sobre la

farmacocinética de la sumidad de espio blanco. Las amins parece que son neutralizadas en el estómago y que los componentes activos más importantes son los flavonoides y proantocianidinas. En ratas, la administración intragástrica de proantocianidinas marcadas con carbono 14 (C_{14}) permitió conocer que entre el 20-30% del total de la fracción, el 40-80% de la procianidinas triméricas y 16-42% de las proantocianidinas oligoméricas se absorbían entre 1 a 7 horas. Tras 7 horas, el 0,6% de la radioactividad de la fracción total era eliminado por espiración y el 6,4% era eliminado por la orina. La ruta de eliminación principal no se conoce, por ello cabe ser prudente en pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido o con una insuficiencia hepática severa.⁽⁶⁾

Tampoco se conoce si determinados componentes podrían metabolizarse a través del citocromo P450 u otros enzimas, y con ello potenciar el efecto de otros fármacos que se metabolicen por estas vías.

Acciones farmacológicas

Acción cardiotónica

La indicación terapéutica principal de la sumidad de espio blanco es el tratamiento de la insuficiencia cardíaca gracias a los trabajos que demostraron inicialmente que tenía un efecto inotrópico positivo.

Aunque no se conoce la totalidad de sus mecanismos de acción, se ha documentado este efecto inotrópico en miocitos aislados de rata⁽⁷⁾ y en

corazones de cobaya aislados y perfundidos⁽⁸⁾. En los dos trabajos referidos también se comprobó que alargaba el periodo refractario en comparación a otros fármacos inotrópico positivos, lo cual añadía un potencial efecto antiarrítmico; además, con un consumo de oxígeno inferior al de otras sustancias inotrópicas. Munch et al., demostraron que inhibía la Na^+/K^+ -ATPasa en cardiomiocitos humanos y excluyeron un efecto ligado al AMP cíclico⁽⁹⁾; posteriormente, fue confirmado en otro trabajo⁽¹⁰⁾. Otro posible mecanismo de acción sería la inhibición de la fosfodiesterasa III⁽¹¹⁾.

En relación a su acción inotrópica positiva hay que recordar que otros fármacos diseñados para aumentar la capacidad contráctil del corazón han fracasado al demostrarse que aumentaban la mortalidad a largo plazo, a pesar de mejorar los síntomas de la misma y la fracción de eyección (ibopamina, milrinona, amrinona). En este sentido, cabe añadir que el espio blanco tiene un perfil farmacológico algo diferente respecto a estos fármacos, ya que además de prolongar el periodo refractario⁽⁷⁾ y economizar en consumo de oxígeno, también posee capacidad vasodilatadora⁽¹²⁾, o incluso betabloqueante⁽¹³⁾, que aportan beneficio añadido. Sólo los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA-II), inhibidores de la aldosterona (espironolactona) o los betabloqueantes, han conseguido prolongar la vida de los pacientes.

Acción antiarrítmica

Una de las indicaciones clásicas del espio blanco en medicina popular han sido las arritmias "ligeras". Dentro de esta definición poco científica se incluyen, según autores, las palpitaciones unidas a ansiedad, extrasístoles o incluso taquicardias supraventriculares o arritmias desencadenadas por isquemia miocárdica. Los datos de que disponemos proceden de la investigación básica y experimental. Ya se ha comentado en el apartado previo que los preparados de sumidad de espio blanco pueden prolongar el periodo refractario en cardiomiocitos aislados^(7, 8). Müller et al. observaron que la prolongación del periodo refractario se debía a una prolongación del potencial de acción y un retraso en la recuperación del

Cardiotónica
Antiarrítmica
Antiinflamatoria
Antioxidante
Vasodilatadora coronaria
Vasodilatadora periférica
Acción antiisquémica directa
Antiagregante plaquetaria
Inhibidora de la angiogénesis

TABLA 2. Acciones farmacológicas de la hoja y sumidad de espio albar.

canal de sodio⁽¹⁴⁾. Posteriormente, se demostró en cardiomiocitos del músculo papilar de cobayas, perfundidos con una concentración de 10 mg/l de *Crataegus*, una prolongación del potencial de acción y que esta prolongación se debía a una inhibición del 25% y un 15% de las corrientes retrasadas (IK) y de entrada rectificadoras de potasio (IK1), respectivamente⁽¹⁵⁾. Este efecto es similar al descrito para los antiarrítmicos clase III, sotalol o amiodarona, habitualmente utilizados en la moderna arritmología.

En situación de isquemia cardiaca experimental, tras ligadura de la arteria descendente anterior en la rata, una dosis de 1 mg/Kg/min de un extracto hidroalcohólico de *Crataegus meyeri* produjo un significativo descenso de los episodios de taquicardia ventricular (4 o más latidos ventriculares). Sólo los animales tratados con el extracto hidroalcohólico pudieron ser revertidos tras pasar a fibrilación ventricular en relación al grupo control y grupos tratados con los extractos de la droga en cloroformo o acetato de etilo⁽¹⁶⁾.

También en relación a las arritmias ventriculares, relacionadas con isquemia o perfusión, Al Makdesi et al. estudiaron el efecto de un extracto seco de espin blanco (LI 132) en el corazón de rata perfundido con solución de Langedorff. Los animales fueron pretratados durante 3 meses antes de los experimentos. Se provocaron periodos de isquemia de diversa duración y se determinaron las arritmias durante los periodos de isquemia y perfusión. El pretratamiento con *Crataegus* redujo la aparición de arritmias malignas: taquicardia ventricular (TV) y fibrilación ventricular (FV) tras perfusión. Convirtió los episodios de FV del grupo control en TV en el grupo de tratamiento activo y la duración de los episodios de TV se redujo de forma significativa respecto al grupo control⁽¹⁷⁾.

Uno de los mecanismos que explicarían esta acción antiarrítmica podría ser, además de efecto antiarrítmico específico, una disminución de los radicales libres que lesionan la estructura de las membranas celulares y están directamente relacionados con las arritmias de perfusión⁽¹⁸⁾.

Estos antecedentes justificarían la realización de estudios controlados para determinar su potencial terapéutico real frente a determinadas arritmias en humanos.

Acción antiinflamatoria

Las aterotrombosis es una enfermedad crónica degenerativa que afecta al sistema vascular arterial, cuya aparición está ligada a los factores de riesgo conocidos. El sustrato orgánico inicial es la activación de las células endoteliales provocada por la exposición a agentes inflamatorios y radicales libres, especialmente peróxidos lipídicos. Con la expresión y liberación de moléculas de adhesión se activan las células inflamatorias circulantes (neutrófilos, monocitos y linfocitos) que producen proteasas y citoquinas que amplifican el fenómeno inflamatorio. Con el paso de los años se forman las placas de ateroma. Si estas placas sufren procesos de erosión o ruptura, la trombosis añadida dará lugar a los síndromes clínicos de la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica.

Ciertos flavonoides poseen acción inhibitoria frente a diversos sistemas enzimáticos que intervienen en la activación de las células endoteliales y células inflamatorias⁽¹⁹⁾. Algunas de estas enzimas son la protein quinasa C, tirosina y serina-treonina protein kinasas, fosfolipasas, ciclooxigenasa y lipooxigenasa⁽²⁰⁾.

La sumidad de espin blanco posee una actividad antiinflamatoria, que ha sido descrita a varios niveles. En primer lugar, inhibe a la elastasa leucocitaria. Chatterjee et al. observaron, *in vitro*, que un extracto de espin blanco tenía capacidad inhibidora de la elastasa leucocitaria humana, además de una acción antioxidante. Ambos efectos se relacionaron con la presencia de proantocianidinas oligoméricas, no con su contenido en flavonoles o flavonas. También se ha descrito que dichos oligómeros pueden unirse a la elastina y ello disminuye o retrasa la tasa de degradación por la elastasa leucocitaria o pancreática⁽²¹⁾. Se ha demostrado actividad antielastasa con ácido ursólico^(22, 23), oleanólico⁽²³⁾, y cafeico⁽²⁴⁾. La fracción triterpénica aislada de *Crataegus monogyna* Jacq. disminuyó, en un modelo de inflamación en ratas, la migración de leucocitos. Este efecto era debido, en parte a disminución de la producción de fosfolipasa A₂⁽²⁵⁾. La fosfolipasa A₂ se ha relacionado con los niveles de molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), triglicéridos y HDL en pacientes con hipercolesterolemia. Se ha visto que los niveles de ICAM-1 fueron más elevados en

sujetos con ateromatosis carotídea, por lo que existiría una hipotética acción terapéutica en la evolución de la arterioesclerosis si se consiguen disminuir los niveles de fosfolipasa A₂⁽²⁶⁾. Zhou *et al.*, observaron que disminuía factores inflamatorios producidos en la cascada del ácido araquidónico, como la síntesis y liberación de PGE₂ y leucotrieno B⁽²⁷⁾. La inhibición de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa ha sido demostrada tanto en macrófagos como plaquetas y células leucémicas diferenciadas HL60⁽²⁸⁾. Diversos componentes del espio blanco, especialmente las procianidinas C-1 y A-2, han mostrado actividad antagonista, tanto de la vía clásica como alternativa del sistema del complemento, en un modelo de hemólisis mediada por dicho sistema⁽²⁹⁾. Por último, sustancias químicas contenidas en la sumidad de espio blanco inhiben parcialmente la activación del factor de transcripción NF-κB, pieza clave para la expresión génica de muchas de las moléculas de adhesión y citoquinas circulantes en estados inflamatorios⁽³⁰⁾. Nardini *et al.* observaron, con relación a este importante factor de transcripción, que el ácido cafeico inhibió eficazmente, a concentración micromolar, la actividad de NF-κB inducida por ceramida y poseía acción inhibidora de la proteína tirosina kinasa, y por tanto, moduladora de los procesos de apoptosis⁽³¹⁾.

