

## Eficacia y seguridad del concentrado liofilizado de Zea mays morado en la prevención de formación de pólipos colónicos

Efficacy and safety of lyophilized concentrate purple corn (*Zea mays* L.) in preventing the formation of colonic polyps

Carlos Ichyanagui R.<sup>1,2,4,a,b</sup>, César Soriano A.<sup>1,3,a,c,4,d</sup>, Oscar Frisancho V.<sup>1,a,4,d</sup>

<sup>1</sup> Departamento del Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Clínica Internacional. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Sociedad de Gastroenterología del Perú. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico Gastroenterólogo, <sup>b</sup> Magister en Gerencia de Servicios de Salud, <sup>c</sup> Magister en Medicina, <sup>d</sup> Past Presidente

Recibido: 14/08/2021 - Aprobado: 14/09/2021

ORCID: Carlos Ichyanagui R.: <https://orcid.org/0000-0001-5905-8539>, César Soriano A.: <https://orcid.org/0000-0001-7311-2060>, Oscar Frisancho V.:

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es un problema mundial de salud pública y se origina principalmente a partir de pólipos. Hace 25 años se ha considerado una estrategia denominada quimioprevención que consiste en el consumo de alimentos como maíz morado y cúrcuma o sustancias químicas como ácido acetilsalicílico (AAS) y anti inflamatorios no esteroideos (AINEs) que previenen la carcinogénesis efectivamente al reducir el riesgo de desarrollo de pólipos. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad del concentrado liofilizado Zea mays morado 200 mg en la prevención de formación de pólipos colónicos en la práctica gastroenterológica privada. Material y métodos: aleatorizamos 112 pacientes (casos) para recibir este producto y 112 pacientes (controles) para recibir placebo, durante 3 años. Ambos grupos de similares características demográficas, clínicas y antecedentes patológicos. **Resultados:** Hallamos que los casos al final del estudio desarrollaron 83% menos pólipos que los controles ( $p < 0,001$ ). Los casos que desarrollaron pólipos fueron menores en número, tamaño e histología que al inicio del ensayo. Los eventos adversos que presentaron los casos fueron 4,5% similar a los controles, principalmente petequias. **Conclusiones:** Concluimos que el concentrado liofilizado de Zea mays morado 200 mg es eficaz y seguro en la prevención del desarrollo de pólipos colónicos.

**Palabras clave:** Quimioprevención; Cáncer Colorrectal; Zea mays L.; Pólipos colónicos (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is a worldwide problem of public health and arises mainly from polyps. In last 25 years, a strategy called chemoprevention that consists of food intake like purple corn and turmeric or chemical substances like acetyl salicylic acid (ASA) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that prevent effectively carcinogenesis reducing the risk of polyp development. **Objective:** To determine the efficacy and safety of lyophilized concentrate of purple corn (*Zea mays* L.) 200 mg in the prevention of colonic polyps development in private gastroenterological practice Methods: we randomly assigned 112 patients (cases) to receive this product and 112 patients (controls) to receive placebo, during 3 years. Both groups had similar demographic, clinical and medical history characteristics. **Results:** we found that cases developed 83% less polyps than controls ( $p < 0.001$ ). The cases that developed polyps were smaller in number, size and histology than at the beginning of the trial. The adverse events that cases presented were 4.5% similar to controls, mainly petechiae. **Conclusion:** We conclude that the lyophilized concentrate of purple corn (*Zea mays* L.) 200 mg was effective and safe in preventing the development of colonic polyps.

**Keywords:** Chemoprevention; Colorectal cancer; Zea mays; Colonic polyps (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) representa un problema mundial de salud pública. Esta neoplasia implica 1,8 millones de casos nuevos y es causa de muerte de más de 880 000 personas anualmente en el mundo<sup>(1)</sup>. El CCR es el segundo como causa de muerte por cáncer y 1 de cada 10 pacientes que lo padecen fallecen por él. Debido a que su incidencia es alta, especialmente en países desarrollados, es importante establecer métodos útiles para prevenirlo: cambios en el estilo de vida (actividad

física regular, abstinencia de tabaco, alimentación saludable) y métodos de cribado poblacional para detección de CCR (sangre oculta fecal, detección de forma metilada de gen septina 9, colonoscopia)<sup>(2,3)</sup>. Sin embargo, un cambio en el estilo de vida depende de la intención personal y la eficacia de estrategias de vigilancia es subóptima lo cual limita su verdadera efectividad. Así, se necesita considerar estrategias alternativas como la quimioprevención del cáncer, la cual consiste en el consumo de alimentos funcionales como maíz morado y cúrcuma o sustancias químicas

como ácido acetyl salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que previenen la carcinogénesis efectivamente <sup>(1,2,4-24)</sup>.

