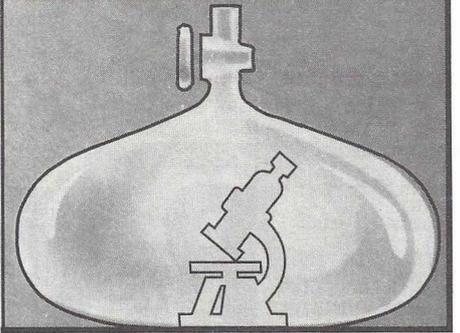


# LOS LABORATORIOS INVESTIGAN



## Propiedades cardioprotectoras de las grageas de ajo Kwai®

Dr. R. Durán von Arx (Cardiólogo)

© Kalifarma

### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La incidencia de enfermedades cardiovasculares aumenta paralelamente a la evolución del nivel de vida. Esto es aplicable a casi todos los países industrializados.

Las estadísticas de mortalidad en España señalan que entre las causas de muerte un elevado porcentaje son cardiovasculares. En conjunto, según los datos procedentes del Instituto Nacional de Estadística, la mortalidad cardiovascular comprende casi el 50% de la mortalidad total. En este contexto, la causa más frecuente de fallecimiento es el infarto de miocardio secundario a enfermedad coronaria, con una incidencia cada vez mayor, incluso en personas jóvenes. Por tal motivo, las enfermedades cardiovasculares contribuyen también cada vez más a la incidencia de invalidez prematura. Esto pone de manifiesto la importancia de las medidas preventivas, tales como una dieta adecuada y un estilo de vida sano y la administración de medicinas naturales y bien toleradas, con fines preventivos.

La causa más común de enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis. No se puede determinar en cada caso individual el origen de la aterosclerosis. No obstante, se sabe que determinados «factores de riesgo» aumentan la probabilidad de esta patología y aceleran su desarrollo. Son factores de riesgo importantes las dislipemias, hipertensión arterial, tabaco, diabetes mellitus, exceso de peso y estrés. Las medidas preventivas contra la aterosclerosis van dirigidas básicamente a la eliminación o reducción de dichos factores de riesgo.

### HISTORIA DEL AJO

Históricamente el uso del ajo para tratar diversas patologías se remonta al tiempo de los egipcios y romanos. No obstante no fue hasta el siglo XIX cuando gracias a una serie de investigadores, entre los que destacó el biólogo Louis Pasteur, no se demostraron sus propiedades

antibacterianas para ser utilizado como antibiótico.

Sus propiedades antiarteriosclerosas se han estudiado más recientemente. Desde el punto de vista epidemiológico, existe una relación inversa entre el consumo de ajo, los niveles de colesterol y la mortalidad cardiovascular. La evidencia de que el ajo inhibe la agregación plaquetaria, incrementa la fibrinólisis, reduce la tensión arterial, aumenta la actividad antioxidante y baja el nivel sérico de lípidos, habla en favor de sus probables propiedades cardioprotectoras (1).

### QUÍMICA Y FORMULACIÓN DEL PRODUCTO

La química del ajo es compleja. El principio activo básico es la aliína (Figura 2), un compuesto que contiene azufre, a partir del cual se forman *in vivo* polisulfuros que dan origen a su característico olor. La alicina y los restantes compuestos sulfurados secundarios, biológicamente activos, son productos de degradación de la aliína, formados por la conversión enzimática de la aliína en alicina mediante la alinasa, cuando se machaca el diente de ajo. El contenido de aliína de un diente de ajo natural oscila por lo menos en un factor de diez, y el procedimiento específico de extracción determina el producto que se forma. Aceites destilados del vapor de ajo macerado en aceite, extraídos de ajo molido, contienen productos de aliína secundarios, pero el proceso de extracción inhibe la actividad de la alinasa (2), y altera el metabolismo *in vivo* de la aliína.

