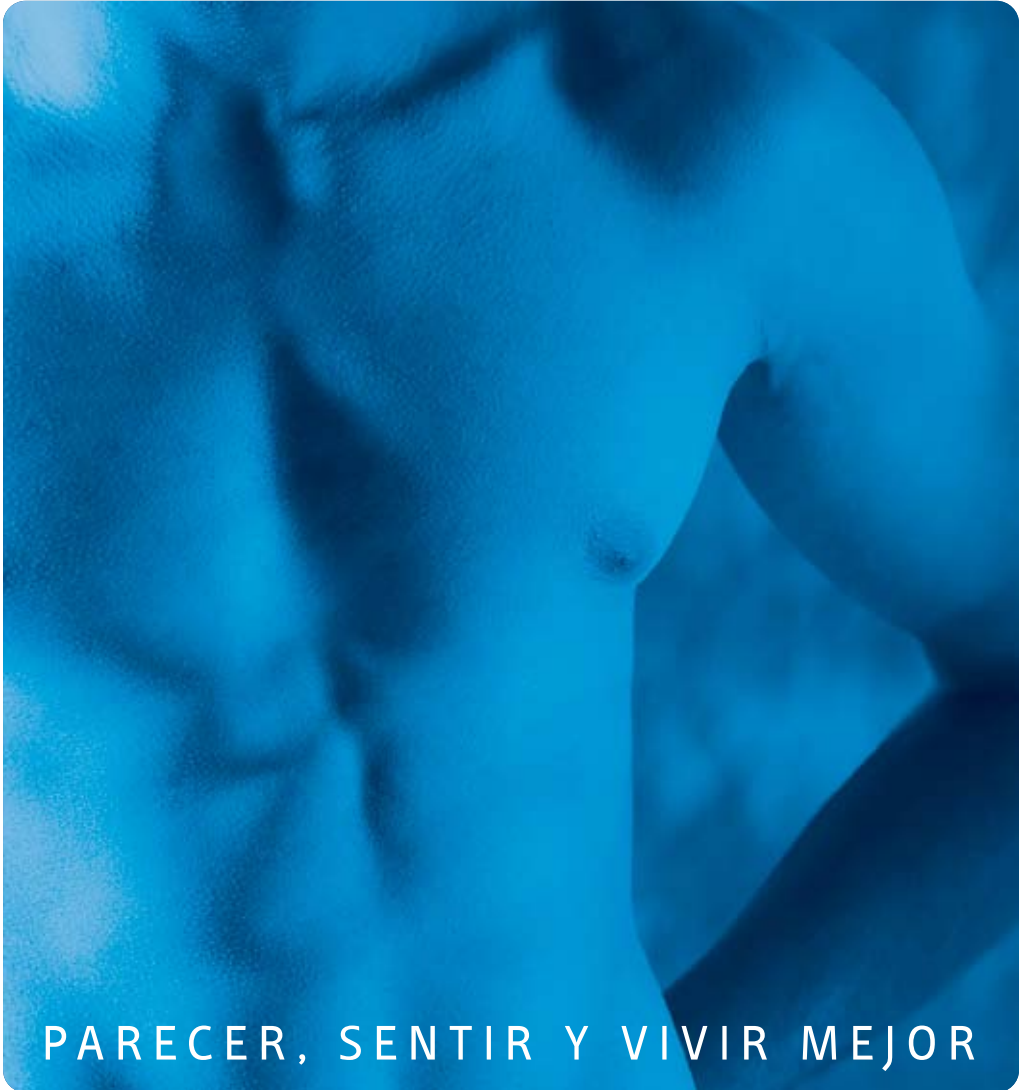


PYCNOGENOL®

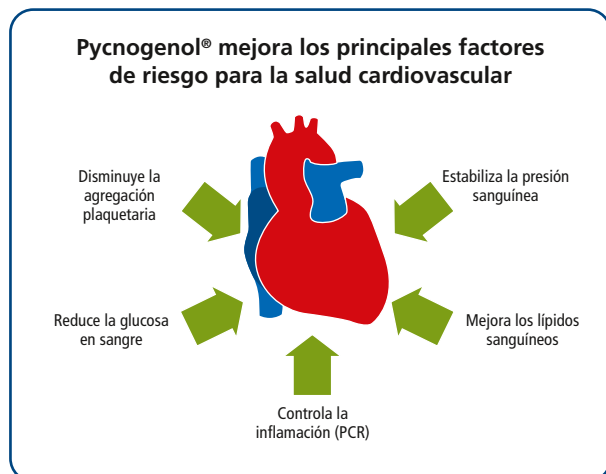
Salud Cardiovascular



Pycnogenol® para la Salud Cardiovascular

Mantener un sistema cardiovascular sano es la clave para mantener una buena vitalidad, fortaleza física, salud mental y para el bienestar general. La función vascular puede estar en riesgo debido únicamente a factores fuera de nuestro control, como es el género y el envejecimiento. Por el contrario, existen numerosos factores de riesgo variables como fumar cigarrillos, la obesidad, un estilo de vida sedentario y los factores de riesgo ocultos de la hipertensión, hipercolesterolemia e hiperglucemia.