Uno de los productos más estudiados en cuanto a quimiopreención de CCR ha sido el ácido acetyl salicílico (AAS) que es un extracto de la corteza del sauce, que se descubrió hace 120 años y cuyas indicaciones de uso inicial fueron como analgésico y antipirético. Hace 45 años se detectó su capacidad antiagregante plaquetaria y hace 25 años la capacidad de reducir el riesgo de adenomas, cáncer colorrectal, y mortalidad específica por CCR en un 17-19%, 40% y 25%, respectivamente <sup>(9,18-20)</sup>. El AAS ejerce este efecto anticanceroso a baja dosis (75 - 300 mg/día) y los pólipos adenomatosos colorrectales son una diana importante en la quimiopreención, debido a que son los precursores de la mayoría de CCR. Se ha comprobado que los niveles de ciclooxigenasa 2 (COX-2) se hallan elevados en la mayoría de adenomas y cánceres colónicos. Esta enzima se ha asociado a carcinogénesis al aumentar los valores de prostaglandina E2 (PGE2) la cual favorece angiogénesis, proliferación y migración celular, así como resistencia a la apoptosis. Estas evidencias apoyan el uso de AAS y otros AINES como sulindac, celecoxib, rofecoxib o ibuprofeno, en la prevención de desarrollo de pólipos y CCR, especialmente en los homocigotos para el polimorfismo genético en el cromosoma 12p12 (96% de la población) y limita el riesgo de diseminación metastásica de CCR en los que presentan la mutación del gen PIK3CA <sup>(1,9,11,16,21)</sup>.

El maíz morado es la variedad ancestral de la gramínea *Zea mays L.*, originaria de los Andes, donde se consume hace 2 500 años y se cultiva en Perú, Bolivia, Colombia y Ecuador. El maíz morado es un tipo de maíz de la variedad kculli con alto contenido de polifenoles (flavonoides: siendo las más representativas las antocianinas, cianidina 3-O-glucósido, catequina y resveratrol). Su color obedece a la presencia de antocianinas que son potentes antioxidantes y antiinflamatorios que se hallan principalmente en la coronta. La cantidad de polifenoles por cada 100 gr del maíz entero es de 180,75 mg a partir del grano y 699 mg a partir de la tusa molida <sup>(23-25)</sup>. Fuentes et al. <sup>(26,27)</sup> reportaron que el consumo del refresco de maíz morado en voluntarios sanos inhibe la agregación plaquetaria. Carhuapoma et al. <sup>(24)</sup> efectuaron un estudio en el 2008, demostrando que el maíz morado ejerce una acción antioxidante que contrarresta el efecto deletéreo de los radicales libres causantes de la proliferación y degeneración celulares que llevan al CCR. Iparraguirre en el 2015 efectúa un estudio sobre seguridad y eficacia del concentrado liofilizado de Zea mays morado Vidafenol® como antiagregante plaquetario en la prevención de enfermedades cardio y cerebro vasculares, hallando que este producto es eficaz en la inhibición de la agregación plaquetaria a dosis de 200 mg/día y sólo 3,3% de pacientes presentaron leves

eventos adversos a diferencia de lo que ocurre con el ácido acetyl salicílico <sup>(23-26,527)</sup>. Hagiwara et al. <sup>(89)</sup> en el 2001, llevaron a cabo un estudio experimental en ratas a las cuales suministraron 1,2-dimetilhidrazina (DMH) para inducir carcinogénesis colorrectal y luego en una segunda fase otro carcinógeno el 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol <sup>(4,5)</sup> piridina al 0,02% (PHP) que en un grupo se combinó con antocianina de maíz morado al 5% durante 36 semanas, el grupo que recibió la antocianina tuvo una significativa menor incidencia de adenomas y carcinomas colorrectales.

Es así que decidimos investigar si un principio activo de origen natural como la antocianina de maíz morado es eficaz y seguro en la prevención de pólipos colónicos en pacientes de la práctica gastroenterológica privada.

Nuestro objetivo fue determinar la eficacia y seguridad del Concentrado Liofilizado de Zea mays morado 200 mg por día, en la prevención de formación de pólipos colónicos en pacientes atendidos en la práctica gastroenterológica privada, entre agosto 2015 y julio 2020 en Lima-Perú.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es un ensayo clínico controlado con placebo simple ciego, mediante el cual se suministró a 112 pacientes de estudio (casos) el concentrado liofilizado de Zea mays morado (Vidafenol®) 200 mg/día vía oral y a 112 pacientes controles placebo, obteniéndose previamente la autorización respectiva (consentimiento informado) de dichos pacientes. Tanto los pacientes de estudio como los controles procedían de la práctica privada de los autores y para ser enrolados debía haberseles hallado pólipos colónicos en la colonoscopia basal, los cuales fueron removidos. Posteriormente, a aquellos que reunían los criterios de inclusión, se les planteó participar en el estudio, a los que aceptaron se les asignó de manera aleatoria en el grupo de casos para recibir concentrado liofilizado de Zea mays morado 200 mg/día o en el grupo de controles para recibir placebo, por vía oral una vez al día. En la medida de lo posible a ambos grupos se les pareó respecto a edad, sexo e índice de masa corporal. A los pacientes de estudio y controles enrolados, se les hizo firmar un consentimiento informado y se llenó de manera individual una ficha de recolección de datos. Cada 6 meses se les controlaba clínicamente indagando por posibles eventos adversos y con exámenes de laboratorio (Hemograma, hemoglobina, perfil hepático). Se efectuó control colonoscópico al año y 3 años del ingreso al ensayo. Adicionalmente, si algún evento ocurría en el intervalo, se les indicó comunicarlo a los investigadores vía telefónica. La preparación para la colonoscopia se efectuaba con polietilenglicol 3 350 en las 10 horas previas al procedimiento, y para

considerarse válida debía tener una valoración según la escala de Boston mayor o igual a 6.