Las preparaciones sólidas de ajo consisten en polvos obtenidos moliendo bulbos secos de ajo (Figura 1), y durante la fabricación es preciso alcanzar un equilibrio entre el grado de fragmentación de los bulbos, el tiempo de secado y la temperatura. Si los bulbos se cortan demasiado finos se produce una destrucción excesiva del tejido, y por consiguiente un excesivo metabolismo de la aliína, mientras que el secado de trozos más gruesos requiere más calor, lo que reduce la actividad enzimática de la alinasa (3). Se precisan unas condiciones de fabricación cuidadosamente controladas para preservar la actividad enzimática de la alinasa.

## ESTANDARIZACIÓN DE LAS GRAGEAS DE AJO KWAI®

La aliína y la alicina han sido ampliamente aceptadas como estándares para la evaluación cuantitativa del ajo y los productos a base de ajo, y para la normalización de los procedimientos de fabricación. No obstante, la alicina no es detectable en sangre, y hasta ahora no se han encontrado compuestos que puedan actuar como sustancias marcadoras. La aliína puede ser determinada mediante cromatografía de gases y cromatografía de líquidos a alta presión, utilizando aliína sintética para la calibración, y la alicina se mide tras su conversión alcalina a dialil sulfuro (3). Existe aproximadamente una diferencia de 20 veces entre las distintas formulaciones de ajo, en cuanto a la proporción de tiosulfatos (el grupo de compuestos sulfurados en que está incluida la alicina). Estas diferencias complican la comparación entre los resultados de los estudios en los que se han utilizado preparaciones distintas. Una gragea de Kwai a base de polvo de ajo seco, está estandarizado para que contenga un 1,3% de aliína, lo que corresponde a una liberación de alicina del 0,6%, y ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos.

## CLÍNICA DEL AJO

Si bien los estudios ecológicos deben interpretarse con precaución (4, 5), hemos creído conveniente citar el *Seven Countries Study*.

Quince cohortes, incluyendo 11.579 hombres de edades comprendidas entre 40 y 59 años, fueron observadas durante un período de 15 años, y se manifestó un marcado gradiente norte-sur en los índices de mortalidad por cardiopatía isquémica, registrándose los índices más elevados en Finlandia, y los más bajos en Creta. El gradiente geográfico corresponde aproximadamente al esquema de consumo de ajo. Las diferencias observadas en la mortalidad por cardiopatía isquémica entre poblaciones, pueden explicarse por las diferencias en cuanto a consumo de ajo, que pueden bajar el colesterol y la tensión arterial.

Se comprobó que existía una relación inversa entre el consumo de ajo y la incidencia de patología coronaria. Actualmente disponemos de suficientes datos basados en estudios clínicos que sugieren que el ajo tiene propiedades cardioprotectoras.

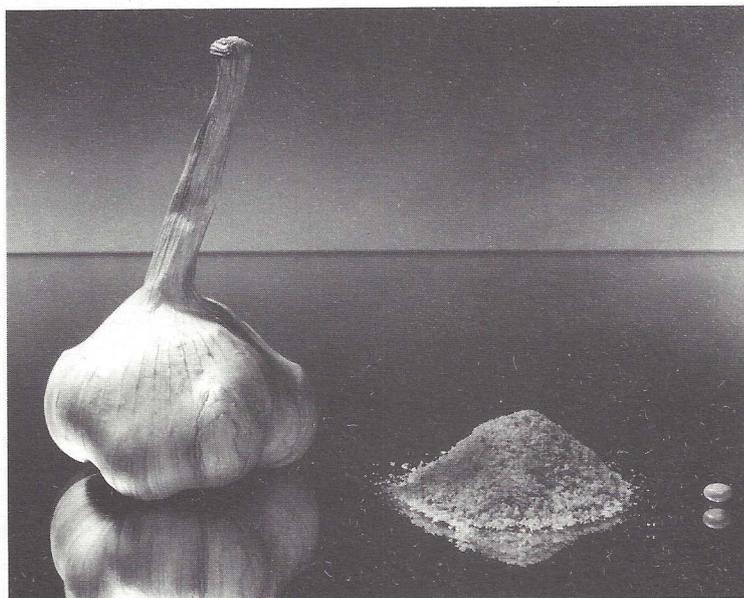


Fig. 1

## ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

La evidencia acumulada sugiere que la peroxidación de las lipoproteínas, especialmente el colesterol LDL, desempeña un importante papel en la aterosclerosis. El ajo puede inhibir la formación de radicales libres y potenciar los mecanismos endógenos de su eliminación. Estudios *in vitro* realizados con microsomas de hígado de rata, han demostrado recientemente que el ajo actúa como un antioxidante (6).