Pycnogenol® como parte de un estilo de vida más saludable puede contribuir a la mejora de los factores de riesgo ocultos para la salud del corazón, debido a la estabilización de la presión sanguínea y de la función plaquetaria, la mejora de los lípidos sanguíneos además de los valores de azúcar en sangre. Un número cada vez mayor de estudios clínicos demuestran la eficacia de Pycnogenol® a la hora de mantener a raya los problemas cardiovasculares. Se han realizado investigaciones con Pycnogenol® en personas sanas, individuos con factores de riesgo límite y también como complemento en personas tomando medicamentos recetados para problemas relacionados con la salud cardiovascular.

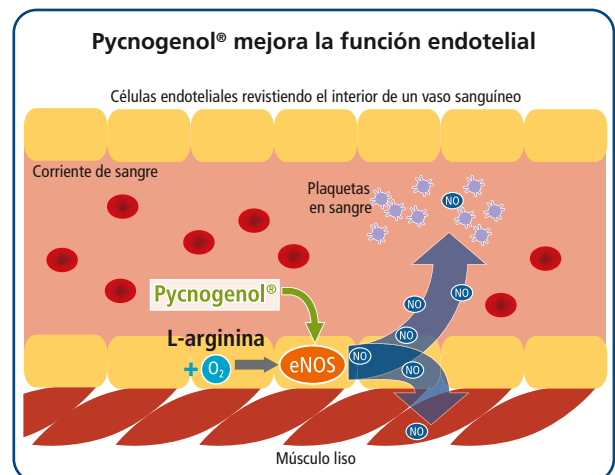


una perfusión insuficiente del tejido y un aumento de la presión en los vasos sanguíneos. Además, el óxido nítrico actúa en las plaquetas de la sangre para disminuir su tendencia a formar agregaciones lo cual se traduce en una protección contra el desarrollo de una trombosis.

En varias situaciones clínicas tales como hipertensión, aterosclerosis y diabetes, y también con el aumento de la edad, disminuye la síntesis endotelial del óxido nítrico. Ello causa una constricción crónica de los vasos sanguíneos que afecta al flujo de la sangre, eleva

Pycnogenol® mejora la función endotelial

El denominador común de la mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares es la incapacidad de un vaso sanguíneo para generar el mediador vascular más importante: el óxido nítrico (NO). El óxido nítrico se sintetiza mediante las células (endoteliales) que revisten la pared interna de los vasos sanguíneos. Las moléculas NO se dispersan por la pared del vaso sanguíneo para interactuar con un receptor específico en el músculo liso envolviendo el vaso. Esto hace que el músculo se relaje y así aumente el lumen del vaso. Este mecanismo autoregulator permite aliviar



la presión sanguínea y aumenta el riesgo de sufrir una posible trombosis.

Pycnogenol® activa la sintasa de óxido nítrico endotelial (siglas en inglés, eNOS), presente en células endoteliales para generar más eficazmente óxido nítrico (NO) del precursor aminoácido L-arginina.

Los ensayos farmacológicos en seres humanos muestran que Pycnogenol® mejora la función endotelial

