

**UNIVERSIDAD NACIONAL “HERMILIO VALDIZAN”
ESCUELA DE POST GRADO**



MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA Y GESTIÓN SANITARIA

TESIS

**ESTUDIO SOBRE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CONCENTRADO
LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 MG COMO
ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO: NUEVO AGENTE EN LA
PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIO Y CEREBROVASCULARES**

TESISTA : FLOR HAYDEE IPARRAGUIRRE LOPEZ

Lima - Perú

2015

DEDICATORIA

A mis padres que me enseñaron la senda del bien común.

A mi esposo e hijas que son quienes me impulsan a seguir en la senda de la investigación.

AGRADECIMIENTO

A mis estimados Docentes de la Universidad Nacional
Hermilio Valdizán, por sus sabias enseñanzas.

EL RESUMEN**TITULO**

ESTUDIO SOBRE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 MG COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO: NUEVO AGENTE EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIO Y CEREBROVASCULARES

RESUMEN:

Pretendemos con este estudio cuantificar el porcentaje de seguridad y eficacia en los pacientes que estén incluidos en el protocolo de tratamiento con el Concentrado Liofilizado de **ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL®** tabletas por 200 mg/día en la prevención de eventos cardiovasculares , monitorización y seguimiento con pruebas de agregación plaquetaria ,siendo el único análogo en el mundo del Ácido Acetil Salicílico sin sus efectos gastrointestinales ni la resistencia que se presenta en el 30 a 40% de los pacientes que son medicados.

Como objetivo secundario se medirá la frecuencia de reacciones adversas, los cambios de tratamiento o resistencia a tratamientos con otros fármacos antiagregantes plaquetarios.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

ESTUDIO OBSERVACIONAL DE COHORTE PROSPECTIVO POST AUTORIZACION (Nov. 2009 – Nov. 2014).

PACIENTES INCLUIDOS:

Todos los pacientes que han recibido en este periodo el Concentrado Liofilizado de **ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL®** tabletas por 200 mg /día.

FUENTES DE INFORMACION: Base de datos del Servicio de Hematología del Departamento de Patología Clínica del Hospital Nacional

Guillermo Almenara Irigoyen Red. Asistencial Almenara,
Seguro Social del Perú - Es Salud.

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los cálculos estadísticos fueron realizados usando el paquete R Statistic versión 2.13.2, las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios, errores estándar, se aplicó la prueba Q de Cochran para evaluar cambios en los grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES: 96.7% de pacientes no presenta ningún evento adverso ($p < 0.001$).

Al principio todos los pacientes tuvieron una prueba de agregometria normal, a los 10 días después de la ingesta 91.3% tuvieron ausencia al agonista ADP, 97.3% tuvieron ausencia al agonista Colágeno y 98% tuvo ausencia al agonista Acido Araquidónico ($p < 0.001$).

SUMMARY**TITLE**

STUDY OF THE SAFETY AND EFFICIENCY OF THE CONCENTRATE LYOPHILIZED OF **ZEA PURPLE MAYS VIDAFENOL** AS PLATELET ANTIAGGREGANT IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS.

THEY SUMMARIZE: (Aims and methodology of the project)

We try with this study to quantify the percentage of efficiency and safety in the prevention of cardiovascular events in the patients who are or have been included in the protocol of treatment with the CONCENTRATE LYOPHILIZED OF ZEA PURPLE PURPLE MAYS **VIDAFENOL** por 200 MG , monitoring and following-up with the test of the platelet aggregation. Being the only analogous in the world of the Acetil Salicilic Acid without its gastrointestinal effects and the resistance that it presents in 30 to 40 % of the patients who are medicated. Since secondary aim will measure up the frequency of adverse reactions, the changes of treatment or resistance to treatments to other platelet antiaggregant medicaments.

DESIGN OF THE STUDY:

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL COHORT STUDY OF POST AUTHORIZATION (Nov. 2009 - Nov. 2014).

INCLUDED PATIENTS:

All the patients who have got in this period the CONCENTRATE LYOPHILIZED OF ZEA PURPLE MAYS **VIDAFENOL** tablets for 200 mg.

SOURCES OF INFORMATION:

Database of Hematology's Service of the Department of Clinical Pathology National Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Social Insurance of Peru - EsSalud.

STATISTICAL ANALYSIS:

All statistical calculations were made using the R Statistic Package vs 2.13.2, qualitative variables were expressed as frequency and percentage, quantitative variables were average, standard errors, Q Cochran Test was applied to evaluate changes in treatment groups.

CONCLUSIONS: 96.7% of patients did not present any adverse events

($p < 0.001$). At the beginning all patients had an aggregometry test normal, 10 days after intake 91.3% had absence to agonist ADP, 97.3% had absence to agonist Collagen and 98% had absence to agonist Arachidonic Acid ($p < 0.001$).

INTRODUCCION

Dada la magnitud de la patología cardiovascular y considerando las secuelas que ello conlleva, es de vital importancia la prevención como medida primaria. Los Factores de Riesgo (FR) modificables, especialmente los conductuales y el control de las enfermedades, son el principal objetivo de estas estrategias. Además, frente a la amenaza inminente de una ECV, en primera instancia o para evitar su reaparición, es de práctica habitual y estandarizada por guías de procedimiento y algoritmos de decisiones implementadas y/o sugeridas por las Instituciones de Salud o Sociedades Médicas, la prescripción de ciertos medicamentos cuyo objetivo es recuperar la permeabilidad vascular y disminuir el riesgo de sufrir un evento trombótico a cualquier nivel vascular, entre los cuales hay de diversas líneas y una de ellas son los antiagregantes plaquetarios usados debido a que las plaquetas son un pilar esencial en la evolución hacia eventos trombóticos por su íntima relación en los procesos de coagulación sanguínea; así como su gran importancia en la patología ateromatosa que desencadena un trombo. Como toda terapia profiláctica la efectividad de ésta se encuentra en íntima relación con la periodicidad controlada y efectiva de la administración de los medicamentos y la aceptación que tengan éstos en el estilo de vida de los pacientes. (1,2)

Gran parte de la población sujeta a tratamiento antitrombótico corresponde a pacientes mayores cuyos prejuicios acerca de los tratamientos profilácticos tradicionales atentan contra la efectividad de éstos, es por eso que se vuelve pertinente el nuevo enfoque de la medicina hacia antiguas tradiciones que utilizan elementos puros de la naturaleza para el manejo de diversas patologías por su mayor aceptación en los pacientes. La medicación de origen natural es considerada por los

VIII

consumidores como segura y eficaz y su uso está en aumento en países desarrollados como los Estados Unidos. La hemostasia es un proceso complejo que previene la pérdida espontánea de sangre y detiene la hemorragia. Clásicamente se ha clasificado este proceso en hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. En la hemostasia primaria las plaquetas cumplen un rol fundamental. Éstas son elementos celulares anucleados de 1.5 - 3 mm de diámetro que se originan por fragmentación del citoplasma de los megacariocitos (2-3-4). El proceso en el que participan se puede separar en adhesión, secreción y agregación plaquetaria. Además de participar en la hemostasia primaria, las plaquetas activadas presentan actividad pro coagulante al exponer fosfolípidos aniónicos (5), y sintetizar y expresar factor tisular (6). En los últimos años se ha demostrado que las plaquetas no sólo participan en las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis, sino también en la iniciación y progresión de la placa ateromatosa (7).

En este sentido, las plaquetas representan el puente de unión entre inflamación y trombosis, procesos fundamentales en el desarrollo de la aterotrombosis. La activación plaquetaria es un proceso modulado dinámicamente por señales activantes e inhibitoras a las que se encuentra expuesta la superficie de la célula (8). Las plaquetas poseen diversos mecanismos y estrategias por los que los estímulos extracelulares se transmiten al interior de la célula, lo que resulta en una respuesta funcional apropiada. Esto se lleva a cabo con la participación de mecanismos complejos y altamente coordinados de transmisión de señales que incluyen: receptores, activación de proteínas que unen nucleótidos de guanina (proteínas G), metabolismo del fosfatidilinositol, metabolismo del ácido araquidónico, movimientos de calcio, reorganización del cito esqueleto y diversos procesos de fosforilación de proteínas (9).

IX

Muchos de los procesos en que participan las plaquetas son mediados por las glicoproteínas (GP) de membrana (5,8). Las glicoproteínas GPIa-IIa, GPIV y GPVI, participan en la adhesión plaquetaria al colágeno de la matriz subendotelial (5, 11, 12). El complejo GPIb-IX-V (5, 13) actúa como receptor del Factor von Willebrand (FVW), interacción esencial en el fenómeno de adhesión de las plaquetas a la pared del vaso dañado y también juega un papel importante en la activación de las plaquetas por la trombina. El complejo GPIIb-IIIa (5,14) es receptor para el fibrinógeno, FVW, fibronectina y vitronectina. Una vez activadas las plaquetas, la GPIIb-IIIa sufre un cambio conformacional que permite la exposición de un dominio que reconoce la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp) presente en fibrinógeno lo que permite la agregación plaquetaria. Receptores no glicoproteicos. Desde un punto de vista funcional, a los receptores no glicoproteicos se les puede clasificar en receptores activadores (receptores de ADP: P2Y1 y P2Y12, receptores activados por proteasas, trombina: PAR1 y PAR4, y receptor de TXA2) y receptores inhibidores (receptores para prostaglandinas I2 o prostaciclina, E1 y D2, y adenosina (5,15).

En la búsqueda de nuevos fármacos para enfrentar esta situación se ha estudiado diversos vegetales que han demostrado tener acción anticoagulante y/o antiagregante plaquetaria, detectando y aislando muchas veces sus principios activos, y generando hipótesis sobre la manera de actuar de éstos, ya sea sobre algún punto de la cascada de la coagulación o ejerciendo su acción sobre la agregación plaquetaria, convirtiéndose en una alternativa en el tratamiento antitrombótico.(11,12, 13) .Entre estas encontramos muchas de uso ancestral. La OMS ha reconocido a través de diversas publicaciones a varias plantas medicinales, en lo referente a sus publicitadas acciones terapéuticas, tales como: Aloe vera, Astrágalo, Manzanilla, Echinacea purpúrea, Ajo, Jengibre, Valeriana, Ginkgo biloba, Ginseng y Plantago ovata;, sin

embargo, no todos ellos han sido estudiados a profundidad (14,15,16) . Es en este sentido la actual revisión pretende dar un enfoque acerca de aquellos principios activos de origen natural que son utilizados como antiagregantes plaquetarios, intentando abarcar los de uso más frecuente en el mundo y en nuestro país, describiendo su origen y la existencia o no de estudios científicos que avalen la efectividad de su uso. (19, 20,21). Muchas de las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo el inicio de la aterosclerosis, están relacionadas con la hiperactividad plaquetaria, la activación anormal y excesiva de las plaquetas, que se considera un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares. (30, 31,32) .La activación plaquetaria, inducida por los agonistas de plaquetas tales como adenosina disulfato (ADP), colágeno, ac. Araquidónico (AA) y trombina en el sitio de la lesión, es un proceso importante para la adhesión y agregación plaquetaria. Uno de los objetivos en el tratamiento es disminuir el fenómeno de progresión de la placa ateromatosa, mejorando así la morbimortalidad de los pacientes coronarios, usando fármacos antiagregantes plaquetarios como ASA y clopidogrel que actúan inhibiendo el tromboxano A₂. Los polifenoles son un grupo bien estudiado de fitoquímicos que se caracterizan por la presencia de uno o más grupos fenólicos por molécula, los flavonoides son los más abundantes en la dieta entre estos destacan los flavanoles (catequinas más que proantocianidinas), antocianinas y productos de su oxidación. (3),(4). Las antocianidinas son los únicos flavonoides que son absorbidos desde el estómago, y éstos se presentan como glucósidos en plasma. La absorción más eficiente, en comparación con el estómago o el colon, se produce en el intestino delgado debido a su gran superficie. La absorción en el intestino delgado proporciona valores plasmáticos máximos de 1-3 horas después de la ingestión (5, 6).

XI

El maíz morado (*Zea mays L*) es una tipo de maíz de la variedad Kculli con alto contenido de polifenoles (flavonoides: siendo las más representativas las antocianinas , cianidina 3-O-glucósido, catequina, resveratrol).(7) La cantidad de polifenoles por cada 100g del maíz entero es de 180.75mg a partir del grano y 699mg a partir de la tusa molida.(8)(9) El mecanismo exacto por el cual los polifenoles producen protección cardiaca, no es claro, se han postulado varios mecanismos, como el aumento de la actividad antioxidante sérica, a la resistencia de las LDL a la oxidación y de la actividad del colesterol HDL, ejercer un rol cardioprotector como modulador de la agregación plaquetaria, produciendo vaso relajación mediado por óxido nítrico (NO), inhibiendo la producción de células musculares y la hiperplasia de la íntima. Estos efectos favorables se atribuyen a los componentes polifenólicos. En un estudio realizado en el Perú Fuentes et al, encuentran que el refresco de maíz morado (Chicha Morada) y vino tinto contienen 1.1g y 1.7g(10) de polifenoles totales por litro respectivamente, demostrando que el refresco del maíz morado y vino tinto inhiben la agregación plaquetaria en personas sanas. El efecto protector cardiovascular de los polifenoles según recientes revisiones se atribuyen a modificación en: la agregación plaquetaria, presión arterial, función vascular y lípidos plasmáticos.(11)

Los componentes de la dieta modifican la respuesta fisiológica de la hemostasia.(12)(13) En modelos animales in vivo el vino tinto y el jugo de uva disminuyen la actividad plaquetaria y la trombosis en las arterias coronarias (14), el polifenol ácido flavona-8-acético disminuyen la trombosis dependiente de plaquetas y la vasoconstricción en porcinos(15), en varios estudios se ha encontrado que el consumo de polifenoles de vino tinto y cocoa inhiben la agregación plaquetaria.(16)(17)(18)(10)

Fuentes W. *et al*, reportan que el consumo del refresco de maíz morado en voluntarios sanos inhibe en la agregación plaquetaria.(10) Posteriormente Iparraguire F *et al* (19) y el

XII

mismo equipo de investigación en un estudio experimental en conejos hallaron que el Concentrado Liofilizado de *Zea Mays* Morado tiene un efecto dosis respuesta en la agregación plaquetaria. Arroyo J *et al*, demostraron en estudios experimentales en ratas la actividad antioxidante y hipertensiva del el extracto atomizado de *Zea Mays* L.(20)(21)

Diversos polifenoles disminuyen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como la transformación de macrófagos en células espumosas e inducción expresión de moléculas de adhesión, evitándose con esto la génesis y progresión de la placa ateromatosa.(22) Existen evidencias que las plaquetas poseen receptores para las LDL, y la unión de LDL oxidadas a estos receptores potenciaría la respuesta agregante de las plaquetas. Los productos liberados por las plaquetas activadas modifican a su vez las LDL, de forma que éstas, pueden ser captadas por los macrófagos.(23) *Chen et al.*(24) han sugerido que el efecto proagregante de las LDL oxidada puede deberse a la disminución de la expresión de la actividad del óxido nítrico sintasa en las plaquetas.