En humanos, en un reciente estudio con asignación aleatoria, a doble ciego, cruzado y controlado con placebo (7), se ha observado que 600 mg de polvo de ajo Kwai (6 grageas repartidas en tres tomas diarias), administrados diariamente durante 2 semanas, producían una reducción significativa del 34% en la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas conteniendo apolipoproteína B.

## EFFECTO DE DESCENSO DE LOS NIVELES DE LÍPIDOS

El efecto de descenso de los lípidos ha sido estudiado más extensamente que los restantes efectos potenciales cardioprotectores del ajo. Un estudio recientemente publicado de los efectos de extractos de ajo solubles en agua, sobre hepatocitos primarios de rata, y células Hep G2 humanas, sugieren que el ajo inhibe la biosíntesis de colesterol (8). A concentraciones más bajas inhibe las fases iniciales del mecanismo de biosíntesis, a nivel de la beta-hidroxi-betaetilglutaril-Co A reductasa. Los resultados

de los primeros ensayos clínicos se publicaron en la literatura a final de la década de los 70, y en la actualidad se han publicado ya más de 20 ensayos.

En la mayoría de los estudios se ha comparado el ajo con placebo, pero en un reciente ensayo bien diseñado, se ha comparado la eficacia de 900 mg diarios de polvo seco de ajo (9 grageas Kwai repartidas en tres tomas), con

600 mg de bezafibrato, un derivado del ácido fibrótico, en 98 pacientes con hiperlipoproteinemia tipos IIa, IIb o IV (9). Ambas preparaciones demostraron una reducción altamente significativa del colesterol total, de aproximadamente un 25% y un incremento similar de aproximadamente el 50% del colesterol HDL.

## EFFECTO SOBRE LA TENSIÓN ARTERIAL

En varios ensayos randomizados y controlados se ha estudiado el efecto del ajo sobre la tensión arterial (9, 10, 11),

y dos de dichos ensayos se llevaron a cabo en sujetos hipertensos (12, 13). Todos los estudios se realizaron tanto en hombres como en mujeres, y utilizando la misma preparación de polvo de ajo (grageas Kwai), a una dosis de 600-900 mg/día repartidos en tres tomas. El ajo redujo significativamente la tensión arterial sistólica en todos los ensayos realizados menos en dos, y ese efecto fue menor sobre la tensión diastólica que sobre la sistólica. En pacientes hipertensos (12, 13) la tensión arterial sistólica descendió aproximadamente 11 mg/Hg, y la diastólica aproximadamente 6 mm. Todavía no está aclarado el mecanismo por el que desciende la tensión arterial. Probablemente se debe a una vasodilatación.

#### OTRAS ACCIONES DEL AJO

Existen diversas observaciones sobre el descenso de los niveles de glucosa en sangre por efecto del ajo, pero son escasos los datos procedentes de ensayos realizados de forma rigurosa. En un reciente estudio randomizado y controlado con placebo, utilizando polvo seco de ajo (grageas Kwai), se observó un 11,6% de reducción de glucosa en sangre, en el grupo tratado con ajo, y ningún cambio en el grupo al que se administraba placebo (14).

En diversos estudios se ha observado que el ajo aumenta la actividad fibrinolítica a las pocas horas de su administración

(15, 16). El efecto parece estar relacionado con la dosis (15), y se ha comprobado que se mantiene durante períodos de 2 a 4 semanas (16, 17).

En la mayoría de los estudios se ha comprobado que el ajo inhibe la agregación plaquetaria en humanos (17,18,19), posiblemente debido a la inhibición de la síntesis de tromboxanos (18), o por alteración de las propiedades de la membrana plaquetaria (19).