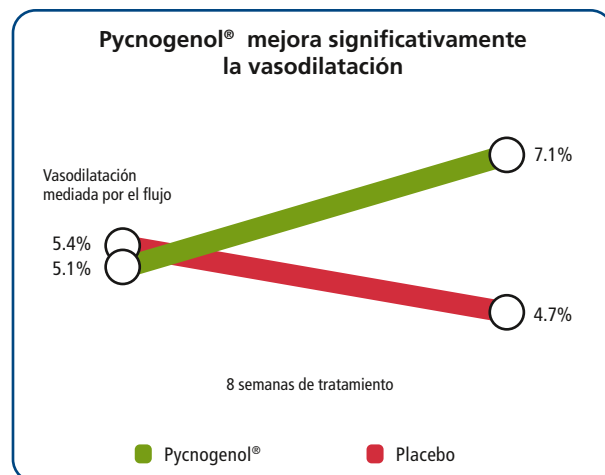
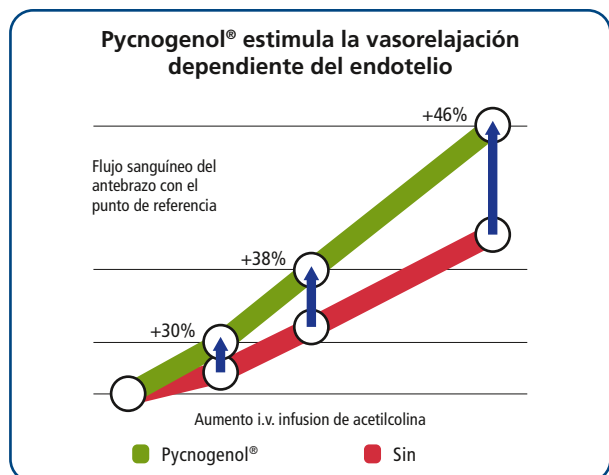
Se realizó una investigación farmacológica de doble ciego y controlada del efecto de Pycnogenol® en la vasodilatación dependiente del endotelio y el flujo sanguíneo en 16 voluntarios jóvenes y sanos. (Nishioka et al., 2007). La dilatación de la arteria del antebrazo dependiente del endotelio y su correspondiente aumento del flujo sanguíneo comenzó por medio de la infusión de cantidades en aumento del neurotransmisor acetilcolina, que estimula la actividad de la enzima eNOS para mejorar la generación de óxido nítrico. Tras dos semanas de toma de complementos con Pycnogenol®, el endotelio podía generar de forma considerable más óxido nítrico, lo que aumentaba el flujo sanguíneo del antebrazo hasta en un 46% más que en el punto de referencia inicial. Este efecto de Pycnogenol® fue significativo si lo comparamos con el efecto del placebo o sustancia inactiva que no aumentó el flujo sanguíneo del antebrazo. Otros experimentos de control usando un antagonista de

la L-arginina probaron que Pycnogenol® mejora realmente la vasodilatación mediante la estimulación de la síntesis endotelial del óxido nítrico.

El resultado de este estudio farmacológico es sorprendente porque demuestra la mejora de la respuesta de la función endotelial.

Pycnogenol® mejora la función endotelial en pacientes con enfermedades cardiovasculares

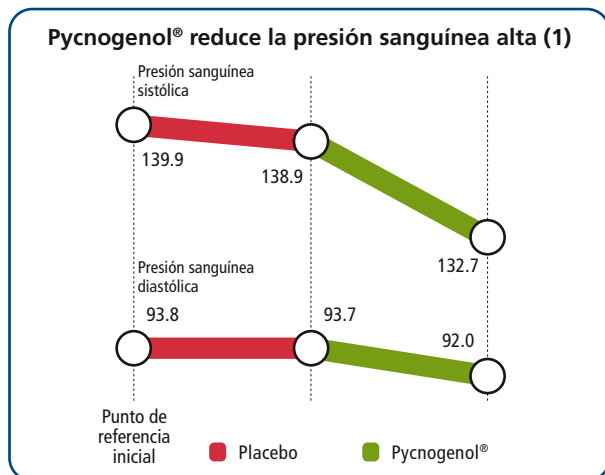
Un estudio de doble ciego cruzado controlado por placebo en pacientes con enfermedades en las arterias coronarias demostró que Pycnogenol® mejoraba de manera significativa la función endotelial, a la vez que no se encontró efecto alguno en aquellos tratados con placebo (Enseleit et al., 2010). Dichos pacientes eran controlados de manera excelente con medicamentos para la presión sanguínea, la función plaquetaria y los lípidos sanguíneos. Los pacientes tenían una presión sanguínea de 120/75 mmHg que no varió a lo largo del tratamiento. Sin embargo, la función endotelial mejoró ya que Pycnogenol® mostró mejorar de forma significativa la vasodilatación mediante el flujo en un 33%, mientras que la cifra disminuyó ligeramente con el placebo. Luego tomar Pycnogenol® como complemento a una medicación estándar para las enfermedades cardiovasculares, ayuda a restaurar los mecanismos regulatorios del propio cuerpo para mejorar la función vascular.



