

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFFECTO SOBRE EL TIEMPO DE COAGULACIÓN
IN VITRO DEL EXTRACTO ETANOLICO A BASE
DE LAS CORONTAS**

DE *Zea mays* “MAIZ MORADO” en *Rattus rattus*.

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO DE QUIMICO
FARMACÉUTICO**

AUTOR:

QUEZADA PEÑA RONE YEFER

ORCID: 0000-0001-5020-2725

ASESOR:

Mgtr. LIZ ELVA ZEVALLOS ESCOBAR

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE - PERÚ

2019

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR:

Quezada Peña Rone Yefer

ORCID: 0000-0001-5020-2725

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de Pregrado,
Chimbote, Perú

ASESOR

ZEBALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de
La Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote,
Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

VASQUEZ CORALES, EDISON

ORCID: 0000-0001-9059-6394

TITULO

**EFECTO SOBRE EL TIEMPO DE
COAGULACIÓN IN VITRO DEL EXTRACTO
ETANOLICO A BASE DE LAS CORONTAS
DE *Zea mays* “MAIZ MORADO” en *Rattus rattus*.**

Jurado evaluador

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Walter Teodoro Ramírez Romero

Miembro

Mg. Édison Vásquez Corrales

Miembro

Mgtr. Liz Elva Zevallos Escobar

DTI

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, quien me dio la oportunidad de cumplir mis sueños en esta vida, dejando mi ejemplo como una de su grandeza.

A mis padres los promotores de conseguir este logro que se volvieron un motor y motivo para mí con su ejemplo y a mi familia entera por estar orgullosos de mi esfuerzo.

Agradezco al Dr. Luis Sánchez Angulo un maestro, un guía que ordeno mis ideas, alentó mis proyectos y me puso mucho más cerca de mis sueños.

Agradezco al Profesor José Villanueva por enseñarme la puntualidad y la pasión por la lectura.

Agradezco al Dr. Carlos Chamocho mi último maestro, quien pulió mi talento.

Agradezco a mi asesora Liz Zevallos, por esa humildad, siendo tan grande en lo que hace, gracias.

DEDICATORIA

Agradezco a nuestro Creador por ser mi guía, quien me puso hace 5 años perseguir esta meta que hoy se cumple con tanto esfuerzo.

Primero que nada quiero dedicar mi tesis a mis Padres Fortunato y María que me dieron todo su amor y se convirtieron día a día en mi ejemplo, hoy son mi fortaleza y mi orgullo.

A mis hermanos, sobrinos, porque ellos siempre estuvieron conmigo con su entusiasmo y alegría, sus palabras me devolvían el aliento para lograr esta meta, fueron mi felicidad.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto sobre el tiempo de coagulación del extracto etanólico a base de las corontas de *Zea mays* en *Rattus rattus*. La Metodología se basa en un estudio de tipo experimental. Se usó la coronta de maíz, y se preparó el extracto etanólico. Se tomaron 15 ratas (R) y se usó dos técnicas para medir el tiempo de coagulación, para el método Lee y White, se formó 3 grupos, grupo blanco con 0,5ml ml (suero fisiológico), grupo patrón 0,5 ml (citrato de sodio 3.2 %) , grupo experimental 1 (extracto 50%) y grupo experimental 2 (extracto 80%) con 0,5 ml en cada tubo, la técnica Burker se tomó 3 ratas y sobre lámina se puso 4 estímulos (citrato de sodio 3.2%, extracto al 50 %, 100%) y se colocó dos gotas de sangre y se observó con la marcha del cronometro observando el tiempo de coagulación (Tc). Resultando por la técnica Lee y White con el extracto al 50 %, se obtuvo un promedio de (Tc) de 35,4 min y al 80 % 42,2 min, mientras que por el método Burker se obtuvo con el extracto al 50 % (Tc) 30 min y con el extracto al 100 % un (Tc) de 42 min. Se concluye que el extracto etanólico a base de corontas de *Zea mays* cuenta con el efecto sobre el tiempo de coagulación tras alargar el tiempo coagulación.

Palabras clave: maíz, extracto, coagulación.

SUMMARY

The objective of the present study was to determine the effect on the coagulation time of the ethanol extract based on the *Zea mays* colonies in *Rattus rattus*. The Methodology is based on an experimental type study. The corn kernel was used, and the ethanol extract was prepared. 15 rats were taken (R) and two techniques were used to measure the coagulation time, for the Lee and White method, 3 groups were formed, white group with 0.5 ml ml (physiological saline), standard group 0.5 ml (sodium citrate 3.2%), experimental group 1 (extract 50%) and experimental group 2 (extract 80%) with 0.5 ml in each tube, the Burker technique was taken 3 rats and on the plate was placed 4 stimuli (citrate of sodium 3.2%, 50% extract, 100%) and two drops of blood were placed and observed with the gait of the chronometer observing the coagulation time (Tc). Resulting by the technique Lee and White with the extract to 50%, an average of (Tc) of 35.4 min was obtained and to 80% 42.2 min, while by the Burker method was obtained with the extract at 50% (Tc) 30 min and with the 100% extract a (Tc) of 42 min. It is concluded that the ethanol extract based on *Zea mays* colontes has the effect

Keywords: corn, coagulation, extract.

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.	iv
DEDICATORIA	v
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCIÓN:	11-19
II. REVISION LITERARIA	20
2.1. Antecedente	20-21
2.2. Bases Teóricas de la Investigación	22
2.2.1. Taxonomía de Zea mays	23
2.2.2. Flavonoides	24
2.2.3. Hemostasia	24-25
2.2.4. Pruebas de coagulación	26
2.2.5. Anticoagulantes	27
2.2.6. Proteasa trombina	28
III. HIPOTESIS	29
IV. METODOLOGIA	30
4.1. Diseño de la investigación:	30-34
4.2. Población y muestra:	35
4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores:	36
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:	37
4.5. Plan de análisis:	37
4.6. Matriz de consistencia:	38
4.7. Principios éticos:	39
V. RESULTADOS	40
5.1. Resultados:	41-42
5.2. Análisis de Resultados:	43-44
VI. CONCLUSIÓN:	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	46
ANEXOS	

INDICE DE TABLAS

Tabla 01.- Tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (*maíz morado*) al 50 y 80 % en *Rattus rattus var, albinus* por la técnica de Lee y White. tt

Tabla 02. Tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (*maíz morado*) en *Rattus rattus var. albinus* por la técnica de Burker. jj

I. INTRODUCCION

La familia *Poaceae* en el Perú presenta alrededor de 157 géneros y 750 especies, en esta familia habita el género y especie *Zea mays* (maíz), una variedad es el maíz morado originaria de los andes peruanos, única en el mundo por poseer la coronta y los granos de un mismo color, siendo este de color morado, gracias a un pigmento que se libera constantemente, metabolito secundario definido como antocianina, sustancia que se atesora en mucha cantidad en toda su estructura. ¹

A las antocianinas se les clasifica como uno de los compuestos fenólicos con mayor propiedades antioxidantes, como nutriente o complemento en tratamientos de enfermedades crónicas, ha sido reconocida como gastroprotectora, regeneradora de erosiones gástricas, cardioprotectora, hipotensora y degradante de lípidos, esta sustancia se ha encaminado en el freno del avance de enfermedades degenerativas, pues neutraliza a los dañinos radicales libres que se forman día a día en exceso en todas las afecciones conocidas. ²

La solubilidad en agua de los polifenoles es singular pues muchas pierden sus propiedades, esta planta concentra estos componentes en máxima expresión en órganos de almacenamiento como sus granos y coronta, la cantidad de antocianina presente en el maíz dependerá del tipo de maíz y de sus partes por ello su valor nutricional, sumada a su composición rica en otros fitoquímicos al ingresar al organismo compensan su actividad. ³

La utilización incorrecta de este vegetal también podría producir reacciones adversas en pobladores polimedicados tras aumentar los tiempos de sangría, produciendo un problema médico y una disminución de la seguridad de estos vegetales en preparaciones como refrescos del modo de consumo popular que se hace en el Perú para ello se busca determinar cada una de sus propiedades, para aportar nuevos principios activos que trabajen en la prevención primaria en favor del bienestar general.⁴