Todos estos mecanismos inflamatorios descritos se han relacionado con la progresión y complicaciones del proceso aterotrombótico en humanos, por tanto, los resultados obtenidos en el terreno experimental constituyen piezas básicas para el desarrollo de terapias preventivas de la aterotrombosis. Actualmente, la farmacología sintética no dispone de herramientas terapéuticas directas contra estos procesos bioquímicos. Únicamente las estatinas (inhibidores de la HMG-Co A reductasa) ejercen una influencia indirecta favorable, que constituye uno de los pilares básicos de la mejora pronóstica que aportan, independiente de su capacidad para disminuir el colesterol.

Acción antioxidante

La aparición de radicales libres forma parte de muchos procesos metabólicos. Su poder lesional es contrarrestado por las defensas antioxidantes endógenas. Cuando la producción de radicales libres excede la capacidad antioxidante, se gene-

ran lesiones a nivel celular que contribuyen a la aparición de las más conocidas enfermedades degenerativas como la arteriosclerosis, cáncer, enfermedad de Alzheimer o las enfermedades del colágeno.

Los últimos grandes ensayos clínicos realizados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)⁽³²⁾ o estatinas⁽³³⁾ en prevención cardiovascular han incluido una rama de tratamiento con vitaminas antioxidantes sin que hayan añadido beneficio en términos de aumento de supervivencia, a pesar de los buenos resultados que habían demostrado en el terreno experimental o en ensayos clínicos iniciales menos amplios. Este fenómeno es fundamental para abordar el papel terapéutico real que podrían tener los extractos de plantas desde el punto de vista de su poder antioxidante. Cabría investigar si existen aspectos fisiológicos diferenciales entre antioxidantes contenidos en las plantas y las vitaminas antioxidantes utilizadas hasta ahora en prevención cardiovascular.

Existen varios trabajos que demuestran la capacidad antioxidante de los flavonoides y otras sustancias contenidas en las plantas⁽³⁴⁻³⁶⁾. En concreto, la actividad antioxidante del espio blanco ha sido demostrada tanto por parte de sus componentes individuales como con los extractos de la misma. Rokotoarison *et al.* demostraron que las epicatequina y procianidina B2 tenían la mayor potencia antioxidante⁽³⁷⁾. Hiperósido y ácido clorogénico eran algo menos activos. En otro trabajo se analizó la capacidad antioxidante del espio blanco, determinada mediante formación de malondialdehído (MDA) en preparación de microsomas hepáticos. La capacidad antioxidante se relacionó con el contenido fenólico total. En las flores predominaban proantocianidinas y catequinas, y en las hojas, flavonoides⁽³⁸⁾. En los frutos casi todos los componentes fenólicos son antioxidantes y se comprobó que disminuían la oxidación del LDL y α-tocoferol. Además podían incrementar los niveles de α-tocoferol en suero de ratas alimentadas con un 2% de fruto de espio blanco en comparación con los controles⁽³⁹⁾. Recientemente Quettier *et al.* demostraron que los flavanoles contenidos en la planta eran los más potentes inhibidores de la oxidación de LDL inducida por Cu²⁺⁽⁴⁰⁾.

Acción vasodilatadora coronaria

El tratamiento de la sintomatología asociada a la cardiopatía isquémica se basa en el incremento del flujo coronario o la disminución de la demanda de oxígeno y para ello disponemos de los nitratos, antagonistas del calcio y betabloqueantes, como fármacos de primera línea. Sin embargo ninguno de ellos, a pesar de mejorar la calidad de vida, ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes. La posibilidad de poder incrementar el flujo coronario y aportar otras acciones cardioprotectoras que contribuyan a mejorar la sintomatología secundaria a la isquemia coronaria e incluso la posibilidad de alargar la vida, es una atractiva hipótesis que podría ser evaluada con el espino blanco en seres humanos. La información de que disponemos en este sentido, aunque escasa, parece prometedora.

Schussler et al., estudiaron los efectos antiisquémicos del monoacetil-vitexin-ramnósido, contenido en las especies de *Crataegus*, en varios modelos *in vitro*. En anillos de arteria femoral de conejo observaron su efecto vasodilatador y en preparaciones de corazón de cobaya aislado y perfundido en solución de Langerdorff, observaron un incremento dosis dependiente de la frecuencia cardíaca, contractilidad, lusitropismo y flujo coronario. La vasodilatación fue inhibida en presencia de L-NG-nitroarginina, demostrando con ello que su acción vasodilatadora era mediada en parte por óxido nítrico (NO) ⁽⁴¹⁾. Una preparación de flavonoides extraídos del espino blanco produjo un incremento del flujo coronario en conejos, con un descenso añadido del consumo de oxígeno por el miocardio y una reducción de espasmos coronarios. Asimismo se observó un incremento de la función sistólica ⁽⁴²⁾. Un estudio interesante realizado en animales mostró que los diversos flavonoides contenidos en el espino blanco tenían efectos diferenciales sobre las funciones cardíacas; algunos aumentaban el flujo coronario, la presión intraventricular, la frecuencia cardíaca mientras otros no influían sobre estos parámetros. Estos hechos son habituales ya que existe un contrabalance en las acciones farmacológicas al igual que ocurre con otras plantas ⁽⁴³⁾.

Acción vasodilatadora periférica

El aumento de resistencias periféricas que se produce habitualmente con la edad se incrementa de

forma más acusada en aquellos pacientes que desarrollan hipertensión arterial sistémica. Uno de los mecanismos que preceden o acompañan a la hipertensión arterial y en general a la cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca es la disfunción endotelial. Además, en muchos casos, se produce una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona e incremento de respuesta adrenérgica cuyo bloqueo constituye, hoy día, la base del tratamiento no sólo de la hipertensión arterial, sino también de la insuficiencia cardíaca y de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica.

El espino blanco también tiene algunas acciones farmacológicas, descubiertas en ensayos experimentales, que justificarían en parte sus posibilidades terapéuticas en la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial.

Existen varios trabajos publicados en los que se demuestra que las especies de *Crataegus* pueden inhibir a la enzima convertidora de angiotensina. En el primero de ellos, Hansen et al. encontraron 31 especies de plantas con capacidad de inhibición *in vitro* de la ECA en más del 50%. Una de ellas fue *Crataegus pinnatifida* Bunge (44). En otro estudio publicado recientemente se estudiaron tres especies vegetales (*Musanga cecropioides*, diferentes especies del género *Cecropia* y por último *Crataegus*). La elección de dichas plantas fue hecha en base a los resultados previamente publicados ⁽⁴⁵⁾, que comparaban los efectos de *Crataegus* y captopril, y el hallazgo por parte de Inokuchi et al., de que se conocía sustancias contenidas en el fruto de *Crataegus* con capacidad de inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ⁽⁴⁶⁾. El extracto metanólico más potente para inhibir a la ECA fue el de *Musanga cecropioides*, luego *Cecropia* y por último *Crataegus*. Entre los compuestos estudiados, dentro de los flavonoides, los que demostraron mayor inhibición fueron los C-glucósidos: isovitexina e isoorientina (46% y 48% respectivamente) por encima de sus 8C-análogos: vitexina y orientina (21% y 20% respectivamente). La procianidina C1 fue más activa que la procianidina B2 (45 y 25 % respectivamente). Estos autores sugirieron que existe una actividad sinérgica entre flavonoides y procianidinas ya que ninguno de los compuestos aislados alcanzó la cifra de inhibición del extracto completo ⁽¹²⁾.