El presente estudio se llevó a cabo entre agosto 2015 y julio 2020.

Criterios de inclusión: 1) pacientes con diagnóstico de pólipos colónicos por colonoscopia a quienes se les había efectuado polipectomía en los 30 días previos, 2) pacientes de ambos sexos, mayores de edad, 3) pacientes que aceptaban tomar concentrado liofilizado de Zea mays morado 200 mg/día o placebo por vía oral.

Criterios de exclusión: 1) pacientes menores de 18 años, 2) pacientes con tratamiento anticoagulante, 3) pacientes consumidores de ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, 4) pacientes que no aceptaron firmar el consentimiento informado, 5) pacientes que no concurren al control de colonoscopia a los 3 años del ingreso al estudio, 6) pacientes que consumieron concentrado liofilizado de Zea mays morado Vidafenol® 200 mg/día o placebo menos del 50% del tiempo de estudio.

Los datos de la ficha de recolección se registraron en el programa Excel de Microsoft para su procesamiento. Los resultados se presentan mediante uso de tablas y/o gráficos, para así poder analizar los resultados obtenidos y llevar a cabo la discusión respectiva y finalmente emitir las conclusiones y recomendaciones del caso. Los cálculos estadísticos fueron realizados usando el paquete estadístico SPSS 24 ® de IBM y R Statistic versión 3.0.2., las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios y desviaciones estándar. Se tolera un error tipo I de 0,01 para los tests estadísticos, aplicamos análisis de asociación con el test Chi cuadrado.

Se consideró éxito del tratamiento si al comparar la colonoscopia basal con la de 3 años: a) no se hallaron pólipos, b) En caso de hallarse pólipos, estos fueron en

menor número, c) en caso de encontrar similar número de pólipos, la histología era de menor grado.

Se catalogó como éxito total al acápite a, y como éxito parcial al b y c.

## RESULTADOS

Participaron 224 pacientes: 112 casos y 112 controles, el 53,12% fueron varones y 46,88% mujeres. Respecto a las características demográficas en casos y controles, no hubo diferencias significativas. Con relación al sexo, los porcentajes fueron similares. Los grupos etarios más afectados fueron de 51-60 años: 41,07% de los casos y 45,54% de los controles; seguido del grupo de 41 - 50 años: 25% de los casos y 26,78% de los controles. Con edades comprendidas entre 21 y 87 años, con una edad promedio de 54,6 y desviación estándar de 9,4 años (Tabla 1).

Con relación a los síntomas observados, el más frecuente fue el meteorismo, en 56,3% de los casos y 55,4% de los controles, seguidos por diarrea 45,5% de los casos y 25% de controles, dolor abdominal en 33,9% de los casos y 10,7% de los controles; así como el estreñimiento en 29,5% de casos y 26,8% de controles. Sólo un pequeño porcentaje presentaron rectorragia (5,4% de casos y 6,3% de controles) y anemia (1,8% tanto en casos como controles). Respecto a los antecedentes patológicos, el más frecuente fue el tabaquismo: 44,6% de los casos y 41,1% de controles, seguido de la hipertensión, pólipos colónicos, diabetes, hipotiroidismo, entre otros (Tabla 2). En cuanto a

**Tabla 2.** Distribución de casos y controles con pólipos colónicos, según sintomatología y antecedentes patológicos.

	Casos n (%)	Controles n (%)
<b>Sintomatología</b>		
Meteorismo	63 (56,3)	62 (55,4)
Diarrea	51 (45,5)	28 (25,0)
Dolor abdominal	38 (33,9)	12 (10,7)
Estreñimiento	33 (29,5)	30 (26,8)
Rectorragia	6 (5,4)	7 (6,3)
Anemia	2 (1,8)	2 (1,8)
<b>Antecedentes patológicos</b>		
Tabaquismo	50 (44,6)	46 (41,1)
HTA	32 (28,6)	34 (30,4)
Pólipos colónicos	8 (7,1)	4 (3,6)
Diabetes mellitus	5 (4,5)	7 (6,3)
Hipotiroidismo	1 (0,9)	2 (1,8)
Gastritis	1 (0,9)	-
Obesidad	1 (0,9)	-
Neoplasia de tiroides	1 (0,9)	-
Neoplasia de mama	1 (0,9)	-
Depresión	1 (0,9)	-

**Tabla 1.** Características demográficas de casos y controles con pólipos colónicos.

	Casos (n=112) n (%)	Controles (n=112) n (%)	Valor p
Sexo			0,593
Masculino	58 (51,8)	61 (54,5)	
Femenino	54 (48,2)	51 (45,5)	
Grupo de edad			0,599
21 - 30	2 (1,8)	1 (0,9)	
31- 40	7 (6,3)	7 (6,3)	
41- 50	28 (25,0)	30 (26,8)	
51 -60	46 (41,1)	51 (45,5)	
61 -70	20 (17,9)	20 (17,9)	
Mayor 70	9 (7,9)	3 (2,6)	