Pycnogenol® estabiliza la presión sanguínea alta

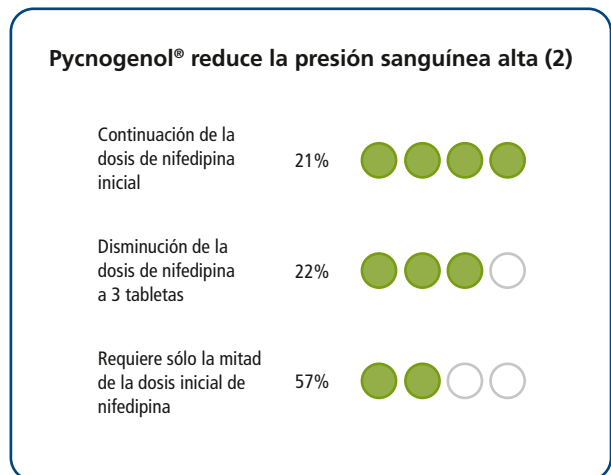
En la mayoría de los casos la presión sanguínea elevada coincide con una función endotelial vulnerable. Una función endotelial mejorada gracias a Pycnogenol® permite una vasodilatación más sana que a su vez ayuda a estabilizar una presión sanguínea elevada (tensión alta).

Pycnogenol® fue estudiado en un ensayo clínico de doble ciego cruzado controlado con placebo en pacientes que presentaban una hipertensión límite y que aún no recibían medicación hipotensiva. La toma de complementos con Pycnogenol® sobre un período de 8 semanas redujo significativamente la presión sanguínea sistólica en comparación con el placebo y también se halló que reducía la presión diastólica (Hosseini et al, 2001).



Pycnogenol® ha sido comprobado ampliamente en pacientes con hipertensión recibiendo tratamiento con nifedipina, bloqueador de canales de calcio (20 mg al día). Un grupo de pacientes tomó Pycnogenol® además de nifedipina, mientras que un grupo de control tomó el placebo o sustancia inactiva además del régimen de nifedipina. Cada dos semanas la dosis individual de nifedipina fue ajustada de manera que se alcanzase una presión sanguínea por debajo de 130 mmHg. Casi el 60% de los pacientes que toma-

ron complementos con Pycnogenol® pudieron disminuir a la mitad su dosis de medicación de nifedipina para mantener su presión en un rango más saludable (Liu et al, 2004).



Además, el efecto de Pycnogenol® demostró de nuevo que mejora significativamente una función endotelial disminuida en dichos individuos. La endotelina-1 vasoconstrictora fue disminuida significativamente, mientras que aumentaron la prostaciclina y el NO vasodilatador.

Pycnogenol® mejora la función renal y los niveles de PCR en la hipertensión

Resulta frecuente el daño gradual del riñón en los individuos con hipertensión. Además de disminuir la presión sanguínea elevada, las medidas de protección renal representan un importante objetivo en el manejo y el tratamiento avanzado de la hipertensión.

En pacientes que no habían sido tratados previamente de hipertensión y con signos tempranos de daños renales, estimados por los niveles elevados de albúmina en orina, se administró Pycnogenol® como complemento junto con el inhibidor de la ECA Ramipril durante un período de seis meses [Cesarone et al., 2010]. Tras un tratamiento de seis meses, los pacientes que sólo tomaron Ramipril tenían una presión sanguínea media de 123/88 mmHg, mientras



que aquellos que recibieron Pycnogenol® además de Ramipril tenían una presión media de 119/83 mmHg. El grupo que tomó Pycnogenol® más Ramipril tuvo una disminución de albúmina en orina en 24 horas a partir del punto de referencia inicial de 91 a 39 mg/día después de seis meses. En el grupo que sólo tomó Ramipril la albúmina en orina disminuyó de 87 a 64 mg/día. La mejora más importante de la función renal con Pycnogenol® fue una velocidad del flujo sanguíneo cortical en el riñón que aumentó de forma significativa en comparación con el grupo que sólo tomó Ramipril. La PCR, factor de riesgo cardiovascular, disminuyó de forma significativa con Pycnogenol® desde el valor inicial 2,2 hasta 1,1 mg/dL después de seis meses, mientras que con Ramipril no disminuyó de manera significativa el marcador inflamatorio, de 2,1 a sólo 1,8 mg/dL.

Pycnogenol® mejora la presión sanguínea y la función renal en la diabetes además del síndrome metabólico

Una de las características más importantes de síndrome metabólico es la hipertensión. Pycnogenol® tomado durante seis meses por pacientes afectados por características del síndrome metabólico tales como la obesidad, la hipertensión, elevado nivel de azúcar en sangre y colesterol alto demostró mejorar significativamente la mayoría de los parámetros (Stuard et al., 2010). En comparación con un grupo de control medicado con sólo el inhibidor de la ECA Lisinopril, los pacientes que tomaron Pycnogenol® además de Lisinopril lograron una tensión sanguínea, nivel HbA1c, y un índice de masa corporal significativamente más saludables y también unos mejores valores totales de colesterol y lipoproteínas de alta densidad (siglas en inglés, HDL). La función renal mejoró de forma considerable como se estima de la disminución de la albúmina en orina en 24 horas además de una mejor velocidad del flujo sanguíneo cortical en el riñón.