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de atención hospitalaria y mortalidad en el planeta, los problemas se agravan cuando no se tiene un control de los hábitos dañinos de riesgo cardiovascular, algunos medicamentos se utilizan para disminuir los efectos secundarios relacionadas con estas patologías, entre otros medicamentos utilizados se tiene los antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios los cuales pueden tener restricciones de uso o estrecho margen de acción .⁵

Dado el interés en las plantas por su contenido beneficioso hacia la injerencia sobre las plaquetas tanto en los períodos iniciales de la aterogénesis como en la trombosis circulatoria, la utilización de anticoagulantes naturales es muy aplicable en la prevención de alteraciones en la distribución correcta de la sangre en vasos sanguíneos.⁶

Debido a un gran porcentaje de personas en el mundo con afecciones a nivel del sistema cardiovascular, se merece *Zea mays* el estudio de sus nuevos principios que puedan ayudar a tratar estas patologías, el efecto antioxidante comprobado en anteriores estudios desde sus componentes hasta las capacidades advertidas le dan la seguridad a cumplir con la propiedad anticoagulante y antiagregantes plaquetarios que es un factor desencadenante de la mortalidad de los pacientes con estas afecciones. ⁷

En el Perú los niveles de medicación de los pacientes que consumen medicamentos con dificultad para degradar la formación de trombos y coágulos, se debe a que sufren trastornos en el equilibrio de la hemostasia primaria, por padecer anomalías que alteran la buena función de plaquetas a nivel plasmático como vascular, esto como origen puede nacer de una trombocitopenia, o la enfermedad denominada Von Willebrand, estas patologías en la sociedad tienen un bajo conocimiento o poca información de su origen o tipos de terapéutica aplicada.⁸

Los tratamientos a personas con estas enfermedades ponen los usos, las indiciones, así como el diagnóstico, como complicadas de carácter riesgosas por darse en el espacio sanguíneo, constituyen un problema creciente, ya que diversos estudios han demostrado que los problemas relacionados a los medicamentos recetados originan muchas interacciones de diversos tipos y reacciones adversas con efectos negativos sobre la salud. ⁹

El factor característico en el síndrome coronario agudo, es la formación de placas de colesterol llamadas, placa aterosclerótica ello puede producir una constante ruptura y desprendimiento de esta placa que va obstruir la circulación sanguínea dejando sin flujo de sangre, oxígeno al corazón iniciando una trombosis, esta grieta a su vez estimula tres mecanismos de una sustancia biológica, agregación, seguida de activación y el sentido de la adhesión plaquetaria que si forma un tipo de contención entrapando más la luz vascular. ¹⁰

Después de un daño en nuestro cuerpo las plaquetas sufren cambios que afectan su estructura o morfología, se activan una serie sustancias creándose un tapón que puede ser causal de accidentes cerebro vascular, así como trombosis, hemorragias o dificultad para la circulación sanguínea firme. ¹¹

La importante participación de la cascada de coagulación y de las plaquetas en el proceso de formación de trombos hace de importancia de principios naturales que ayuden a revertir su mecanismo ante cualquier patología que pueda presentar riesgos constantes con enfermedades como dislipidemias, diabetes, hipertensión que pueden ser causales de un infarto agudo de miocardio. ¹²

La interferencia del sistema de coagulación tiene entre sus procesos ser consecuencia de la activación del ácido araquidónico, luego de ellos actúa la enzima ciclooxigenasa y se lleva todo el proceso de inflamación para así darse en el momento exacto su participación, los flavonoides basan su acción antiinflamatoria al inhibir la actividad del ácido araquidónico al mismo modo que los fármacos antiinflamatorios.¹³

Cuando se hace uso de la sangre para pruebas o transfusión, estos líquidos sanguíneos tienden a tener un tiempo medido antes de coagular, por ello se deben ser almacenados mediante preservantes y conservantes para no alterar sus componentes o derivados, conocidamente en el ser humano este tiempo no debe sobre pasar los 11 minutos mientras que en animales como las ratas, esto no deben cruzar 5 minutos, pero hoy en día existe muy pocos materiales o sustancias que alarguen y manteen la calidad de la sangre dada su importancia pues sirven para salvar vidas y determinar enfermedades.¹⁴

Entonces lo expuesto anteriormente ayuda a dar respuesta a la interrogante ¿Tendrá efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro el extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (maíz morado) en *Rattus rattus*.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (*maíz morado*) en *Rattus rattus*

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (*maíz morado*) en *Rattus rattus* var, *albinus* por la técnica de Lee y White.
- Determinar el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (*maíz morado*) en *Rattus rattus* var. *albinus* por la técnica de Burker.

II. REVISION DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes

Aguilera ¹⁵ reafirma que las antocianinas son un grupo de pigmentos de color rojo, hidrosolubles, ampliamente distribuidos en el reino vegetal, químicamente son glucósidos de las antocianidinas, es decir, están constituidas por una molécula de antocianidina, que es la aglicona, a la que se le une un azúcar por medio de un enlace β -glucosídico y que a estructura química básica de estas agliconas es el ión flavilio, también llamado 2-fenilbenzopirilio que consta de dos grupos aromáticos: un benzopirilio (A) y un anillo fenólico (B); el flavilio normalmente funciona como un catión.

Kuskoski ¹⁶ determino la actividad antioxidante de los pigmentos antociánicos de *Zea mays* utilizando el radical ABTS^{•+}, así determinó la capacidad antioxidante de cinco antocianos puros: delphinidina, cianidina, peonidina, pelargonidina y malvidina todos ellos glucosilados en el C-3 del anillo y que los antocianos ensayados, delphinidina y cianidina 3-glucósido presentan mayor actividad antioxidante.

Guillen et al.¹⁷ en su trabajo de revisión del año 2016 sobre Características y propiedades funcionales del maíz morado (*Zea mays L.*) var. *subnigroviolaceo* nos dicen que el maíz morado es una planta oriunda de América, que debido a su alto contenido de antocianinas y compuestos fenólicos actúa como un poderoso antioxidante natural y anticancerígeno, teniendo además propiedades funcionales debido a 8stos compuestos bioactivos.

Cabezas ¹⁹ en su estudio reciente del 2019 investiga las procedencias de Maíz Morado y que todos presentan un colorante natural que es cianidina-3-glucósido que pertenece al grupo de las antocianinas asimismo tiene propiedades antioxidante y anti-cancerígeno.

Quispe ²⁰ et al, el año 2011 en un artículo definió las características químicas de 3 cultivares de maíz morado cultivados en ciudades de Arequipa, demostrando así sus diferencias con respecto a l altura, tamaño de mazorca, de coronta y peso de coronta y la cantidad de antocianinas como fenoles totales de las corontas se diferencia y la actividad antioxidante de igual manera

Aguilera et al, ²¹ en su artículo determino la actividad antioxidante del consumo diario del extracto de maíz morado (*Zea mays L*) en ratas, encontrando que a mayor dosis de ello reduce más la cantidad de radicales libres.