El óxido nítrico (NO) es el vasodilatador más potente elaborado por el endotelio. Además es un factor importante en la señalización celular de diversos sistemas (inmunoinflamatorio, nervioso central y cardiovascular). En anillos aislados de aorta, Kim et al. demostraron que las procianidinas procedentes de un extracto de *Crataegus* aumentaba la liberación de NO en las células endoteliales causando vasodilatación endotelio dependiente. Sin embargo, vitexina, rutina e hiperósido no producían vasodilatación. Esta conclusión se basó en que las procianidinas incrementaban la concentración de cGMP cíclico en los anillos de aorta en presencia de endotelio, pero no en ausencia del mismo. El mecanismo por el cual aumentaba la síntesis de NO en las células endoteliales era la activación por parte de las procianidinas de los canales tetraetilamonio sensibles al potasio ⁽⁴⁷⁾.

Acción antiisquémica directa

Cuando los cardiomiocitos sufren un daño isquémico una de las primeras manifestaciones es el incremento de permeabilidad de la membrana con salida al exterior de diversas proteínas y enzimas. Una de ellas es la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), utilizada junto a otros marcadores, más precoces, en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. El nivel de liberación de LDH puede ser utilizado para cuantificar el daño isquémico y para evaluar terapias protectoras. Al Makedessi et al. estudiaron si el pretratamiento con *Crataegus oxyacantha* protegía, frente al daño isquémico y posterior reperfusión, a corazones de rata aislados y perfundidos con solución de Langerdorff. Durante 3 meses antes del inicio de los experimentos los animales fueron alimentados con un extracto seco conteniendo 2,2% de flavonoides. El experimento consistió en 110 minutos de oclusión de la arteria descendente anterior seguidos por 30 minutos de reperfusión, midiendo posteriormente la LDH en el efluente. El tratamiento con *Crataegus* atenuó el incremento de LDH respecto a los controles ($1777,3 \pm 451,9$ frente a $3795,3 \pm 511,5$; $p=0,01$) ⁽⁴⁸⁾. Esta acción es comparable a la que produce la droga antiisquémica trimetazidina ⁽⁴⁹⁾ y sugiere un efecto protector sobre la membrana celular. Veveris et al. ⁽⁵⁰⁾ reproducen estos resultados: tras alimentar durante 7 días a ratas con 2 concentraciones del extracto WS 1442, ligaron la arteria coronaria descendente

anterior. Observaron los siguientes efectos dosis dependientes: atenuación del ascenso del segmento ST en el ECG, menor área infartada, inferior incidencia de fibrilación ventricular y menor mortalidad.

Acción antiagregante plaquetaria

La ruptura o erosión de una placa de ateroma puede dar lugar, en una determinada situación local trombogénica, a la formación de un agregado plaquetario que conducirá a los síndromes clínicos conocidos: angina inestable, infarto de miocardio o muerte súbita. Dado el papel fundamental de las plaquetas en estas situaciones se han elaborado estrategias terapéuticas para minimizar o eliminar la activación y agregación plaquetaria. La aspirina es el fármaco antiagregante por excelencia y actúa inhibiendo a la ciclooxigenasa y por tanto la síntesis de tromboxano A_2 en la plaqueta y en menor medida la prostaciclina endotelial. Los otros fármacos sintéticos empleados actualmente son las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel), que inhiben al receptor del ADP plaquetario, habiendo demostrado una superior protección antiagregante frente a aspirina ⁽⁵¹⁾. Por último, los inhibidores del receptor IIb/IIIa, que bloquean la vía final común de formación del trombo plaquetario impidiendo la unión de dicho receptor con el fibrinógeno ⁽⁵²⁾ y han demostrado muy buenos resultados en el síndrome coronario agudo, especialmente en pacientes candidatos a intervención precoz.

Las plantas han sido una de las fuentes de búsqueda de nuevos compuestos antiagregantes plaquetarios y existe mucho conocimiento en fitoterapia relacionado con los desórdenes trombóticos. Como otras muchas drogas, la sumidad de espiño blanco también ha sido estudiada en este sentido. Además de las acciones farmacológicas ya comentadas, tiene un interés muy especial su acción antiagregante plaquetaria demostrada hasta ahora *in vitro*. Existen varios trabajos que han analizado esta hipótesis. Vibes et al. demostraron que el espiño blanco inhibía la síntesis de tromboxano A_2 , dicha inhibición se relacionaba con su contenido en catequina y epicatequina ⁽⁵³⁾. Por otro lado, Rogers et al. observaron que un extracto de *Crataegus monogyna* consiguió inhibir la agregación plaquetaria frente al agonista ADP ⁽⁵⁴⁾. Previamente, Choi et al. observaron que tam-

bién inhibía la agregación plaquetaria *in vitro* frente a colágeno, ácido araquidónico y en menor medida frente a ADP⁽⁵⁵⁾. Nuestro grupo realizó un estudio piloto en sujetos sanos y observamos que el micronizado de espino blanco (Laboratorio Soria Natural®) tenía efecto antiagregante plaquetario. Mediante el método de Born *in vitro* se demostró que en respuesta al colágeno la agregación plaquetaria disminuyó del $82 \pm 12\%$ al $58 \pm 22\%$ ($p = 0,015$) y utilizando como agonista el ADP, disminuyó del $80 \pm 13\%$ al $53 \pm 25\%$ ($p = 0,015$) (datos no publicados).

A diferencia de las drogas utilizadas como antiinflamatorios o antiagregantes plaquetarios que son ulcerógenas, los flavonoides combinan su acción antiagregante con un efecto protector de la mucosa gástrica. Borrelli *et al.* realizaron una revisión de las diferentes plantas o compuestos químicos con efecto antiulceroso. Aunque no se incluyó al espino blanco, sí citó plantas con compuestos químicos compartidos con el espino blanco, como ejemplo *Vitis vinifera*, rica en proantocianidinas, que tenía un claro efecto gastroprotector. También incluyó en su revisión la catequina y los flavonoides, kemferol y 7-glucosil-luteolina, que se encuentran en el espino blanco y que en diferentes modelos experimentales de úlcus, han demostrado efecto protector de la mucosa gástrica⁽⁵⁶⁾.

Acción inhibidora de la angiogénesis

La angiogénesis es la generación de nuevos lechos capilares desde vasos preexistentes. En condiciones fisiológicas está restringida a la curación de heridas, formación del cuerpo lúteo, endometrio y placenta. No obstante, existen determinados procesos patológicos en los que la neoformación de vasos por la síntesis anormal de factores de crecimiento, contribuye a la progresión de las enfermedades, como es el caso del cáncer, especialmente cáncer de mama, próstata y endometrio⁽⁵⁷⁾, que junto al cáncer de colon y la enfermedad coronaria constituyen las enfermedades propias de los países desarrollados occidentales, que han adoptado unas dietas hipercalóricas por su exceso de grasas saturadas y pobres en productos vegetales crudos. Por el contrario, los países asiáticos que mantienen su dieta tradicional, tienen menor prevalencia. Otras enfermedades ligadas a procesos de angiogénesis son las enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo y las que afectan al ojo como la retinopatía diabéti-

ca, ciertas formas de degeneración macular e inflamación de la córnea.

Dentro de la placa de ateroma no sólo proliferan y migran las células musculares lisas, también lo hacen las células endoteliales para formar microvasos por acción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores de crecimiento, expresados y liberados por las células activadas en la placa de ateroma. Estos neovasos multiplican la interacción de leucocitos con el endotelio. De hecho, el endotelio de estos microvasos elabora mucha más molécula de adhesión de células endoteliales (VCAM-1) que el endotelio coronario. Además, como en la retina o tumores sólidos pueden producirse hemorragias y trombosis que son el mecanismo principal del crecimiento de la placa y sus complicaciones.

Combinando datos nutricionales y epidemiológicos parece que factores procedentes de las plantas son protectores frente al desarrollo de la angiogénesis patológica. Aunque no se ha realizado ningún estudio con el espino blanco, si existen trabajos realizados con alguno de sus componentes químicos individuales. Probablemente no es correcto realizar extrapolación de efectos pero la hipótesis de un probable beneficio es ciertamente atractiva.

Joussen *et al.* demostraron el efecto inhibidor de la angiogénesis en córnea de conejo con tres flavonoides⁽⁵⁸⁾, uno de los cuales, la luteolina, está presente en el espino blanco⁽⁵⁹⁾. La búsqueda de compuestos naturales o derivados de ellos, con acción antiangiogénica lleva alrededor de 25 años y alguno de los agentes descubiertos se encuentra ya en ensayos clínicos en fase III. Paper *et al.* publicaron una extensa revisión de estos compuestos⁽⁶⁰⁾ y entre ellos citan las propiedades del ácido ursólico y oleanólico, contenidos también en el espino blanco^(61, 62).

