



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Interés farmacológico y terapéutico del
extracto de ajo envejecido (AGE)**

Autor: M^a Pilar González-Cuéllar Taboada

Fecha: Junio 2019

Tutor: Teresa Ortega Hernández-Agero

ÍNDICE

1- Resumen	2
2- Abstract	2
3- Introducción y antecedentes de <i>Allium sativum</i>	2
3.1. Historia	2
3.2. Descripción botánica	3
3.3. Composición química	4
3.4. Acción farmacológica y aplicaciones terapéuticas	4
3.4.1 Sobre sistema cardiovascular	5
3.4.2 Antitumoral y anticancerígena	6
3.4.3 Antimicrobiana y antifúngica	6
3.4.4 Protectora hepática y gástrica	7
3.4.5 Inmunoestimulante	7
3.4.6 Antioxidante	7
3.5. Farmacocinética	8
3.6. Interacciones, advertencias y contraindicaciones	8
3.7. Reacciones adversas y efectos indeseables	8
4- Objetivos	9
5- Metodología	9
6- Resultados y discusión	9
6.1. Obtención AGE	10
6.2. Composición	10
6.3. Actividad farmacológica	10
6.3.1 Antioxidante	10
6.3.2 Inmunomoduladora y antiinflamatoria	11
6.3.3 Neuroprotectora	12
6.3.4 Sobre sistema cardiovascular	13
6.3.5 Anticancerígena	15
6.3.6 Antimicrobiana y antifúngica	17
6.4. Farmacocinética	17
6.5. Interacciones	18
6.6. Toxicidad	18
7- Conclusiones	18
8- Bibliografía	19

1. RESUMEN

El auge de la fitoterapia en estos tiempos ha despertado el interés en el estudio y conocimiento de las propiedades que las plantas nos pueden ofrecer, en concreto el bulbo de ajo. Los trabajos recientes señalan la existencias de compuestos químicos en el extracto de ajo envejecido (AGE) con mayor número de efectos farmacológicos que los presentes en el fresco. El objetivo de este trabajo es estudiar sus propiedades beneficiosas y ver la posible utilidad como tratamiento de distintas enfermedades.

Palabras clave: Ajo, *Allium sativum*, extracto de ajo envejecido, AGE, ajo añejado, S-alilcisteína (SAC), S-alilmercaptocisteína (SAMC), compuestos organosulfurados.

2. ABSTRACT

The rise of phytotherapy in these times aroused the interest in the study and knowledge of the properties that plants can offer, specifically the bulb of garlic. Recent works indicate the existence of chemical compounds in aged garlic extract (AGE) with a greater number of pharmacological effects than those present in fresh garlic. The objective of this work is to study these beneficial properties and notice the potential use as treatment of different diseases.

Key words: Garlic, *Allium sativum*, Aged garlic extract, AGE, aged garlic, S-alilcistein (SAC), S-alilmercaptocistein (SAMC), organosulfur compounds.

3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES DE *ALLIUM SATIVUM*

Con el nombre de ajo se conocen los bulbos de la especie *Allium sativum* perteneciente a la familia Amaryllidaceae (antiguamente Liliaceae). Figura en la RFE como “polvo de ajo (*allii sativi bulbi pulvis*) y como ajo para preparaciones homeopáticas (*Allium sativum ad praeparationes homeopathicas*)”, siendo definido el polvo de ajo como “bulbos de *Allium sativum* L. cortados, liofilizados o secados a una temperatura que no exceda de 65 °C y pulverizados. Contiene no menos del 0,45% de alicina, calculado con respecto a la droga desecada”.^[1]

No solo tiene interés en alimentación sino que, en base a estudios científicos validados, puede ser recomendado con fines medicinales^[2]. Estudios recientes demuestran que además del bulbo de ajo obtenido de la naturaleza, sus derivados, como el extracto de ajo envejecido, pueden ser de aplicación en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades.^[3,4]

Hasta la fecha se han descubierto más de 200 sustancias que componen el ajo, siendo la alicina la más destacada, descubriéndose en los últimos tiempos que otros componentes azufrados solubles en agua (presentes en mayor cantidad en el ajo envejecido como la S-alilcisteína y S-alilmercaptocisteína) serían más activos aún.