La mayoría de estudios tienen por objetivo determinar el efecto protector de los polifenoles contra las enfermedades, pero pocos han investigado su seguridad y posible toxicidad. No se ha observado toxicidad aguda después de la administración oral de extracto de proantocianidinas a dosis de 0,5 ó 2g/kg de peso en ratas o ratones.(25) Sin embargo un efecto de nefropatía crónica fue observado en ratas con la administración dietética de altas dosis de quercetina(2% a 4%).(26) De allí que consideramos estudiar la seguridad y eficacia del Concentrado Liofilizado de *Zea Mays* Morado **VIDAFENOL® 200 MG** (CLZMM) como antiagregante plaquetario en pacientes voluntarios.

Es así como se devela la fuerte necesidad de elaborar planes de investigación que puedan buscar, reconocer y evidenciar ciertos principios activos de origen natural que realmente produzcan un efecto antiagregante y con ello abrir puertas a la investigación y

XIII

desarrollo de nuevos fármacos, más naturales y aceptados por los verdaderos beneficiarios de todo esto, los pacientes.(11,12,13)

Los antiagregantes plaquetarios son utilizados en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (11, 12,13). En esta revisión, después de una breve descripción de la hemostasia primaria, se abordan diversos aspectos relativos a los antiagregantes, fundamentalmente su mecanismo de acción y sus efectos adversos. Como fuentes bibliográficas se utilizó principalmente, www.pubmed.com; los términos utilizados en la búsqueda fueron: antiagregantes plaquetarios, aspirina, dipyridamol, clopidogrel, abciximab, entre otros; luego se buscaron los textos completos de los artículos que interesaban y además se utilizaron algunos libros de hematología.

INDICE

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTO.....	II
RESUMEN.....	III
SUMMARY.....	V
INTRODUCCIÓN.....	VII
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
a. Descripción del problema.....	16
b. Formulación del problema.	
• Problema general.....	20
• Problemas específicos.	20
c. Objetivo General y objetivos específicos.....	21
d. Hipótesis y/o sistema de hipótesis.....	21
e. Variables.....	22
f. Justificación e importancia.....	26
g. Viabilidad.....	28
h. Limitaciones.....	29
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
a. Antecedentes.....	30
b. Bases Teóricas.	35
c. Definiciones conceptuales.	40
d. Bases epistémicas.	41
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	
a. Tipo de investigación.	43
b. Diseño y esquema de la investigación.....	44
c. Población y Muestra.....	44
d. Instrumentos de recolección de datos.	46
e. Técnicas de recojo, procesamiento presentación de datos.	48
CAPITULO IV: RESULTADOS	
a. Resultados del trabajo.....	52
b. Contrastación de hipótesis secundarias.	54
c. Prueba de hipótesis.	60

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

a. Contrastación de los resultados.	65
b. Contrastación de hipótesis general.	66
c. Aporte científico de la investigación.	67
CONCLUSIONES.....	71
SUGERENCIAS.....	73
BIBLIOGRAFÍA.....	74
ANEXOS.....	76

CAPITULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACION

DESCRIPCION DEL PROBLEMA

Debido a que las plaquetas desempeñan un papel central en las manifestaciones agudas de las enfermedades cardiovasculares como angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad cerebrovascular (ECV), o procedimientos terapéuticos como la angioplastia transluminal percutánea (ATP) con y sin stents, el desarrollo de medicamentos que modifican su comportamiento en vivo ha impactado de forma significativa el curso de estas enfermedades y tratamientos. (1).

El papel fundamental de las plaquetas radica en su interacción con el endotelio vascular y los componentes plasmáticos de la coagulación, para formar trombos en forma rápida y eficaz. En condiciones normales las plaquetas permanecen en un estado inactivo y su relación con el endotelio vascular intacto no produce ninguna actividad hemostática o trombótica, manteniéndose un aislamiento físico entre ellas y la matriz su endotelial. Las plaquetas son pequeñas células anucleadas presentes en la sangre que pueden detectar los cambios en su medio, incluyendo la alteración de productos de nutrición en la circulación sanguínea.⁽¹⁾ Las plaquetas son células versátiles y desempeñan papeles importantes en , la hemostasia / trombosis, inflamación y aterosclerosis.⁽²⁾ La adhesión plaquetaria y subsiguiente agregación en el sitio de la lesión vascular son acontecimientos clave, necesarios para la hemostasis. Sin embargo, la acumulación excesiva de plaquetas y formación de trombos puede resultar en enfermedades trombóticas como el infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, que representan las dos principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Muchas de las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo el inicio de la aterosclerosis, están relacionadas con la hiperactividad plaquetaria, la activación anormal y excesiva de las plaquetas, que se considera un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares. La activación plaquetaria, inducida por los agonistas de plaquetas tales como adenosina disulfato (ADP), colágeno, ac. Araquidónico (AA) y trombina en el sitio de la lesión, es un proceso importante para la adhesión y agregación plaquetaria. Uno de los objetivos en el tratamiento terapéutico es disminuir el fenómeno de progresión de la placa ateromatosa, mejorando así la morbimortalidad de los pacientes coronarios, usando fármacos

antiagregantes plaquetarios como ASA y clopidogrel que actúan inhibiendo el tromboxano A2. Los polifenoles son un grupo bien estudiado de fitoquímicos que se caracterizan por la presencia de uno o más grupos fenólicos por molécula, los flavonoides son los más abundantes en la dieta entre estos destacan los flavanoles (catequinas más que proantocianidinas), antocianinas y productos de su oxidación. (3) La ingesta total es aproximadamente 700mg/día aunque permanecen incertidumbres, debido a la falta de datos completos en la cantidad de algunas clases de polifenoles presentes en alimentos, actualmente el Instituto Nacional de Agronomía Francés ha desarrollado una base de datos online llamada *Phenol Explorer* que se actualiza con la contribución de diferentes investigadores.⁽⁴⁾ Respecto a la biodisponibilidad de un polifenol, su curva de concentración plasmática en el tiempo describe su destino en el plasma. La absorción, distribución en los tejidos, el metabolismo y excreción urinaria, así como la excreción biliar son procesos fisiológicos separados que contribuyen con los niveles plasmáticos en función del tiempo y determinan la biodisponibilidad.

En una revisión, la biodisponibilidad de una amplia gama de polifenoles como compuestos puros o en productos ricos en polifenoles se compararon con una sola dosis de 50 mg de genisteína (como aglicones).⁽⁵⁾ La biodisponibilidad de los flavonoides con respecto al glucósido de genisteína, el flavonoide con la mayor biodisponibilidad (biodisponibilidad relativa=100%), mostraron grandes variaciones: isoflavonas entre 33-100%; flavanoles 12-41%; flavanonas 11-16%, y flavanol -3-ols entre 2-8 %. Aunque no se han presentado datos de la curva de concentración plasmática-tiempo para las antocianinas, los datos sobre la excreción urinaria sugieren que su biodisponibilidad es muy baja. La biodisponibilidad de las antocianinas es muy baja, pero su rápida aparición en el plasma después de la ingestión (valores pico en plasma después de 1,5 h) en forma intactas como glicósidos de antocianidina en la circulación es debida a su absorción en el estómago.⁽⁶⁾ Las antocianidinas son los únicos flavonoides que son absorbidos desde el estómago, y éstos se presentan como glucósidos en plasma. La absorción más eficiente, en comparación con el estómago o el colon, se produce en el intestino delgado debido a su gran superficie. La absorción en el intestino delgado proporciona valores plasmáticos máximos de 1-3 horas después de la ingestión.

El maíz morado (*Zea mays L*) es una tipo de maíz de la variedad Kculli con alto contenido de polifenoles (flavonoides: siendo las más representativas las antocianinas, cianidina 3-O-glucósido, catequina, resveratrol).⁽⁷⁾ La cantidad de polifenoles por cada 100g del maíz

entero es de 180.75mg a partir del grano y 699mg a partir de la tusa molida.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ El mecanismo exacto por el cual los polifenoles producen protección cardiaca, no es claro, se han postulado varios mecanismos, como el aumento de la actividad antioxidante sérica, a la resistencia de las LDL a la oxidación y de la actividad del colesterol HDL, ejercer un rol cardioprotector como modulador de la agregación plaquetaria, produciendo vaso relajación mediado por óxido nítrico (NO), inhibiendo la producción de células musculares y la hiperplasia de la íntima. Estos efectos favorables se atribuyen a los componentes polifenólicos. En un estudio realizado en el Perú Fuentes et al, encuentran que el refresco de maíz morado (Chicha Morada) y vino tinto contienen 1.1g y 1.7g⁽¹⁰⁾ de polifenoles totales por litro respectivamente, demostrando que el refresco del maíz morado y vino tinto inhiben la agregación plaquetaria en personas sanas. El efecto protector cardiovascular de los polifenoles según recientes revisiones se atribuyen a modificación en: la agregación plaquetaria, presión arterial, función vascular y lípidos plasmáticos.⁽¹¹⁾ Los componentes de la dieta modifican la respuesta fisiológica de la hemostasia.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ En modelos animales in vivo el vino tinto y el jugo de uva disminuyen la actividad plaquetaria y la trombosis en las arterias coronarias (14), el polifenol ácido flavona-8-acético y la cianidina 3-O-glucósido disminuyen la trombosis dependiente de plaquetas y la vasoconstricción en porcinos⁽¹⁵⁾, en varios estudios se ha encontrado que el consumo de polifenoles de vino tinto inhiben la agregación plaquetaria.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁰⁾ Fuentes W. et al, reportan que el consumo del refresco de maíz morado en voluntarios sanos inhibe en la agregación plaquetaria.⁽¹⁰⁾ Posteriormente Iparraguire, F et al (19) y el mismo equipo de investigación en un estudio experimental en conejos hallaron que el Concentrado Liofilizado de *Zea Mays* Morado tiene un efecto dosis respuesta en la agregación plaquetaria. Arroyo J et al, demostraron en estudios experimentales en ratas la actividad antioxidante e hipertensiva del el extracto atomizado de *Zea Mays* L.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾. Diversos polifenoles disminuyen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como la transformación de macrófagos en células espumosas e inducción expresión de moléculas de adhesión, evitándose con esto la génesis y progresión de la placa ateromatosa.⁽²²⁾ Existen evidencias que las plaquetas poseen receptores para las LDL, y la unión de LDL oxidadas a estos receptores potenciaría la respuesta agregante de las plaquetas. Los productos liberados por las plaquetas activadas modifican a su vez las LDL, de forma que éstas, pueden ser captadas por los macrófagos. Chen et al. han sugerido que el efecto proagregante de las LDL oxidada puede deberse a la disminución de la expresión de la actividad del óxido nítrico sintasa en

las plaquetas. La mayoría de estudios tienen por objetivo determinar el efecto protector de los polifenoles en especial de la cianidina 3-O-glucósido contra las enfermedades, pero pocos han investigado su seguridad y posible toxicidad. No se ha observado toxicidad aguda después de la administración oral de extracto de proantocianidinas a dosis de 0,5 ó 2g/kg de peso en ratas o ratones. Sin embargo un efecto de nefropatía crónica fue observado en ratas con la administración dietética de altas dosis de quercetina (2% a 4%). De allí que consideramos estudiar la seguridad y eficacia del Concentrado Liofilizado de Zea Mays Morado VIDAFENOL® 200mg como antiagregante plaquetario en pacientes voluntarios.

Los medicamentos que interfieren con las funciones de las plaquetas (o antiplaquetarios) se han venido usando desde que se conoció este efecto de la aspirina en la mitad del siglo pasado, pero las necesidades de la práctica clínica han favorecido la aparición de gran cantidad de moléculas que actúan en los distintos pasos del proceso descrito, donde pueden incluso potenciarse cuando se utilizan en combinación. Algunos de los compuestos han entrado y salido del armamentario terapéutico (como el dipiridamol y la ticlopidina) por su baja eficacia o sus efectos indeseables, pero continuamente se sabe de la aparición de nuevas sustancias con perfiles farmacológicos mejorados a continuación cuadro resumen de los antitromboticos.

Mecanismos	Medicamentos antiplaquetarios
Inhibidor irreversible de ciclooxigenasa	- Ácido acetilsalicílico
Inhibidores reversibles de ciclooxigenasa	- Sulfinpirazona - Indobufén - Flurbiprofeno - Triflusal
Piramidopirimidina	- Dipyridamol
Tienopiridina	- Ticlopidina - Clopidogrel
Inhibidor de GPIIb/IIIa	- Abciximab - Tirofiban - Eptifibatide

FORMULACION DEL PROBLEMA

Problema General:

Cuál es la seguridad y eficacia del Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg por día, como antiagregante plaquetario en pacientes provenientes de los servicios de cardiovascular, medicina y pacientes Testigos de Jehová a quienes se les dio el tratamiento y seguimiento de Nov. 2009 - Nov. . 2014. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen?

Problemas Específicos

1. ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con **Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG/día** . ?
2. ¿Cuáles son los antecedentes patológicos de los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con **Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG/día**?
3. ¿Qué resultados se obtuvieron en las pruebas de función plaquetaria, con los agonistas: ADP, Colágeno y Acido Araquidónico, basal , luego 10 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses en los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con **Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG/día** ?
4. ¿Qué eventos adversos presentan los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados **Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG/día**?

OBJETIVOS

Objetivo General:

El objetivo de este estudio es evaluar y analizar la seguridad y eficacia del Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg *por día*, como antiagregante plaquetario en pacientes provenientes de los servicios de cardiovascular, medicina y pacientes Testigos de Jehová a quienes se les dio el tratamiento y seguimiento de Nov. 2009 - Nov. . 2014. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Objetivos específicos

1. Establecer las características demográficas de los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg por día.
2. Determinar los antecedentes patológicos de los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg por día.
3. Evaluar las pruebas de función plaquetaria basal, con los agonistas ADP, Colágeno y Acido Araquidónico, que presentan los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis que han sido tratados con Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg por día.
4. Evaluar las pruebas de función plaquetaria con los agonistas ADP, Colágeno y Acido Araquidónico a los 10 días ,3 meses, 6 meses y 9 meses de suministrado el Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg por día.

5. Especificar los eventos adversos que presentan los pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 mg por día.

HIPOTESIS Y/O SISTEMA DE HIPOTESIS

Hipótesis General

H1: El Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG/día es eficaz y seguro como antiagregante plaquetario en pacientes incluidos en el estudio.

H0: El Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL®

X 200 MG/día no es eficaz y seguro como antiagregante plaquetario

En pacientes incluidos en el estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los cálculos estadísticos fueron realizados usando el paquete R Statistic versión 2.13.2, las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios, errores estándar, se aplicó la prueba Q de Cochran para evaluar cambios en los grupos de tratamiento.

VEAMOS LAS VARIACIONES ESTADÍSTICAS EN LA PARTE ADMINISTRATIVA

4.1.1. Prueba de normalidad de las puntuaciones directas de los factores asociados al VPH y los pacientes de ginecología oncológica.

Relación paramétrica de R de Pearson

Tabla No. 1

Prueba de Q de Cochran para una muestra

		El Concentrado	Es eficaz y
		Liofilizado de ZEA	seguro como
		MAYS MORADO	antiagregante
		VIDAFENOL® x 200	plaquetario en
		MG/día.	pacientes.
N		285	285
Parámetros normales ^{a,b}	Media	39,7642	78,7805
	Desviación típica	6,58747	11,75539
	Absoluta	,085	,108
Diferencias más extremas	Positiva	,050	,108
	Negativa	-,085	-,046
Prueba de Q de Cochran		,947	1,193
		,332	,116

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

En la tabla se observa que los factores asociados al VPH tiene un valor $Z_{(K-S)}=0,947$, el cual tiene como valor $p = 0.000 > 0.05$; así mismo, en los pacientes de Ginecología Oncológica tiene un valor $Z_{(K-S)}=1,193$ el cual tiene como valor $p = 0.00 > 0.05$; esto significa que los datos de las variables responden a un tratamiento paramétrico; por tanto, al ser los datos de característica paramétrica, se pueden aplicar en la prueba de contraste de hipótesis: la prueba estadística de correlación de rho Pearson, pero como en este tipo de investigación no tiene esta característica, simplemente queda indicado.