La catequina, además de la luteolina, ya mencionada, también puede inhibir la angiogénesis *in vitro* en células endoteliales bovinas, según descubrieron Fotsis *et al.* En dicho ensayo catequina fue la inhibidora más potente de la angiogénesis, mientras que la luteolina tenía una potencia intermedia⁽⁶³⁾. Otro compuesto que forma parte del espino blanco, la apigenina, demostró que inhibía la estimulación del receptor de factor de crecimiento fibroblástico (FGF) mediada por estimulación de protein quinasa y ATP⁽⁶⁴⁾.

Estudios clínicos

Insuficiencia cardíaca leve o moderada
Cardiopatía isquémica
Arritmias
Hipertensión
Hipercolesterolemia
Enfermedad arterial periférica

TABLA 3. Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco.

Insuficiencia cardíaca

El espino blanco ha mostrado resultados favorables en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto en estudios no controlados⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾, como en estudios controlados⁽⁶⁸⁻⁷⁶⁾. Hasta la fecha los estudios publicados se han realizado con dos diferentes formulaciones: LI 132, extracto hidroalcohólico seco (relación droga/extracto: 4,7:1) estandarizado para un contenido en flavonoides del 2%^(70, 71) y el WS 1442, extracto hidroalcohólico seco, con una relación droga/extracto 5:1, estandarizado para un contenido en proantocianidinas del 18,75% y flavonoides del 2,2%⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

El estudio más amplio publicado hasta la fecha fue, observacional, no controlado y multicéntrico. Se incluyeron 1.011 pacientes con insuficiencia

cardíaca grado II NYHA (TABLA 2). Los pacientes fueron tratados con el extracto WS 1442 y recibieron 1 comprimido de 450 mg cada 12 horas (84,3 mg de proantocianidinas por tableta) durante 24 semanas. Se observó mejoría subjetiva (palpitaciones, fatiga y disnea de esfuerzo), así como en la fracción de eyección ecocardiográfica con un incremento de 47% a 51% en los 196 pacientes en que se estudió. Se objetivó también un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica (5,9 y 2,2 mm Hg respectivamente), frecuencia cardíaca en reposo (3,4 l.p.m.) y doble producto (presión sistólica x frecuencia cardíaca). Al nivel máximo de esfuerzo, se normalizó el descenso del segmento ST en el 29,8% de los 215 pacientes con dicha alteración. De los 146 pacientes con arritmias al esfuerzo, mejoraron el 43%. No se realizó un tratamiento estadístico de los resultados. Se reconocieron como efectos adversos dolor facial, abdominal y taquicardia aunque no fueron clínicamente significativos. Los autores concluyeron que el espino blanco es una opción terapéutica efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca grado II NYHA y que mejora la calidad de vida los pacientes⁽⁶⁷⁾.

En casi todos los estudios controlados publicados, el espino blanco ha demostrado efectos beneficiosos. En el único en el que no se objetivaron efectos favorables se incluyeron 85 pacientes con insuficiencia cardíaca grado II NYHA. Los pacientes recibieron placebo o extracto de espino blanco (LI 132), con una dosis de 100 mg tres veces al día durante 4 semanas. Para estudiar la eficacia se realizó un test de esfuerzo con cicloergómetro y medición del doble producto. Se evaluó también la sintomatología subjetiva, tolerancia y efectos adversos. Comparado con el placebo, los pacientes tratados con el extracto obtuvieron una mejoría, aunque no significativa, en la tolerancia al esfuerzo. Los autores atribuyeron estos pobres resultados a la disnea basal, sólo de grado ligero y a la corta duración del tratamiento⁽⁶⁹⁾. Uno de los escasos trabajos publicados en lengua inglesa, ya que la mayoría están publicados en alemán, por Eiff et al. fue un estudio a doble ciego, controlado, que estudió la capacidad de esfuerzo tras el tratamiento con una combinación de extractos de espino blanco y valeriana con placebo. Fueron incluidos cuarenta pacientes

Clase I	No hay limitaciones. La actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea ni palpitaciones.
Clase II	Limitación ligera de la actividad física. El enfermo no presenta síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea, palpitaciones o angina.
Clase III	Limitación notable de la actividad física. Aunque en reposo no hay síntomas, éstos se manifiestan con niveles bajos de actividad física.
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo ninguna actividad en ausencia de síntomas. Éstos pueden estar presentes incluso en reposo.

TABLA 4. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca de la New York Heart Association (NYHA).

con insuficiencia cardíaca grado II NYHA, con una edad media de 53 años. Los pacientes recibieron, de forma aleatoria, la combinación de extractos o placebo a una dosis de 2 ml tres veces al día durante 6 semanas (6 ml del extracto equivalían a 15 mg de flavonas y 28 mg de proantocianidinas). El tratamiento activo o placebo fue añadido al tratamiento convencional sin modificación, al menos, en los 6 meses previos a la aleatorización. Se excluyeron los pacientes que requerían digoxina o betabloqueantes. Para evaluar la respuesta al esfuerzo se realizó el test de 6 minutos de deambulación y test de esfuerzo en cicloergómetro. Se evaluaron también parámetros bioquímicos en sangre y orina, lactato en sangre, frecuencia cardíaca, presión sistólica y mejoría subjetiva. Los resultados fueron evaluados al final de los 42 días de tratamiento. Se comprobó un aumento significativo ($p<0,05$) en la capacidad de esfuerzo (test de deambulación) en los pacientes que recibieron tratamiento activo, aunque el cicloergómetro no separó adecuadamente ambos grupos. Tampoco se apreció una mejoría significativa en relación a los niveles de lactato. La frecuencia cardíaca en reposo, presión diastólica media al esfuerzo, colesterol total y cociente colesterol/HDL y LDL colesterol fueron menores tras el tratamiento en los pacientes adscritos a tratamiento activo, que por otra parte fue bien tolerado. Se describieron como efectos adversos: disnea, fatiga, sudoración o ligero rash en dos pacientes con tratamiento activo y edema y quemazón precordial en dos sujetos con placebo. Los autores concluyeron que se necesitaban más estudios, con mayor dosis y duración para conocer con certeza los efectos del espino blanco en insuficiencia cardíaca⁽⁷⁵⁾. Varios estudios han sido diseñados para conocer los efectos sobre la insuficiencia cardíaca con mayores dosis. El primero de estos fue un estudio controlado con placebo, doble-ciego en 78 pacientes con insuficiencia cardíaca II NYHA. Tras un periodo de lavado, los pacientes recibieron el extracto LI 132, a dosis de 200 mg tres veces al día o placebo, durante 8 semanas. Para estudiar la eficacia se realizó un test de esfuerzo en cicloergómetro. Los pacientes que recibieron el extracto mostraron una mayor tolerancia al esfuerzo ($p<0,0001$). La presión sistólica disminuyó de 171 a 164 mm Hg ($p<0,05$) y la frecuencia cardíaca disminuyó de 115 l.p.m. a 110

l.p.m. ($p<0,01$). Con placebo no hubo cambios en estas variables. La tolerancia fue buena con dos casos de efectos adversos no significativos⁽⁷⁰⁾. Más recientemente se publicó el trabajo firmado por Tauchert *et al.*, que supone la demostración de que el tratamiento con espino blanco puede tener un lugar en la terapéutica actual de la insuficiencia cardíaca. El propósito de dicho estudio fue estudiar la eficacia de dos dosis del extracto WS1442 en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III NYHA, sobre la capacidad de esfuerzo medida con cicloergómetro, sintomatología subjetiva y efectos adversos. Se incluyeron 209 pacientes aleatorizados a 1800 g/día, 900 g/día o placebo añadidos al tratamiento diurético durante 16 semanas. La dosis de 1800 mg fue bien tolerada y en comparación con la dosis de 900 mg y placebo se objetivó un incremento estadísticamente significativo de la capacidad de esfuerzo⁽⁷⁶⁾.