3.1- HISTORIA

Allium procede del celta *All* que significa “caliente”, “ardiente” o “picante”, y *sativum* que procede del latín y significa “cultivado”.^[3]

En el 3000 a.C. era usado por los Sumerios para parasitosis y prevenir epidemias. Se cree que en el 2000 a.C. se empleaba como base fundamental de la dieta en China. Aparece 22 veces en el papiro de Ebers (Egipto, 1500 a.C.) como tratamiento para multitud de enfermedades como cefaleas, trastornos cardiacos, mordeduras de serpiente, parásitos, tumores, etc. Hesy Ra, -médico egipcio-, taponaba las caries con ajo, que según él provocaba un alivio inmediato. En Egipto el consumo de ajos era habitual entre los esclavos en la construcción de las pirámides para evitar el tifus y el cólera sobre todo.^[4,5]

Se menciona la presencia del ajo en escrituras religiosas como la Biblia o el Corán, también en la tradición tibetana. En India se usó para tratar heridas y úlceras en el siglo VI a.C.^[5]

En obras de Homero se menciona el uso por los médicos griegos como analgésico y desinfectante. También se describe su utilización en los Juegos Olímpicos de Grecia como estimulante para los participantes. Plinio describió 61 usos terapéuticos del ajo, Hipócrates sus propiedades diuréticas y laxantes, Aristóteles lo recomienda contra la hidrofobia, Dioscórides lo nombra en sus escritos, Aristófanes y Virgilio también mencionan sus propiedades. Los pueblos nórdicos lo usaban para mantener el vigor y las fuerzas en los trayectos en barco. La utilización del ajo en conjuros malignos y para ahuyentar espíritus y su empleo como preventivo en las epidemias de peste para mejorar el sistema inmunitario frente al patógeno, hace que durante la Edad Media se asocie a la pobreza y la brujería por lo que algunos monarcas (Alfonso XI, 1330) prohíben su consumo por los nobles y decae su consumo.^[4]

En el siglo XIX Twertheim consigue aislar aceite de ajo tanto para uso culinario como medicinal. Luis Pasteur demuestra las propiedades antibióticas de este, lo que dio lugar al comienzo de los estudios. Al final de este siglo se usaba para tratar el tifus, cólera y tos ferina. Durante el siglo XX, médicos de La Primera Guerra Mundial usaron extractos de ajo para evitar infecciones y gangrenas en los soldados heridos. En la década de los 30 del siglo XX el Dr. Ragnar Hoss realizó exitosamente los primeros ensayos clínicos con este extracto en Poliomieltis. En 1950 es aislada la alicina y los chinos empiezan a tratar síntomas de gripe. En los 60 los japoneses demuestran que inhibe el crecimiento de algunas células tumorales en ratas. En los 70 y 80 se realizan estudios sobre sus beneficios y el Instituto de Cáncer de USA recomienda dieta diaria de ajo como preventivo.^[4,5]

En la actualidad el ajo es una de las drogas con mayor número de estudios científicos y por ello muy utilizado en la prevención y tratamiento de enfermedades.^[4]

3.2- DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Allium sativum L. es una planta perenne de pequeño tamaño (25-70 cm de alto). Posee un tallo cilíndrico erecto o curvado, de unos 40 cm de alto, cubierto de hojas lineales dispuestas en roseta, de hasta 60 cm de largo, que nacen de la vaina que rodea al tallo. Los tallos terminan en umbelas globulosas con flores de color blanco rojizo. Las flores son monoclamídeas, poco numerosas, con seis tépalos, seis estambres y un ovario plurilocular del que surge un estilo uniforme rematado por estigma. El fruto es una cápsula triangular con una o dos semillas por compartimento. Las raíces son muy numerosas, simples y finas. Son, fasciculadas, poco profundas y generalmente de color blanco.^[3-6]