2.2. BASES TEÓRICAS *Zea mays*

2.2.1. Taxonomía

- Familia: Poaceae
- Género: *Zea*
- Nombre científico: *Zea mays*.
- Nombre común: Maíz morado
- Empleo: coronta, granos ²⁷

Descripción y habitat

Su nombre científico es *Zea mays* L., se le conoce con el nombre común maíz morado pertenece a la familia Poaceae, es una planta oriunda de América, que tiene el epispermo de las semillas y la tusa de color morado, lo que le hace única en el mundo, esa característica lo tiene por su composición rica en antocianinas, sustancia del grupo de los flavonoides, también posee cantidades altas de almidón aproximadamente un 80%; también un 10% de azúcares que juntos le dan un sabor dulce, sus proteínas, minerales y se concentran en el endospermo. Tiene un tallo macizo alcanza una altura aproximadamente 60 cm, mide entre 3 o 4 metros, su floración es en forma de plumero, las espigas crecen en la axilas de las hojas, convirtiéndose luego en la mazorca llena de granos formados en hileras. ²⁷

Es una variedad única que se cultiva en el Perú, es un cultivo de los Valles Interandinos, costa central y es característico de suelos marginales. Las principales zonas productoras son: Lima, Ancash, Arequipa y cuzco. ²⁸

Composición química

Posee principios activos como flavonoides, glucósido aucubina, ácido silícico, Proteínas, vitaminas, flavonoides, antocianinas (cianin-3-glucosa, pelargonidina 3-glucósido, peonidina 3-O-glucósido, cianidina 3-malonilglucósido, pelargonidina 3-malonilglucósido y peonidina 3-malonilglucósido, además, cianidina 3-dimalonilglucósido), almidón, minerales.²⁹

Propiedades

Los estudios han comprobado sus distintos efectos como antilipidémico, antimutagenico, ayuda al tratamiento en enfermedades cardiovasculares reducción del colesterol, lucha contra la diabetes, su acción antioxidante es tan valiosa, pues ayuda a detener la formación de radicales libres , así es útil para, enfermedades gástricas, neurodegenerativas.³⁰

2.2.2. Flavonoides

Los flavonoides son sustancias de tonos normales en las plantas y protegen el cuerpo del daño causado por las sustancias en oxidación, como rayos brillantes, contaminación natural, sustancias sintéticas que se muestran en la alimentación.³¹

Tipo de flavonoides

Casualmente, tiene una tendencia a resumir cuando se define los tipos de flavonoides según una relación en un grado expansivo de su estructura específica, es decir, tipo de sustituyentes, reuniones utilitarias, nivel de oxidación, estructuras diméricas, polimórficas, hasta estructuras glicosidadas, este término flavonoide es su utilización para representar una amplia variedad metabolitos comunes con un marco C6-C3-C6 (anillos A, C y B) así se tiene a los flavonoides, isoflavonoides y neoflavonoides.³²

Antocianina el mayor flavonoide en Zea mays

Son compuestos hidrosolubles, pertenece a los flavonoides, es un pigmento de vegetales. Es un heterósido tiene los tres anillos de su estructura conjugados, se las encuentra en toda la dieta humana, pues lo atesoran ciertas cereales, frutas como la uva, mora, también se encuentran en flores y hojas de las plantas.³³

Capacidad antioxidante de los flavonoides

Desde la perspectiva de la mezcla, un agente antioxidante es también preventivo del cáncer, su naturaleza es intensificar la disminución que mantiene la oxidación de otras especies de sustancias, se caracteriza como una sustancia que, cuando está presente en focos mucho más bajos que los de un sustrato oxidable, disminuye o dificulta por completo la oxidación de dicho sustrato, por lo que los refuerzos celulares asumen un trabajo esencial en la garantía de estructuras celulares que podrían ser dañadas en respuestas que incluyen radicales libres.³⁴

Flavonoides y sistemas enzimáticos cardiovasculares

Se tiene evidencia que in vitro, los flavonoides impactan la actividad de varios sistemas enzimáticos, a pesar de la forma en que existen pruebas de que pueden hacer lo mismo que en vivo, por lo que es importante demostrar los efectos de los flavonoides en estos, estructuras sinérgicas que pueden ser focos terapéuticos en el entorno cardiovascular.³⁵

Enzimas con efecto en el sistema de coagulación

a) Flavonoides sobre Fosfolipasa A2

La fosfolipasa A2 (PLA2) es una proteína comprometida con las formas de activación celular, seguido de esta enzima genera el ácido araquidónico quien liberado es utilizado por otros como sustrato la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa asume un trabajo básico como un intervalo entre procesos provocativos intra y extracelulares.³⁶

b) Flavonoides sobre Lipooxigenasas y ciclooxigenasas

La llegada del ácido araquidónico de los fosfolípidos, es utilizado por medio de la lipoxigenasa o del músculo liso con la formación de los leucotrienos, que están relacionados personalmente con procedimientos inflamatorios, hipersensibles y asmáticos, y también en otros procedimientos fisiológicos. Para lograr tal restricción, es necesario que el flavonoide tenga una mezcla de propiedades quelantes y aminoradoras del hierro o, en otras palabras, que sean flavonoides polihidroxilados.³⁷

c) Flavonoides sobre Adenilato ciclasa

Se ha informado que las mezclas, por ejemplo, flavona, disminuyen el movimiento plaquetario iniciado por la prostaciclina, un impacto que se atribuye al impedimento de la adenilato ciclasa, con el objetivo de que los inhibidores particulares de este catalizador puedan mostrarse con un efecto antiagregante plaquetario de sorprendente acción.³⁸

d) Flavonoides sobre Enzima trombina

Los flavonoides al ser de estructura glicosilada, por medio de ello van interactuar por medio de su azúcar en posición 3,5 del anillo Bencénico inhibiendo la reacción de la enzima trombina en su centro activo donando un Hidrogeno del anillo a la estructura del complejo Histidina 57 formando enlace de Hidrogeno con la Serina inhibiendo de esta forma su actividad en el proceso de coagulación al generar al compuesto flavonoide-enzima trombina.³⁸

Metabolismo de los flavonoides en organismo humano

La indigestión como parte de una dieta de flavonoides en la rutina de alimentación debe ser de uno o de dos gramos, esencialmente se debe por la cantidad de los flavonoides están disponibles en las plantas y frutas, hortalizas por lo cual estos se nutren como β glucósidos, que son degradados por hidrolisis.³⁹

Cuando es esto sucede intestinalmente por la actividad de dos proteínas, la lactasa que se halla en la capa de los enterocitos cuando los flavonoides son hidrolizados por este químico la atraviesan, también por el transporte dinámico de los glucósidos en el

medio de transporte de azúcar SGLT-1 sujeto a sodio, cuando estos flavonoides son hidrolizados se conjugan mucho por metilación, sulfatación o glucuronidación, y por ello tiene en el plasma una concentración normalmente es bajo.⁴⁰

2.2.3. Hemostasia

Es la disposición de los componentes fisiológicos que mantienen la circulación de la sangre y mantiene su derrame llamado hemostasia. Incluye venas, segmentos celulares (plaquetas) y disolubles (factores de coagulación de la sangre) de la sangre, hasta la hemostasia remediadora. Mantener alejado de la pérdida de sangre.⁴¹

Periodos de hemostasia.

Vasoconstricción Fase 1

Después del daño vascular, se produce una vasoconstricción en la zona que provoca la moderación del torrente sanguíneo, esto apoya la asociación entre las plaquetas y los factores de coagulación con el endotelio, se debe realizar una estimación cuidadosa en el músculo liso del vaso y es probable que se mantenga, por serotonina, adrenalina y tromboxano A2 (TXA2) descargados de plaquetas en bruto.⁴²

Disposición del trombo plaquetario etapa 2

En condiciones fisiológicas, el marco plaquetario se conforma en la zona dañada e incluye algunas fases que incluyen el enlace, el accionamiento y la recolección de plaquetas. Las plaquetas se adhieren al divisor vascular a través del subendotelio descubierto por la lesión. Las proteínas que miden el acoplamiento están en un nivel muy básico de colágeno subendotelial, factor

de Von Willebrand (VWF) y fibronectina, mientras que los receptores plaquetarios incluidos son las glicoproteínas de la capa.⁴³

Coagulación etapa 3

Coagulación plasmática compuesta por cambio, catalizada por trombina, solvente fibrinógeno en un sistema de hebras (fibrina), el procedimiento concentrado y la hemostasia permanente comenzaron con vasoconstricción y fueron creados por plaquetas. Los segmentos del curso se denominan factores de coagulación y están asociados con tres reuniones, dependiente de la vitamina K, delicada a la trombina y contacto.⁴⁴

Cascada de la coagulación

Dos vías de actuación de los zimógenos que se unen al iniciar el Factor X y una vía típica en el Factor X convierten la protrombina en trombina y el fibrinógeno en fibrina.⁴⁵

Vía intrínseca

Se activa por contacto del factor XII con una superficie cargada de manera contraria y además incluye los factores FXI, FIX, FVIII, precalicreina.⁴⁶