**Tabla 3.** Distribución casos y controles con pólipos colónicos según antecedentes familiares.

Antecedente	Casos n (%)	Controles n (%)
NM colon	18 (16,1)	18 (16,1)
NM gástrica	16 (14,3)	12 (10,7)
Pólipos colónicos	8 (7,1)	9 (8,0)
NM páncreas	4 (3,6)	5 (4,5)
NM próstata	3 (2,7)	3 (2,7)
Cirrosis	2(1,8)	1 (0,9)
Linfoma	2 (1,8)	-
NM mama	1(0,9)	3 (2,7)
NM pulmón	1 (0,9)	2 (1,8)
NM útero	1 (0,9)	4 (3,6)
Leucemia	1 (0,9))	2 (1,8)
NM vejiga	1 (0,9)	-
Melanoma	1 (0,9)	-
NM vías biliares	1 (0,9)	-
NM intestinal	1 (0,9)	0 (0)
NM tiroides	-	1 (0,9)
NM ovario	-	2 (1,8)

NM = neoplasia maligna.

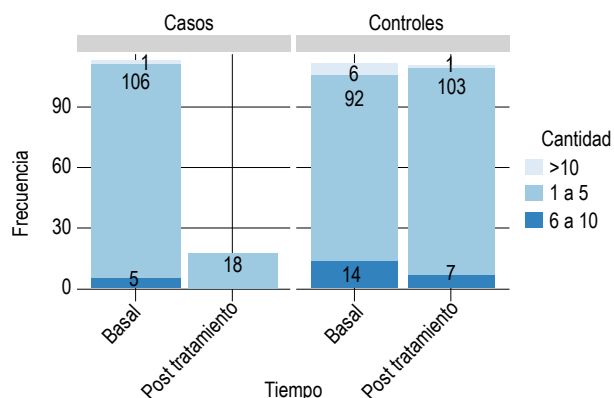
los antecedentes familiares de neoplasia: los casos presentaron en 54,5%, y los controles en 55,4%; entre las más frecuentes hallamos la neoplasia de colon, gástrica y pólipos colónicos, entre otros (Tabla 3).

Al evaluar el efecto del concentrado liofilizado de Zea mays morado 200 mg y placebo según el número de pólipos colónicos al final del estudio, se observa que en el grupo control no se modificó significativamente ( $p=0,036$ ), mientras que en el grupo de casos si se observa ausencia o disminución significativa en el número de pólipos que reaparecieron. Sólo 16,1% de los casos tuvieron reaparición de pólipos contra 99% de los controles ( $p<0,001$ ; Chi cuadrado). Figura 1, Tabla 4.

Al evaluar la eficacia del concentrado liofilizado de Zea mays morado y placebo al final del estudio, se

**Tabla 4.** Distribucion de casos y controles con polipos colónicos, según número de polipos.

	Casos		Controles	
	Basal n (%)	Final n (%)	Basal n (%)	Final n (%)
1 - 5	106 (94,6)	18 (16,1)	92 (82,1)	103 (91,9)
6 - 10	5 (4,5)	0 (0)	14 (12,5)	7 (6,3)
>10	1 (0,9)	0 (0)	6 (5,4)	1 (0,9)



**Figura 1.** Efecto del concentrado liofilizado de Zea mays morado y placebo según el número de pólipos colónicos.

observa que en el grupo control sólo hubo éxito total en 0,9% de los pacientes, mientras que en el grupo de casos este ocurrió en 83,9%, siendo esta diferencia altamente significativa ( $p<0,001$ ; Chi cuadrado). Figura 2, Tabla 5.

Al evaluar las características de los pólipos colónicos en el grupo de casos según tamaño, se observa que solo 18 pacientes (16,1%) volvieron a presentar pólipos y en ellos predominaron el tamaño <5 mm (69,2%) a diferencia de lo que ocurrió en la evaluación basal donde predominaron los de 6 - 10 mm (54,7%) ( $p<0,001$ ; Chi cuadrado).

En el grupo de controles, se observa que estos aumentan en tamaño al final del estudio con predominio del tamaño de 6 a 10 mm que basalmente representó 54,3% y finalmente subió a 65,0% ( $p<0,001$ ; Chi cuadrado).

Según la morfología, tanto en el grupo de casos como el de controles, se observan similares patrones morfológicos al inicio y al final del estudio, con predominio del subtipo 0Is ( $p=0,479$ ; Chi cuadrado). En el grupo de controles, se observa un incremento significativo en el patrón morfológico OIIa ( $p<0,001$ ; Chi cuadrado). Las localizaciones predominantes en ambos grupos son en el recto y sigmoides. La histología

**Tabla 5.** Eficacia del concentrado liofilizado de Zea mays morado 200 mg en la prevención de pólipos colónicos.

	Casos n (%)	Controles n (%)
Éxito Total	94 (83.9)	1 (0.9)
Éxito Parcial	16 (14.3)	59 (52.7)
Fracaso	2 (1.8)	52 (46.4)
Total	112 (100)	112 (100)

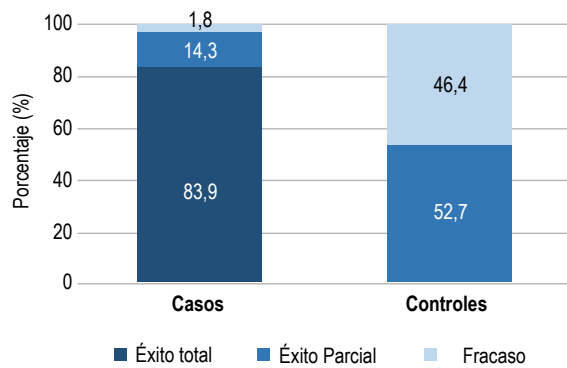
**Tabla 6.** Características de los pólipos colónicos en casos y controles según su tamaño, morfología, localización e histología.