Existen dos estudios en los que se compara el espino blanco con un IECA. En uno se incluyeron 132 pacientes con insuficiencia cardíaca grado II NYHA que recibieron de forma aleatoria 300 mg al día del extracto LI 132 o captopril, a una dosis de 12,5 mg tres veces al día, durante 8 semanas. La tolerancia al esfuerzo evaluada mediante cicloergómetro mejoró con ambos tratamientos ($p<0,001$), aproximadamente un 50% más, y mejoraron los síntomas (disnea, fatiga, etc.). No hubo diferencias entre ambos grupos y un paciente del grupo de captopril presentó tos seca que obligó a su retirada⁽⁷³⁾. En el segundo, más reciente, se ensayó una preparación homeopática de espino blanco (Cralonin®) en pacientes con insuficiencia cardíaca ligera, ($n=110$), frente a IECA/diuréticos, ($n=102$), durante 8 semanas. Se consideraron 15 variables. Ambos tratamientos mejoraron los parámetros estudiados sin diferencias excepto que la combinación IECA/diuréticos fue más efectiva para bajar la presión arterial⁽⁷⁸⁾. Los efectos del espino blanco sobre la función ventricular izquierda han sido evaluados mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica. El efecto inotrópico positivo fue demostrado mediante un incremento de la fracción de eyección ecográfica (FE) en el trabajo de Diehl ya mencionado. En el trabajo de Eichstadt, en el que se incluyeron 20 pacientes en clase II NYHA, con una FE basal $< 55\%$, la FE medida con isótopos aumentó basalmente de 40 a 45% y postesfuerzo de 42 a 47%.

La literatura muestra un posible papel del espino blanco como terapia coadyuvante en pacientes con insuficiencia cardiaca. Recientemente, se publicaron los resultados de un metaanálisis en el que se incluyeron 8 trabajos que superaron los criterios de aleatorización, estudio doble ciego y control con placebo e incluyeron un total de 632 pacientes con insuficiencia cardiaca grados III de la NYHA. Los resultados en conjunto fueron favorables para espino blanco respecto a placebo en un incremento de la carga de trabajo de 7 vatios (IC 95%: 3 a 11 vatios), disminución del producto presión por frecuencia cardiaca : -20 (IC 95%: -30 a -8). Los síntomas de disnea, fatiga mejoraron significativamente con espino blanco. Los efectos adversos fueron infrecuentes, ligeros y transitorios incluyendo náusea, mareo y molestias digestivas. Los autores concluyeron que el espino blanco es una terapia coadyuvante efectiva para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca⁽⁷⁹⁾.

En cualquier caso, la historia del tratamiento de la

insuficiencia cardiaca está jalonado por fármacos que han incrementado la FE y a largo plazo aumentaban la mortalidad (dobutamina, inhibidores de la fosfodiesterasa o flosequina), incluso la digoxina, fármaco extraído de la digital, que tan útil ha sido durante años en el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardiaca, no incrementa la supervivencia en los pacientes tratados. Los fármacos más efectivos son los que antagonizan la respuesta neurohormonal, se trata de los fármacos betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores para la angiotensina II (ARA-II) y espirolactona. Estos fármacos mejoran, sólo sutilmente, los parámetros hemodinámicos, pero incrementan sustancialmente la supervivencia. Para colocar al espino blanco en las guías terapéuticas de insuficiencia cardiaca se necesita un gran estudio, controlado, que analice la variable supervivencia. Con este fin se diseñó el estudio SPICE (Survival and Prognosis: Investigation of

Autor, año (referencia)	Preparado	Tipo de estudios	N° de pacientes	Indicación	Posología	Duración	Mejoría subjetiva	Trabajo cardíaco	TxF	Otros
Bödigeheimer K, 1994 ⁽⁴⁾	Extracto metanólico (4-7: 1) estandarizado: 2,2% de flavonoides (18 mg) LI 132 (Faros 300 [®])	PDC	85	NYHA II	300 mg/día	28 días	Φ	Φ	Φ	EC +
Förster A, 1994 ⁽⁴⁾		PDC	72	NYHA II	900 mg/día	56 días	+	NC	NC	TE +
Loew D, 1996 ⁽⁶⁵⁾		EA	1.476	NYHA III	900 mg/día	28-56 días	+	NC	NC	↓ TA
Schmidt U, 1994 ⁽⁷⁰⁾		PDC	78	NYHA II	600 mg/día	56 días	+	+	+	NC
Tauchert M, 1994 ⁽⁴⁵⁾		CDC	132	NYHA II	900 mg/día	56 días	+	+	+	NC
Leuchtgens A, 1993 ⁽⁷⁴⁾	Extracto seco (5:1) estandarizado: 18,75 % de proantocianidinas (15 mg) WS 1442	PDC	30	NYHA II	160 mg/día	56 días	+	NC	+	NC
Tauchert M, 1999 ⁽⁶⁷⁾		EA	1.011	NYHA	450 mg/día	168 días	+	+	+	↑ EC ↓ TA
Weikl, A, 1992 ⁽⁴⁾		EA	20	NYHA II	480 mg/día	28 días	+	+	+	↑ EC ↓ TA
Weikl A, 1996 ⁽⁷²⁾		PDCA	30	NYHA III	160 mg/día	56 días	+	+	+	↑ EC
Tauchert M, 2002 ⁽⁷⁷⁾		PDC	209	NYHA III	900 /1800 mg/día	112 días	+			NC
Schroeder D, 2003 ⁽⁹¹⁾	Cralonin [®] (preparado homeopático)	EA	212	NYHA II	Dosis homeopáticas	56 días	+			

Tabla 5. Estudios clínicos.

EA: Estudio abierto.
TC: Trabajo cardíaco.
TA: Tensión arterial.
+: significativo.
NC: No consta.

PDC: Placebo doble ciego.
TxF: Producto tensión arterial x frecuencia cardíaca.
TE: Tolerancia al ejercicio.
↑: Aumento.

CDC: Captopril-doble ciego.
EC: Eyección cardíaca.
Φ: No significativo.
↓: Reducción.

Crataegus Extract WS 1442 in Congestive Heart Failure). El estudio SPICE comenzó en 1998 y pretendía incluir unos 2.300 pacientes en clase II y III NYHA de 7 países europeos. Los sujetos incluidos recibían aleatoriamente 450 mg del extracto WS 1442 o placebo, cada 12 horas, durante 24 meses, añadido al tratamiento convencional con betabloqueantes y/o IECA, además de digoxina y diuréticos. El objetivo primario es evaluar la mortalidad cardiaca, infarto de miocardio no fatal y hospitalización por descompensación cardiaca. Los objetivos secundarios son mortalidad total, duración de ejercicio, parámetros ecocardiográficos, calidad de vida y aspectos farmacoeconómicos. El ensayo se preveía que finalizara al final del 2002. Los resultados aún no han sido publicados⁽⁸⁰⁾. El interés que despierta esta droga ha hecho que últimamente se hayan publicado varios artículos de revisión⁽⁸¹⁻⁸³⁾.

Cardiopatía isquémica

Sólo existen dos trabajos publicados en los que se ha testado preparados basados en sumidad de espinos blancos en esta patología en comparación a placebo. En ambos se estudió la capacidad del espinos blanco para controlar los síntomas de angina de pecho estable. Hanak et al. publicaron el primer artículo en 1983. Incluyeron 60 pacientes con angina de esfuerzo estable grados III (NYHA). El tratamiento consistió en 180 mg/día de un extracto de espinos blanco o placebo durante 3 semanas. Los pacientes no estaban bajo tratamiento con betabloqueantes, nitratos ni calcioantagonistas. La comprobación de la eficacia terapéutica se realizó mediante una cicloergometría. En este estudio, el extracto ensayado aumentó significativamente la tolerancia respecto a placebo. No se objetivaron efectos secundarios⁽⁸⁴⁾. Weng et al. estudiaron 46 pacientes con angor estable. Durante 4 semanas recibieron de forma aleatoria 100 mg de *Crataegus pinnatifida* o placebo. La efectividad global del *Crataegus* fue del 84,8% comparado con el 37% del grupo placebo. En 46,4% de los pacientes con *Crataegus* mejoraron los cambios electrocardiográficos comparado con el 3,3% del grupo placebo⁽⁸⁵⁾. Como estudio piloto, se llevó a cabo en nuestro hospital un estudio en pacientes con angina de pecho estable. Se incluyeron 22 pacientes, edad media: 66±8 años, 15 varones y 7 mujeres, en clase I a

III de la CCS (Canadian Coronary Society). Se demostró enfermedad coronaria mediante angina inestable o infarto agudo de miocardio previos, estenosis coronaria > 60% o test de esfuerzo con descenso del segmento ST. Todos los pacientes recibían tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS), el 72% betabloqueantes, 63% nitratos y 50% calcioantagonistas. Se añadió al tratamiento una cápsula de espinos blanco conteniendo micronizado de sumidad florida (Laboratorio Soria Natural[®]) cada 8 horas, durante 1 mes. El producto está estandarizado, siendo su contenido de flavonoides del 1,9% y el de proantocianidinas del 3,9%. Los episodios de angina disminuyeron de 32 ± 31 a 15 ± 16 (p<0,001). Los comprimidos de nitroglicerina disminuyeron de 5 ± 10 a 2 ± 5 (p<0,008) (FIGURA 2). La puntuación del cuestionario de Seattle aumentó de 61,2 ± 11 a 65,6 ± 8,8 (p<0,025). El tiempo de esfuerzo aumentó de 324±158 a 375±163 sg (p<0,0001). El tiempo hasta comienzo de angina aumentó de 257 ± 117 a 328 ± 131 sg (p<0,001), y el tiempo hasta descenso de 1 mm de segmento ST aumentó de 281 ± 162 a 316 ± 155 sg (p=0,014). No hubo diferencias respecto al doble producto, tiempo hasta desaparición de angina o normalización del segmento ST. No se observaron efectos secundarios⁽⁸⁶⁾. Estos resultados justifican la realización de un ensayo controlado.