VARIABLES; DIAGRAMA DE VARIABLES

Variable	Dimensión	Indicador	Categoría	Escala de Medición
variables intervinientes				
Datos generales	Información demográfica	Edad		Razón
		Sexo	Masculino	Nominal
			Femenino	
		Procedencia	Lima	Nominal
Provincia Extranjero				
Antecedentes	Antecedentes patológicos	Tipo	Tipo	Nominal
Signos Y Síntomas	Signos y Síntomas	Palidez	Si	Nominal
			No	
		Sangrado	Si	Nominal
			No	
		Equimosis	Si	Nominal
			No	
		Petequias	Si	Nominal
			No	
Medicamentos	Medicamentos ingeridos	Aspirina(AAS)	Si	Nominal
			No	
		Aines	Si	Nominal
			No	
		Antitusígenos	Si	Nominal
			No	
		Antibióticos	Si	Nominal
			No	
Variable del estudio				
Efectividad y Seguridad	Agregometría	Basal	Normal	Nominal
			Patológico	
		ADP	Presente	Nominal
			Ausente	
		Colágeno	Presente	Nominal
			Ausente	
	Ácido Araquidónico	Presente	Nominal	
		Ausente		
Sangría de Ivy	Tiempo	minutos	Razón	
Efectos colaterales	Condición	Si	Nominal	
		No		

Definición operacional de variables

a) Criterios de inclusión

Criterios de admisión

Conjunto de variables seleccionadas para describir una determinada situación de base.

b) Criterios de exclusión

Condiciones cuya presencia determina que los sujetos sean excluidos del estudio.

c) Eficacia

Es la capacidad de un medicamento y/o especialidad medicinal para corregir una alteración fisiopatológica o disminuir/eliminar una determinada signo/sintomatología. La eficacia surge de los resultados del estudio clínico controlado.

d) Efectividad

Es la capacidad de un medicamento y/o especialidad medicinal para evitar y/o retardar la evolución o complicaciones de una enfermedad o estado patológico, así como mejorar la supervivencia y calidad de vida. Surge de la utilización terapéutica adecuada a través del tiempo.

e) Seguridad

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes. A escala mundial, depende de la existencia de sistemas nacionales sólidos que permitan vigilar el desarrollo y la calidad de los medicamentos, informar sobre sus efectos perjudiciales y facilitar información precisa para su uso seguro. En la actualidad son los estudios Post autorización los que analizan y evidencian la seguridad de los medicamentos.

INDICADORES DE LAS VARIABLES

INDICADOR	EDAD
	SEXO
	PROCEDENCIA
	PALIDEZ
	SANGRADO
	EQUIMOSIS
	PETEQUIAS
	ASPIRINA
	AINES
	ANTITUSIGENOS
	ATIBIOTICOS
	ADP
	COLAGENO
	ACIDO ARAQUILONICO
TIEMPO	

JUSTIFICACIÓN

Enfermedad Trombo embolica – problema de Salud Pública en países Desarrollados y Subdesarrollados

¿Cuál es la solución a esta situación?

Se pueden hacer muchas cosas, entre ellas:

1. Promover el planeamiento y utilización de guías, protocolos a nivel de las instituciones, planes regionales y nacionales de salud.
2. Aumentar la detección de pacientes en riesgo de ETV. Las guías de la ACCP recomiendan que cada hospital desarrolle sus estrategias para la valoración del riesgo de la ETEV y la implementación de la prevención apropiada para evitar la formación de trombos.
3. Educar al personal médico y paramédico acerca del riesgo de ETV, del perfil del paciente en riesgo y las medidas preventivas. Parece ser que la principal causa

de incumplimiento de la trombo profilaxis es la falta de conciencia acerca del peligro de la ETV. Al respecto, se han propuesto distintas estrategias de calidad para mejorar la aplicación de la trombo profilaxis como son: la educación a los clínicos mediante sesiones, disseminación de guías, protocolos, documentos impresos, etc. Los sistemas recordatorio y soporte a la prescripción; las auditorias y retroalimentación; la educación a los pacientes; cambios organizativos e incentivos económicos son algunos ejemplos. La trombo profilaxis mejoró significativamente después de la aplicación de programas de educación, como sesiones informativas y documentos impresos (43% antes del programa y 58% después). Finalmente, la incorporación simultanea de múltiples estrategias (programas educativos, herramientas de soporte a la prescripción, recordatorios y alertas, auditorias y retroalimentación) parece ser más efectivo en la mejora de la trombo profilaxis que la aplicación de estrategias de forma aislada. Por lo antes mencionado el problema de la trombosis en los pacientes con factores de riesgos asociados a la enfermedad cardiovascular es muy frecuente en los adultos mayores. El **trombo profilaxis** es el pilar fundamental en el tratamiento con los pacientes con riesgo de trombosis.

IMPORTANCIA

El presente estudio permitirá ampliar la cobertura antitrombotica disminuyendo el riesgo y aumentando la seguridad terapéutica con un producto Peruano de **origen natural y orgánico** ,estableciendo mayor seguridad y eficacia en los tratamientos a los pacientes, teniendo en cuenta que el modelo del Ácido A cetil Salicílico(**AAS**) en la terapéutica que aún tiene vigencia por los costos, desde el punto de vista aparente como medicamento no tomando en cuenta la resistencia durante el

tratamiento que se reporta en un 30 - 40 % (cambria Kiel Gandhi JA., & 2002) , así mismo los efectos colaterales como , hemorragia digestivas (aun a dosis muy pequeñas 75 mg) no ejerciendo su efecto antiagregante en los pacientes, incrementando el riesgo y disminuyendo la seguridad en ancianos y siendo mayor en mujeres post-menopáusicas en comparación al nuevo fármaco en su efectividad clínica y costo presentado en este estudio.

DELIMITACION DE LA INVESTIGACIÓN

a. Delimitación Espacial

Esta investigación comprende a los pacientes que accedieron según los criterios de inclusión y exclusión a la evaluación de antiagregación plaquetaria en los servicios de cardiovascular y medicina la Red Asistencial Almenara – EsSalud.

b. Delimitación Temporal

Esta investigación comprende el periodo de seguimiento a los pacientes en tratamiento con el **CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 MG COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO: NUEVO AGENTE EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIO Y CEREBROVASCULARES** en el periodo noviembre 2009 a noviembre 2014.

c. Delimitación Social

Como parte de la investigación se ha establecido relaciones que en los pacientes las terapias consideradas eficaces no lo son, debido a que no son seguidas con pruebas funcionales que descarten resistencia a los antiagregante plaquetarios usados .Siendo el seguimiento netamente

clínico en donde el especialista y poco o nada se hace para poder darles un tratamiento con eficacia y seguridad en otras palabras con efectividad clínica.

d. Delimitación Conceptual

Los principales conceptos que son desarrollados están dados por las variables que se utiliza en el trabajo de investigación.

LIMITACIONES

1. **De costo**

La limitación que encontramos en el desarrollo de este proyecto es el factor económico, lo cual también se manifiesta en la ejecución de nuestro trabajo de investigación; pero gracias al esfuerzo y perseverancia como investigadores se logra superar este inconveniente.

2. **Bibliográficas**

Muchas fuentes de primer orden no se encuentran a nuestro alcance, pero si se dispone de material bibliográfico suficiente sobre la materia.

3. **De tiempo**

Debido a nuestra labor educativa, asistencial y familiar nos limita en algo el tiempo a dedicar el tiempo suficiente al presente trabajo de investigación.

CAPITULO II
MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La trombosis, ya sea arterial o venosa. Pero, además son fuente importante de morbilidad en las personas que las padecen y sobreviven. En la (tabla 1), se ilustra la magnitud del problema al comparar la incidencia de una enfermedad tan común como el cáncer, con la trombosis.

TABLA 1.

ENFERMEDAD	TOTAL DE CASOS POR AÑO
Trombosis venosa profunda	398.000
Embolismo pulmonar	347.000
Embolismo pulmonar fatal	235.000
Infarto de miocardio	1.500.000
Infarto de miocardio fatal	750.000
Trombosis cerebrovascular	1.500.000
Trombosis cerebrovascular fatal	990.000
Total trombosis USA	3.742.000
Total de muertes por trombosis	1.990.000
Total cáncer USA	1.350.150
Total de muertes por cáncer	554.740

Los estados de hipercoagulabilidad o trombofilias son condiciones clínicas poco conocidas que afectan una serie de pacientes con una tendencia anormal a

presentar eventos trombóticos. Las causas de trombosis involucran un gran espectro de enfermedades que, a la vez, juegan un papel como factores de riesgo para presentar trombosis en los pacientes que las padecen, es más, un solo paciente puede presentar más de uno de estos desórdenes, como se ilustra en la siguiente tabla (**véase tabla 2**).

TABLA 2.

TROMBO ARTERIAL	TROMBO VENOSO	PROTEÍNAS
Ateroesclerosis	Cirugía	Síndrome antifosfolípido
Tabaquismo	Trauma	Mutación factor V
Hipertensión arterial	Cáncer	Deficiencia antitrombina III
Diabetes mellitus	Inmovilidad	Deficiencia proteína C
Hipercolesterolemia	Sepsis	Deficiencia proteína S
Historia familiar	Falla cardiaca	Homocisteinemia
Falla cardiaca izquierda	Síndrome nefrótico	Disfibrinogenemia
Anticonceptivos orales	Obesidad	Defectos factor XII
Estrógenos	Síndrome postflebítico	Defecto t-PA
Policitemia	Estrógenos	Defecto plasminógeno
Hiperviscosidad	Anticonceptivos orales	Etc...
Leucoestasis	Venas varicosas	

Para fines prácticos los estados de hipercoagulabilidad se han dividido en:

Primarios: Existen anomalías genéticas evidentes en las pruebas de laboratorio que predisponen a trombosis. **Secundarios:** anomalías adquiridas

asociadas a enfermedades Sistémicas subyacentes. Alrededor del 80 % de las trombosis pueden, hoy en día, ser asociadas a una causa precisa, además, encontrar la causa de la trombosis es importante, porque de ello depende la terapia antitrombótica **Silvina LICCIARDI (2002). Clopidogrel en el Tratamiento de Trastornos Trombóticos Universidad de Buenos Aires** El clopidogrel es un nuevo antiagregante plaquetario utilizado en la prevención de complicaciones trombóticas y en la reducción de eventos isquémicos Este fármaco actúa inhibiendo selectivamente la unión de adenosina di fosfato (ADP) a sus receptores plaquetarios y la subsiguiente activación del complejo glicoproteico (Gp.) IIb/IIIa, produciéndose así la inhibición de la agregación plaquetaria. El clopidogrel también es capaz de inhibir la agregación plaquetaria producida por otros antagonistas. Estudios comparativos con drogas de igual actividad farmacológica demostraron que el clopidogrel tiene una eficacia similar a la ticlopidina y es más eficaz que la aspirina. Asimismo, el clopidogrel es la droga con mejor tolerabilidad y menor incidencia de efectos adversos y por lo tanto puede ser utilizada como una alternativa con muy buen perfil de seguridad.

Francisco Pérez-Gómez .2005. Eficacia de la terapia combinada de antiagregante plaquetario y anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular

El presente estudio fue diseñado con el objeto de evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación empleando dosis terapéuticas de anticoagulante con respecto a la terapia con un anticoagulante o un antiplaquetario solo en pacientes con fibrilación atrial no valvular y con estenosis mitral. Se llevó a cabo un estudio randomizado y multicéntrico, el cual incluyó a 1 209 pacientes con fibrilación atrial crónica o paroxística documentada, de moderado y alto riesgo. Fueron

considerados de alto riesgo aquellos pacientes no valvulares con embolismo previo y quienes tenían estenosis mitral independientemente de su antecedente de embolismo. Los participantes de riesgo moderado (con factores de riesgo o > de 60 años) recibieron, en forma randomizada, un inhibidor de la ciclooxygenasa (se utilizó una droga estructuralmente relacionada con el ácido acetilsalicílico), acenocumarol, o la combinación de ambos. Los pacientes de riesgo elevado recibieron anticoagulante o la terapia combinada. El seguimiento se realizó durante 2.76 años. Los resultados mostraron que fue menos frecuente la aparición de un evento en los pacientes que recibían terapia combinada con respecto a los que recibían sólo anticoagulante, tanto en el grupo de riesgo intermedio como en el de riesgo elevado. La incidencia de aparición de un evento conjuntamente con una hemorragia severa fue menor en el grupo de pacientes tratados con terapia combinada de riesgo intermedio. Tanto los pacientes con fibrilación atrial no valvular como aquellos con estenosis mitral presentaron tasas de eventos embólicos similares durante la terapia anticoagulante. Los autores concluyen que el tratamiento de pacientes con fibrilación atrial mediante antiagregantes **plaquetarios** y anticoagulantes de intensidad moderada disminuye la incidencia de eventos vasculares con respecto a la terapia anticoagulante sola. Esto parece ser aplicable tanto para los pacientes de riesgo intermedio como para los de riesgo elevado, y ocurre sin ver aumentada la incidencia de sangrado. **Vivian Molina, Lourdes Arruzazabala, Daisy Carbajal y Rosa Más.2004. Farmacología de los agentes antiagregantes plaquetarios** El objetivo del presente trabajo fue presentar y discutir los aspectos más relevantes de la farmacología de los fármacos antiplaquetarios utilizados en el tratamiento y(o) prevención de las enfermedades aterotrombóticas y brindar además, elementos de su eficacia, seguridad y

tolerabilidad. Para ello, se realizó una reseña de los diferentes fármacos antiagregantes plaquetarios, los que fueron clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción. Además, se precisó su lugar en la terapia, a partir del análisis de su eficacia y seguridad, y se hizo énfasis en los efectos adversos asociados con su uso. Se analizó la utilidad de los fármacos antiplaquetarios más eficaces a través de un análisis de los riesgos y beneficios de su uso. Se incluyeron productos de origen natural con acción antiagregante tales como el policosanol (medicamento reductor del colesterol obtenido de la cera de la caña de azúcar) y D-003 (nueva sustancia en desarrollo obtenida de la misma fuente que ha mostrado efectos hipocolesterolemizantes en animales de experimentación, voluntarios sanos y en pacientes con hipercolesterolemia tipo II). Ambos productos presentan efectos hipolipemiantes y antiplaquetarios concomitantes, lo que contribuye a ejercer una acción anti aterosclerótica más integral, a lo cual, se une su excelente seguridad y tolerabilidad probadas en la clínica, así como la ausencia de efectos adversos descritos para la mayoría de las drogas antiplaquetarias.