	Casos		Controles	
	Basal n (%)	Final n (%)	Basal n (%)	Final n (%)
<b>Tamaño</b>				
< 5 mm	102 (38,5)	18 (69,2)	144 (39,5)	86 (35)
6 - 10 mm	145 (54,7)	8 (30,8)	198 (54,3)	160 (65)
11 - 20 mm	11 (4,2)	-	18 (4,9)	-
> 20 mm	7 (2,6)	-	5 (1,4)	-
<b>Morfología</b>				
Ols	232 (87,6)	23 (88,5)	341 (93,4)	211 (85,8)
Olsp	6 (2,2)	-	2 (0,6)	-
Olp	10 (3,8)	-	9 (2,5)	4 (1,6)
Olla	17 (6,4)	3 (11,5)	13 (3,6)	31 (12,6)
<b>Localización</b>				
Recto	92 (34,7)	4 (15,4)	91 (24,9)	51 (20,7)
Sigmoides	94 (35,5)	10 (38,5)	168 (46)	118 (48)
Descendente	20 (7,6)	3 (11,5)	30 (8,2)	31 (12,6)
Transverso	36 (13,6)	6 (23,1)	42 (11,5)	33 (13,4)
Angulo hepático	2 (0,8)	-	-	2 (0,8)
Ascendente	13 (4,9)	3 (11,5)	27 (7,4)	9 (3,7)
Ciego	8 (3)	-	7 (1,9)	2 (0,8)
<b>Histología</b>				
Adenomas	104 (39,2)	10 (38,5)	112 (30,7)	95 (38,6)
Hiperplásicos	156 (58,9)	11 (42,3)	249 (68,2)	150 (61)
Aserrados	-	-	-	-
Inflamatorios	5 (1,9)	5 (19,2)	4 (1,1)	1 (0,4)
<b>Total</b>	<b>265 (100)</b>	<b>26 (100)</b>	<b>365 (100)</b>	<b>246 (100)</b>

predominante en ambos grupos son los hiperplásicos (basalmente: 58,9% de casos y 68,2% de controles; finalmente: 42,3% de casos y 61% de controles) seguido de los adenomas (basalmente: 39,2% de casos y 30,7% de los controles; finalmente 38,5% de los casos y 38,6% de controles). Respecto a los inflamatorios, si se observa un aumento en los casos, de 1,9% basal a 19,2% final.

En cuanto a las reacciones adversas medicamentosas, sólo un 4,5% presentó alguna de ellas, en cada grupo de casos y controles.

En el grupo de controles: 2/112 (1,8%) presentaron cefalea, 2/112 (1,8%) meteorismo y 1/112 (0,9%) diarrea. En el grupo de casos: 4/112 (3,6%) presentaron pitequias y 1/112 (0,9%) cefalea.



\* Éxito total: no se observó pólipos, Éxito parcial: menor número de pólipos, Fracaso: similar o mayor número de pólipos y /o histología de mayor grado.

**Figura 2.** Eficacia del concentrado liofilizado de Zea mays morado 200 mg en la prevención de pólipos colónicos\*.

## DISCUSIÓN

Los pacientes que recibieron el concentrado liofilizado de Zea mays morado desarrollaron en los 3 años subsiguientes 83% menos pólipos que aquellos pacientes que recibieron placebo (16,1% vs 99,1%), lo cual fue altamente significativo desde el punto de vista estadístico. Se han publicado múltiples estudios de quimioprevención de CCR. Estos, como ya mencionamos, se basan en que los adenomas colónicos sobreexpresan la enzima ciclo oxigenasa (COX). Así, se han usado AINEs para la prevención primaria de CCR. Los estudios han revelado que los AINEs reducen la incidencia y recurrencia de adenomas en la población general<sup>(8)</sup>. Arber et al.<sup>(29)</sup> en un estudio multicéntrico en 107 centros en 32 países en 1 561 pacientes a quienes se removió pólipos adenomatosos y se les enroló para recibir celecoxib 400 mg en una sola dosis diaria comparado con placebo, logró una reducción en la tasa de detección de adenomas de 33,6% vs 49,3%