Aún no se ha estudiado la posibilidad de emplear el espinos blanco en otras manifestaciones de la cardiopatía isquémica, como angina inestable, infarto de miocardio o profilaxis de muerte súbita de origen isquémico.

Actualmente estamos realizando un ensayo clínico doble ciego, controlado, en grupos paralelos, en el que incluiremos 50 pacientes con cardiopatía isquémica crónica asintomática y diabetes mellitus tipo 2. De forma aleatorizada, los pacientes recibirán una cápsula de 400 mg de sumidad florida de espinos blanco (Laboratorio Soria Natural[®]) o placebo, 3 veces al día, durante 6 meses. Se determinarán parámetros de stress oxidativo (MDA, metabolismo del glutatión y 8-oxo-deoxiguanosina), inflamatorios (proteína C reactiva y elastasa de neutrófilos), función plaquetaria (agregación plaquetaria *in vitro*) y función endotelial (dilatación de la arteria humeral mediada por hiperflujo). El estudio finalizará probablemente a mediados del 2005.

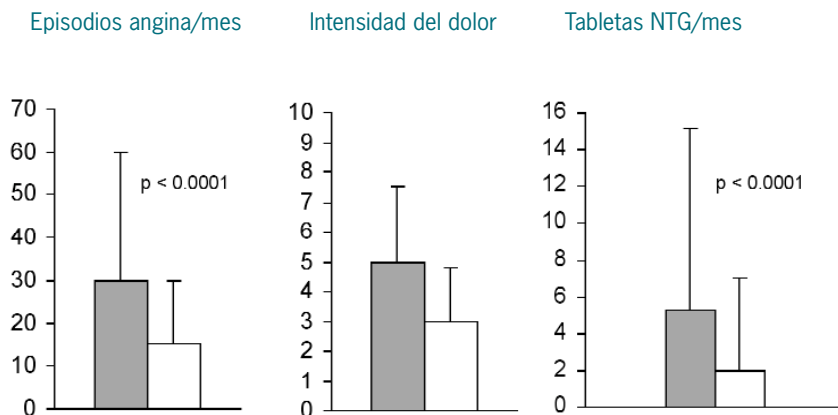


FIGURA 2. Efecto de espinos blanco sobre los síntomas de angina estable antes (barras grises), y después (barras blancas) de un mes de tratamiento con espinos blanco.

Arritmias

Hasta la fecha, no hay datos publicados de los posibles efectos antiarrítmicos del espinos blanco en humanos. Sus indicaciones como antiarrítmico se basan en datos obtenidos en investigación animal. No debe emplearse empíricamente sin haber realizado un diagnóstico del tipo de arritmia, ya que existen arritmias que pueden tratarse con éxito con los actuales fármacos antiarrítmicos, otras mediante ablación por radiofrecuencia o desfibriladores implantables. Algunas pueden poner en peligro la vida, si no son identificadas y tratadas convenientemente.

Hipertensión

Walker *et al.* publicaron un estudio en el se comparó la eficacia hipotensora de 500 mg de un extracto de espinos blanco, 600 mg de magnesio, su combinación o placebo. Treinta y seis voluntarios con hipertensión ligera fueron tratados durante 10 semanas. Hubo un descenso de presión sistólica y diastólica en todos los grupos de estudio, incluyendo el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. El análisis de contraste factorial mediante ANOVA mostró una prometedora reducción ($p < 0,081$) en presión diastólica en reposo con el extracto de espinos blanco, así como una tendencia hacia la reducción de la ansiedad ($p < 0,094$)⁽⁸⁷⁾. Estos datos apoyan la realización de estudios amplios,

con mayor dosis de espinos blanco o en asociación con otras drogas vegetales o fármacos.

Hipercolesterolemia

Chen *et al.* estudiaron el efecto hipolipemiente del espinos blanco. Incluyeron en el estudio 30 sujetos con edades comprendidas entre los 30 y 59 años con hiperlipemia. Recibieron una bebida que contenía extracto de espinos blanco, vitaminas C, B₁ y B₂, hierro y cinc. Cada 100 ml de la bebida contenía 560 mg de flavonas del espinos blanco. La dosis empleada fue 250 cc dos veces al día (1,4 mg de flavonas/dosis), durante un mes. La dieta y actividad ordinaria no se modificó y se discontinuó toda la medicación. Se observó un descenso de triglicéridos, colesterol LDL, apolipoproteína B y malon-dialdehído (MDA), producto final de la peroxidación lipídica. No hubo cambios en el colesterol HDL y apolipoproteína A. Dada la combinación de productos antioxidantes no puede concluirse, obviamente, que los resultados obtenidos fueran debidos exclusivamente al espinos blanco⁽⁸⁸⁾.

En el estudio de Eiff *et al.*, aunque no fue el objetivo principal, se observó una reducción del colesterol total, colesterol LDL y el cociente colesterol/HDL tras el tratamiento con espinos blanco y pasiflora (76).

Estos datos son prometedores y apuntan un efecto hipolipemiente del espinos blanco cuya utilidad

clínica, en combinación con otros tratamientos fitoterápicos o añadido a fármacos actualmente disponibles, como estatinas o fibratos, está por dilucidar.

Enfermedad arterial periférica

En la literatura sólo existe un trabajo publicado el 1968 por Di Renzi et al. A un grupo de 20 pacientes con claudicación intermitente con edades entre 42 y 65 años se les administró un preparado inyectable conteniendo extracto de espio blanco (1 vial de 2 cc conteniendo 0,14 g de extracto de *Craetagus oxyacantha* y *C. monogyna*). Tras la administración intravenosa, estos autores observaron un descenso de la frecuencia cardiaca basal de 8 latidos por minuto y un descenso de la presión arterial, entre 5 y 10 mm Hg de presión sistólica y 5 mm Hg de presión diastólica. Con el extracto, mediante estudio reográfico, comprobaron que se incrementaba la capacidad de esfuerzo y concluyeron que el extracto de espio blanco ejercía un papel antiisquémico en estos pacientes⁽⁸⁹⁾.

Posología y formas de administración

La vía oral es actualmente la única vía de administración de los preparados de sumidad florida de espio blanco. Existen presentaciones en forma de cápsulas conteniendo polvo de planta micronizada o tabletas conteniendo un extracto seco de la droga. Existen también extractos hidroalcohólicos o hidroglicéricos.

El efecto terapéutico, al menos en lo que respecta a sintomatología subjetiva, parece comenzar a los 5 a 10 días de iniciado el tratamiento. Debe mantenerse, al menos, durante 4 a 6 semanas para observar efectos terapéuticos completos a la dosis administrada.

Las recomendaciones en relación a la posología vienen reflejadas en las monografías de la Comisión E del Ministerio de Sanidad de Alemania y la European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP (TABLA 6)^(90, 91).

Las recomendaciones de la Comisión E, en cuanto a dosis, se basan en los resultados de los ensayos realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca con preparados basados en sumidad florida. No existen hasta la fecha indicación de utilizar sólo hojas o frutos puesto que aún no han sido testados en ensayos clínicos controlados.

Comisión E

Salvo otra prescripción: 160-900 mg/día de extracto hidroalcohólico (etanol 45% v/v o metanol 70% v/v, con una relación droga-extracto de 4-7:1, con un contenido definido en flavonoides o proantocianidinas, correspondiente a 30-168,7 mg de procianidinas, calculadas como epicatequina o 3,5-19,8 mg de flavonoides, calculados como hiperósido (DAB 10), repartidos en dos o tres tomas.

ESCAP

- Extractos hidroalcohólicos (con relación droga-extracto 4-7:1 y un contenido definido de proantocianidinas o flavonoides): 160-900 mg/día.
- Droga en infusión: 1-1,5 g de droga cortada, 3-4 veces al día.
- Polvo de droga (Codex Fr. IX): 2-5 g/día
- Tintura (Codex Fr. IX): 20 gotas, dos o tres veces al día.
- Extracto fluido: (Codex Fr. IX): 0,5-2 g/día, 60-120 gotas, (tres veces al día)
- Extracto seco (Farmacopea Belga V): 50-300 mg, tres veces al día.
- Macerado glicerinado: 50 gotas tres veces al día.