En un ensayo clínico de doble ciego controlado con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 medicados con el inhibidor de la ECA Lisinopril y con medicación

hipoglucémica, Pycnogenol® disminuyó de forma significativa la presión sanguínea y la mitad de los pacientes pudieron disminuir sus dosis individuales de medicación hipotensiva (Zibadi et al., 2008). La mejora de la función endotelial fue identificada gracias a unos niveles significativamente menores del vasoconstrictor endotelina-1 en el suero de los pacientes. Los valores de albúmina en orina fueron disminuidos significativamente con Pycnogenol®, mientras que sólo se hallaron efectos secundarios para el placebo o sustancia inactiva. Pycnogenol® demostró mejorar de manera significativa el azúcar en sangre en comparación con el grupo de placebo. Una glucosa elevada en sangre representa otra amenaza seria para la salud cardiovascular y Pycnogenol® demostró ser eficaz para estabilizar la glucosa en sangre en varios ensayos clínicos. Se descubrió que dicho efecto proviene de la inhibición de la alfa-glucosidasa duodenal. Para más información sobre Pycnogenol® y su disminución de la glucosa en sangre, diabetes y el síndrome metabólico, por favor lea el folleto "Pycnogenol® para el Cuidado de la Diabetes".

En resumen, Pycnogenol® es eficaz por sí solo a la hora de estabilizar la hipertensión límite y también es beneficioso cuando se toma como complemento a la medicación hipotensiva tradicional. En los últimos casos Pycnogenol® mejora además la tensión sanguínea y/o permite modificar la dosis de la medicación y mejora la función endotelial.



Resumen de estudios clínicos con Pycnogenol® que muestran sus beneficios en la presión sanguínea

Estudio	Medicación del Paciente	Beneficios de Pycnogenol®	Fuente
Hosseini (EEUU)	Ninguna	Blood pressure decreased significantly from 140/94 to 133/92 mmHg	Nutr Res 2001
Yang (Taiwan)	Ninguna	Blood pressure decreased significantly from 116/72 to 112/70	Acta Obstetricia et Gynecol 2007
Liu (China)	Bloqueador de canales de Calcio	Less medication required for keeping sBP <= 130 mmHg	Life Sci 2004
Zibadi (EEUU)	Inhibidor ECA	Less medication required and BP further lowered	Nutr Res 2008
Cesarone (Italia)	Inhibidor ECA	Addition of Pycnogenol to ACE-inhibitor further lowered BP	J Cardiovasc Pharmacol 2010
Stuard (Italia)	Inhibidor ECA	Addition of Pycnogenol to ACE-inhibitor further lowered BP	Panminerva Med 2010
Enseleit (Suiza)	Varias	Pycnogenol improved endothelial function and vasodilatation	Presentada

Pycnogenol® es seguro para individuos con tensión baja

En una investigación de personas con tensión baja e hipotensión una toma diaria de 100 mg de Pycnogenol® durante un periodo de 30 días no disminuyó de manera significativa su presión sanguínea diastólica ni sistólica. Ninguno de los pacientes experimentó efectos adicionales no favorables durante la toma de Pycnogenol® (Pella et al., resultados sin publicar).

Pycnogenol® estabiliza la actividad plaquetaria en sangre

Mientras la hipertensión, la aterosclerosis y la diabetes contribuyen a un daño gradual de las paredes de los vasos sanguíneos, los problemas graves que suceden durante un ataque al corazón o una apoplejía provienen de la agregación plaquetaria. Una función endotelial disminuida y la reducción de la disponibilidad del óxido nítrico conlleva a una actividad plaquetaria mayor. Situaciones que supongan una función endotelial disminuida, hipercoagulabilidad y hemodinámica alterada como la estasis promueven el desa-