Diversos componentes del ajo parecen inhibir la agregación plaquetaria (20, 21, 22); entre ellos se incluye el ajoeno, que no ha sido identificado en el ajo natural, pero podría formarse a partir de la alicina, su precursor, durante la digestión. Se ha observado que el hematocrito y la viscosidad plasmática decrecen tras la administración del ajo (15). En dos ensayos en humanos a doble ciego, randomizados, controlados con placebo, se ha evaluado el efecto del ajo sobre la microcirculación. En un estudio se medía el flujo sanguíneo en los capilares del pliegue ungueal, y se calculó que el flujo capilar medio había aumentado en un 55%,

cinco horas tras la administración de 900 mg de polvo de ajo seco (23). En el segundo estudio se observó un leve pero estadísticamente significativo grado de vasodilatación en las arteriolas y vénulas de la conjuntiva, cinco horas después de la ingesta de ajo (24). Al parecer los efectos vasculares y reológicos del ajo se producen paralelamente, lo que pudiera explicar la ligera mejoría en la distancia recorrida observada tras dos semanas de tratamiento, en pacientes con enfermedad arterial periférica oclusiva (25).

#### META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE DESCENSO DE LÍPIDOS

Hemos creído conveniente exponer dos meta-análisis recientemente publicados, en los que se evalúa el efecto de la administración de ajo sobre los lípidos y las lipoproteínas (26, 27). Uno de ellos se limitó a ensayos randomizados controlados con placebo, en los que por lo menos el 75% de los sujetos tuvieran un nivel de colesterol total > 5,17 mmol/l, y cumplieran otros varios criterios metodológicos de

inclusión (26). El descenso neto de colesterol atribuible al ajo era de aproximadamente un 9%.

En otro meta-análisis, utilizando distintos criterios de inclusión (27), se revisó sistemáticamente el efecto del ajo sobre los lípidos y las lipoproteínas séricas, en 16 ensayos controlados randomizados (9, 10, 28, 29, 30), de un mínimo de cuatro semanas de

duración, incluyendo datos sobre 952 sujetos (27). La diferencia global media de cambio absoluto (desde la medición basal a la final) en el colesterol sérico total, los triglicéridos y el colesterol HDL, entre sujetos tratados con terapia a base de ajo, fue comparada con los tratados con placebo u otros agentes. La diferencia media en la reducción de colesterol total fue de un 12% sobre los niveles finales alcanzados con el placebo. También los triglicéridos se redujeron significativamente tras la ingesta de preparados de polvo seco de ajo (grageas Kwai).

En la mayoría de los ensayos controlados randomizados incluidos en los dos meta-análisis (26, 27), se utilizó la misma preparación de polvo de ajo (grageas Kwai) que contiene una concentración normalizada de alicina. En uno de los meta-análisis, las preparaciones que no eran de polvo de ajo demostraron ser significativamente heterogéneas en cuanto a su efecto reductor de lípidos. Por consiguiente, no resulta apropiado extrapolar los resultados de esas revisiones a preparaciones distintas de las de polvo de ajo seco.