Jorge Hernán Izquierdo Loaiza .2007. Clopidogrel y duración óptima de su uso en pacientes con enfermedad coronaria. El Clopidogrel es un antiagregante plaquetario del grupo de las tienopiridinas que ha sido utilizado en diferentes estudios, demostrando eficacia y seguridad en la disminución de eventos cardiovasculares mayores y de morbi/mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

BASES TEÓRICAS

Epidemiología trombosis

Concepto de Epidemiología: "Estudio de la distribución y determinantes de las enfermedades y/o problemas de salud en una población específica, y la aplicación de este estudio al control de los problemas de salud.

En la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión (C.I.E.-10), las enfermedades cardiovasculares se encuentran especificadas y codificadas en el capítulo IX como enfermedades del sistema circulatorio (100-199). Comprenden las siguientes afecciones o grupos de enfermedades con sus códigos correspondientes:

La ETE tiene una incidencia de 1 caso/1.000 h. y año. Esta incidencia aumenta al 1 % en ancianos.

Manifestaciones clínicas

TROMBOSIS VENOSA Y ARTERIAL. La trombosis, o formación de un coágulo que obstruye el flujo sanguíneo, puede producir isquemia o infarto de órganos. Puede localizarse en la circulación venosa o arterial.

La formación de trombos es consecuencia de una lesión vascular, la activación del proceso de coagulación y disturbios de la corriente sanguínea. La Trombosis arterial produce trombos ricos en plaquetas (placas ateroscleróticas). La Trombosis venosa se produce por el éxtasis sanguíneo y la consecuente activación de la coagulación. Los trombos son ricos en fibrina y hematíes.

► **EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO** tiene dos formas clínicas: La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, consideradas manifestaciones de la misma enfermedad.

► **LA TROMBOSIS ARTERIAL** tiene sus más importantes manifestaciones a nivel del sistema cardiovascular (síndromes isquémicos coronarios) y neurovascular (accidentes cerebrovasculares isquémicos).

Patogenia:

Triada de Virchow: Enlentecimiento Circulatorio, Lesión Endotelial, Hipercoagulabilidad, Enlentecimiento circulatorio, especialmente en venas por IC derecha o en aurícula izquierda en estenosis mitral, trombo rojo. Trombos en cámaras amplias (venosa, corazón, aneurisma). Trombos rojos en estenosis mitral; la aurícula izquierda por la dilatación enlentece la circulación por lo que hay volumen retenido que no pasa al ventrículo.

Territorios de alto flujo arterial o se desprenden o erosionan.

Lesión endotelial, en arterias con placas ateromatosas, válvulas cardíacas en endocarditis. El trombo se forma por depósito sucesivo de plaquetas (tromboplastina y fibrina), trombo blanco. Daño Endotelial: Se expone la tromboplastina tisular (inicio), trombo blanco (sin glóbulos rojos).

Hipercoagulabilidad. Insuficiencia cardíaca congestiva: Falla el ventrículo derecho, estasis venosa hacia retrógrado, común en extremidades inferiores (hipercoagulabilidad). Trombos que se desarrollan en extremidades inferiores son poco adherentes se desprenden con facilidad. Como no hay daño endotelial, trombos poco adherentes.

Evolución de un Trombo: Organización -> Retunelización. Presencia de brotes endoteliales, invaden fenómeno trombótico. Se crean espacios vasculares (revascularización). Calcificación (distrófica): Precipitación de sales de calcio. Flebolitos: trombos venosos antiguos que han calcificado. Fragmentación: Retracción del trombo por coagulación de proteínas, cambia de sólido a gel,

disminuye su volumen y luego se fragmenta. Algunos fragmentos pueden migrar (embolia). Migración (embolia), Crecimiento por oclusión: Detiene la circulación por la oclusión y se agrega mayor entretimiento. Retrógradamente la columna de sangre sigue. Generalmente en trombosis venosa. , Complicaciones: obstrucción, embolia e infección del trombo.

El Proceso Antiagregante Plaquetario Mecanismos: Cuando ocurre una lesión vascular como el despulimiento de un endotelio, la ulceración de una placa, o el trauma producido por una angioplastia con balón o con stent, las plaquetas rápidamente se adhieren unas a otras y a las superficies anormales expuestas, formando una delgada capa protectora de esa superficie: esta fase se llama adhesión. En pocos segundos, esas plaquetas manifiestan un cambio morfológico inducido por sustancias biomoduladoras y bioamplificadoras como colágeno, adenosina-5-difosfato (ADP), trombina, fibronectina, laminina, factor de von Willebrand y trombospondina que reaccionan con las proteínas de superficie de las plaquetas con mayor o menor intensidad: esta fase se llama activación. Las plaquetas cambian de forma para aumentar la superficie y eficiencia del contacto y, al mismo tiempo, desde el interior se movilizan unas estructuras en forma de gránulos (alfa y gama) que están cargados de ADP, tromboxano A₂, norepinefrina, B-tromboglobulina, factor de von Willebrand, fibrinógeno, factor plaquetario 4 y serotonina, que serán liberadas en el sitio del trauma, favoreciendo más la activación plaquetaria y otras actividades de la coagulación.

La activación plaquetaria puede ser estimulada por múltiples rutas bioquímicas y mecánicas. Todos estos mediadores actúan sobre receptores específicos como el Alfa₂₁, el Beta el P₂ y₁ (específico para el ADP) y otros. No obstante, muchas de esas rutas convergen en sitios específicos de la membrana plaquetaria como la

glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) que tiene diferentes afinidades por los estimulantes específicos, pero que interactúa en la práctica con todos ellos. Cada plaqueta tiene entre 50.000 y 80.000 receptores de este tipo, los cuales una vez activada la célula aumentan su afinidad por el fibrinógeno, donde pueden ligar aproximadamente 40.000 moléculas por célula, lo cual sucede de manera independiente del estímulo inicial. Esta fase se llama agregación inicialmente para otras indicaciones y que han sobrevivido como antiagregantes por haber demostrado utilidad clínica, y por una serie de fármacos nuevos que se han concebido haciendo uso de los modernos conocimientos sobre el mecanismo de la agregación plaquetaria. Muchos de los mecanismos de acción de la clasificación siguiente se han descubierto con posterioridad al uso terapéutico. **Actúan sobre los mediadores de la activación plaquetaria.**

- *Inhiben la producción de tromboxanos:* Ácido acetilsalicílico, triflusal
- *Bloquean la acción de ADP:* Dipyridamol, clopidogrel, ticlopidina.
- Bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa:
- *Anticuerpos monoclonales:* Abciximab.
- *Péptidos sintéticos:* Eptifibatida..
- *Estructuras no peptídicas:* Tirofibán.
- Análogos de inhibidores naturales de la agregación: Epoprostenol (prostaciclina), iloprost.

Los antiagregantes se usan como preventivos de la formación de trombos en tres situaciones: Riesgo de episodios obstructivos coronarios y cerebrales.

Cirugía vascular y diálisis, Prevención de trombosis venosas profundas.

- **Inhibidores irreversibles de la ciclooxigenasa.**

Ácido acetilsalicílico (ASA)

En 1897 fue sintetizado en forma artificial por el químico Félix Hoffmann y el farmacólogo Arthur Eichengrün de la compañía farmacéutica Bayer en Alemania.

En 1899 patentó su marca más conocida, **aspirina®**, recordando el nombre de la planta medicinal en la cual se descubrió el principio activo (*spiraea ulmaria*) y el sufijo “ina” comúnmente asociado a los medicamentos. Al comienzo se utilizó por sus propiedades analgésicas y antipiréticas.

Mecanismo de acción como antiplaquetario

El ASA disminuye la producción de tromboxano A2 por su capacidad de inhibir en forma irreversible la actividad de la ciclooxigenasa (COX), bloqueando las sintetasas de prostaglandina H 1 y 2. El efecto se traduce en disminución de la agregación plaquetaria en respuesta a todos los estímulos trombos génicos. Con dosis tan bajas como 30 mg/día se puede suprimir por completo la producción de tromboxano A2, función que no se puede recuperar ya que las plaquetas no tienen capacidad de sintetizar nuevas proteínas por carecer de núcleo. El efecto dura más de una semana, pues el recambio plaquetario se toma entre 8 y 10 días y solo las nuevas plaquetas circulantes pueden tener actividad de COX.

El efecto farmacológico no se limita a las plaquetas, y en el endotelio vascular disminuye la producción de prostaciclina. Esta inhibe la agregación plaquetaria e induce a la vasodilatación, lo cual teóricamente contrarresta su efecto sobre las plaquetas. No obstante, este efecto sobre la función endotelial es menos intenso y es reversible en pocas horas. Cuando se utiliza el medicamento a dosis bajas (50 mg a 75 mg), el metabolismo hepático de primer paso hace que el nivel circulante sea tan bajo que no induzca inhibición de la producción de prostaciclina por parte del endotelio. A dosis altas (más de 325 mg/día) la inhibición de COX es tan severa en todas las células susceptibles que se pierden los beneficios clínicos protectores.

El ASA se absorbe por vía oral tan rápido como 30 a 40 minutos y se puede encontrar efecto antiplaquetario desde la primera hora. Se han propuesto otros mecanismos no prostaglandínicos como la inhibición de la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K y estimulación de la fibrinólisis endógena, pero parecen dependientes de la dosis y su desempeño en la clínica no está claro.

Efectos secundarios

Sus efectos indeseables son principalmente gastrointestinales, presentándose hasta en un **30% de los casos tratados; estos incluyen irritación gástrica, exacerbación de los síntomas ácido-pépticos en pacientes con gastritis o úlceras.**

Los efectos hemorrágicos incluyen epistaxis, melenas o hematuria y se presentan hasta en el 25% de los pacientes tratados en forma prolongada y a dosis altas (mayores que las utilizadas como antiplaquetario); su incidencia cuando se utiliza con esta indicación es de solo 2,7% de los pacientes con hemorragias gastrointestinales y solo 1,1% requieren hospitalización. La incidencia de hemorragia intracraneana es de solo 0,5%. El uso actual con dosis más bajas (165 mg/día) reduce de manera notable su incidencia conservando su efecto profiláctico, ya que se ha visto que aumentar la dosis no confiere protección adicional. Menos comunes son las erupciones cutáneas, y en extremo raras las alteraciones de las funciones hepática y renal. Interacciones con otros medicamentos.

La más importante es la intensificación de la acción de los anticoagulantes (warfarina y heparina) con el consiguiente riesgo de hemorragia. Puede potenciar también el efecto de los antiinflamatorios no esteroides, de las sulfonilureas, los

barbitúricos y el ácido valproico, las sulfas y la digoxina. En cambio puede disminuir el efecto de algunos antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), de los uricosúricos y los diuréticos (tiazidas).

Resistencia

En algunos pacientes no se puede conseguir el efecto antiplaquetario del ASA, ni conseguir el efecto sobre el tiempo de sangría, al parecer por ser resistentes a su acción sobre la producción del tromboxano A₂. En esos pacientes es frecuente encontrar niveles muy elevados en la orina del 11-desoxitromboxano B₂, lo cual se correlaciona con el alto riesgo de muerte de origen cardiovascular. Se presenta aproximadamente en el 5% de los pacientes que la reciben, el diagnóstico es fundamental en lo presuntivo y se confirma con la demostración del metabolito del tromboxano en orina.

Indicaciones como antiplaquetario. Angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, angioplastia trasluminal percutánea con y sin stent, prevención primaria y secundaria del IAM, angina estable crónica, isquemia cerebral transitoria y enfermedad cerebrovascular. **Contraindicaciones.** La más importante es la hipersensibilidad conocida a la sustancia, ya que puede desencadenar reacciones alérgicas muy severas, incluyendo el choque anafiláctico. Las más frecuentes son el antecedente de diátesis hemorrágica, de enfermedad ácido péptica activa (úlceras gástrica sangrante o úlcera duodenal) y el embarazo. En pacientes con falla cardíaca descompensada puede llegar a empeorar los síntomas y en pacientes con hipertensión arterial severa no controlada existe mayor riesgo de sangrado intracraneano. **Evidencia para su uso como antiplaquetario**

Utilizado dentro del rango terapéutico antiagregante de 75 a 165 mg/ día (aunque muchos esquemas han utilizado hasta 325 mg/día), ha demostrado efectos extraordinarios en angina estable crónica (AEC), AI, prevención primaria y secundaria del infarto del miocardio (IM), IAM, ATP con y sin stent, revascularización coronaria quirúrgica, isquemia cerebral transitoria (ICT) y ECV. Pacientes (22.071 médicos de sexo masculino) con AEC que recibieron 325 mg interdiarios por un período de cinco años disminuyeron la incidencia de un primer IM en un 87%. Un estudio de la Administración de Veteranos de Estados Unidos, en pacientes con angina inestable tratados con 325 mg/día por tres meses, demostró una disminución de la muerte y el IM no fatal del 43% a los tres meses (comparado con placebo) y el beneficio se mantuvo durante un año a pesar de haber suspendido la terapia. El estudio RISC (*The Research Group on Instability: n Coronary Artery Disease in Southeast Sweden*), en pacientes con AI que recibieron 75 mg/día por tres meses, demostró una reducción del IM no fatal y la muerte del 56% aspirina tan pronto como sea posible después de su aparición y continuarse en forma indefinida (clase I, nivel de evidencia A)".

IM, aun en presencia de múltiples factores de riesgo, pero siempre que la dosis no excediera de 325 mg/día.

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Por su diseño es No Experimental, Prospectivo, de Cohorte, Post Autorización. Es no experimental porque no permite la manipulación deliberada de variables y en los que sólo se observan los fenómenos en su ambiente natural para luego analizarlos y es prospectivo porque partiremos de las causas para probar el efecto de los medicamentos.

TIPO DE INVESTIGACION

Tipo de investigación.

El presente estudio es de tipo, descriptivo, observacional, prospectivo de Cohorte, Post Autorización.

Al esquematizar este tipo de investigación, obtenemos el siguiente diagrama:

$$M \Rightarrow OX$$

Dónde:

M.: Muestra de pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con tratados **Concentrado Liofilizado de ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG/día**

Ox: Efectividad y Seguridad

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

EL presente estudio es de tipo descriptivo – correlacional. Según Hernández, Fernández y Baptista (2008), los estudios del tipo descriptivo buscan especificar propiedades, características y riesgos importantes de cualquier fenómeno que se analice, y los estudios correlacionales tienen como propósito conocer la relación que existe entre dos o más conceptos, categorías o variables en un contexto particular.

El diseño es no-experimental, ya que se observará situaciones ya existentes, no provocadas en la investigación; de naturaleza transversal ya que se recopilaban datos en un momento único (Hernández, Fernández y Baptista, 2008).

POBLACION Y MUESTRA

La población estará constituida por 248 de pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que están recibiendo **Concentrado Liofilizado ZEA MAYS MORADO Vidafenol® x 200 mg/día.**, provenientes de los servicios de cardiovascular, medicina y pacientes tributarios con criterios de inclusión (Testigos de Jehová) del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen Nov. 2009 – Nov. 20014.

Muestra

Se consideró un nivel de confianza del 95%, un error estándar o precisión del 0.05 y una proporción de pacientes (p=0.5)

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n =Tamaño muestral.

N = 248 pacientes.