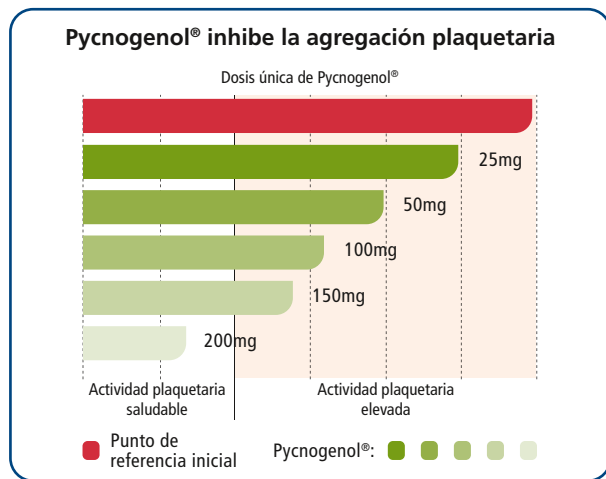
rrrollo de acumulaciones plaquetarias y de trombosis. El trombo resultante puede causar la obstrucción de los vasos sanguíneos (embolismo) y posteriormente, interrumpir el flujo sanguíneo hacia ciertas zonas del cuerpo. Esto puede poner la vida en peligro cuando un coágulo de sangre obstruye las arterias del pulmón, incapacitando la toma vital de oxígeno (embolismo pulmonar). Cuando afecta a las arterias del músculo del corazón (coronarias), el suministro de aire es interrumpido causando un infarto de miocardio.

Gracias al aumento de la producción del óxido nítrico endotelial, Pycnogenol® disminuye de manera significativa la actividad plaquetaria en sangre. El óxido nítrico representa la molécula mensajera natural del propio cuerpo que elimina la actividad trombocítica elevada.

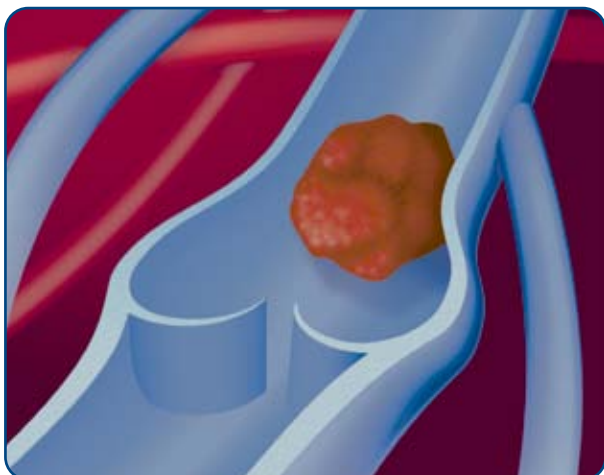
Pycnogenol® demostró reducir en función de la dosis la actividad plaquetaria en individuos que normalmente presentan un aumento en la acumulación plaquetaria: los fumadores de cigarrillos. Se extrajo sangre antes y dos horas después de la administra-



ción de una única dosis de Pycnogenol®. Los resultados mostraron de forma clara una reducción, en función de la dosis, de la actividad en sangre. Incluso la dosis menor de 25 mg de Pycnogenol® disminuyó notablemente la actividad plaquetaria en sangre (Pütter et al., 1999). Otras investigaciones revelaron que Pycnogenol® inhibe la liberación de tromboxanos de las plaquetas de los fumadores de cigarrillos a los niveles de no fumadores sanos (Araghi-Niknam et al., 1999).



Pycnogenol® demostró ser tan eficaz en el control de la actividad plaquetaria como la aspirina en dichos experimentos (Pütter et al., 1998). Además, se halló que Pycnogenol® no aumenta el tiempo de sangrado, un efecto que es bien conocido en el caso



de la aspirina, que prolonga el sangrado de forma considerable. El uso de Pycnogenol® para la regulación de la función plaquetaria está patentando (EEUU nº 5.720.956).

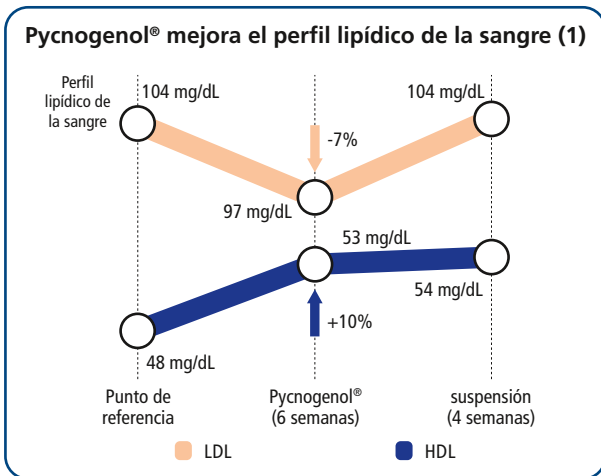
Pycnogenol® fue probado en un grupo de 200 individuos con riesgo de desarrollar una trombosis (Belcaro et al., 2004). Los sujetos permanecieron en posición sedentaria por un tiempo prolongado durante un viaje de largo recorrido de más de 8 horas. Dichas condiciones son conocidas por provocar acumulaciones de sangre venosa en las piernas, ocasionando el estasis de la sangre, lo que contribuye al desarrollo de una trombosis. Los resultados mostraron 5 incidentes de trombosis transitoria en un total de 97 sujetos (5,15 %) en el grupo de placebo. Por el contrario, ninguno de los 101 sujetos de alto riesgo en el grupo tratado con Pycnogenol® desarrolló una trombosis durante el vuelo de largo recorrido