Vía extrínseca

Se activa por la introducción del factor tisular al flujo, incluye factor VII, las plaquetas iniciadas interceden en su superficie de fosfolípidos, que actúa como un personaje en pantalla en la última fase de la ruta característica y en la ruta normal.⁴

Disposición de la de fibrina etapa 4

El fibrinógeno se compone de 3 áreas globulares, un espacio focal llamado área E (en rojo) y dos áreas D (en oscuridad) en cada lado. Tras la llegada de los fibrinopéptidos A y B por la trombina. Los monómeros de fibrina se polimerizan dando forma a un polímero de fibrina soluble, que se compensará debido a la actividad de FXIIIa, enmarcando un polímero insoluble o un grupo estable. ⁴⁸

Fibrinólisis

La disposición de la fibrina activa el marco fibrinolítico, el mejor enfoque para evacuarlo o el rediseño a través de la fibrinólisis que se mantiene alejado de la reserva de fibrina. ⁴⁹

Tromboxano TXA2

Se mezcla de las vías de ácidos araquidónicos (AA) por la ciclooxigenasa (Cox) y el tromboxano sintetasa, es un fuerte agregante de plaquetas y vasoconstrictor. ⁵⁰

Plaquetas

Las plaquetas comienzan a partir del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea, las plaquetas no tienen un genómico, una prohibición, un ARN solitario (ARNm) obtenido de los megacariocitos es más, el aparato de interpretación indispensable para la combinación de proteínas. ⁵¹

Fases de la agregación plaquetaria

Activación plaquetaria

La activación plaquetaria empieza por la unión de un agonista a la superficie de las plaquetas. Se observa luego la acción de la fosfolipasa C y A2 en las plaquetas cuando se introducen análogos de GTP no hidrolizables en las plaquetas permeabilizadas. Esto propone que las fosfolipasas C y A2 son manejadas por proteína G.⁵²

Adhesión plaquetaria

La adhesión plaquetaria al colágeno requiere de la interacción del colágeno con vWF del plasma, GPIb, GPIIb/IIIa de la membrana plaquetaria que durante la formación del coágulo establecen enlaces plaqueta-fibrina. Se produce la internalización de las mallas de fibrina o de colágeno, que son rodeados de microfilamentos.⁵³

2.2.4. Pruebas de coagulación

Es una proporción de la fiabilidad de las partes vasculares y plaquetarias. Su prolongación se identifica con la púrpura vascular y el desorden subjetivo y cuantitativo de plaquetas.⁵⁴

Principio del Método Duke:

Se realiza un punto de salida de sangre tras el corte del oído y el tiempo requerido para filtrarse en la piel, la coagulación, se registra en el momento del tiempo que deja de sangrar. La referencia se estima: Normal: 1 a 3 min. Prolongado: más de 3 min.⁵⁵

Tiempo de coagulación (estrategia Lee White)

Hace algún tiempo se usó como una técnica para ajustar el sistema natural de coagulación y para detectar el tratamiento con heparina. ⁵⁶

Estándar: el tiempo de coagulación de la sangre completa es el requisito previo para que una cantidad de sangre se decida en condiciones particulares en un período de tiempo entre 5 y 10 minutos. La referencia se estima: - Normal: 5 - 10 min. - Prolongado: más de 10 min. ⁵⁷

2.25. Anticoagulantes

Anticoagulantes de acción directo

Los que se extrajeron del cerdo o similar a un buey, con una variable que no solo está lista para obstaculizar la cantidad de depósitos encontrados en el curso de coagulación. Como inhibidores inmediatos de la trombina, hirudina, argatroban. ⁵⁸

Anticoagulantes de actividad indirecta.

Esta es una antitrombina III (ATIII), que produce cambios en el funcionamiento del curso de un cambio como lo indica la coagulación. Como inhibidores del límite inhibitorio de este químico en la antitrombina III, heparina no fraccionada. ⁵⁹

Anticoagulación oral

La anticoagulación oral se realiza con el paciente, la gráfica de administración, coagulación oral en su mayor parte comienza con el paciente en el interior y en paralelo con el uso de heparina intravenosa, tenemos el acecumarol, Warfarina. ⁶⁰

2.2.5. Proteasa trombina

El grupo de proteasas del tipo Trombina TR incorpora una progresión de proteasas que contienen depósitos de serina, histidina y aspártico corrosivo en su enfoque reactivo. Dentro de esta familia están las proteasas envueltas, por ejemplo, la propia TR, que da nombre a la recolección, plasmina, calicreína, activador del plasminógeno uroquinasa (uPA) y activador del plasminógeno tisular (tPA).⁶¹

Trombina La TR es una serina proteasa multifuncional que realiza ejercicios orgánicos críticos en los procedimientos de hemostasia y recuperación retorcida en las formas de coagulación, en la cooperación que cataliza la hidrólisis del fibrinógeno y la promulgación de las plaquetas, hasta el momento en que se produce la incitación de las reacciones. Células comprometidas con los procedimientos de agravación y reparación de tejidos dañados.⁶²

Mecanismo catalítico de las Enzima trombina

Las proteínas serinas tienen un instrumento reactivo notable, compartido por otros compuestos no proteolíticos. Este es un componente en el que se hace un medio covalente acil enzima con la llegada del elemento principal y el período de desacilación en el átomo de agua. Cada uno de estos compuestos tiene un lugar de funcionamiento para tres aminoácidos totalmente conservados, Serina, Histidina y Aspartato, ensambla que recibe el nombre de grupo reactivo de tres. El sustrato está unido al punto focal dinámico de la proteína.⁶³

III. HIPÓTESIS.

El extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (maíz morado) tiene efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro en *Rattus rattus*.

IV. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El trabajo de investigación presente corresponde a un estudio de enfoque cualitativo, de diseño experimental, de un nivel explicativo.

4.1.1. Obtención del extracto etanólico ⁶⁴

Se realizó el extracto con la parte aérea de la planta (corontas), en óptimo estado de desarrollo vegetativo y fitosanitario. Se desgranó manualmente el maíz morado hasta obtener solo las corontas, luego se llevó a estufa a 45 °C a secar por 6 horas. Posteriormente se molió hasta obtener 100 g de muestra (coronta molida) fueron extraídos con 100 ml de solución etanólico al 80% acidificando con 2 gotas de HCl 0.01 N y almacenada en frasco de color ámbar moviéndolo cada 2 horas 3 veces dejando macerar por 7 días. Luego del tiempo pasado se filtró y se refrigeró a 4°C.

4.1.2. Modelo Experimental de la actividad sobre el tiempo de coagulación. ^{(Modificado de Soriano et al.) 64}

4.1.2.1. Material farmacológico

El material farmacológico empleado para el grupo patrón en el tratamiento de la anticoagulación citrato de sodio.

4.1.2.2. Soluciones

Se diluyó 10 ml del extracto etanolito con 10 ml del suero fisiológico generando la solución al 50 % y 10 ml del extracto con 2 ml de suero fisiológico generando la solución al 80 % para uso en la técnica Lee y White. Luego se diluyó 10 ml del extracto con 10 ml de suero fisiológico generando la solución al 50% y se usó 10 ml del extracto etanolito concentrado generando la solución al 100 % para uso en la técnica Burker.

4.1.2.3. Determinación del efecto anticoagulante in vitro

Para el efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro se utilizó el Método de Tiempo de coagulación mediante dos técnicas Lee y White, Burker. Se realizó con 15 especímenes de *Rattus rattus* var. albinus, en las cuales fueron divididos de forma aleatoria en 3 grupos para la técnica Lee y White, un 1 individuo se tomó como blanco, 1 individuo como patrón, 5 individuos como problema 1 y 5 individuos como problema 2, se les extrajo sangre y depósito en tubos, se observó la formación de coagulo en tubo inclinado en baño maría a 37%.

En la técnica Burker se usaron 3 ratas a quienes se les extrajo sangre y depósito en placas cóncavas. Se midió el tiempo de formación de coagulo con cronometro tras la extracción de la muestra de sangre, observando la formación del hilo de fibrina

a) Proceso del ensayo sobre el tiempo de coagulación in vitro técnica Lee y White.