Los bulbos son casi esféricos de 3 a 5 cm de grosor, con la base aplastada y restos de raíces adventicias cortas de color pardo grisáceo. Los "dientes" o pequeños bulbillos, cuyo número puede variar entre 4 y 20^[5], tienen forma ovoide y arqueada, convexos en costado dorsal y comprimidos lateralmente. Estos dientes se rodean de una túnica protectora membranosa

de color variable, normalmente blanquecina con vetas violáceas, y están dispuestos en círculo alrededor de un eje central de longitud 1 a 3 cm. Todo el bulbo está rodeado de túnicas exteriores, una capa envolvente de color blanquecino. Las cabezas de ajos pueden pesar entre 30 a 200 gramos.^[1,3,4]

Cuando los bulbos están intactos el olor es poco marcado, débil, pero al lesionar el tejido desarrollan en el momento ese olor característico azufrado.^[7]

3.3- COMPOSICIÓN QUÍMICA

Se han descrito más de cien componentes activos, siendo los más importantes a nivel farmacológico los compuestos azufrados, que se encuentran en una elevada proporción en comparación con otras plantas del género *Allium*. También presenta otros compuestos no azufrados con actividades beneficiosas para la salud.

Los compuestos azufrados solubles en agua son los derivados de cisteína (S-alil-cisteína (SAC), S-alil-mercaptocisteína (SAMC), S-meticisteína y gamma-gutamil-cisteína).^[3,7]

Los compuestos solubles en aceite son aliína (precursor de la alicina), sulfuro dialílico, disulfuro dialílico (dialildisulfuro), alicina, trisulfuro dialílico, ditiinas, viniloditiinas y ajoeno. Que se caracterizan por ser olorosos.^[7,8]

La biosíntesis de la aliína en el ajo puede ser por dos vías, a partir de la serina por tioalquilación directa de esta, seguida de oxidación del sulfóxido, o a partir del glutatión por alquilación de este a través de gamma-glutaril péptidos para producir aliína. La fuente alílica de ambas vías se desconoce.^[8,9]

Aliína (Sulfóxido de S-alil-L-(+)-cisteína) constituyente principal del ajo fresco intacto, que al cortar, triturar o lesionar el bulbo, se pone en contacto con la aliinasa (S-alquil-L-sulfoxicisteinliasa), que es la enzima encargada de hidrolizar a la aliína a ácido pirúvico y ácido 2-propensulfénico transformándose en alicina (alil-2-propentioslfinato) que por oxidación en el aire forma principalmente disulfuro de dialilo (1,7-ditiaocta-4,5-dieno), siendo este el constituyente mayoritario de la "esencia de ajo". También este se transforma rápidamente en sulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, S-alil mercaptopurina. La alicina es también precursora de ajoenos, vinilditiinas (productos de cicloadición del propentio), oligosulfuros y polisulfuros, en función del medio, la temperatura, la concentración y el tiempo.^[3,10] (La aliinasa se inactiva en medio ácido (pH > 3) y en contacto con el aire).

Entre los compuestos no azufrados se encuentran saponósidos esteroídicos, sales minerales como P, K, Sn, Zn, Fe, Si, S; Vitaminas A, B1, B2, B6, C en pequeñas cantidades; fructosanas, compuestos fenólicos, proteínas y aminoácidos libres, lípidos, prostaglandinas.^[11]

Además de la alicina dos de los principios activos más importantes son SAC y SAMC que se encuentran en mayor cantidad en el extracto de ajo envejecido (AGE).^[4]

3.4- ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y APICACIONES TERAPEÚTICAS

Se han realizado numerosos ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*, así como ensayos clínicos, que han puesto de manifiesto las actividades farmacológicas y los posibles beneficios terapéuticos, tanto del ajo natural como de sus derivados, como es el extracto de ajo envejecido (AGE, Aged Garlic Extract). En muchos de los ensayos la eficacia de los productos depende del tipo de preparado.