	Placebo	Pycnogenol®
Número de pasajeros	97	101
Trombosis venosa superficial	1	0
Trombosis venosa profunda	4	0
Frecuencia de Trombosis	5.51%	0%

Pycnogenol® mejora el perfil lipídico de la sangre

Hasta la fecha se ha hallado en cinco ensayos clínicos controlados que Pycnogenol® disminuye el colesterol LDL y aumenta el colesterol HDL, o "colesterol bueno". Inicialmente se descubrió una mejora significativa del perfil lipídico de la sangre en sujetos jóvenes y sanos (Devaraj et al., 2002).

La toma de complementos con Pycnogenol® durante 6 semanas aumentó de manera significativa el colesterol HDL y redujo el colesterol LDL. Una medición de seguimiento de 4 semanas tras la suspensión de Pycnogenol® mostró que el colesterol LDL volvió a los valores del punto de referencia inicial mientras que el

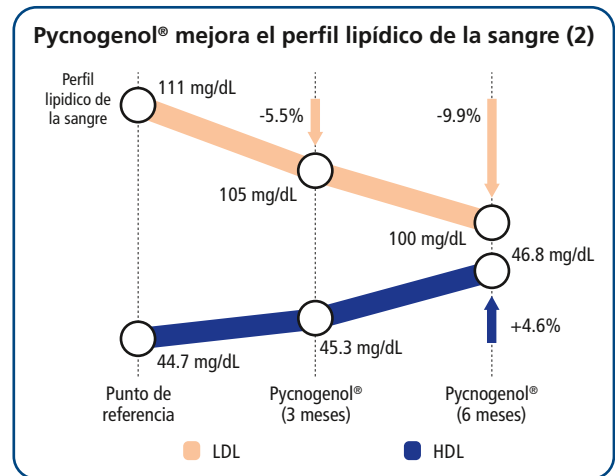


HDL permaneció sin cambios en gran medida. Los niveles de triglicéridos en sangre no fueron afectados.

Se descubrió una mejora sustancial de los lípidos en sangre en un estudio con pacientes tratados con Pycnogenol® por insuficiencia venosa (Koch 2002). Estos pacientes presentaron una dislipidemia grave, con un colesterol total de 264 mg/dL, el LDL de 169 mg/dL y el HDL de 46 mg/dL. Tras tomar Pycnogenol® durante sólo cuatro semanas, los lípidos en sangre disminuyeron a 212, 147 y 51 mg/dL para el colesterol total, el HDL y el LDL, respectivamente.

En varones con hipercolesterolemia leve la toma de complementos con Pycnogenol® durante un periodo de tres meses disminuyó estadística y significativamente tanto el colesterol total como el LDL, en un 9,4% y 16% respectivamente. El HDL aumentó en un 5,5% durante este periodo de tiempo (Durackova et al., 2003).

Un ensayo clínico de doble ciego controlado con placebo a larga escala con 200 mujeres perimenopáusicas demostró una reducción significativa del LDL en un 9,9% en comparación con el punto de referencia y con el ineficaz placebo (Yang et al., 2007) El colesterol HDL aumentó significativamente en un 4,6 % durante los seis meses de tratamiento. No se observaron efectos en el nivel total de los triglicéridos.

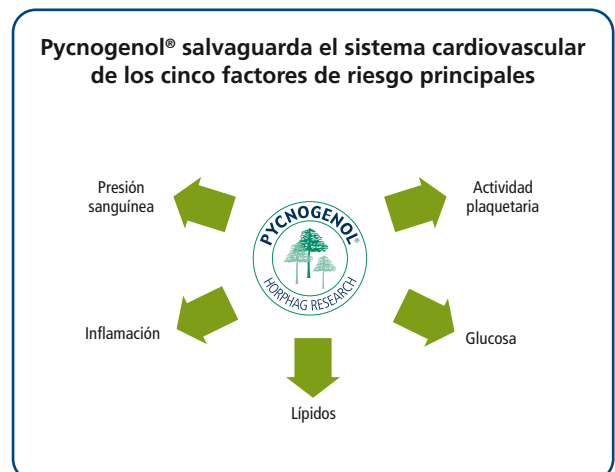


Un estudio con pacientes diabéticos tipo 2 halló una reducción significativa del 12% del LDL colesterol a partir del punto de referencia de 106,4 mg/dL a 93,7 mg/dL tras un tratamiento de tres meses con Pycnogenol®. Los valores HDL no se investigaron en este ensayo (Zibadi et al., 2008).