Grupo blanco: Se añadió 0,5 ml de suero en un tubo

Grupo experimental 1: Se añadió 0,5 ml de extracto etanolito al 50 % en cada tubo.

Grupo experimental 2: Se añadió 0,5 ml de extracto etanolito al 80% en cada tubo-

Grupo patrón: Se añadió 0,5 ml de citrato de sodio al 3.2% diluido en un tubo

b) Proceso del ensayo sobre el tiempo de coagulación in vitro técnica Burker

Las muestras sanguíneas extraídas de 3 especímenes fueron estimuladas en placa cóncava con las siguientes 4 soluciones:

Estímulo A: sangre sin aditivos

Estímulo B: Sangre más extracto etanolico al 50%

Estímulo C: Sangre más extracto etanolico al 100%

Estímulo D: Sangre con citrato de sodio al 3.2%

Determinación del tiempo de coagulación. Lee y White

c) Determinación sobre el tiempo de coagulación Lee y White.

Luego de anestesiar, se extrajo por medio de venopunción 3 ml de sangre y fue repartida en partes iguales en los tubos del grupo control, blanco, experimental 1 y 2 (1ml/cada tubo), y se llevó a baño maría 37°C, controlándose el tiempo de coagulación desde la extracción. Se observó con la marcha del cronometro (reloj) tras la inclinación de los tubos cada 15 segundos la aglomeración de la sangre o nulo desplazamiento, cuando ocurre con el primero eso, inmediatamente se comenzo a inclinar el segundo tubo hasta que coagule, luego el tercero y luego ñp cual nos indicó que la sangre se ha coagulado, y en ese momento se anotó el tiempo transcurrido.

d) Determinación sobre el tiempo de coagulación Burker

Para el método de Burker posteriormente se extrajo la sangre de la forma expuesta anteriormente a un espécimen alimentada sin sustancia alguna por 12 horas, luego sobre la lámina excavada con cada estímulo (citrato de sodio 3.2%, extracto al 50 %, 100%) se colocó dos gotas de sangre posteriormente, se homogenizo y se observó con la marcha del cronometro (reloj). Cada 15 segundos se examinó la muestra de sangre con ayuda de una aguja hipodérmica hasta la observación de la formación de hilo de fibrina que se adhiere a la punta de la aguja, lo cual indicó que la sangre

se ha coagulado, y en ese momento se anotó el tiempo transcurrido.

4.2. Población y muestra.

a) Población vegetal: las mazorcas de maíz se obtuvieron de los sembríos de los campos del caserío de Rinconada, provincia de Santa, Ancash, en el mes de mayo - 2017.

b) Muestra vegetal: Se trabajó con las corontas en un total de 100 gr de peso, la extracción etanolico se realizó por maceración en alcohol.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron corontas con plagas
- Se excluyeron corontas en mal estado

Criterios de inclusión:

- Se utilizaron las corontas sin plagas.
- Se utilizaron corontas en buen estado

c) Población animal: *Rattus rattus var. albinus* de ambos sexos de 250 gr que fueron obtenidas del bioterio- ULADECH..

d) Muestra Animal: Se tomó 15 *Rattus rattus var. albinus*

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores
<p>Dependiente: Efecto sobre el tiempo de coagulación del extracto etanolico de las corontas de <i>Zea mays</i>.</p>	<p>Injerir sobre el tiempo de coagulación in vitro es alargar la formación de coagulo después de exponer la sangre a un material de vidrio</p>	<p>Medir el tiempo en que tarda en formarse el coagulo</p>	<p>Tiempo de coagulación >4 minutos</p>
<p>Independiente Concentración del extracto etanolico de las corontas de <i>Zea mays</i></p>	<p>Cantidad de gramos de extracto de <i>Zea mays</i> en 100 ml de líquido</p>	<p>Porcentaje de dilución del extracto etanolico de <i>Zea mays</i> al 50, 80%, 100 %</p>	<p>Grupo blanco: suero fisiológico 0.9% Grupo patrón: Citrato de sodio 3.2 % Grupo experimental: extracto etanolico de <i>Zea mays</i> al 50,80, 100%</p>

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se usó las técnicas de observación de forma directa, medición y registro de tiempo con cronometro y otras características que se observen en la medición del efecto sobre el tiempo de coagulación. Los datos obtenidos fueron registrados en fichas de recolección de datos.

4.5. Plan de análisis.

Para la evaluación de la inflamación se capturaron los datos en el programa Excel 2016 para generar los gráficos y la estadística descriptiva.

4.6. Matriz de consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS:	HIPOTESIS	VARIABLES	TIPO DE INVESTIGACIÓN	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	PLAN DE ANALISIS
Determinar el efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de <i>Zea mays</i> (maíz morado) en <i>Rattus rattus</i>	¿Tendrá efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de <i>Zea mays</i> en <i>Rattus rattus</i> ?	<p>Objetivo general: Determinar el efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de <i>Zea mays</i> en <i>Rattus rattus</i>.</p> <p>Objetivo específicos: Determinar el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de <i>Zea mays</i> (maíz morado) en <i>Rattus rattus var, albinus</i> por la técnica de Lee y White.</p> <p>Determinar el tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de <i>Zea mays</i> (maíz morado) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> por la técnica de Burker.</p>	El extracto etanolico a base de las corontas de <i>Zea mays</i> (maíz morado) tiene efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro en <i>Rattus rattus</i> .	<p>Variable dependiente: Efecto sobre el tiempo de coagulación del extracto etanolicos de las corontas de <i>Zea mays</i>.</p> <p>Variable independiente: Concentración del extracto etanolico de las corontas de <i>Zea mays</i></p>	Explicativo	Experimental	<p>Población vegetal: 1kg corontas de <i>Zea mays</i> Muestra : 100 mg de coronta de <i>Zea mays</i></p> <p>Población animal: <i>Rattus rratus var.albinus</i> Muestras: se tomaron 15 <i>Rattus rattus var.albinus</i></p>	Estadístico

4.6.Consideraciones éticas

Se incentiva el estudio del uso de plantas en bien del rescate de la naturaleza, preservando cultura, creencias y costumbres de los pueblos, que heredaron la sabiduría y conocimientos, que procura forjar nuevas fuentes de principios medicinales para la ciencia y la salud mundial. Manteniendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki, adoptada por la Institución académica que orienta el trabajo de investigaciones como bien social, académico y cultural.⁶⁵

V. RESULTADOS

5.1 Resultados

Tabla 01.- Tiempo de coagulación in vitro del extracto etanólico a base de las corontas de *Zea mays* (maíz morado) al 50 y 80 % en *Rattus rattus var, albinus* por la técnica de Lee y White.

Soluciones	Tiempo de coagulación Tc (minu)					Promedio del Tc(min)
	Tubos					
Blanco (suero fisiológico)	3´	3´	3´	3´	3´	3´
Patrón (citrate de sodio 3.2%)	Nc	Nc	Nc	Nc	Nc	Nc
Experimental 1 (extracto al 50 %)	35´	36´	38´	35´	33´	35,4±1.624
Experimental 2 (extracto al 80%)	39´	46´	38´	45´	43´	42,2±3.14

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

Leyenda: (Tc) tiempo de coagulación ´(minutos), Nc(no coagulo)

Tabla 02. Tiempo de coagulación in vitro del extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* (maíz morado) en *Rattus rattus var. albinus* por la técnica de Burker.

Tiempo de Coagulación (Tc)			
Estimulo A (sin aditivos)	Estimulo B (Extracto Concentrado al 50 %)	Estimulo C (Extracto Concentrado al 100 %)	Estimulo D (Citrato de sodio 3.2 %)
3'	30'	48'	Nc
3'	30'	48'	Nc
3'	30'	48'	Nc
Promedio	30	48	

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

Leyenda: (Tc) tiempo de coagulación

Nc: No coagulo

5.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS:

En la tabla 01 usando la técnica Lee y White el extracto etanolico de corontas de *Zea mays* al 50 % se observó un (Tc) promedio de $35,4 \pm 1.64$ retrasando la formación del coágulo sanguíneo en los tubos inclinados. Mientras que con el extracto etanolico de corontas de *Zea mays* al 80 % se observó un (Tc) promedio de 42 ± 3.14 retrasando la formación del coágulo sanguíneo en los tubos inclinados. .