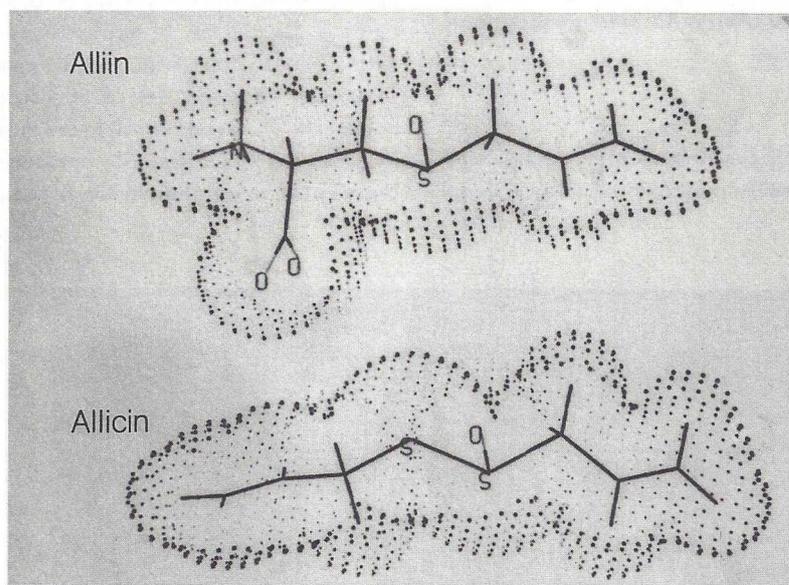


Fig. 2. Estructura química tridimensional de la aliina y la alicina

## CONCLUSIÓN

Si bien era sabido que el ajo podía ser beneficioso en la prevención de las enfermedades cardiovasculares de origen arterioscleroso, ya que actúa disminuyendo los factores de riesgo, no había sido posible demostrar su actividad cardioprotectora, ni con estudios epidemiológicos sobre su administración en forma natural, ni mediante los numerosos ensayos realizados en épocas pasadas, debido a la falta de rigor en cuanto a la composición cualitativa y cuantitativa de los principios activos, y también los fallos metodológicos en el diseño de los estudios.

En esta publicación se han expuesto varios estudios que han investigado el efecto del ajo en forma de polvo (grageas de Kwai) sobre diversos factores de riesgo cardiovasculares. Se ha comprobado que el polvo de ajo es un eficaz agente hipolipemiante. También se ha confirmado su acción reductora de la tensión arterial, de la agregación plaquetaria y un aumento de la actividad fibrinolítica.

Si bien conviene continuar realizando ensayos con diseño riguroso, en la actualidad disponemos de suficientes razones para recomendar, junto a otras medidas preventivas, la terapia a base de polvo de ajo como cardioprotector. ○

## BIBLIOGRAFÍA

(1) Current Opinion in Lipidology 1994, 5:6-10  
(2) Aye RD: Garlic Preparations and Processing (Symposium). *Cardiology in Practice* 1989;7 (suppl):4-5  
(3) Muller B: Standardisation of Garlic (Symposium). *Cardiology in Practice* 1991, 9 (suppl):4-5  
(4) Keys A, Menotti A, Karvanen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Puzina R, Djordjevic BS, Dontas As, Fidanza F, Keys MH, Mromhout D, Nedeljkovk E, Punsar S, Seccareccia F, Toshima H: The Diet and 15-Year Death Rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986, 124:903-915  
(5) Keys A: Wine, Garlic, and CHD in Seven Countries (Letter). *Lancet* 1980, i:145-146  
(6) Horie T, Awazu S, Itakura y, Fuwa T: Identified Diallyl Polysulfides from an Aged Garlic Extract which Protects the Membranes from Lipid Peroxidation, *Planta Med* 1992, 58:468-469  
(7) Phelps S, Harris Ws: Garlic Supplementation and Lipoprotein Oxidation Susceptibility. *Lipids* 1993, 28:475-477. A randomized, placebo-controlled, double blind, crossover trial in 10 healthy volunteers of the effect of garlic supplementation for 2 weeks on lipoprotein oxidation susceptibility. A significant reduction in the ex-vivo susceptibility of apolipoprotein B-containing lipoproteins to oxidation was found.  
(8) Gebhardt R: Multiple Inhibitory Effects of Garlic Extracts on Cholesterol Biosynthesis in Hepatocytes. *Lipids* 1993, 28:613-619. A Study using rat hepatocytes effects of garlic extracts at several different steps in the cholesterol biosynthetic pathway.  
(9) Holzgartner H, Schmidt U, Kuhn U: Comparison of the Efficacy and Tolerance of a Garlic Preparation Versus Bezafibrate. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1992, 42:1473-1477. A randomized double-blind trial comparing the effect of garlic powder and bezafibrate in 98 patients with primary hyperlipoproteinaemias. Both preparations resulted in a similar highly significant reduction in total cholesterol of about 25%.  
(10) Santos O S De A, Grunwald J: Effect of