Uno de los problemas encontrados en los ensayos ciego y doble ciego con ajo es que los pacientes lo identifican debido a que el sabor y el olor son muy característicos.

En fitoterapia se usa principalmente por sus propiedades sobre el sistema cardiovascular. En 1999 la OMS lo reconoce como coadyuvante en tratamiento de hiperlipidemias y en prevención de aterosclerosis dependiente de la edad, también la Comisión E lo contempla en prevención de cambios vasculares por la edad. EMA reconoce dos indicaciones como uso tradicional, para la prevención de aterosclerosis y alivio de los síntomas de resfriado común. La ESCOP lo recomienda como coadyuvante para profilaxis de aterosclerosis y tratamiento hiperlipidemias elevadas que no son modificadas por la dieta. ^[4]

Se han publicado numerosos trabajos de investigación que confirman diferentes actividades farmacológicas, no obstante las principales se refieren al sistema cardiovascular como hipolipemiante, antioxidante, antiagregante plaquetario y vasodilatador; y a sus propiedades antisépticas, antibacterianas, antifúngicas y antivirales. Por ello pueden utilizarse en trastornos vasculares (aterosclerosis, presión arterial elevada, claudicación intermitente, arteriopatías, tromboembolismos, retinopatías, vértigos) y en procesos infecciosos, especialmente los del árbol respiratorio (bronquitis, gripe, catarro) ^[10] e intestinales (infecciones por *Helicobacter pylori*). ^[4,8,10,11]

En modelos animales de senescencia precoz aceleran el aprendizaje y la memoria. En uso tópico para dolores osteomusculares, vaginitis fúngica, dermatomicosis, parodontopatías e hiperqueratosis. ^[4,8,10,11]

También se ha visto que tiene actividad como antitumoral, energizante, depurativo, estimulador apetito y como antihiperuricémico. ^[4,8,10,11]

3.4.1- Sobre sistema cardiovascular (hipolipemiante, antiagregante, antitrombótica, hipotensora y antiaterosclerótica)

La alicina y ajoeno disminuyen la síntesis de colesterol por mecanismo inhibidor de enzima β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa) y lanosterol-14-desmetilasa, cruciales en el metabolismo de colesterol, inactivando los grupos -SH de la enzima. Disminuye la síntesis de triglicéridos por reducción de NADPH tisular, también aumenta hidrólisis de triacilgliceroles y la actividad lipasa. ^[4,10,11]

Resultados de metaanálisis realizados afirman que el ajo es más efectivo que el placebo en la reducción de colesterol total en sangre y confirman que disminuye valores de colesterol-LDL y triglicéridos significativamente. ^[4,8,11]

Estudios demuestran que el ajo también disminuye la presión arterial, lo que contribuye a reducir la formación de la placa de ateroma. El tratamiento prolongado con polvo de ajo consigue mejorar la elasticidad de la aorta.

Los ajoenos, *in vitro*, inhiben la agregación plaquetaria por inhibición de la lipooxigenasa, *in vivo* disminuyen la agregación inducida por colágeno y fibrinógeno. Los mecanismos propuestos son el aumento de óxido nítrico (NO) intracelular, la inhibición de actividad fosfolipasa, la inhibición de síntesis tromboxano (vía ciclooxigenasa y lipooxigenasa), la inhibición de recaptación de calcio e incorporación de ácido araquidónico en los fosfolípidos de membrana y el efecto inhibidor sobre receptores plaquetarios de adenosina difosfato (ADP), colágeno y fibrinógeno. Este efecto sobre la agregación se produce de manera reversible y dosis dependiente y puede producir un efecto sinérgico con otros compuestos como prostaciclina o indometacina. Potencia también la acción inhibitoria de la PGI₂. ^[4,10,11]

La SAC y SAMC inhiben el aumento de tamaño y número de las células endoteliales, a la vez que disminuyen los niveles de tromboxano B2.