Z α = valor de z=1.96, para el intervalo de confianza 95%.

p = (0,50) Proporción de pacientes que presentan situación de antiagregación plaquetaria.

q = 1-0,5 = 0,5; Proporción de pacientes que presentan situación de antiagregación plaquetaria no complicada.

e = Error estándar; 5% de precisión

Muestra

$$n = \frac{248 * 0,5 * 0,05 * 1,95 * 1,96}{247 * 0,05 * 0,05 + 0,5 * 0,5 * 1,96 * 1,96} = 150$$

Se selecciona **150** pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis, que han sido tratados con **Concentrado Liofilizado ZEA MAYS MORADO Vidafenol® x 200 tabletas /día**, provenientes de los servicios de cardiovascular, medicina y pacientes tributarios con criterios de inclusión (Testigos de Jehová) del - Hospital Guillermo Almenara Irigoyen . Nov. 2009 – Nov. 2014.

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados con riesgo de trombosis
2. Pacientes que han recibido **Concentrado Liofilizado ZEA MAYS MORADO Vidafenol® x 200 mg ,tabletas /día** , que aceptaron el consentimiento informado
3. Pacientes de ambos sexos adultos mayores

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no aceptaron el consentimiento informado
2. Menores de edad

3. Pacientes que no fueron diagnosticados a presentar riesgo de trombosis.
4. Pacientes que están tomando antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, antineoplásicos, antitusígenos, Warfarina etc.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Este es un estudio de cohorte prospectivo realizado entre noviembre del 2009 a noviembre del 2014, Se procedió a seleccionar 150 pacientes mayores de 18 años ,provenientes de los servicios de cardiovascular, medicina ,neurología y endocrinología en condición de salud estable y pacientes tributarios con criterios de inclusión (Testigos de Jehová) a quienes se les dio el tratamiento con **Concentrado Liofilizado ZEA MAYS MORADO Vidafenol® x 200 mg - tabletas** una tableta de 200mg/día, vía oral , por un periodo de 5 años, se realizó evaluaciones de la función plaquetaria y seguimiento a eventos adversos relacionados al consumo. Para la eficacia se midió con una prueba de función plaquetaria, basal, pos tratamiento a los 10 días, 3 meses, 6 meses y 9 meses fue la última evaluación, la seguridad fue vigilada durante los 5 años del estudio. Se realizaron pruebas de glucemia, creatinina, urea, transaminasas, colesterol y triglicéridos para comprobar el estado de los pacientes. Se excluyeron a todos los pacientes fumadores o que recibían tratamiento reciente (menor a 10 días) con ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, antitusígenos, antibióticos, ingesta de té verde, té negro, vino tinto, cerveza, cocoa, fresa y chocolate. Se realizaron pruebas de hemograma, glicemia, creatinina, urea, transaminasas, colesterol y triglicéridos para comprobar el estado de los pacientes. Se excluyeron a todos los pacientes que recibían tratamiento reciente (menor a 10 días) con ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, antitusígenos, antibióticos, ingesta de té verde, té negro, vino tinto, cerveza, cocoa, fresa y chocolate. Se trabajó de acuerdo con los aspectos éticos de la Declaración de Helsinki, todos los participantes firmaron consentimiento informado y se mantuvo confidencialidad de acuerdo a los protocolos de Buenas Prácticas Clínicas.

Evaluación de la prueba de agregación plaquetaria

Los pacientes acudieron en ayunas (8 horas) para la extracción de una muestra de sangre venosa, utilizándose agujas de 20G en dos tubos (Vacutainer®) de 4.5 mL con citrato de sodio (3.8%). Las muestras de sangre se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 minutos para la extracción de plasma rico en plaquetas, luego de separar el plasma rico en plaquetas, se vuelve a centrifugar la muestra a 3000 RPM durante 10 min obteniéndose plasma pobre en plaquetas. Con éste se realiza la dilución del plasma rico a una concentración de 300×10^3 plaquetas/cc. La prueba de agregación plaquetaria se realizó en un equipo agregómetro Crholog®, usándose como agonistas plaquetarios: Adenosin difostato (ADP) 10uM/ml, Colágeno 2.0 ug/mL y ácido araquidónico (AA) 0.7 mmol/mL, de la marca DiaMed AG ® (Switzerland). Las mediciones de agregación plaquetaria, se realizaron a los 5 minutos después de la adición de los agonistas plaquetarios. Los resultados se expresaron como nivel de respuesta a la agregación plaquetaria en normal, ligera disminución o inhibición total.

FIGURA 1.

Equipo agregómetro de multicanal automatizado (Crono log –Alemania)



Para este estudio se hace utilizando un agregómetro automatizado, utilizando plasma rico en plaquetas del paciente y agregando los agonistas a diferentes concentraciones como: ADP, colágeno, Ac. Araquidónico. . Las pruebas de función

plaquetaria son también de gran utilidad para evaluar el efecto de medicamentos antiagregantes como la aspirina y el clopidogrel.

Prueba empleada (Técnica)

La prueba de **Agregometría Plaquetaria** se realiza en el Servicio de Hematología del Departamento de Patología Clínica. Contando con profesional altamente capacitado y acreditado por el colegio Americano de Patólogos y por la Sociedad de ISTH, con tecnología de punta e infraestructura contando con dos salas acondicionadas de 40 m²; La **Agregometría Plaquetaria** es una técnica automatizada con gran potencial analítico, que reside principalmente en la posibilidad de medir diversos parámetros en decenas de millares de células individuales en pocos segundos. Básicamente la prueba mide propiedades de absorción y dispersión de luz por la célula o partícula subcelular, y fluorescencia emitida por fluorocromos unidos a componentes celulares de interés, inducidas por una iluminación apropiada. Ordenador para adquisición, almacenamiento y análisis de los datos en tiempo real o en modo de matriz de datos.

TECNICAS DE RECOJO, PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE DATOS

1. Procedimientos para recolección de datos

Al inicio del estudio se recogen una serie de datos relacionados con el paciente y con el riesgo a trombosis como, fecha de nacimiento – edad, sexo, si presenta resistencia a tratamiento antitrombotico, factor positivo o negativo, la fecha de inicio de la enfermedad, la fecha de inicio del tratamiento con **CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG**, el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el inicio del

tratamiento con otro antitrombotico. Así mismo se procede a la extracción de sangre para la determinación de las pruebas de agregación plaquetaria.

A partir de la inclusión en el estudio, se procederá a determinar una serie de Parámetros clínicos, así como las reacciones adversas (RAM) observadas posterior a la administración del medicamento según el protocolo previo de administración de **CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® x 200 MG.**

Los primeros datos analíticos obtenidos antes de la primera infusión del medicamento se consideran basales, y posteriormente se repetirán tras cada administración del fármaco. (Ver impreso de recogida de datos).

Las pruebas de agregación plaquetaria, se realizaron en 5 fases durante el primer año y seguimiento clínico se realizó durante los 5 años que duro el estudio.

2. Obtención, transporte y conservación de las muestras biológicas.

La muestra hemática (plasma) se obtiene por ven punción por el profesional del Servicio de Hematología del Departamento de Patología Clínica (cumpliendo con la normas de bioseguridad), se recoge en dos tubos Vacutainer de citrato de sodio al 3.2 % (4ml). Las muestras en tubos rotulados con código identificativo, se registró y se alícuota, para su procesamiento dentro de las 2 horas siguientes de su recepción para realizar las pruebas de agregación plaquetaria:

ABREVIATURAS:	
ADP	Di fosfato de adenosina
A:	Ausente
D:	Disminuida
I:	Incrementada

N:	Normal
NA:	No Aplicable
P:	Prolongada

3. Técnicas de procesamiento de datos

El procesamiento de datos se realizara mediante la utilización de Excel de Microsoft; la presentación de los resultados se realizara mediante el uso de tablas y/o gráficos, para así poder analizar los resultados obtenidos y llevar a cabo la discusión respectiva, para así poder finalmente emitir las conclusiones y recomendaciones del caso. Todos los cálculos estadísticos fueron realizados usando el paquete R Statistic versión 2.13.2, las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios, errores estándar, se aplicó la prueba Q de Cochran para evaluar cambios en los grupos de tratamiento.

4. Aspectos Éticos

Este principio o concepto evidentemente se refiere a la búsqueda del bien o beneficio de la persona, a la protección de sus derechos, a la obligación de socorro y a las decisiones que requieren a veces un análisis de coste-beneficio en la toma de decisiones terapéuticas, etc. Evitando tratamientos y medidas ineficaces o fútiles, etc. Este principio se realizara teniendo en cuenta el de “no dañar”, aplicando los procedimientos técnicos y adecuados para proteger contra el daño físico o algunas consecuencias psicológicas. Formulando preguntas claras sin lastimar por ningún motivo a las personas que forman parte de nuestro estudio para obtención de información real.

a) Principio de respeto a la dignidad humana.

La dignidad humana, entonces, es el reconocimiento de que los seres humanos merecen estima o respeto. Vienen a la mente aquí palabras que incluyen “valor”, “valía”, “importancia” y “significado”. Comprende el derecho a la autodeterminación y al conocimiento irrestricto de la

información. Los posibles participantes tienen derecho a decidir voluntariamente si participan en el estudio, teniendo derecho a dar por terminada su participación en cualquier momento. El investigador tendrá la obligación de respetar y proteger a los participantes contra cualquier coerción.

b) Principio de justicia

El principio de justicia comprende el uso racional de los recursos disponibles que permita el ejercicio pleno derecho a la salud, que apunta no solo a los ciudadanos necesarios con base en la dignidad de la persona, sino a las obligaciones de la macrobioética justa de la responsabilidad frente a la vida y los derechos de futuras generaciones.

Las personas que conforman parte de nuestro estudio tendrán un trato justo y equitativo, teniendo derecho a esperar a que la información obtenida durante el estudio se mantendrá en la más estricta confidencialidad, además de conservar bajo llave los datos de identificación.

CAPITULO IV

RESULTADOS

En este estudio se evaluó la cohorte de 150 pacientes de los cuales las mujeres representaron el 54% y los varones el 46% de la muestra, con edades comprendidas entre 30 a 99 años, con un promedio de 62,1 y desviación estándar de 14,2 años, según grupo etario el 5,3% tuvo edades menores a 40 años, 16% entre 40 a 49 años, 26% entre 50 a 59 años, 25,3% entre 60 a 69 años, 15,3% entre 70 a 79 años y 12% mayores 80 años . (Tabla 1, Figura 1A y 1B)

Respecto a los antecedentes patológicos presentaron hipertensión un 49,7%, diabetes mellitus 17,4%, dislipidemia 12,8%, ACV/TVP 12,8%, obesidad 12,1%, poliposis intestinal 10,1%, migraña 7,4% y no presentaron antecedentes patológicos el 8,7%. (Tabla 3, figura 3).

En relación a reacciones adversas e interacciones medicamentosas, el 96,7% de los pacientes no presentaron, y 3,3 % presentaron labilidad emocional, cansancio, insomnio, etc. (Tabla 4, Figura 4). Al seguimiento de los eventos adversos se encontró que siete pacientes reportaron molestias aunque no se puede precisar si son atribuibles a la ingesta, un paciente presentó a los 3 meses ligera hematuria y por precaución se le bajó la dosis a la mitad y una paciente hematomas leves. (Tabla 4)

Al momento del enrolamiento tres pacientes usaban antibióticos, dos consumían cocoa esporádicamente, un paciente refirió consumo reciente de cerveza, ningún paciente del estudio consumía ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos, chocolate, té o vino tinto. (Tabla 5, Figura 5)

Al inicio del estudio en la evaluación basal, todos los pacientes presentaron una agregometría normal con los agonistas plaquetarios ADP, Colágeno y AA, a los 10 días de iniciado el tratamiento se observa una inhibición total de la agregación plaquetaria con ADP en el 94,6% de los pacientes evaluados, con colágeno 99,3% y con AA el 100% , a los 3 meses se observa una inhibición total de la agregación plaquetaria con ADP en el 87,9% de los pacientes evaluados, con colágeno 96,6% con AA 98%, a los 6 meses se observa una inhibición total de la agregación plaquetaria con ADP en el 98,7% de los pacientes evaluados, con colágeno 100,0% y con AA

100%, a los 9 meses de tratamiento se encontró una inhibición total de la agregación plaquetaria al 100% con los tres agonistas estudiados, todos estos resultados fueron estadísticamente significativos respecto a la medición basal ($p < 0,001$, Q de Cochran) . (Tabla 6, Figura 6a-6c), la respuesta de la agregación se puede apreciar en la (Tabla 7 , gráfica 7.)

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN GRUPO DE EDAD. (N=150)

Grupo de Edad	Varones		Mujeres		Total	
	n	%	N	%	n	%
30 - 39	3	4,3	5	6,2	8	5,3
40 - 49	13	18,8	11	13,6	24	16,0
50 - 59	14	20,3	25	30,9	39	26,0
60 - 69	18	26,1	20	24,7	38	25,3
70 - 79	11	15,9	12	14,8	23	15,3
> 80	10	14,5	8	9,9	18	12,0
Total	69	100,0	81	100,0	150	100,0

FIGURA 1A. DISTRIBUCIÓN SEGÚN GRUPO DE EDAD.

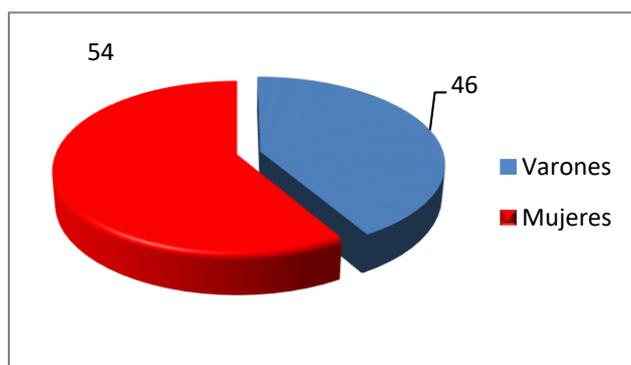


FIGURA 1B. DISTRIBUCIÓN SEGÚN GRUPO DE EDAD.(N=150)

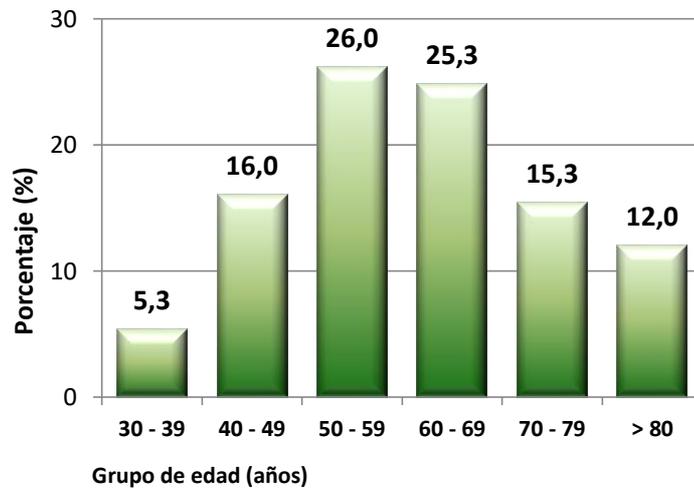


TABLA 2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN PROCEDENCIA. (N=150)

	n	%
Lima	115	79,3
Otros departamentos	24	15,4
EEUU	6	4,0
Canadá	3	2,0
Dinamarca	1	0,7
Cuba	1	0,7
Total	150	100,0

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN PROCEDENCIA. (N=150)