Mientras que en la tabla 02 usando la técnica Burker el tiempo promedio de coagulación con el estímulo A fue de 3 minutos, con la adición de extracto etanolico de *Zea mays* al 100 % obtuvo un valor de 48 minutos de (Tc), con el extracto etanolico al 50 % un tiempo de 30 minutos, valores que se aprecian significativamente a comparación con el citrato de Sodio dónde no se presentó coagulación obteniendo diferencia significativa cuando se compararon los resultados obtenidos en entre los dos métodos.

Datos que no se acercan a lo encontrado por Soriano¹⁷ et al, que encontró por la técnica Lee y White con los extractos de *Erythroxylum coca* y *Erythroxylum novogranatense*, aplicados en sangre de ratas albinas, tiempos 1.38 min y 1.83 min respectivamente.

En tanto para Villalta Villalta y García²³ determinaron el efecto anticoagulante in vitro del extracto etanolico del rizoma de *Cúrcuma longa L*, en muestras sanguíneas usando el método de Burker un promedio de Tc de 89.18.

Mientras que Buitrago²² en su estudio con extracto etanolico de la *Solanum tuberosum* con su extracto al 50% de 1,15 minutos.

Estos resultados demuestran existe un efecto sobre el tiempo de coagulación in vitro al

alargar el tiempo de intervalo en que tarda en formarse un coagulo sanguíneo al ponerse en contacto con una superficie de vidrio. Por ello el tiempo de coagulación de las ratas esta entre 2-5 minutos, entonces los datos hallados superan ese tiempo evidenciándose el efecto del extracto en sus dos técnicas a distintas concentraciones.

Choca ⁶³ presenta el mecanismo de las plantas del alargamiento del Tc, demostrando que los flavonoides glicosilados inhiben la coagulación siendo determinante carbohidratos monosacáridos para mayor estabilidad del complejo a formarse.

Los flavonoides al ser de estructura glicosilada, por medio de ello van interactuar por medio de su azúcar en posición 3, 5 del anillo Bencénico inhibiendo la reacción de la enzima trombina en su centro activo donando un Hidrogeno del anillo a la estructura del complejo Histidina 57 formando enlace de Hidrogeno con la Serina inhibiendo de esta forma su actividad en el proceso de coagulación al generar el compuesto flavonoide-enzima trombina.

Entonces Zea mayz contiene altas concentraciones de antocianinas entre ellas la cianidina, el azúcar presente en su molécula les confiere una gran solubilidad y estabilidad, generalmente se une a la antocianidina en la posición 3 del grupo fenólico, pero puede también hacerlo en las posiciones 5 y 7, cuando estos están acilados por grupos derivados del ácido acético le confiere estabilidad ante condiciones extremas de pH y temperatura por ello cuando se quiere extraer antocianinas es mejor hacerlo con etanol conteniendo una pequeña cantidad de ácido (15%, HCl 1M) con el objetivo de obtener la forma del catión flavilio, compuesto que esta como catión.

Por ende las antocianinas contenidas en las corontas de Zea mays las cuales se conocen su abundante concentración de este metabolito bioactivo, en base a la técnica del extracto

etanólico de *Zea mays* cuenta con dichas estructura y dicho flavilio con lo que se puede presumir que su actividad anticoagulante actúa de esta manera por esta vía donando un Hidrogeno del anillo a la estructura del complejo Histidina 57 formando el complejo enzima-flavona-trombina, sumado al bloqueo de la ruta del ácido araquidónico, por inhibición de la ciclooxigenasa documentado por otros autores

V. CONCLUSIONES

5.1. Conclusión

- Se determinó que el tiempo de coagulación in vitro con el extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* por la técnica de Lee y White alargó el tiempo en un promedio de 35 minutos
- Tambien se demostró que el tiempo de coagulación in vitro con el extracto etanolico a base de las corontas de *Zea mays* por la técnica de Burker alargó el tiempo en un promedio de 42 minutos

5.2. Recomendaciones

Se recomienda la realización de más ensayos in vitro en *Rattus rattus* y hallar la mejor concentración del extracto

También sería recomendable que se combinen a futuro otros vegetales y se formulen en bien de la sociedad

REFERENCIAS

1. Pérez F., Over R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. Revista Española de Cardiología. España. 2007;60(12):1217-1219. en:
<http://www.revespcardiol.org/es/la-nueva-cascada-coagulacion-su/articulo/13113924/>
2. Guillén J., Mori S., Paucar L.. Características y propiedades funcionales del maíz morado (Zea mays L.) var. subnigroviolaceo. Scientia Agropecuaria. 2014;5(4.):211-217. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S207799172014000400005&script=sci_arttext
3. Zegarra D. Caracterización sociodemografica, clínica, quirurgica y complicaciones del trauma vascular periférico en el Hospital Regional Honorio Delgado 2012–2018. [Tesis].Perú. Universidad Nacional San Agustín. 2018. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5772>
4. Morales A., Berrios X., Quesney F. Reacciones adversas al uso de medicamentos (Drogas). ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas. Chile. Disponible 2017;11,(3):71-75.en:
<http://ww.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/6>

5. Alonso R., et al. Seguimiento de la anticoagulación oral en atención primaria. Utilidad de un sistema para monitorizar el tiempo de protrombina en sangre capilar. Cuadernos de Gestión Profesional en Aten Primaria. España.1999; 4(5): Disponible en:
<http://www.centrodesaluddebollullos.es/Centrodesalud/Enfermeria/Documentacion%20Distrito/Documentos/Protocolos%20y%20Guias/AnticoagulacionOralProfesional.pdf>
6. Justiniano E. Fenología e intensidad de color en corontas del maíz morado (zea mayz l.) en sus diferentes estados de desarrollo en la localidad de la Molina. [Tesis].2010. Perú. Universidad Nacional Agraria La Molina. Disponible en:
<http://repositorio.lamolina.edu.pe/handle/UNALM/1716>
7. Gersh J. Tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular: nuevos avances basados en la evidencia. Revista Española de Cardiología. España. 2011;64(4):260-268. Disponible en:
<http://www.revespcardiol.org/es/tratamiento-antiagregante-plaquetario-anticoagulante-prevencion/articulo/90002075/>
8. Gasquez M. Acido araquidónico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. Rev Cubana Invest Biomed. Cuba.1995 ;14(1): Disponible en:
http://www.enfermeraspabellonyesterilizacion.cl/eventos/acido_araquidonico_y_radicales_libres.pdf

9. Martínez C., Quintana S. Farmacología de los antitrombóticos. Gaceta médica de México. Mexico. 2007;143(1):25-28. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=15287>
10. Mesa M. Características estructurales y funcionales de las plaquetas. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. Cuba. 2000;1(2):132-41. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol1_2_00/ang08200.htm?iframe=true&width=80%&height=80%
11. Apecechea R., Larionova M., Garrido M., Sebazco C. Actividad anticoagulante in vivo del extracto acuoso de las hojas de Ricinus communis. Rev Cubana Plant Med. Cuba. 2002; 7(3):2-9. Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962002000300004&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962002000300004&lng=es)
12. Coffigny M., Viamonte R., Garrido M. Efecto in vitro de un extracto acuoso de las hojas de Ricinus communis sobre la formación del coagulo sanguíneo. Rev. Cubana Plant. Med. Cuba. 1998; 3 (2): 62-63. Disponible en :
http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol3_2_98/pla03298.htm
13. Sorianoz, et al. Efecto coagulante de dos variedades de hoja de coca en muestras de sangre de ratas albinas. Odontología Sanmarquina, 2007, vol. 10, no 1, p. 7-9.
<http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2891/2>