El efecto hipotensor del ajo parece ser consecuencia de tres actividades: vasodilatación periférica inducida por el incremento en óxido nítrico; efecto inhibitorio de derivados sulfurados sobre la enzima convertidora de angiotensina; y a la actividad de los fructosanos sobre la disminución en sangre de vasopresores (PG y angiotensina II). Este último mecanismo justifica además la actividad diurética atribuida al ajo que contribuiría en parte a dicho efecto hipotensor.^[3,4,8,10]

3.4.2- Antitumoral y anticancerígena

Investigaciones del Instituto de Cáncer han señalado los importantes beneficios del ajo en la disminución de casos de cáncer, confirmando que esta tasa de incidencia se reduce conforme aumenta el consumo de ajo en la población, es decir, en consumidores regulares (20 g/día) se producen menos casos que en ocasionales.^[4]

In vitro se han demostrado efectos inhibitorios del desarrollo de distintas líneas celulares cancerosas con inducción de apoptosis, alteración de señales de transducción implicadas en cáncer y regulación del avance del ciclo celular.^[4,10,11]

Tiene propiedades citotóxicas, inhibe carcinogénesis y protege frente al desarrollo de tumores inducidos experimentalmente. Ensayos confirman que los compuestos sulfurados inhiben el desencadenamiento de la génesis del cáncer actuando sobre la citocromo P450.^[4,8]

3.4.3- Antimicrobiana y antifúngica

Las propiedades antiinfecciosas y antiparasitarias del ajo son conocidas desde la antigüedad. Presenta *in vitro* actividad antimicrobiana frente a diversos patógenos como bacterias Gram negativas y positivas, micobacterias, hongos, levaduras, helmintos y *Helicobacter*.^[10]

La alicina, saponinas y esteroides tienen amplio poder bactericida, fungicida y nematocida. Se usa en infecciones de vías urinarias contribuyendo al efecto lavado debido a la actividad diurética de los fructosanos y además la alicina y derivados se excretan vía renal lo que contribuye a este efecto.^[4]

El mecanismo de acción antimicrobiana de extractos de ajo está también relacionado con una actividad inmunomoduladora por estimulación fagocitaria de macrófagos, estimulación linfocitaria e inhibición de la síntesis del ARN. Actúa más lentamente en comparación con antibióticos de síntesis, pero aporta varias ventajas, se puede administrar durante más tiempo sin temor a reacciones adversas, su uso no da lugar a cepas resistentes, no afecta a la flora intestinal y presenta actividad antiviral, cosa que no poseen los antibióticos de síntesis.^[3,4,5,8,11]

Las bacterias más sensibles a los componentes sulfurados del ajo son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Providencia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Klebsiella Pneumoniae*... En cultivos de *Helicobacter pylori*, la allicina (una fitoalexina del ajo) ha evidenciado efectos inhibitorios importantes.^[3,4,5,8,11]

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales evidenciaron actividad inhibitoria de extractos de ajo sobre *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus parasiticus*. También inhibición de crecimiento *in vitro* en casos de esporotricosis y sobre los géneros

Epidermophyton sp., ... Estudios *in vitro* de extractos de ajo inhiben el crecimiento de micobacterias, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* a la vez que inhiben a *Coccidioides immitis*, siendo el ajoeno el principal antimicótico. [4,5,11]

Los compuestos azufrados actúan como repelentes contra parásitos del intestino humano como *Taenia saginata*, *Oxyuros sp.*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. Con alicina, *in vitro*, se ha visto actividad antiparasitaria sobre *E.histolytica*, debida a la reacción con los grupos tiol enzimáticos (alcohol-deshidrogenasa, tioredoxin-reductasa, ARN-polimerasa) que afectan al metabolismo de la actividad de la cistein-proteinasa. Estudios en China demuestran una actividad antiprotozoaria *in vitro* frente a *Trichomonas vaginalis*. [3,5] Los extractos de ajo presentan actividad repelente de insectos, en especial el extracto acuoso de ajo, con efectos tóxicos en huevos de *Aedes aegypti*. También frente a numerosos virus, como el Influenza B de la gripe, el Herpes Simple tipo 1, el parainfluenza tipo 3, virus de estomatitis vesicular, rinovirus humano y citomegalovirus. [4,10,12]