Efectos adversos

El espio blanco es una droga con un perfil de tolerancia excelente. En los ensayos clínicos publicados no se han comunicado efectos adversos relevantes. A las dosis terapéuticas

empleadas se han descrito como efectos secundarios, en algunas fuentes bibliográficas: ligero rash cutáneo, cefalea, sudoración, vértigo, síntomas gastrointestinales o somnolencia⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. En general estos síntomas han sido ligeros o pasajeros. La FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos no reconoce ningún efecto secundario relevante cuando se administra sólo, sin combinación con otras drogas vegetales.

En animales, dosis mayores han producido sedación, hipotensión y arritmias^(92, 95). No se ha demostrado mutagenicidad en roedores con el extracto hidroalcohólico estandarizado (18,75%

de procianidinas oligoméricas)⁽⁹⁶⁾. En el test de mutagenicidad Ames, en *Salmonella thyphimurium* TA98, un extracto fluido de *Crataegus* 1:1 fue moderadamente mutagénico. Dicha actividad fue secundaria al contenido en quercetina. Sin embargo, la cantidad de quercetina ingerida con la dieta diaria es superior a la que contienen los extractos comercializados.

Interacción con otros fármacos y precauciones

El espino blanco es muy bien tolerado por los pacientes, sin evidencia de interacciones farmacológicas significativas. No obstante, no se han realizado estudios específicos. Aunque se han descrito interacciones farmacodinámicas con otros fármacos inotrópicos o vasodilatadores en libros de fitoterapia, no se han comunicado estos efectos en los ensayos realizados. La interacción descrita más conocida es con la digoxina⁽⁹⁷⁾. Supuestamente ocasionaría un efecto farmacológico tóxico aditivo, ya que ambos fármacos bloquean la bomba sodio-potasio. Sin embargo, en un reciente estudio en individuos sanos, no se observó interacción aditiva a las dosis habitualmente empleadas⁽⁹⁸⁾.

De forma cautelara, parece conveniente no utilizar preparados de espino blanco en pacientes con tratamiento anticoagulante oral ya que no se han realizado estudios con esta asociación. No se conoce tampoco si el espino blanco modificaría la metabolización de otras drogas a través del citocromo P450 y por tanto las posibles interacciones farmacológicas a que pueda dar lugar.

Por las razones mencionadas, dado que aún no están claras sus interacciones, el empleo de esta droga en pacientes con cardiopatía, que además reciben otros fármacos, debería realizarse bajo supervisión especializada.

Conclusiones

Tras el repaso exhaustivo de las acciones farmacológicas queda claro que existe un amplio abanico de posibilidades para su empleo en humanos, pero para que el espino blanco pueda llegar a ocupar un lugar en el arsenal terapéutico empleado en Cardiología se necesitan estudios amplios, cuyos objetivos finales sean, no sólo mejoría sintomática, sino también disminución de las complicaciones cardíacas letales.

El espino blanco reúne una serie de compuestos químicos naturales que pueden aportar beneficios en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, siempre en combinación con otros fármacos que ya han demostrado mejoría pronóstica. Por ello, sólo deberá emplearse tras la realización de un correcto diagnóstico de la patología cardíaca concreta y tras la optimización terapéutica médica o intervencionista oportunas.

Dirección de contacto

Ernesto Dalli Peydró
Servicio de Cardiología
Hospital Arnau de Vilanova - Valencia
C/ San Clemente 12
46015 Valencia
e-mail: er.nest@teleline.es

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española, Madrid: MSC, 2002.
2. Peris JB, Stübing G, Vanaclocha B. Fitoterapia Aplicada. Valencia: Colegio Oficial de Médicos de Valencia. 1995.
3. Plantas Medicinales. Fernández M, Nieto A. Ed. Universidad de Navarra, 1982.
4. Cañigüeral S, Vanaclocha B. Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco (*crataegi folium cum flore*). Revista de Fitoterapia 2000; 1: 85-93.
5. Werbach M, Murray M. Botanical influences on illness. Tarzana (CA): Third Line Press 1994. P 279.
6. Hecker-Niedek AE. Untersuchungen zur biogenese, markierung und pharmakokinetik der procyanidine aus *crataegus*-species. Marburg. Germany: University of Marburg. Dissertation 1983.
7. Pöpping S, Rose H, Ionescu I, et al. Effect of hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1157-61.
8. Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Pharmacologic action profile of *crataegus* extract in comparison to epinephrine, amrinone, milrinone and digoxin in the isolated perfused guinea pig heart. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1261-5.
9. Munch G, Brixius K, Frank K, Erdman E. WS1442 (extract of *Crataegus* species) increase force of contraction in human failing myocardium by inhibition of NA+/K+ ATP ase. *Circulation* 1997; 96: 4090 (abstract).
10. Schwinger RH, Pietsch M, Frank K. et al. *Crataegus* special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 700-7.
11. Schüssler M, Hölzl J, Fricke W. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 842-5.
12. Lacaille-Dubois MA, Franck U, Wagner H. Search for angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phyto-medicine* 2001; 8: 47-52.
13. Rácz-Kotilla E. Hypotensive and betablocking effect of procyanidins of *Crataegus monogyna*. *Planta Med* 1980; 39: 239.
14. Müller A, Linke W, Zhao Y, et al. *Crataegus* extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. *Phyto-med* 1996; 3: 257-61.

14. Müller A, Linke W, Klaus W. Crataegus extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes. *Planta Med* 1999; 65: 335-9.
15. Garjani A, Nazemiyeh H, Maleki N. Effects of extracts from flowering tops of *Crataegus meyeri* A. Pojark. On ischaemic arrhythmias in anaesthetized rats. *Phytoter Res* 2000; 14: 428-31.
16. Al Makeddassi S, Sweidan H, Dietz K, et al. Protective effect of *Crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. *Basic Res Cardiol* 1999; 94: 71-7.
17. Gaudel Y, Duvelleyer MA. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 459-470.
18. Middleton E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. Flavonoids in the living system. Edit by Manthey and Busling Plenum Press. 1998.
19. Middleton E, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1167-1179.
20. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H et al. In-vitro- und in-vivo-untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem Crataegus-extrakt aus Blättern mit Blüten. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 1997; 47: 821-5.
21. Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *J Ethnopharmacol* 1995; 49: 57-68.
22. Ying QL, Rinehart AR, Simon SR, et al. Inhibition of human leucocyte elastase by ursolic acid. *Biochem J* 1991; 277: 521-6.
23. Löser B, Kruse SO, Melzig MF, et al. Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med* 2000; 66: 751-3.
24. Ahumada C, Saenz T, Garcia D, et al. The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. On different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 329-31.
25. Wiklund O, Hulthe G, Bondjers G et al. Cell adhesion molecules and secretory type II phospholipase A2 in relation to carotid atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Intern Med* 2001; 249: 441-449.
26. Zhou C, Sun X, Liu W et al. Effects of oleanolic acid on the immune complex allergic reaction and inflammation. *J Clin Pharmacol Sci* 1993; 2: 69-79.
27. Najid A, Simon A, Cook J, et al. Characterization of ursolic acid as a lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitor using macrophages, platelets and differentiated HL60 leukemic cells. *FEBS letters* 1992; 299: 213-7.
28. Shahat AA, Hammouda F, Ismail SI, et al. Anti-complementary activity of *Crataegus sinaica*. *Planta Med* 1996; 62: 10-3.
29. Tsai SH, Liang YCH, Shiau SL, et al. Suppression of TNF α -mediated NF- κ B activity by myricetin and other flavonoids through downregulating the activity of IKK in ECV304 cells. *J Cell Biochem* 1999; 74: 606-15.
30. Nardini M, Leonardi F, Scaccini C, et al. Modulation of ceramide-induced NF- κ B binding activity and apoptotic response by caffeic acid in U937 cells: comparison with other antioxidants. *Free Rad Biol Med* 2000; 30: 722-33.
31. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E. *Circulation* 2001; 103: 919-25.
32. Brown BG, Zhao XQ, Chait A. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Eng J Med* 2001; 345: 1583-92.
33. Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Wili G, et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr* 1998; 80: s77-s112.
34. Nagata H, Takekoshi S, Takagi T, et al. Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase. *Tokai J Exp Clin Med*; 24: 1-11.
35. De Groot H, Rauven U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 49-55.
36. Rakotoarison DA, Gressier B, Trotin F et al. Antioxidant activities of polyphenolic extracts from flowers, in vitro callus and cell suspension cultures of *Crataegus monogyna*. *Pharmazie* 1997; 52: 60-3.
37. Bahorun T, Trotin F, Pommery J, et al. Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med* 1994; 60: 323-8.
38. Zhang Z, Chang Q, Huang Y, et al. Characterization of antioxidants present in hawthorn fruits. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 144-52.
39. Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, et al. Hawthorn inhibits LDL oxidation. *Pharmazie* 2003; 58: 577-81.
40. Schüssler M, Hölzl J, Rump AF, et al. Functional and anti-ischaemic effects of monoacetyl-vitexinrhamnoside in different in vitro models. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1565-70.
41. Petkov V. Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronariodilating action. *Am J Chin Med* 1979; 7: 197-236.
42. Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 842-5.
43. Hansen K, Nyman U, Wagner Smitt U, et al. In vitro screening of traditional medicines for anti-hypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme (ACE).
44. Tauchert M, Ploch M, Hübner WD. Wirksamkeit des Weissdorn-extraktes LI 132 im Vergleich mit captopril. *Münch Med Woch* 1994; 136: S27-S33.
45. Inokuchi JK, Okabe H, Yamauchi T, et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme in crude drugs. *Chem Pharm Bull* 1984; 32: 3615-3619.
46. Kim SH, Kang KW, Kim KW et al. Procyanidins in *Crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sci* 2000; 67: 121-31.
47. Al Makeddassi S, Sweidan H, Müller S, et al. Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 1996; 46:25-27.
48. Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Moll Cell Cardiol* 1994; 26: 949-58.
49. Veveris M, Koch E, Chatterjee SS. *Crataegus* special extract WS(R) 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2004; 27: 1945-55.
50. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
51. McKay RG, Boden WE. Small peptide GP lib/IIa receptor inhibitors as upstream therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS, TACTICS, and PARAGON trials. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 364-9.

51. Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn) flower heads. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1994;50:173-175.
52. Rogers KL, Grice ID, Griffiths LR Inhibition of platelet aggregation and 5-HT release by extracts of Australian plants used traditionally as headache treatments. Eur J Pharm Sci 2000;9:355-363.
53. Yun-Choi HS, Kim SO, Kim JH, et al. Modified smear method for screening potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources. J Nat Prod 1985; 48: 363-70.
54. Borrelli F, Izzo AA. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. Phytother Res 2000; 14: 581-91.
55. Rose DP, Boyar AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon and per capita fat consumption. Cancer 1986; 58: 2363-2371.
56. Joussen AM, Rohrschneider K, Reichling J, et al. Treatment of corneal neovascularization with dietary isoflavonoids and flavonoids Exp Eye Res 2000; 71: 483-7.
57. Ficarra P, Ficarra R, De Pasquale A, et al High-performance liquid chromatography of flavonoids in *Crataegus oxyacantha* L. II Farmaco 1990; 45: 247-55.
58. Paper DH. Natural products as angiogenesis inhibitors Planta Med 1998; 64:686-695.
59. Min BS, Kim YH, Lee SM, et al. Cytotoxic triterpenes from *Crataegus pinnatifida*. Arch Pharm Res 2000; 23:155-8.
60. Griffiths DW, Robertson GW, Shepherd T. A comparison of the composition of epicuticular wax from red raspberry (*Rubus idaeus* L.) and hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) flowers. Phytochemistry 2000; 55: 11-6.
61. Fotsis T. Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. Baill Clin End Metabol 1998;12:649-67.
62. Huang YT, Kuo ML, Liu JY, et al. Inhibition of protein kinase C and proto-oncogene expression in NIH 3T3 cells by apigenin. Eur J Cancer 1996; 32: 146-51.
63. Eichstadt H, Bader M, Danne O, et al. *Crataegus*-Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA II-Herzinsuffizienz. Therapiewoche 1989; 39: 3288-96.
64. Loew D, *Crataegus*-spezielle Extrakte bei Herzinsuffizienz. Gesicherte pharmakologische und klinische Ergebnisse. Kas- senarzt 1994; 15: 43-52.
65. Tauchert M, Gildor A, Lipinsky J. High-dose *Crataegus* (hawthorn) extract WS 1442 for the treatment of NYHA class II heart failure patients. Herz 1999; 24: 465-474.
66. O'Conolly M, Jansen W, Bernhoft G et al. Treatment of decreasing cardiac performance in advanced age with standardized *Crataegus* extract. Fortschr Med 1986;104:805-8.
67. Bodigheimer K, Chase D. Effectiveness of Hawthorn extract at a dosage of 3x100 mg per day. Multicentre double-blind trial with 85 NYHA stage II heart failure patients. Munch Med Wochenschr 1994; 136: S7-11.
68. Schmidt U, Kuhn U, Ploch M et al. Efficacy of the hawthorn extract LI 132 (600 mg/d) during eight weeks treatment. Placebo-controlled double-blind trial with 78 NYHA stage II heart failure patients. Munch Med Wochenschr 1994; 136: S13-9.
69. Forster A, Forster K, Buhring M et al. *Crataegus* for moderately reduced left ventricular ejection fraction. Ergospirometric monitoring study with 72 patients in a double-blind comparison with placebo. Munch Med Wochenschr 1994; 136: S21-6.
70. Weigl VA, Assmus KD, Neukum-Schmidt, et al. Objective confirmation of the efficacy of a *Crataegus*-spezielle Extrakt (a special *Crataegus* extract) WS 1442 in patients with cardiac insufficiency (NYHA II). Fortschr Med 1996; 114: 291-6.
71. Tauchert M Ploch M, Hubner WD. Effectiveness of the hawthorn extract LI 132 compared with the ACE inhibitor captopril. Multicenter double-blind study with 1432 NYHA stage II heart failure patients. Munch Med Wochenschr 1994; 136: S27-33.
72. Leuchtgens H. *Crataegus* special extract WS 1442 in NYHA II heart Failure: a Placebo controlled randomized double-blind study. Forts Med 1993; 111: 352-4.
73. Iwamoto M Sato T, Ishizaki T. Clinical effect of *crataegut* in ischemic heart disease and/or hypertensive origin. Planta Med 1981; 42: 1-16.
74. Eiff M, Brunner H, Haegeli A, et al. Hawthorn/passion flower extract and improvement in physical exercise capacity of patients with dyspnea class II of the NYHA functional classification. Acta Ther 1994; 20: 47-63.
75. Tauchert M. Efficacy and safety of a *Crataegus* extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. Am Heart J 2002; 143: 910-5.
76. Schroder D, Weisser M, Klein P. Efficacy of a homeopathic *Crataegus* preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. Eur J Heart Fail 2003; 5: 319-26.
77. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure; meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2003; 114: 665-74.
78. Holubarsch CJF, Colucci WS, Meinertz T, et al. Survival and prognosis: Investigation of *Crataegus* Extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE)-rationale, study design and study protocol. Eur J Heart Fail 2000; 2: 431-7.
79. Rose J, Treadway S. Herbal support for a healthy cardiovascular system. Clin Nutr Ins 1999; 6: 1-6
80. Rigelsky J, Sweet B. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. Am J Health-Syst Pharm 2002; 59:417-22.
81. Fong HH, Bauman JL. Hawthorn. J Cardiovasc Nurs 2002; 16: 1-8
82. Hanak Th, Brückel MH. Behandlung von leichten stabilen Formen der Angina pectoris mit *Crataegut*® novo. Eine placebo kontrollierte Doppelblindstudie. Therapiewoche 1983;33: 4331-3.
83. Weng WL. Therapeutic effect of *Crataegus pinnatifida* on 46 cases of Angina pectoris-a double blind study. J Tradit Chin Med 1984;4: 293-4.
84. Dalli E. Treatment of stable Angina pectoris with hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). Heart 2002; 87 (suppl II), A9.
85. Walker AF, Marakis G, Morris AP, Robinson PA. Promising double-blind pilot study of mild, essential hypertension. Phytother Res 2002; 16: 48-54.
86. Chen JD, Wu YZ, Tao ZL et al. Hawthorn (shan za) drink and its lowering effect on blood lipids levels in humans and rats. World Rev Nutr Diet 1995; 77: 147-154.
87. Di Renzi L, Cassone R, Lucisano V, Leggio F, Gambelli G. Sull'impiego di estratti iniettabili di *Crataegus* nella terapia dei disturbi del circolo arterioso periferico in soggetti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Boll Soc Ital Cardiol 1968; 14: 577-584).
88. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A et al. The Complete German Commission E monographs: therapeutics guide to herbal medicines. 1st Ed. Austin (Texas)). American Botanical Council 1998; 142: 333-5.
89. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. ESCOP monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products. 2nd ed., Stuttgart: Thieme, 2003.