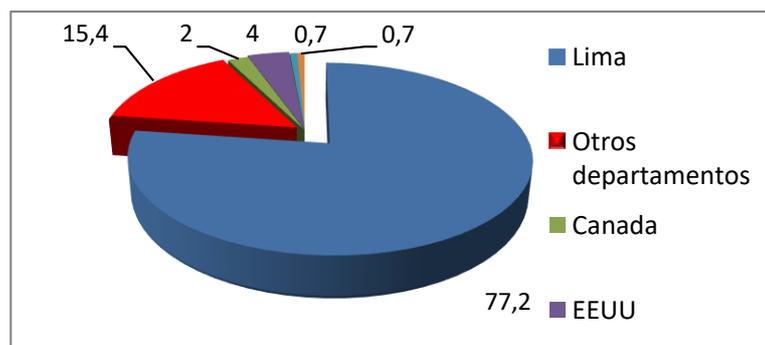
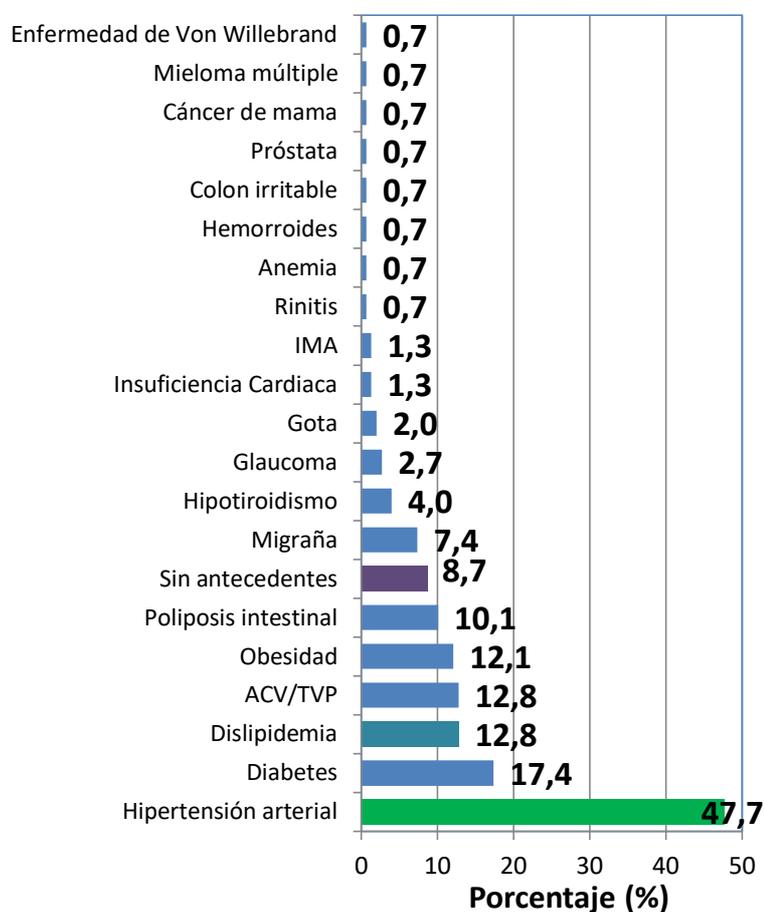
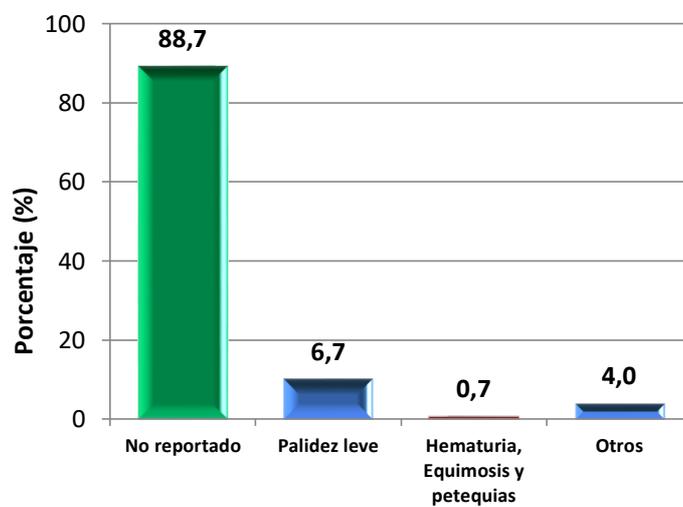


TABLA 3. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ANTECEDENTES PATOLÓGICOS. (N=150)

	n	%
Hipertensión arterial	72	49,7
Diabetes	26	17,4
Dislipidemia	19	12,8
ACV/TVP	19	12,8
Obesidad	18	12,1
Poliposis intestinal	15	10,1
Migraña	11	7,4
Hipotiroidismo	6	4
Glaucoma	4	2,7
Gota	3	2
Insuficiencia Cardíaca	2	1,3
IMA	2	1,3
Rinitis	1	0,7
Anemia	1	0,7
Hemorroides	1	0,7
Colon irritable	1	0,7
Próstata	1	0,7
Cáncer de mama	1	0,7
Mieloma múltiple	1	0,7
Enfermedad de Von Willebrand	1	0,7
Sin antecedentes	13	8,7

FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN SEGÚN DIAGNÓSTICOS. (N=150)**TABLA 4. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SIGNOS Y SÍNTOMAS EVALUADOS. (N=150)**

	n	%
No presentaron	133	88,7
Palidez leve	15	6,7
Hematuria/Equimosis y petequias	1	0,7
Otros	6	4,0

FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SIGNOS EVALUADOS. (N=150)**TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INGERIDOS. (N=150)**

	n	%
Antibióticos	3	2,0
Cocoa	2	1,3
Cerveza	1	0,7
Aspirina, AINES, otros	0	0,0
Chocolate, Té, Vino tinto	0	0,0

FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INGERIDOS. (N=150)

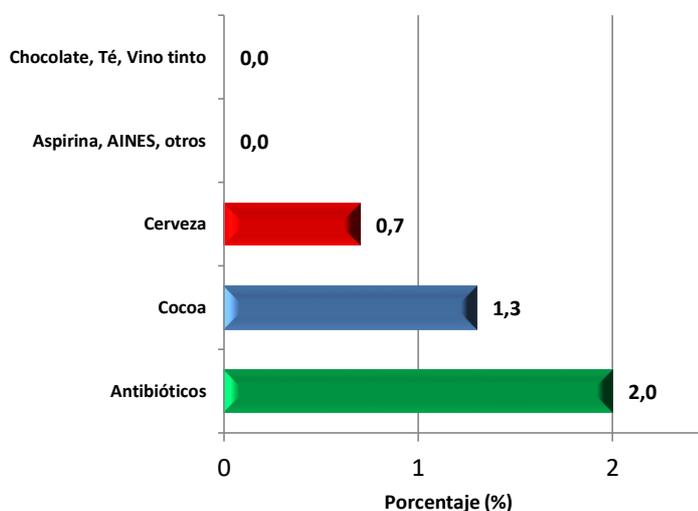
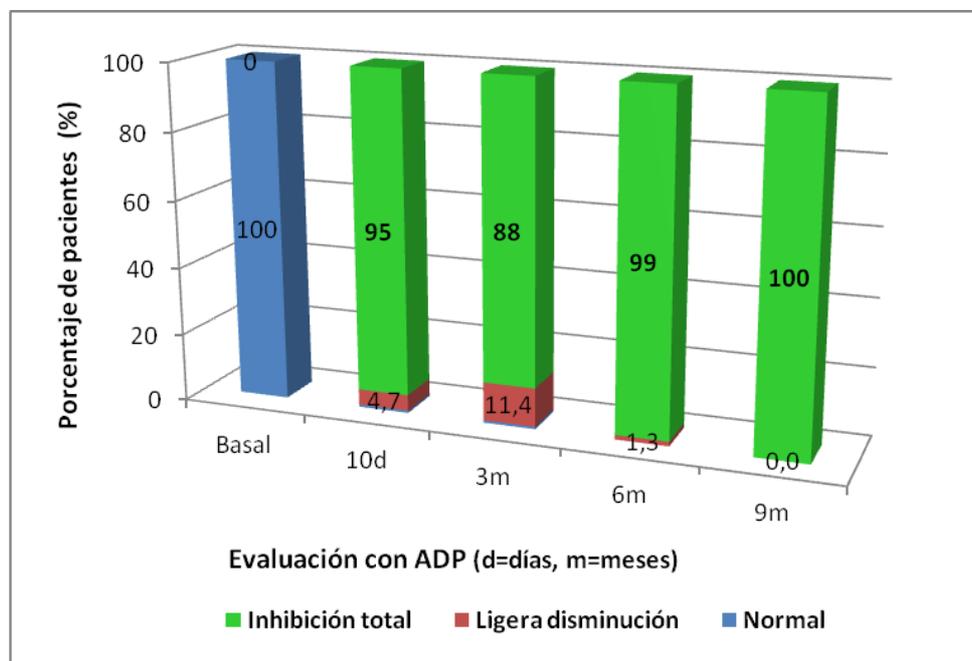


TABLA 6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® EVALUADO CON LA PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA* (N=150)

	ADP (%)			Colágeno (%)			Ácido araquidónico (%)		
	Normal	Inhibición total	Ligera disminución	Normal	Inhibición total	Ligera disminución	Normal	Inhibición total	Ligera disminución
Basal	100	0	0	100	0	0	100	0	0
10 días	0,7	94,6	4,7	0	99,3	0,7	0	100	0
3 meses	0,7	87,9	11,4	0,7	96,6	2,7	0,7	98	1,3
6 meses	0	98,7	1,3	0	100	0	0	100	0
9 meses	0	100	0	0	100	0	0	100	0

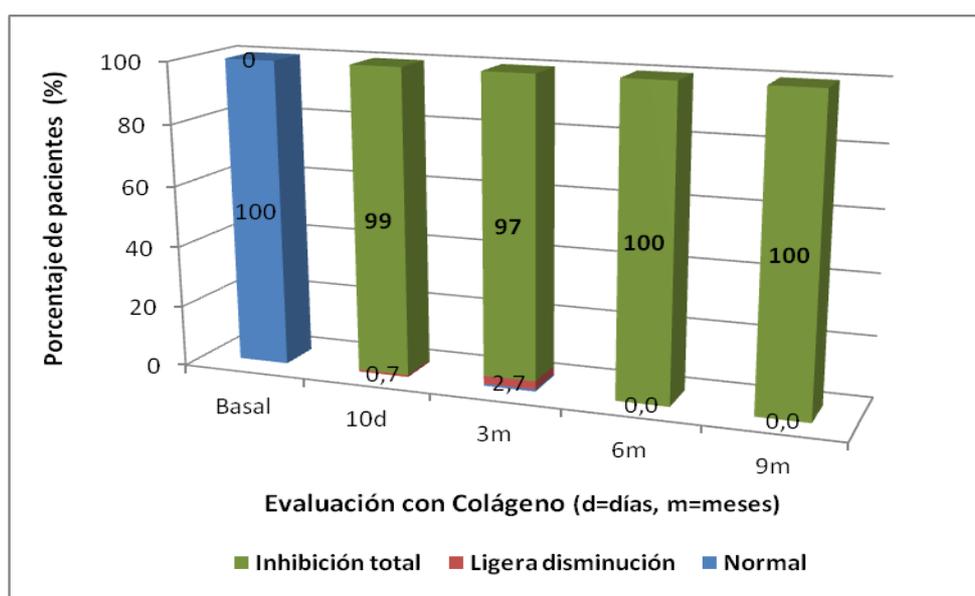
* Agonistas: ADP (10uM/L), Colágeno (2,0 μg/mL) y AA (0,7 mmol/mL). Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos respecto a la medición basal ($p < 0,001$, Q de Cochran).

GRÁFICA 6A. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL EVALUADO CON LA PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON AGONISTA ADP (10UM/L). (N=150) *



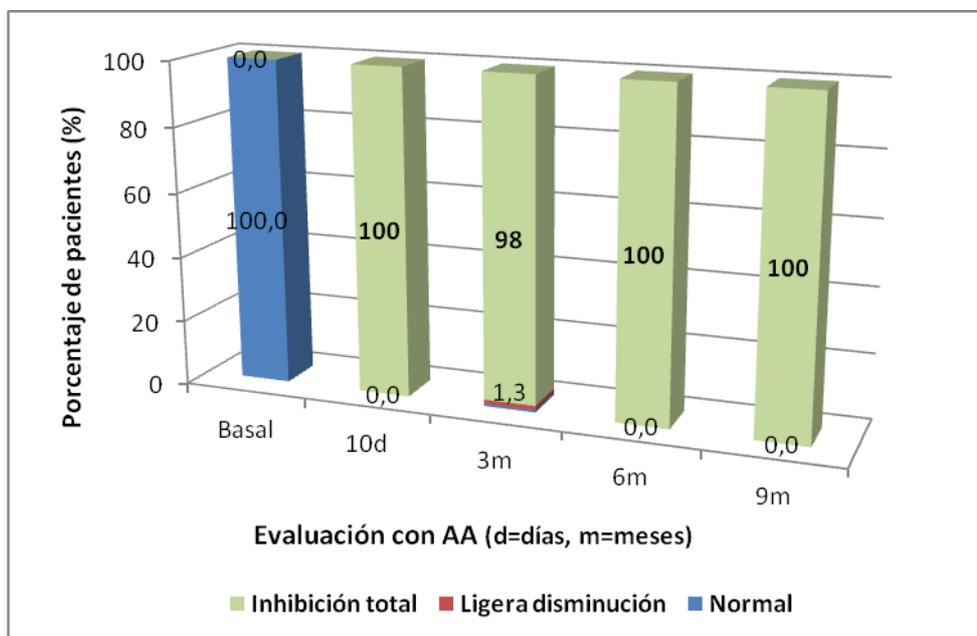
* Valor $p < 0,001$; Q de Cochran.

GRÁFICA 6B. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL EVALUADO CON LA PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON AGONISTA COLÁGENO (2,0UG/ML). (N=150)



* Valor $p < 0,001$; Q de Cochran.

GRÁFICA 6C. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® EVALUADO CON LA PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA CON AGONISTA AA (0,7MMOL/ML).(N=150)



* Valor $p < 0,001$; Q de Cochran.