Garlic Powder Tablets on Blood Lipids and Blood Pressure: A Six Month Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Br J Clin Res* 1993, 4:37-44.  
(11) Kandziora J: Antihypertensive Effectiveness and Tolerance of a Garlic Medication. *Arzt Forschung* 1988, 1:1-8  
(12) Vorberg G, Schneider B: Therapy with Garlic: Results of a Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Br J Clin Pract* 1990, 44 (suppl 69): 7-11  
(13) Auer W, Eiber A, Hertkron E, Hoehfeld E, Koehle U, Lorenz A, Mader F, Merx W, Otto Gm Schmid-Otto B, Taubenheum H: Hypertension and Hyperlipidemia: Garlic Helps in Mild Cases. *Br J Clin Pract* 1990, 44 (suppl 69): 3-6  
(14) Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E: Effect of Garlic on Thrombocyte Aggregation, Microcirculation, and Other Risk Factors. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991, 29:151-155  
(15) Kiesewetter K, Jung F, Mrowietz C, Pindur G, Heiden M, Wenzel E: Effects of Garlic on Blood Fluidity and Fibrinolytic Activity: A Randomised, Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Br J Clin Pract* 1990, 44(suppl 69):24-29  
(16) Chutani SK, Bordia A: The Effect of Fried vd Raw Garlic on Fibrinolytic Activity in Man. *Atherosclerosis* 1981, 38:417-421  
(17) Legrani C, Frascaro M, Guazzoloca, Ludovici S, Cesarano G, Coccheri S: Effects of a Dried Garlic Preparation in Fibrinolysis and Platelet Aggregation in Healthy Subjects. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1993, 43:119-122. A randomized, double blind placebo controlled, crossover trial in 12 healthy subjects of the effect of dried garlic powder on fibrinolysis and platelet aggregation.  
(18) Makheja An, Vanderhoek JY, Bailey JM: Inhibition of Platelet Aggregation and Thromboxane Synthesis by Onion and Garlic (Letter). *Lancet* 1979, i:150-151  
(19) Apitz-Castro R, Cabrera S, Cruz Mr, Ledezma E, Jain Mk: Effects of Garlic Extract and of Three Pure Components Isolated from it on Human Platelet Aggregation, Anichidonate Metabolism Release Reaction and Platelet

Ultrastructure. *Thromb Res* 1983, 32:155-169  
(20) Ariga T, Oshila S, Tamoda T: Platelet Aggregation Inhibitor in Garlic. *Lancet* 1981, i:150-151.  
(21) Boulton DJ: Garlic as a Platelet Inhibitor (Letter). *Lancet* 1981,i:776-777  
(22) Makheja An, Bailey JM: Antiplatelet Constituents of Garlic and Onion. *Agents and Actions* 1990, 29:360-363  
(23) Jung F, Jung Em, Mrowietz C, Kiesewetter K, Wenzel E: Influence of Garlic Powder on Cutaneous Microcirculation: A randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Study in Apparently Healthy Subjects. *Br J Clin Pract* 1990, 44(suppl 69):30-35.  
(24) Wolf S, Reim M: Effect of Garlic on Conjunctival Vessels: A randomised Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Br J Clin Pract* 1990, 44(suppl 69):36-39  
(25) Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, Kascielny J, Wenzel E: Effects of Garlic Coated Tablets in Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Clin Investig* 1993,71:383-386.  
(26) Warshafsky S, Kamer Rs, Sivak SL: Effect of Garlic on Total Cholesterol, *Ann Intern Med* 1993, 119:599-605: A meta-analysis of the effectiveness of garlic preparations in subjects with a total cholesterol >5.17 mmol/l. Four trials are included.  
(27) Silagy C, Neil A: Garlic as a Lipid-Lowering Agent - A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *JR Coll Physicians Lond* 1994, 28:39-45.  
(28) Jain Ak, Vargas R, Gotzkowsky S, McMahon FG: Can Garlic Reduce Serum Lipids? A Controlled Clinical Study. *Am J Med* 1933, 94: 632-635  
(29) Kandziora J: The Blood Pressure Lowering and Lipid Lowering Effect of a Garlic Preparation in Combination with a Diuretic. *Artz Forschung* 1988, 3:1-8  
(30) Mader FH: Treatment of Hyperlipidemia with Coated Garlic Tablets. Double Blind Study with 261 Patients in 30 General Practices. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1990, 40:1111-1116