14. Díaz H., et al. Efecto antiagregante plaquetario in vivo y fibrinolítico in vitro del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton (chupasangre). Rev. Soc. Quím. Perú, Lima. Perú.2011;77(3):25-234. Disponible en : http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2011000300008&lng=es&nrm=iso
15. Concha F. Efecto in vitro del látex de *Ficus insipida* sobre la cascada de la coagulación sanguínea. Rev Med Hered . Perú. 2010 21(3): 146-152. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2010000300006&lng=es.
16. Marx W., et al.El efecto del jengibre (*Zingiber officinale*) en la agregación plaquetaria: una revisión sistemática de la literatura . PLoS ONE.España.2015; (10):14-19. Disponible en: 10.1371 / journal.pone.014111910
17. Villalta K., García J. Efecto anticoagulante in vitro del extracto etanólico del rizoma de cúrcuma longa L." palillo" en muestras sanguíneas de mujeres jóvenes. 2017.Perú. Universidad Privada Antenor Orrego. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/3017>
18. Sotolongo Y. *Allium sativum* L. un agente antitrombótico diferente. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. Cuba. 2000; 1,(2): 155-60.Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol1_2_00/ang11200.htm
19. Morón F., Guerrero R., Victoria M. Plantas medicinales caribeñas con potencialidad para inhibir la agregación de las plaquetas. Rev Cubana Plant Med. Cuba. 2007; 12(2) : Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237784970_Plantas_medicinales_caribenas_con_potencialidad_para_inhibir_la_agregacion_de_las_plaquetas

20. Zarzosa E., et al. Efecto sobre el sistema de la coagulación del zumo de frutas y hortalizas peruanas. *Horizonte Médico*. Perú. 2015;15(2):06-11. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727558X2015000200002&script=sci_arttext&lng=pt
21. Torres C., Guzmán L., Moore R., Palomo I. Efecto antitrombótico, una característica poco conocida de las frutas y hortalizas. *Rev. chil. nutr.* Chile. 2008; 35(1): 10-17. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182008000100002&lng=en.
<http://dx.doi.org/10.4067/S071775182008000100002>.
22. Quispe F., Arroyo K., Gorriti A. Características morfológicas y químicas de 3 cultivares de maíz morado (*Zea mays* L.) en Arequipa - Perú. *Rev. Soc. Quím. Perú*. 201; 77 (3):205-217. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2011000300006
23. Pérez F. Utilización de la antocianina del maíz morado (*Zea Mays* L.) y stevia (*Stevia Rebaudiana* Bertoni) en la elaboración de un producto tipo mermelada y su aceptabilidad. [Tesis]. Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2014 Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3857>

24. Ronceros G., et al. "Estudio comparativo del maíz morado (*Zea mays* L.) y simvastatina en la reducción de lípidos séricos de pacientes diabéticos normotensos con dislipidemia." *An Fac Med. Peru.* 2012; 73. (2). Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/download/859/686>.
25. Moreno O., Paz A. Efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) en anillos aórticos de rata. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* Perú. 2010;27(4): 527-531. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2010.v27n4/527-531/>
26. Arroyo J., et al. Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (*Zea mays* L) en ratas hipercolesterolémicas. *Rev. peru. med. exp. salud pública.* Perú. 2007; 24(2): 157-162. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342007000200010&lng=es.
27. Doroteo V., et al. Compuestos fenólicos y actividad antioxidante in vitro de 6 plantas peruanas. *Rev. Soc. Quím. Perú, Lima.* Perú. 2013; 79(1):13-20. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2013000100003&lng=es&nrm=iso
28. Muñoz A., et al. Evaluación de la capacidad antioxidante y contenido de compuestos fenólicos en recursos vegetales promisorios. *Revista de la Sociedad Química del Perú.* 2007; 73(3):142-149. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1810634X2007000300003&script=sci_arttext&tlng=pt

29. Quiñones M., Miguel M., Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr. Hosp. España. 2012 ; 27(1):76-89. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211611201200010009&lng=es.
30. Limón D, et al. Los flavonoides: mecanismo de acción, neuroprotección y efectos farmacológicos. Mensaje Bioquímico. Mexico. 2010; 34(1):143-155. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Liliana_Mendieta3/publication/25934454_LOS_FLAVONOIDES_MECANISMO_DE_ACCION_NEUROPROTECCION_Y_EFECTOS_FARMACOLOGICOS/links/0c96052b1e26d58038000000.pdf
31. López F., Valle T., Hernández L., Pastelín F. Los flavonoides y el sistema cardiovascular: ¿ Pueden ser una alternativa terapéutica?. Archivos de cardiología de México. 2006; 76(4):33-45. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262736800_Los_flavonoides_y_el_sistema_cardiovascular_Pueden_ser_una_alternativa_terapeutica
32. Aller R. Papel de los flavonoides del té en la protección cardiovascular. An. Med. Interna .Madrid. España. 2008; 25(3): 105-107. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000300001&lng=es.
33. Alberto M., et al. Actividad antiinflamatoria de flavonoides naturales estructuralmente relacionados. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. Cuba. 2007; 6(6):313-314. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85617472001.pdf> <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4->

34. Álvarez E., Orallo F. Actividad biológica de los flavonoides (II). Acción cardiovascular y sanguínea. *Offarm: Farmacia y Sociedad*. España. 2003; 22(11):102-110. Disponible en: [articulo-actividad-biologica-los-flavonoides-ii—13055925](#)
35. Zapata C., Cardona M. Estudio de la biodisponibilidad de los antioxidantes hidrosolubles tipo flavonoides para su utilización en la industria de las bebidas. 2015. [Tesis Doctoral]. 2015. Colombia. Corporación Universitaria Lasallista. Disponible en: http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/1147/1/Biodisponibilidad_antioxidantes_hidrosolubles_flavonoides_industria_bebidas.pdf
36. Handin I., et al. Trastornos de la coagulación y trombosis. Harrison: Principios de Medicina Interna. 14a. ed. Vol I. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana, 1998, pg. 842-9.
37. Páramo J., et al. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra*. España. 2009;53 (1): 19-23. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/36756227/coagulacion-2009-una-vision-moderna-de-lahemostasia.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1542780494&Signature=uiu4Bfww%2BvthklhXoFvKUSvdGSY%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DCoagulacion_2009_una_vision_moderna_de_1.pdf
38. Pereira J. La fisiopatología de la hemostasia: algunos aspectos sobre la vida y muerte de las plaquetas en la circulación. *Boletín escuela de medicina UC, Pontificia Universidad Católica de Chile*. 2008; 33 (1):5-19. Disponible en: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/Boletin/20081/Fisiopatologia.pdf>

39. Urdaneta B., Bernardoni S., Arteaga V. Mecanismos de hemostasia y coagulación para el manejo odontológico Revista Nacional de Odontología de México.2010;2(4): Disponible en:
<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=71791>
40. Quintero E., et al. Hemostasia y tratamiento odontológico. Avances en Odontología.España.2004;20(5):247-261. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v20n5/original4.pdf><http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=9445>
41. Pedemonte C., Montini C., Castellón L. Manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales previo a cirugía oral. Revista Odontológica Mexicana. Mexico. 2005; 9(4):171-177. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=9445>
42. Flores O., et al. Fisiología de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología. Mexico. 2014; 37(2):382-386. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54265>
43. Gómez R., et al. Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. MediSur.Cuba.2011;9(2):146-155. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X201100020001
44. Fernández N., Hernández P., Forrellat M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Cuba. 2012;28 (3): 200-216. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37747>

45. Badimón L., Vilahur G., Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. Revista española de cardiología. España. 2009;62(10): 1161-1178. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893209723851>
<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025>
46. Wagner P. Fisiopatología de la hipertensión arterial. En Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. An. Fac. med. Perú. 2010;71 (4): 225-229. Disponible en:
[55832010000400003&script=sci_arttext&tlng=en](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03008932010000400003&script=sci_arttext&tlng=en)
47. Hernández G. Fisiología de la cicatrización cutánea. RFS. Colombia. 2015;2 (2):69-78. Disponible en:
<https://www.journalusco.edu.co/index.php/rfs/article/view/57> Farré A., Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Revista española de cardiología suplementos. España. 2013; 13(1):2-7. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1131358713700736>
48. Barrantes, A. El uso de reactivos estandarizados y el control de calidad en el método para el tiempo de protrombina. Rev Costar Cien Med. Costa rica.1982; (1):41-50. Disponible en::
<http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v3n1/art6.pdf>
49. López S. Pruebas de coagulación. Acta pediátrica de México. Mexico. 2016;37(4.): 41-245. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-23912016000400241&script=sci_arttext