3.4.4- Protectora hepática y gástrica

Ensayos en animales intoxicados experimentalmente con tetracloruro de carbono, D-galactosamina, mercurio, aluminio, plomo, veneno de cobra, aflatoxina B1 y actaminofeno han evidenciado la función protectora de los compuestos sulfurados del ajo como dialil-sulfuro y disulfuro de dialilo, al ser coadministrados con estos. También se ha visto que la alicina y dialil-disulfuro protegen a la mucosa gástrica de daños por alcohol etílico, porque producen una irritación inicial moderada en la mucosa que incrementa las prostaglandinas como respuesta protectora para después reducir el daño por etanol. [4,8]

3.4.5- Inmunoestimulante

Diferentes extractos de ajo han mejorado la respuesta inmune, *in vitro* y en animales, debido a estimulación de proliferación linfocitaria y de la actividad fagocitaria de macrófagos, de células natural killer (NK), de IL-2, a inducción de infiltración de macrófagos y linfocitos en tumores en animales de experimentación, a la estimulación de liberación de factores de necrosis tumoral (TNF) y de interferón- γ y el incremento de citocinas inmunoestimulantes. [4,8,10,11]

Esta actividad inmunomoduladora podría estar relacionada con sus beneficios en la prevención del cáncer y con su eficacia en el tratamiento de la gripe, resfriados y bronquitis. [4]

3.4.6- Antioxidante

Los compuestos del ajo captan radicales libres, mejoran la actividad de enzimas antioxidantes, protegen a las LDL de la oxidación por radicales libres e inhiben activación por oxidantes del factor de transcripción NF- $\kappa\beta$. [3,8]

El ajo se puede administrar en diferentes formas galénicas, como tintura, esencia, aceite, jugo, polvos, jarabes, bulbo fresco, extractos seco y fluido, incluso enemas, siendo la posología variable dependiendo de la indicación terapéutica. En el AGE se recomienda 7,2 g al día. [1,4,8,10]

3.5- FARMACOCINÉTICA

Los productos azufrados se eliminan por la piel produciéndose el característico olor del ajo. En estudios en rata se ha visto que la absorción completa de aliina se produce a los 10 minutos, la de alicina entre 30 y 60 minutos tras la absorción oral. 72 horas después de la ingesta el 86% de alicina es excretada en heces y orina. [8]

La aliinasa se destruye irreversiblemente a $\text{pH} \geq 3$, pH similar al del estómago humano. [4]

3.6- INTERACCIONES, ADVERTENCIAS Y CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso concomitante con anticoagulantes orales (como Heparina o Warfarina) o antiagregantes plaquetarios porque disminuye actividad CYP2E1, puede aumentar los tiempos de sangrado, favorecer aparición hemorragias (si se toma habría que controlar INR en los pacientes) y disminuir la concentración plasmática de algunos de estos fármacos. También potencia el efecto antitrombótico de AINES y puede aumentar el efecto antihipertensivo. [4,10]

Induce las isoenzimas 2C, 2D y 3A4 del citocromo P450 que actúan en la metabolización de varias drogas, incluyendo antirretrovirales, produciendo un incremento en el metabolismo de fármacos como Ciclosporina, Saquinavir y otros inhibidores de proteasa provocando un fallo terapéutico. Por lo tanto, se recomienda en estos casos no tomar dosis de ajo mayores que las habituales en alimentación. [4,10]

Puede también interferir en pruebas farmacocinéticas de excreción de fármacos.