TABLA 7: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN PRUEBA DE AGREGOMETRÍA BASAL (N=150)

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	100	100
Patológico	0	0

Todos los pacientes tienen prueba de agregometría basal normal

**GRAFICO 7 : DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN PRUEBA
DE AGREGOMETRÍA BASAL (N=150)**

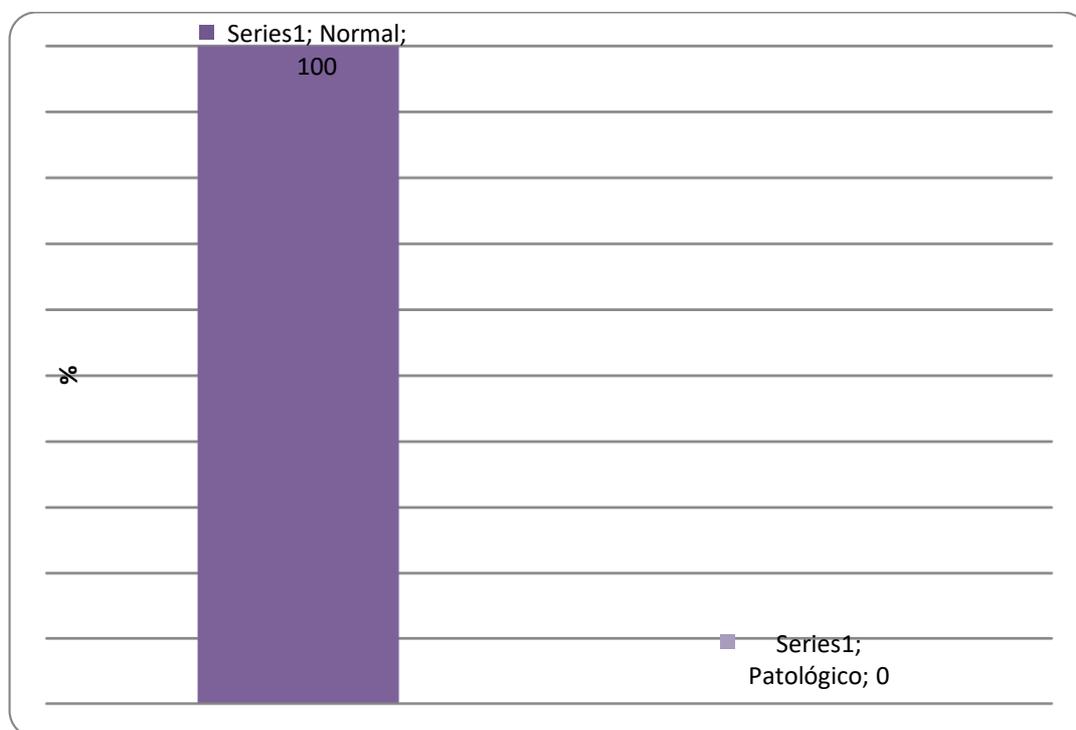
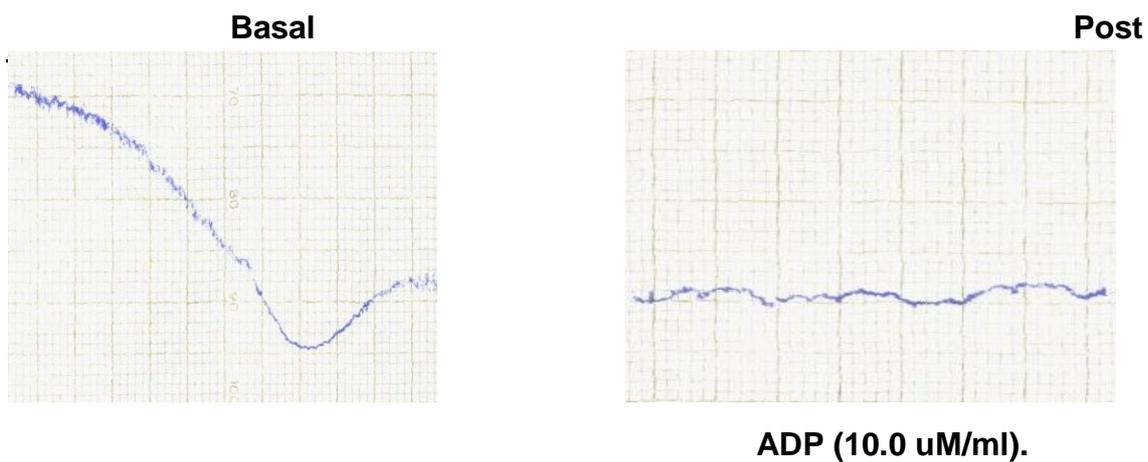


TABLA 8: EFICACIA Y SEGURIDAD COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO DEL CONCENTRADO LIOFILIZADO DE ZEA MAYS MORADO EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES (N=150)

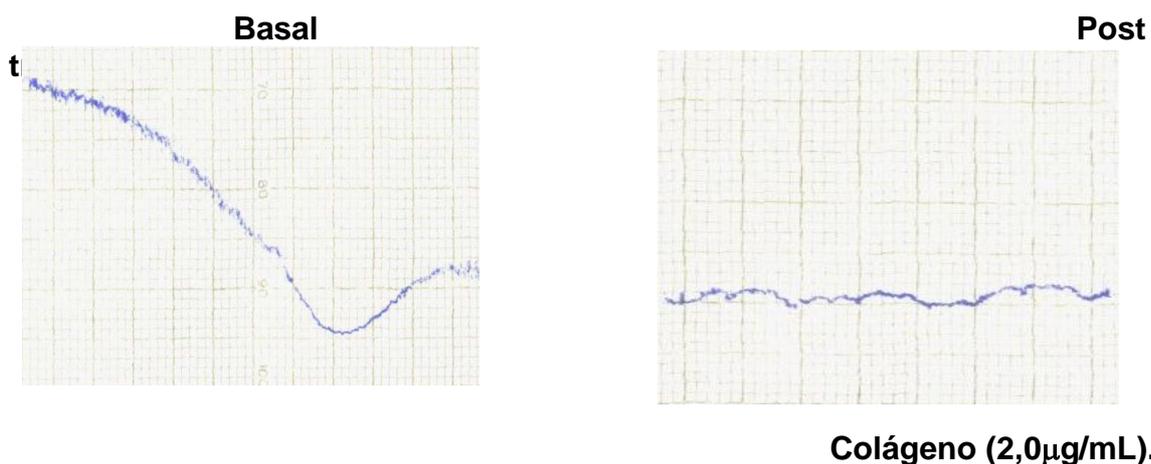
Medición	Basal N=150	10 días después del post ingesta N=150		
	Basal	ADP	Colágeno	Acido Araquidónico
Ausente	100	91,3	97,3	98
lig. Disminuido		8	2,7	2
Normal		0,7	0	0

De la tabla se aprecia que al inicio todos presentaron agregometria normal, 10 días después del post ingesta el 91,3% presentaron ausencia con el agonista ADP, el 97,3% tuvieron ausencia con el agonista colágeno y el 98% tuvieron ausencia con el agonista acido Araquidónico.

**GRAFICA 8A: PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA
CON ADP (10.0 UM/ /ML).**



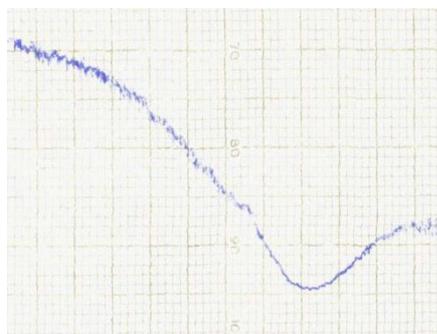
**GRAFICA 8B: PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA
CON COLÁGENO (2.0μG/ML)**



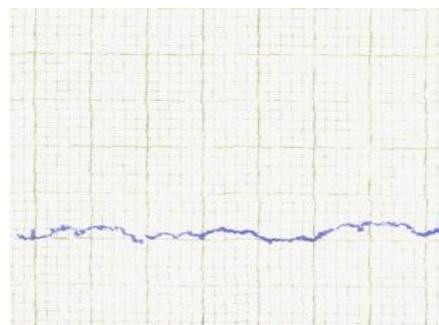
**GRAFICA 8C: PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA
CON AC. ARAQUIDÓNICO (0,7 MMOL/ ML)**

tratamiento

Basal



Post

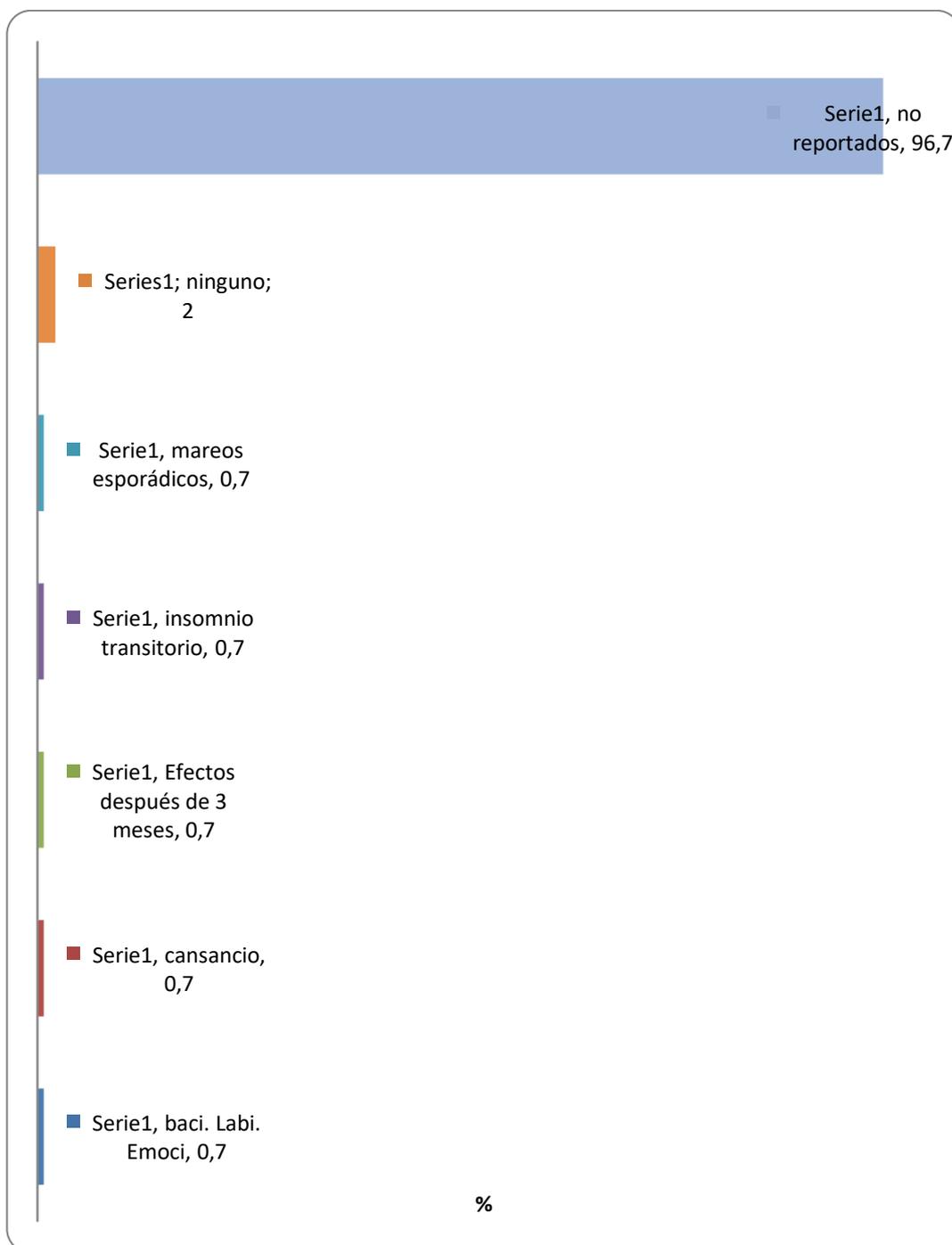


Ac. Araquidónico(0,7 mmol/ml).

TABLA 9: EFECTOS ADVERSOS (N=150)

Sintomatología	Frecuencia	Porcentaje
Labilidad. Emocional	1	0,7
Cansancio	1	0,7
Efectos después de 3 meses	1	0,7
Insomnio transitorio	1	0,7
Mareos esporádicos	1	0,7
No reportados	145	96,7
Total	150	100

El 96,7% NO presentaron efectos Adversos

GRÁFICO 9: EFECTOS ADVERSOS (N=150)

CAPITULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) constituye un grave problema de salud pública, pues el curso de los pacientes hospitalizados ya sea por indicación médica o quirúrgica.

Existen dos padecimientos estrictamente relacionados: trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP); esta enfermedad es la primera causa de muerte prevenible en el paciente hospitalizado, la segunda, de prolongación de la estancia hospitalaria y con frecuencia una de las principales razones de reingreso.

Su complicación más grave es la muerte, pero también puede ser generadora de hipertensión pulmonar, síndrome posflebítico y tromboembolismo recurrente. Puede presentarse en cualquier ambiente, pero más de la mitad de los casos suceden en pacientes que están o han estado hospitalizados recientemente. De hecho, en Estados Unidos la trombosis ocasiona más muertes que el SIDA, el cáncer de mama, de próstata y accidentes vehiculares juntos.

En el ambiente hospitalario aumenta el riesgo que los pacientes disminuyan su movilidad a causa del reposo por enfermedad médica ó que serán sometidos a cirugía; pero al mismo tiempo podría ser el escenario ideal para la estratificación del riesgo de los pacientes y prevenir la presentación de trombosis venosa y sus complicaciones; para ello es necesario que el personal médico y paramédico sea consciente de este riesgo, tenga conocimiento sobre los factores de riesgo y los métodos de prevención. Con o sin EP, la ETV puede causar un gran impacto en la salud.

La Enfermedad Tromboembólica Venosa.- Es la ocupación de la luz de las venas por un trombo. Si éste es grande y se asienta en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda) se pueden desprender fragmentos pequeños y obstruir el flujo sanguíneo en los pulmones cuando ascienden, dando lugar a la embolia de pulmón. Además, con el tiempo, la vena trombosada se dilata y la sangre se estanca. La pierna aumenta de tamaño y la piel puede llegar a ulcerarse. La piel de la pierna adquiere un color azulado con tendencia a hincharse, y a este proceso se le denomina síndrome postrombótico.

La enfermedad Tromboembólica venosa (ETV) está constituida por dos patologías principales: la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP).

Factores de riesgo: Si el paciente presenta, entre otros, uno de estos factores de riesgo el médico considerará la posibilidad de iniciar trombopprofilaxis., Inmovilización prolongada o reposo prolongado en cama, cirugía reciente especialmente cirugía de la cadera ó de rodilla, Edad mayor a 40 años, Obesidad, Consumo de anticonceptivos y Terapia de Reemplazo hormonal, Cáncer, Puerperio estadísticas en el nivel de prevención. En Colombia el estudio ENDORSE demostró que de 761 pacientes el 49% se encontraba en riesgo de tromboembolismo venoso (40% pacientes médicos y 72% quirúrgicos), sin embargo se encontraban sin trombopprofilaxis el 36% de los pacientes médicos y el 51% de los pacientes quirúrgicos. La prevención de la trombosis venosa profunda o bien su tratamiento inmediato ayudan a evitar complicaciones e incluso la muerte por este padecimiento.

La incidencia de TVP va de 1 caso por cada 10,000 adultos jóvenes a 1 caso por cada 100 adultos mayores. En personas de 65 a 69 años la incidencia es de 1,8

casos por cada 1,000 habitantes en un año y aumenta a 3,1 casos por 1,000 habitantes por año entre 85 y 89 años. Se estima que cada año 200,000 a 600,000 americanos sufrirán un evento de TVP y embolismo pulmonar (EP).