50. González F., Lauría M. Determinación de valores de referencia para pruebas de coagulación en una población pediátrica. Acta bioquímica clínica latinoamericana. Argentina. 2014;48(2): 237-241. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572014000200009&script=sci_arttext&tlng=pt
51. Zamora Y. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Cuba. 2012; 28(2): 141-150. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n2/hih05212.pdf>
52. Ruiz J., Zuluaga D., Tobón R. Evaluación del tiempo de coagulación Lee-White a diferentes temperaturas ambientales de muestreo y estados reproductivos en el caballo criollo colombiano en el Valle de Aburrá, Antioquia. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia. Colombia. 2009; 4(2):20-27. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321428102002>
53. Ruíz E., López B., Dionisio I. Evaluación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial en sangre total. Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio. España. 2007;54(3):136-143. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=13272>
54. Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Cuadernos de cirugía. Chile. 2018; 18(1): 83-90. . Disponible en: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2322>
<http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su->
55. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Revista Española de Cardiología Suplementos. España.2013; 13(1):33-41. Disponible en:[papel/articulo/90194342/](http://www.revespcardiol.org/es/papel/articulo/90194342/)

56. González R., et al. Adaptación transcultural de un cuestionario para medir la calidad de vida de los pacientes con anticoagulación oral. Atención primaria. España.2004;34(7)353-359. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656704795153>
57. Caravedo J. Antitrombóticos orales antiguos y modernos: mecanismos de acción y diferencias. Diagnóstico.Perú.2012;51 (2):0-74. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2012/abr-jun/70-74.html>
58. Fuster O., Galindo M., Ceña V. Las serina proteasas y su función en los procesos de muerte neuronal. Rev neurol. España. 2004; 38(5):449-457. Disponible en :
<https://previa.uclm.es/profesorado/jjordan/pdf/review/13.pdf>
59. Pérez A., et al. Inhibidores fisiológicos de la coagulación. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.Cuba.1997;16(2):144-149. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol16_2_97/ibi11297.htm
60. Morales E, Tobar H .Diseño de los procedimientos generales de operación estándar (poe's) para las formas cosméticas fabricadas en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II. [Tesis] El Salvador .Universidad de El Salvador. Facultad de Química y Farmacia.2010.
61. Farmacopea de los Estados Unidos. *USP 30. NF-25. The United States Pharmacopeial Convention*.Vol. 1.2007. Estados Unidos de América. Disponible en :https://www.academia.edu/36294438/FARMACOPEA_DE_LOS_ESTADOS_UNIDOS_DE_AMÉRICA_NF_25_Volumen_1
62. Comité Institucional de Ética en Investigación. Código de Ética para la Investigación. Versión 1 [Artículo en línea] Chimbote, Perú. 2016[citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en:
<https://erp.uladech.edu.pe/sigec/moduloinvestigacion/?dom=03&mod=012>

ANEXOS

1. MOLIENDA Y PREPATRACION DEL EXTRACTO



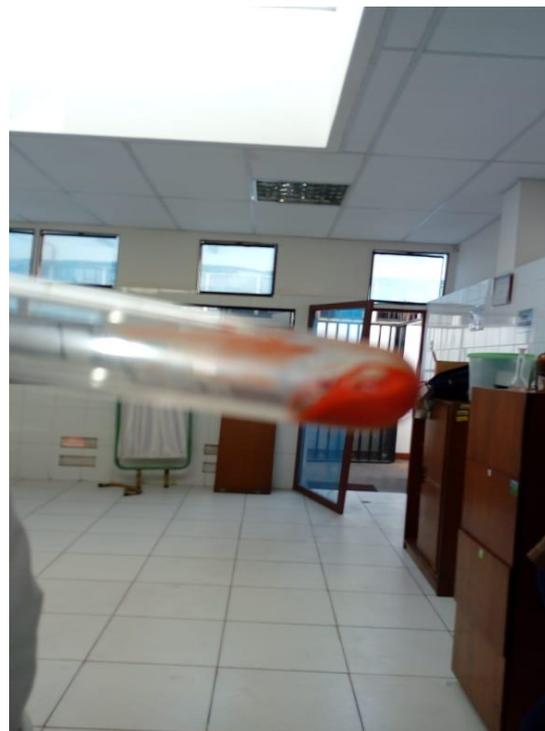
2. SEDANDO CON CLOROFORMO



3.EXTRAYENDO LA SANGRE

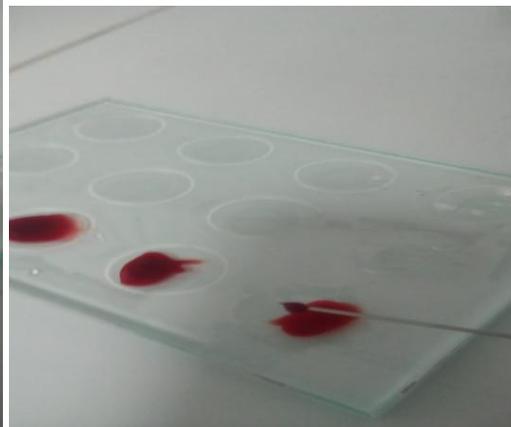
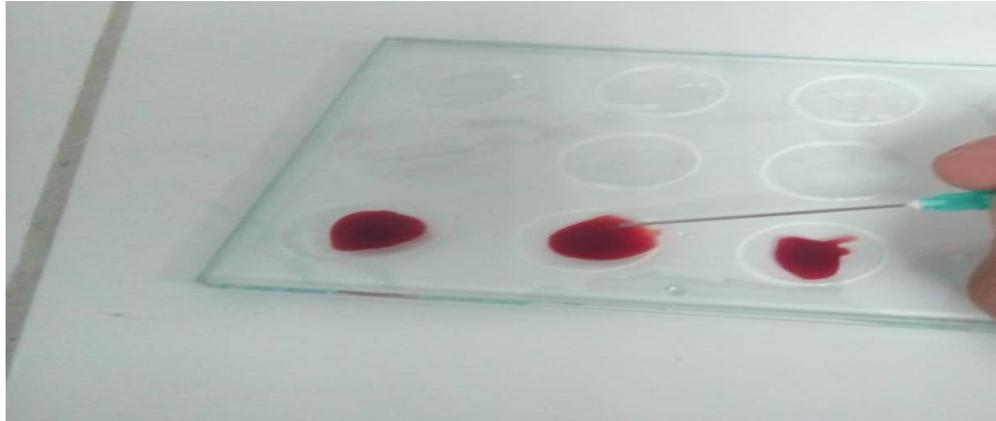


4. OBSERVACION DEL COAGULO Y TIEMPO DE COAGULACION POR METOD LEE Y WHITE





**OBSERVACION DEL TIEMPO DE COAGULACION Y FORMACION
DEL HILO DE FIBRINA POR TECNICA BURKER**



CERTIFICADO DE IDENTIFICACION DE PLANTA

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae.
- Super Orden: Liliales
- Orden: Poales
- Familia: Poaceae
- Género: **Zea**
- Especie: **Z. mays L.**
- Nombre común: "maíz morado"

Muestra alcanzada a este despacho por RONE YEFER QUEZADA PEÑA, identificado con DNI: 44919028, con domicilio legal en Villa España, Calle Semilla Lte. 26. Estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (ULADECH), cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis: "Efecto en el tiempo de coagulación del extracto etanólico a base de las corontas de **Zea mays** en **Rattus rattus** var. **Albinus**".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 23 de mayo del 2019




Dr. JOSÉ MOSTACERO LEÓN
Director del Herbario HUT