No se han realizado pruebas en embarazadas, pero su uso tradicional no evidencia riesgo alguno. No hay toxicidad durante la lactancia, pero los sulfóxidos del ajo que se excretan con la leche pueden producir olor y sabor desagradable que supondría una causa rechazo en el lactante. [2,4]

La suplementación con ajo está contraindicada en pacientes con hipertiroidismo y hemorragias activas, hipersensibilidad a cualquier componente, en pacientes con trombocitopenia, en tratamiento con anticoagulantes orales y en pacientes que tienen una intervención quirúrgica, por la posibilidad de producir hemorragias (se recomienda evitar consumo de ajo siete días antes de operación, por riesgo sangrado postoperatorio). El ajo fresco además no se recomienda en pacientes con úlcera péptica activa, úlcera gastroduodenal y con gastritis aguda. [2,4]

La forma adecuada de tomar los suplementos de ajo es después de las comidas, sin abrir ni masticar las cápsulas. No debe ser, bajo ninguna circunstancia, sustitutivo de otro tratamiento farmacológico, es solo coadyuvante y su uso no excluye seguir otras recomendaciones dietéticas.

3.7- REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS INDESEABLES

- Digestivas: náuseas (por la esencia), vómitos, diarrea aguda, sensación de plenitud gástrica, dolor abdominal, hinchazón, flatulencia, anorexia, irritación intestinal (por drusas de oxalatos).
- Hematológicas: raramente disminuye el hematocrito, la viscosidad sanguínea y se produce hemorragia.
- Neurológicas y psicológicas: muy raramente cefalea y vértigo, mareos, dolor de cabeza.

- Oculares y nasales: se produce comúnmente lagrimeo si el ajo se pone en contacto con la mucosa del ojo. Conjuntivitis y rinitis. La inhalación de polvo puede llegar a producir abscesos asmáticos.
- Otorrinolaringológicas: bastante frecuente es la halitosis, los compuestos azufrados se eliminan muy rápidamente por vía pulmonar.
- Alérgicas y dermatológicas: es común que produzca olor corporal desagradable (aliento y piel) y menos frecuente dermatitis de contacto, si el contacto con la piel es muy prolongado podría llegar a producir necrosis cutánea y quemaduras y más raramente hipersensibilidad con espasmo bronquial.
- Generales: raramente astenia, hipotensión ortostática.
- Muy raramente afecta al ciclo menstrual y estimula la contracción uterina a dosis altas.

Las reacciones adversas graves son muy raras y normalmente están asociadas a tratamientos largos o a altas dosis.^[2,4,10]

A pesar del amplio conocimiento sobre las actividades y usos terapéuticos del ajo, con demasiada frecuencia se han hallado resultados contradictorios probablemente debido a la gran variabilidad en su composición tras la ruptura de los tejidos. Es por ello, que desde hace pocos años, se ha intentado encontrar un preparado de ajo que manteniendo su composición en principios activos de forma estable, conserve sus propiedades beneficiosas para la salud. Por ello, en este trabajo se plantean los siguientes objetivos.

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica acerca de los efectos farmacológicos de diferentes preparados de *Allium sativum*, en especial del extracto de ajo envejecido y sus principales componentes. Así dar a conocer este derivado del ajo y su posible interés en futuras terapias para tratar diversas enfermedades.

5. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en fuentes primarias como libros y monografías. En bases de datos buscando artículos, ensayos y trabajos científicos y en páginas web certificadas. Las bases de datos utilizadas han sido Pubmed, ScienceDirect, Google Académico, The Journal of Nutrition usando las palabras clave tanto en español como en inglés: Ajo, *Allium sativum*, extracto de ajo envejecido, AGE, ajo añejado, S-alilcisteína (SAC), S-alilmercaptocisteína (SAMC), compuestos organosulfurados.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las propiedades terapéuticas del extracto de ajo envejecido (AGE) han sido ampliamente estudiadas, siendo uno de los derivados de ajo más importantes. Se han realizado multitud de ensayos que han demostrado una amplia gama de efectos beneficiosos para la salud. Las actividades farmacológicas demostradas están relacionadas con el sistema cardiovascular, metabolismo y procesos cancerosos. Además se ha constatado actividad antioxidante, principalmente en afecciones cardiovasculares.