**Tabla 7.** Distribución de casos y controles con pólipos colónicos, según reacciones adversas medicamentosas.

Reacción adversas medicamentosas	Casos n (%)	Controles n (%)
No presentaron	107 (95,5)	107 (95,5)
Presentaron	5 (4,5)	5 (4,5)
Petequias	4 (3,6)	-
Cefalea	1 (0,9)	2 (1,8)
Meteorismo	-	2 (1,8)
Diarrea	-	1 (0,9)

a 3 años (RR: 0,64;  $p < 0,001$ ) y la tasa de detección de adenomas avanzados fue 5,3% en el grupo de celecoxib vs 10,4% en el grupo placebo. Sandler et al. <sup>(30)</sup> objetivan que la proporción de pacientes con al menos 1 adenoma es menor en el grupo tratado con AAS que en el grupo que tomó placebo (17% vs 27%) entre pacientes con antecedente de CCR tras 1 año de tratamiento. Cole BF et al. <sup>(31)</sup> en un meta-análisis concluyen que el AAS disminuye en un 17% el riesgo de desarrollar un nuevo adenoma independientemente de la dosis de AAS comparado con placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa. También halló diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción del riesgo de desarrollo de adenomas avanzados del 28% (12% en el grupo placebo y 9% en el grupo AAS, RR 0,72). Baron J et al. <sup>(18)</sup> en uno de los ensayos más largos concluye que la dosis de 81 mg y 325 mg de AAS tienen efecto similar en la quimiopreprofilaxis lo que difiere de Benamouzig et al. <sup>(32)</sup> que detecta mayor efecto protector con 300 mg. Bertagnoli et al. <sup>(33)</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizando a pacientes con alto riesgo de adenomas (pacientes con historia de adenomas múltiples o con un adenoma mayor de 5 mm de diámetro), a recibir 200 mg de celecoxib 2 veces al día, o 400 mg 2 veces al día o placebo durante un período de 3 años. Comparados con placebo, los que recibieron la mayor dosis de celecoxib tuvieron 45% menos riesgo de recurrencia de adenomas y los que recibieron la menor dosis un 33% menos.

Hull et al. <sup>(7)</sup> de la Universidad de Leeds llevaron a cabo un estudio que enroló algo más de 700 pacientes de 53 hospitales de Reino Unido, los cuales se identificó tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon después de una colonoscopia. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de 4 grupos de tratamiento y diariamente durante un año tomaron: AAS 300 mg, Acido Eicosapentanoico (EPA) 2 gr, AAS + EPA y placebo. Al final, los investigadores observaron que los pacientes que tomaron AAS tuvieron 22% menos pólipos en comparación con los de placebo. Los que tomaron EPA tuvieron 9% menos pólipos que los de placebo (no significativo estadísticamente). Concluyen en su revisión que tomar AAS continuamente durante 10 años disminuye la aparición de cáncer de colon en un 20 a 40%.

Grancher et al. <sup>(1)</sup> afirman que la acción antiinflamatoria y la estimulación de la inmunidad antitumoral del AAS han hecho que en los Estados Unidos sea actualmente recomendado en prevención primaria de riesgo de CCR en los pacientes de 50 a 59 años que tengan riesgo de evento cardiovascular a 10 años superior al 10%, remarcan, sin embargo, que la prevención primaria con este fármaco no debe sustituir el despistaje de CCR. Además afirman que limita la diseminación metastásica en CCR localizado y

aumenta la sobrevida especialmente en pacientes que presentan la mutación del gen PIK3CA.

Tran et al. <sup>(22)</sup> evaluaron los efectos antitumorales de exosomas derivados de células de cáncer de mama y colorrectales cargados de AAS nanoamorfos, los cuales fueron estudiados en modelos in vitro e in vivo. Estos exosomas mostraron una captación celular mejorada tanto via clatrina dependiente como endocitosis independiente, y mejoraron significativamente la citotoxicidad de AAS sobre las células de cáncer de mama y colorrectales, acompañadas por mejora de la apoptosis y autofagia. Estos exosomas actúan conjugando un aptámero dirigido contra la proteína EpCAM (molécula de adhesión celular epitelial).

Otro alimento funcional que contiene un agente quimiopreventivo es la cúrcuma que origina a la curcumina. Adachi et al. <sup>(2)</sup> usaron la curcumina, que tiene la desventaja de ser pobremente soluble en agua debido a su elevada hidrofobicidad, para lo cual aplicaron tecnología de superficie controlada que les permitió la formación de partículas submicroscópicas, con lo cual solucionaron el problema, originando el compuesto Theracurmina. Usaron ratas Apc mutantes, un modelo de poliposis adenomatosa familiar, para evaluar los efectos de la theracurmina. Primero ellos vieron que el tratamiento con 10 a 20  $\mu$ M de theracurmina por 24 horas reducía la actividad transcripcional del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) en células de cáncer de colon humano DLD-1 Y HCT116. El factor nuclear  $\kappa$ B es un regulador de los factores relacionados a la inflamación que actúa a través de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) e Interleukina 6 (IL-6). Ellos concluyeron que el tratamiento con 500 ppm de theracurmina por 8 semanas inhibía el desarrollo de pólipos intestinales y suprimía los niveles de expresión de ARNm de MCP-1 e IL-6 en las partes del intestino con pólipos. Este reporte da una prueba de concepto para el ensayo con theracurmina en humanos que está en curso.