El estudio más importante realizado hasta el momento en este tema a nivel mundial llamado el estudio ENDORSE, ha podido demostrar que una elevada proporción de pacientes hospitalizados tienen riesgo de ETV: un 41% de los pacientes médicos y un 64% de los quirúrgicos. A pesar de esto, una parte importante de los pacientes no reciben la trombopprofilaxis adecuada (fármaco, dosis y duración correcta según las características del paciente y del procedimiento, valoración del riesgo hemorrágico). Así en el mismo estudio, solo un 39% de los pacientes médicos y un 58% de los quirúrgicos con riesgo reciben medicamentos adecuados para prevenir los trombos. El descubrimiento de la heparina y de los anticoagulantes orales, así como de las propiedades antitrombóticas de la aspirina marcó el camino para el desarrollo de medicamentos antitrombóticos más eficaces. Consideramos importante la seguridad, eficacia y efectividad de dichos tratamientos en la prevención de los eventos trombo ticos mayor en los pacientes con factores de riesgos; analizando el Concentrado Liofilizado De Zea Mays Morado en el presente trabajo. En las últimas décadas numerosas evidencias han demostrado la existencia de importantes interrelaciones entre las plaquetas, lipoproteínas plasmáticas y diferentes factores de la coagulación con los eventos cardiovasculares; encontrándose múltiples alteraciones funcionales en las plaquetas de pacientes hipercolesterolémicos, destacando la hiperadhesividad, aumento de la liberación de su contenido granular, e incremento en la formación plaquetar de tromboxano A₂, Los cambios funcionales se relacionan también con el

enriquecimiento del colesterol y ácido araquidónico en las membranas plasmáticas plaquetarias.(23)

Los estudios epidemiológicos muestran que la ingesta dietética de polifenoles disminuyen el riesgo de enfermedades cardiovasculares.(27)(28).Existen diversos mecanismos por el que ejercen este efecto: su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria (29)(30), la disminución de la proliferación de células musculares lisas en el endotelio vascular (31) y a sus propiedades antioxidantes.(32)(29)(33).Por ejemplo se ha comprobado además que los polifenoles del Zea Mays Morado y del vino tinto disminuyen la expresión del gen Ciclina A inhibiendo la proliferación de células musculares lisas a nivel vascular.(31) Los flavonoides poseen efecto sobre diversos sistemas enzimáticos asociados a proceso de activación celular tales como la proteinquinasa C, proteína tirosina kinasa y fosfolipasa A2 entre otras. (34).Los polifenoles afectan también la actividad o concentración plasmática de factores de coagulación o fibrinólisis como fibrinógeno, factor VII, y plasminógeno. Diversos estudios han mostrado que la concentración plasmática de fibrinógeno es un factor independiente de riesgo en la cardiopatía isquémica. La actividad del Factor VII y el inhibidor del activador plasminógeno 1(PAI 1) está asociado al incremento del riesgo de infarto al miocardio(35) (36).

Consideramos que el efecto del CLZMM en la inhibición de la agregación plaquetaria es debido principalmente a su contenido de antocianinas; puesto que Yang et al (36) tiene similares resultados con la Delfinidina-3-glucosido(Dp-3-g). Las antocianinas han sido evaluadas en varios diseños experimentales y contribuyen con su efecto antiinflamatorio y modificación en el metabolismo lipídico.(37)(38)(39) La Dp-3-g inhibe la agregación plaquetaria en humanos y ratones, ensayados en plasma rico en plaquetas y plaquetas filtradas en gel, en ensayo ex vivo reducen el

crecimiento de los trombos en cámaras de perfusión y en ensayos in vivo reduce la agregación plaquetaria, desestabilización del trombo y prolonga el tiempo requerido para la formación de un trombo y oclusión de un vaso, observado tanto con la microscopía intravital como en un ensayo de trombosis en arteria carotídea. (36) Por lo tanto consideramos el efecto de las antocianinas son debidos a la inhibición de la agregación de las plaquetas que posteriormente disminuyen la liberación de los gránulos α y β , así como la inhibición de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y la unión del ligando. Las antocianinas disminuyen la actividad de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ expresadas en superficie de las plaquetas, atenuando la unión del fibrinógeno a las plaquetas sin interferir directamente con la interacción Fibrinógeno- $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. No todas las antocianinas contenidas en los alimentos, o antocianinas purificadas, derivados bioactivos presentan los mismos resultados antiagregante. En estudios previos se ha demostrado que la quercetina no modifica la agregación plaquetaria(40)(41). Sin embargo Iparraguirre F et al, en un estudio experimental en conejos, comprobó, que el Concentrado Liofilizado de Zea Mays morado presenta actividad antiagregante plaquetaria y que su efecto tiene una relación dosis respuesta, Fuentes W et al demuestran que el consumo del refresco de maíz morado en voluntarios sanos inhibe en la agregación plaquetaria.(19). Wang et al (42) identifican una antocianina relevante del vino tinto, el resveratrol, involucrado en la disminución de la agregación plaquetaria en modelos in vivo e in vitro. Freedman et al (43) encuentran que tanto la incubación in vitro como la suplementación con jugo de uvas tintas producen inhibición en la agregación plaquetaria además de un aumento en la liberación de óxido nítrico en las plaquetas, y disminución en la producción de superóxidos. Estos suplementos pueden parecer seguros ya que son aislados de las plantas naturales, pero el método de extracción empleado influencia en los

componentes ingeridos, por lo tanto en la seguridad del producto. Esto se observó con el extracto hidroalcohólico de brotes de té, cuyo suplemento fue retirado del mercado debido a las ocurrencia de varios casos de hepatotoxicidad.(45)

Bitsch et al, estiman que el consumo diario de antocianinas es entre 3 a 215mg/día, luego de su consumo la concentración de antocianinas en plasma varía de 0,5 a 1,0 mM a 1,5 horas de su ingesta, esta disponibilidad facilita sus diferentes propiedades farmacológicas. (48). Estos niveles de ingesta sugeridos se derivan del consumo de soya en Japón y de uvas o vino en algunos países Europeos.(44)(5)

Se puede apreciar en los resultados de nuestra cohorte estudiada que el **CONCENTRADO LIOFILIZADO ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 MG /DIA**, no se asocia con la presencia de eventos adversos, de allí se concluye que su consumo es seguro. Sin embargo consideramos que en los pacientes con tratamientos farmacológicos múltiples deberían tener una observación vigilada y personalizada para reconocer interacciones medicamentosas.(47) Por otra parte su consumo no afecta la función protectora de las plaquetas frente a las lesiones cortantes o de alto stress, dado que las antocianinas no interfieren con el complejo GPIIb Factor de Von Willebrand, lo cual fue comprobado al emplear ristocetina como agonista plaquetario en un anterior estudio nuestro (10) y que también evaluado por Yang et al (36).

CONCLUSIONES

1. El 51,3% de pacientes tienen edades de 50 a 69 años, el 27,3% tienen edades de 70 a más años y el 21,4% tienen edades de 30 a 49 años.
2. El 54% de pacientes son mujeres y el 46% son varones.
3. El 92% de paciente provienen de Lima.
4. El 49,7% tuvo como antecedente HTA, 17,4% D.M, 12,8% Dislipidémias y ACV/TVP.
5. El 88,3% de pacientes no presentaron ningún signo ni síntoma. El 6,7% de pacientes presentó palidez y 0,7% presentó sangrado, equimosis y petequias.
6. Al inicio todos los pacientes presentaron una prueba de agregometría normal, 10 días después de la ingesta del medicamento el 91,3% presentó ausencia al agonista ADP, el 97,3% tuvo ausencia al agonista Colágeno y el 98% tuvo ausencia al agonista Ac. Araquidónico ($p < 0,001$).
7. El 96,7% de paciente no presentaron eventos adversos ($p < 0,001$)
8. Al análisis de los resultados el **Concentrado Liofilizado De Zea Mays Morado VIDAFENOL® x 200 mg** es una nueva alternativa farmacológica como antiagregante plaquetario, antitrombotica en los pacientes con factores de riesgo y como preventivo , en comparación a los otros antitromboticos existentes en el mercado , el **Concentrado Liofilizado De Zea Mays Morado VIDAFENOL® x 200 mg** no tiene efectos gastrointestinales inflamatorios que puedan desencadenar en una gastritis o ulcera gástrica con la consecuente hemorragia digestiva producido por el efecto colateral de los fármacos y en comparación al Ácido acetil Salicílico como modelo antitrombotico .
9. Concentrado Liofilizado De **Zea Mays Morado VIDAFENOL®** es un análogo del **Ácido Acetil Salicílico AAC**. Sin sus RAM o interacciones frecuentes o su

resistencia durante el tratamiento que se presenta con **Ácido Acetil Salicílico AAC.**

10. Nuestros hallazgos sugieren que el Concentrado Liofilizado de **Zea Mays Morado VIDAFENOL®** es eficaz en la inhibición de la agregación plaquetaria y su consumo a la dosis de 200 mg/día es seguro, de allí que tiene un rol importante como agente en la prevención de enfermedades cardio y cerebrovasculares.

SUGERENCIAS

1. COMO MEDICAMENTO

- Debe constituirse como parte del Petitorio Farmacológico del Sistema de Salud Nacional.
- **El Concentrado Liofilizado de Zea Mays Morado (VIDAFENOL[®] x 200 mg).** Su comercialización por su **Costo/efectividad, Costo/beneficio y Costo/oportunidad** no tendría competencia en la terapéutica de nuestros pacientes con los otros medicamentos ofrecidos en la farmacopea actual a nivel nacional e internacional.

2. PARA DESARROLLO INDUSTRIAL Y FARMACOLOGICO PERUANO

Concentrado Liofilizado de Zea Mays Morado (VIDAFENOL[®] x 200 mg), la materia prima de la que se obtiene el principio activo es origen **Peruano**, lo cual contribuye y proporciona trabajo en toda la cadena de producción y ante el mundo su competitividad no puede ser superado por otro, al **ser un producto Peruano 100% de origen natural y orgánico** alcanzando el desarrollo de nuestra capacidad y competencia en la investigación terapéutica de nuevas alternativas no solo en su beneficio terapéutico como principio activo sino en el desarrollo con valor agregado en su comercialización en la Inclusión Social en la cadena de producción.

Bibliografía

1. Tendera M WW. Role of antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular events 2003: Thromb Res; EE.UU.
2. Schulze H SR. Mechanisms of thrombopoiesis. Haemost JT, editor. EE.UU.; 2005.
3. J. I. The structure and production of blood platelets. Cambridge University Press ed. Gresele P FVLJea, editor. New York: A clinical handbook.; 2008.
4. Italiano J HJ. Megakaryocyte development and platelet formation. AD M, editor. EEUU, Elsevier: Platelets.; 2007.
5. Santos MT AEVJPI. Hemostasia primaria. Hematología: fisiopatología y diagnóstico ed. Palomo I PJPJ, editor. Talca: Universidad de Talca; 2005.
6. Panes O MVSCQTPJMD. Human platelets synthesize and express functional tissue factor. Talca: Blood; 2007.
7. Siegel-Axel D LHLSGM. Role of platelets in atherosclerosis and inflammation. EE.UU: Med Klin; 2006.
8. J. W. Platelet structure. En: Platelet California : Michelson AD; 2007.
9. T. S. Mechanisms of platelet activation. Cambridge University Press ed. Gresele P FVLJPCVJ, editor. New York: Platelets in hematologic and cardiovascular disorders. A clinical handbook; 2008.
10. Brass L ST. Mechanisms of platelet activation. Cambridge University Press ed. Gresele P FVLJPCVJ, editor. New York: Platelets in hematologic and cardiovascular disorders. A clinical handbook; 2008.
11. Moroi M JS. Integrin-mediated platelet adhesion EE.UU.: Front Biosci; 1998.
12. Moroi M JS. Platelet glycoprotein VI: its structure and function EE.UU.: Thromb Res; 2004.
13. Rivera J LMCJGCRMV. Platelet GP Ib/IX/V complex: physiological role. EE.UU.: J Physiol Biochem.; 2000.
14. JS. B. Structure and function of the platelet integrin α IIb β 3. EEUU.: J Clin Invest; 2005.
15. Rezkalla SH BM. Antiplatelet therapy from clinical trials to clinical practice. EE.UU.: Clin Med Res.; 2003.

16. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. Med NEJ, editor. EE.UU.; 1994.
17. Iparraguirre Lopez H FNWDAR, inventor; El extracto de maíz morado (Zea mays L.) secado por atomización inhibe la agregación plaquetaria en conejos. patent Indecopy Partida Registral 00231-2004. 2004.
18. Arroyo Acevedo JL RERAMCCVBSJDICW, inventor; pública Rpmes, assignee. Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (zea mays L) en ratas hipercolesterolémicas.. 2007 junio.
19. The Restore Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty EE.UU.: Circulation; 1997.
20. Impact-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention EE.UU.: Lancet; 1997.

ANEXOS**ANEXO 1**

**ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD COMO ANTIAGREGANTE
PLAQUETARIO DEL CONCENTRADO LIOFILIZADO DE ZEA MAYS MORADO
VIDAFENOL® 200 MG EN LA PREVENCION DE EVENTOS CARDIOVASCULARES**

CONSENTIMIENTO INFORMADO**Don (Doña)**

.....

Autorizo a que se me realice una extracción de sangre, no rutinaria ni necesaria en la actualidad, con la única finalidad de obtener cierta información de carácter de control, para profundizar en el conocimiento de la prevención de trombosis y predecir la respuesta de la misma a ciertos medicamentos.

Así mismo he sido informado que dicha prueba no va a suponer, para mí mismo, ninguna mejora en el control de mi enfermedad pero si en mi tratamiento.

Declaro así mismo que he sido informado convenientemente por mi médico tratante, de que puedo negarme a que se me realice dicha prueba, sin que por ello pueda disminuir ni la calidad ni la atención que en la actualidad recibo para el tratamiento de mi enfermedad.

En Lima a..... de..... de 20.....

Fdo.

DNI nº.....

Médico responsable de la información al paciente:

Nombre:.....

Fecha:.....

ANEXO 2**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:**

ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO DEL CONCENTRADO LIOFILIZADO DE **ZEA MAYS MORADO VIDAFENOL® 200 MG** EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

FICHA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTE QUE TOMAN CONCENTRADO LIOFILIZADO DE ZEA MAYS MORADO DESDE Nov. 2009 a Nov. 2014

FICHA CLINICA ESTUDIO FUNCION PLAQUETARIA					
PAC.:					EDAD
N° SEGURO:					
PROCEDENCIA:					
DIAGNOSTICO:					
ANTECEDENTES PATOLOGICOS					
SIGNOS Y SINTOMAS:					
		PALIDEZ	SI	NO	
		SANGRADO	SI	NO	
		EQUIMOSIS	SI	NO	
		PETEQUIAS	SI	NO	
		OTROS			
MEDICAMENTOS INGERIDOS :		INGERIDOS	:		
ASPIRINA	SI	NO	Observación:		
AINES	SI	NO			
ANTITUSIGENOS	SI	NO			
ANTIBIOTICOS	SI	NO			
OTROS	SI	NO			
TE	SI	NO			
VINO TINTO	SI	NO			
COCOA	SI	NO			
CERVEZA	SI	NO			
CHOCOLATE	SI	NO			
CEREZA	SI	NO			
FRAMBUESA	SI	NO			
AGREGOMETRIA BASAL :	NORMAL :	PATOLOGICO :			
POST -INGESTA DE	VIDAFENOL X 200 MG	SI	NO	OBS:	
	(1 TABLETA X DIA				
AGREGOMETRIA : (10 DIAS DESPUES)	ADP: .10uM /L	SI	NO	OBS:	
COLAGENO : 2,0ug /ml		SI	NO	OBS:	
ACIDO ARAQUIDONICO		SI	NO	OBS	
0,7mmol /ml					
sangría de ivy :	vn: hasta : 7 min	SI	NO	OBS	
EFFECTOS COLATERALES .		SI	NO	OBS	