Por tanto, Pycnogenol® mejora de manera significativa el índice de aterosclerosis y contribuye así a la protección de la aterogénesis.

Conclusión

Pycnogenol® ofrece un enfoque nutricional para salvaguardar el sistema cardiovascular de los cinco factores de riesgo más importantes simultáneamente.



Fuentes

Araghi-Niknam M, Hosseini S, Larson D, Rohdewald P, Watson RR.

Pine bark extract Pycnogenol® reduces platelet aggregation.

Integ Med 2 (2/3): 73-77, 1999.

Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Ricci A, Ippolito E, Dugall M, Griffin M, Ruffini I, Acerbi G, Vinciguerra MG, Bavera P, Di Renzo A, Errichi BM, Cerritelli F.

Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pycnogenol®.

Clin Appl Thromb Hemost 10: 373-377, 2004.

Cesarone MR, Belcaro G, Stuard S, Schönlau F, DiRenzo A, Grossi MG, Dugall M, Cornelli U, Cacchio M, Gizzi G, Pellegrini L.

Kidney Flow and Function in Hypertension: Protective Effects of Pycnogenol® in Hypertensive Participants – A Controlled Study.

J Cardiovasc Pharmacol Ther 15: 41-46, 2010.

Devaraj S, Vega-López S, Kaul N, Schönlau F, Rohdewald P, Jialal I.

Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile.

Lipids 37: 931-934, 2002.

Durackova Z, Trebaticky B, Novotny V, Zitnanova A, Breza J.

Lipid metabolism and erectile function improvement by Pycnogenol®, extract from the bark of *Pinus pinaster* in patients suffering from erectile dysfunction – a pilot study.

Nutr Res 23: 1189-1198, 2003.

Enseleit F, Sudano I, Wolfrum M, Périat D, Winnik S, Krasniqi N, Matter CM, Neidhart M, Ruschitzka F, Noll G.

Pycnogenol® Improves Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease.

Submitted 2010

Hosseini S, Lee J, Sepulveda RT, Fagan T, Rohdewald P, Watson RR.

A Randomized, double blind, placebo controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of Pycnogenol® in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients.

Nutr Res 21: 67-76, 2001.

Koch R.

Comparative study of Venostasin® and Pycnogenol® in chronic venous insufficiency.

Phytother Res 16:1-5, 2002.

Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients.

Life Sciences 74: 855-862, 2004.

Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans.

Hypertens Res 30: 775-780, 2007.

Pütter M, Grotemeyer KHM, Würthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, Rohdewald P.

Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by Aspirin and Pycnogenol®.

Thromb Res 95: 155-161, 1999.

Stuard S, Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, Dugall M, Cornelli U, Gizzi G, Pellegrini L, Rohdewald PJ.

Kidney function in metabolic syndrome may be improved with Pycnogenol®.

Panminerva Med 52(Suppl. 1): 27-32, 2010.

Yang H-M, Liao M-N, Yuan ZS, Liao M-F, Rohdewald P.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol® on the climacteric syndrome in peri-menopausal women.

Acta Obstet Gynecol Scand 86: 978-985, 2007.

Zibadi S, Qianli Y, Rohdewald P, Larson DF, Watson RR.

Impact of Pycnogenol® on left ventricular remodeling induced by L-NAME administration.

Cardiovasc Toxicol 7:10-18. 2007.



*Horphag Research
Administrative Office
P.O. Box 80
71 Av. Louis Casar
CH-1216 Cointrin/Ginebra
Suiza*

Teléfono: +41 (0)22 710 26 26

Fax: +41 (0)22 710 26 00

info@pyncogenol.com

www.pyncogenol.com

Pyncogenol® es una marca registrada de Horphag Research.

El uso de este producto está protegido por una o más patentes de EEUU y otras patentes internacionales

La información suministrada en el presente documento es exclusivamente para uso profesional. Las afirmaciones e informaciones proporcionadas aquí no han sido evaluadas por la Administración de Alimentación y Fármacos (FDA) ni ninguna otra autoridad sanitaria. El presente producto no está destinado a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad. Horphag Research proporciona Pyncogenol® como materia prima para aquellas empresas que fabriquen productos que contengan Pyncogenol®. Por tanto, Horphag Research no hace ninguna alegación en referencia al uso de dichos productos y cada fabricante es responsable de asegurar que las alegaciones realizadas y el uso de sus productos cumplen con los requisitos normativos de los lugares donde comercialice sus productos.