Hagiwara et al. <sup>(28)</sup> evaluaron el potencial de la antocianina del maíz morado (PCC) para modificar la carcinogénesis colorrectal en ratas macho inicialmente tratadas con 1,2-dimetilhidrazina (DMH), que luego recibieron 2-amino-1metil-6-fenilimidazol <sup>(4,5)</sup> piridina (PhIP) en la dieta. Después de la iniciación con DMH, se dio PCC en un nivel dietario de 5% en combinación con PhIP al 0,02% hasta la semana 36. Ningún cambio relacionado con el tratamiento con PCC en signos clínicos, peso corporal y consumo de alimentos se apreciaron. Incidencias y multiplicidades de adenomas y carcinomas colorrectales en ratas iniciadas con DMH estuvieron claramente aumentadas por PhIP. En contraste, el desarrollo de lesiones fue suprimido por la administración de PCC. Además, en los grupos que

no se efectuó iniciación con DMH, la inducción de focos de criptas aberrantes por PhIP tendió a estar disminuida por la suplementación con PCC. Estos resultados demuestran que mientras PhIP claramente ejerce efectos promotores sobre la carcinogénesis colorrectal inducida por DMH, estos pueden ser reducidos por PCC 5% en la dieta. Nuestro estudio, es el primero en ser realizado con un concentrado de antocianina derivado del maíz morado en seres humanos con fines preventivos respecto a formación de pólipos, y hallamos que comparado con placebo nuestros pacientes desarrollaron 83% menos pólipos. Además en 16 de los 18 casos que volvieron a presentar pólipos al final, estos fueron de menor tamaño, menor número o una histología menos peligrosa que la basal.

Con relación a las reacciones adversas medicamentosas, nuestros casos las presentaron al igual que los controles en sólo 4,5% (5 pacientes). 3,6% (4 pacientes) de los casos presentaron Petequias, ello debido a la acción de antiagregante plaquetaria del concentrado liofilizado de Zea mays morado, según lo descrito por Iparraguirre *et al.* (25-27), lo cual fue de leve magnitud reduciéndose en 2 de ellos la dosis a la mitad. Los controles, en cambio presentaron cefalea (1,8%) y meteorismo (1,8%).

Zubiaurre *et al.* (9) y Cea *et al.* (21) refieren que el consumo crónico de AAS no está exento de eventos adversos estimándose en 5 a 7%, hallándose un mayor riesgo de desarrollar úlceras y sangrado gastrointestinal del 1 al 2%, siendo el riesgo mayor cuanto mayor es la dosis, mayor la edad del paciente o este presenta comorbilidades importantes, antecedentes de úlcera o consume concomitantemente otros medicamentos como corticoides o anticoagulantes. El AAS también se relaciona con otros síntomas gastrointestinales como dispepsia y náuseas. Respecto a la mortalidad, no se ha demostrado que sea mayor en consumidores de AAS en relación al placebo.

En conclusión, el concentrado liofilizado de Zea mays morado fue significativamente eficaz en prevenir la formación de pólipos colónicos ya que sólo 16,1% (18 pacientes) de los casos, los volvieron a presentar al final del estudio ( $p < 0,001$ ). De los 18 casos que volvieron a presentar pólipos, 16 tuvieron menor número, tamaño y/o histología que en la colonoscopia basal. Respecto al tamaño de los pólipos, tanto en casos como controles basalmente predominó 6-10 mm, pero en la evaluación final en los casos predominó  $< 5$  mm (69,2%) mientras en los controles siguió predominando 6-10 mm (65%). El concentrado liofilizado de Zea mays morado es seguro ya que sólo 4,5% de pacientes presentó reacciones adversas leves (principalmente Petequias).

**Conflicto de Intereses:** Ninguno.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grancher A, Michel P, Di Fiore F, Sefrioui D. Aspirine et cancer colorectal. *Bull Cancer*. 2018;105(2):171-180. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.09.013 .
2. Adachi S, Hamoya T, Fujii C, Narita T, Komiya M, Miyamoto S, *et al.* Theracurmin inhibits intestinal polyp development in Apc-mutant mice by inhibiting inflammation-related factors. *Cancer Sci*. 2020;111(4):1367-1374. doi: 10.1111/cas.14329.
3. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Inician ensayo clínico con prueba diagnóstica para cáncer colorrectal [Internet]. Habana: Infomed; 2019 [citado el 24 de enero de 2019]. Disponible en: <https://especialidades.sld.cu/anomiapatomologica/tag/cancer-de-colon/page/3/>
4. Frouws MA, van Herk-Sukel MPP, Maas HA, Van de Velde CJH, Portielje JEA, Liefers GJ, *et al.* The mortality reducing effect of aspirin in colorectal cancer patients: Interpreting the evidence. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:120-127. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.12.008.
5. Descubren cómo la aspirina ayuda a combatir el cáncer de colon. *El Tiempo* [Internet]. 05 de junio de 2018 [citado el 02 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/vida/salud/la-aspirina-ayuda-a-combatir-y-prevenir-el-cancer-de-colon-226962>
6. Elwood PC, Pickering JE, Morgan G, Galante J, Weightman AL, Morris D, *et al.* Systematic review update of observational studies further supports aspirin role in cancer treatment: Time to share evidence and decision-making with patients? *PLoS One*. 2018;13(9):e0203957. doi: 10.1371/journal.pone.0203957.
7. Hull MA, Sprange K, Hepburn T, Tan W, Shafayat A, Rees CJ, *et al.* Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFood Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10164):2583-2594. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31775-6.
8. Adaniel C, Itriago L, Alvarez M. La quimioprevención para pacientes con mutaciones hereditarias de predisposición al cáncer. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28(4):627-632. doi: 10.1016/j.rmclc.2017.05.019.
9. Zubiaurre L, Bujanda L. Aspirina en la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(5):337-45. doi: 10.1016/j.gastrohep.2011.01.004.
10. National Institutes of Health. Aspirina para reducir el riesgo de cáncer [Internet]. Bethesda: NIH; 2020 [citado el 23 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/investigacion/aspirina>
11. Influencia genética en el efecto de la aspirina sobre el riesgo de cáncer de colon. *Genética Médica News* [Internet]. Valencia, España: Genotipia; 2015 [citado el 26 de enero de 2019]. Disponible en: <https://revistageneticamedica.com/2015/03/30/aspirina-cancer-de-colon/>
12. Fernandez-Calderon M, Betes Ibañez MT. La aspirina en la prevención primaria del cáncer colorrectal. *Anales Sis San Navarra*. 2012;35(2):261-267. doi: 10.4321/S1137-66272012000200008.
13. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TÅ, Småstuen MC, Yaqub S, Dørum LM, *et al.* Aspirin As Secondary Prevention in Patients With Colorectal Cancer: An Unselected Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2501-8. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3519.
14. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology*. 2008;134(1):21-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.035.
15. Zumwalt TJ, Wodarz D, Komarova NL, Toden S, Turner J, Cardenas J, *et al.* Aspirin-Induced Chemoprevention and Respon-

- se Kinetics Are Enhanced by PIK3CA Mutations in Colorectal Cancer Cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(3):208-218. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0175.
16. Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, Mutoh M, Hirata K, Nakamura T, et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med*. 2013;2(1):50-6. doi: 10.1002/cam4.46.
  17. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1741-50. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61543-7.
  18. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresnahan R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2003;348(10):891-9. doi: 10.1056/NEJMoa021735.
  19. Frouws MA, Rademaker E, Bastiaannet E, van Herk-Sukel MPP, Lemmens VE, Van de Velde CJH, et al. The difference in association between aspirin use and other thrombocyte aggregation inhibitors and survival in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2017;77:24-30. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.025.
  20. Fiedler B, Fiedler L, DeDonno M, Anago K, de la Cruz L, Luck GR, et al. Underutilization of Aspirin in Patients With Advanced Colorectal Polyps. *Am J Med*. 2019;132(7):884-885. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.037.
  21. Cea Soriano L, Vora P, Soriano-Gabarró M, García Rodríguez LA. The effect of low-dose aspirin on colorectal cancer prevention and gastrointestinal bleeding according to bodyweight and body mass index: Analysis of UK primary care data. *Int J Cardiol*. 2019;297:135-139. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.08.001.
  22. Tran PHL, Wang T, Yin W, Tran TTD, Nguyen TNG, Lee BJ, et al. Aspirin-loaded nanoexosomes as cancer therapeutics. *Int J Pharm*. 2019;572:118786. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118786.
  23. Maíz morado ayuda a prevenir cáncer de colon y enfermedades cardiovasculares. Noticias. Agencia Peruana de Noticias Andina [Internet]. Lima, Perú. 5 de noviembre de 2015 [citado el 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://andina.pe/agencia/noticia-maiz-morado-ayuda-a-prevenir-cancer-colon-y-enfermedades-cardiovasculares-583144.aspx>
  24. Carhuapoma Yance M, López Guerra S. Maíz Morado purple corn: moléculas bioactivas antioxidantes y anticancerígenas. Lima: Concytec; 2008.
  25. Iparraguirre López H. Estudio sobre seguridad y eficacia del concentrado liofilizado Maíz morado (*Zea mays L.*) Vidafenol® 200 mg como antiagregante plaquetario: nuevo agente en la prevención de enfermedades cardio y cerebro vasculares [Tesis para optar el grado académico de Magister en Salud Pública y Gestión Sanitaria]. Lima, Perú: Universidad Nacional Hermilio Valdizán; 2015.
  26. Iparraguirre López H, Fuentes Neira W, inventor. El extracto de maíz morado (*Zea mays L.*) secado por atomización inhibe la agregación plaquetaria en conejos. Patente Indecopi. Partida registral 00231-2004. 2004.
  27. Iparraguirre López H. Efecto del Concentrado Liofilizado de Maíz morado (*Zea mays L.*) en la inhibición de la agregación plaquetaria en voluntarios sanos. *Revista del Cuerpo Médico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen*. 2007;12(3):4-13.
  28. Hagiwara A, Miyashita K, Nakanishi T, Sano M, Tamano S, Kadota T, et al. Pronounced inhibition by a natural anthocyanin, purple corn color, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-associated colorectal carcinogenesis in male F344 rats pretreated with 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett*. 2001;171(1):17-25. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00510-9.
  29. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rác I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 2006;355(9):885-95. doi: 10.1056/NEJMoa061652.
  30. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):883-90. doi: 10.1056/NEJMoa021633. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003;348(19):1939.
  31. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grange MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):256-66. doi: 10.1093/jnci/djn485.
  32. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. 2003;125(2):328-36. doi: 10.1016/s0016-5085(03)00887-4.
  33. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006;355(9):873-84. doi: 10.1056/NEJMoa061355.

**Correspondencia:**

Carlos Ichiyanagui

E-mail: [carlosichiyagui@yahoo.es](mailto:carlosichiyagui@yahoo.es)