La seguridad de este compuesto ha sido bien establecida y la posología recomendada de AGE, es 5- 7,2 g por día.^[12,13]

6.1- OBTENCIÓN AGE

El ajo envejecido se obtiene a partir de los dientes de *Allium sativum* crudos, cultivados orgánicamente, que después de la cosecha se cortan en finas láminas y se almacenan embebidos en una solución hidroalcohólica de etanol (al 15-20%) en unos tanques de acero a temperatura ambiente. Esta maceración debe ser prolongada, durante más de 10 meses, siendo lo más habitual dejarlos envejecer hasta 20 meses. Por último se procede a la filtración y se concentra el extracto a baja temperatura y a presión reducida.^[4,8,10,13]

El añejamiento transforma (de forma natural) muchos de los compuestos organosulfurados liposolubles del ajo, que son volátiles, inestables e irritantes como la alicina, en otros más suaves, más estables y menos olorosos que son los organosulfurados solubles en agua, principalmente la SAC y SAMC. Se consigue que se pierda el olor y sabor característico, que puede resultar desagradable, a la vez que aumenta la concentración de antioxidantes siendo SAC uno de los más importantes.^[4,12,14]

La homogeneidad en la obtención y composición del extracto de ajo envejecido lleva a una mayor similitud entre los resultados de los estudios realizados y las conclusiones obtenidas de estos, que los que se obtienen con otros preparados de ajo.^[13,15]

6.2- COMPOSICIÓN

El extracto de ajo envejecido contiene gran parte de los compuestos bioactivos presentes en el ajo fresco, pero está compuesto principalmente por sustancias organosulfuradas solubles en agua, SAC^[16] (componente principal del AGE cuya composición es de 1000 µg/g, mucho mayor que en el bulbo de ajo crudo que es de 20 µg/g^[10]), SAMC, también otras en menor cantidad como saponinas, tetrahidro-β-carbolina, Nα-(1-deoxi-D-fructos-1-il)-L-arginina, aminoácidos, fructosanos y compuestos azufrados liposolubles. Posee selenio y flavonoides (como la alixina) que potencian capacidad antioxidante^[4,12,13]. También lecitinas, que actúan fundamentalmente en la inmunidad.^[16]

El AGE se estandariza por su contenido en SAC^[12] al ser el componente mayoritario^[13].

6.3- ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

6.3.1- Antioxidante

Los compuestos organosulfurados hidrosolubles, formados durante la maduración del ajo, poseen un elevado potencial antioxidante. También selenio y flavonoides que potencian esa capacidad antioxidante. SAC y la tetrahidro-β-carbolina, Nα-(1-deoxi-D-fructos-1-il)-L-arginina se ha visto que presentan efectos antioxidantes y protectores frente a neurodegeneración, complicaciones diabéticas y cardiotoxicidad^[16].

El extracto de ajo envejecido, la SAC y la SAMC han demostrado ser activos en la captación de radicales libres y en la supresión de formación de hidroxilo.

Hay un número nada despreciable de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* sobre los efectos antioxidantes del AGE y SAC. Los mecanismos propuestos son: actuar en la eliminación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, aumentar los niveles de antioxidantes, activar factores antioxidantes e inhibir algunas enzimas prooxidantes.^[19]

AGE tiene un efecto protector frente a la oxidación de LDL, reduciendo el estrés oxidativo de las células y el daño a estas. Por otro lado aumenta la actividad antioxidante incrementando la acción de enzimas con poder antioxidante (superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa) que protegen al organismo del daño oxidativo.^[13]

SAC protege al ADN del daño producido por sustancias oxidantes. También al actuar sobre radicales de nitrógeno evita la destrucción de glóbulos rojos por su actividad.^[13]

Son además efectivos en un tipo de anemia hemolítica, la drepanocitosis, que es de carácter hereditario, con elevada morbilidad, en la que se aumenta la susceptibilidad de los glóbulos rojos frente al estrés oxidativo. Con 5 ml de AGE al día 4 semanas se vio que podía funcionar como antioxidante en esta, añadiendo que también puede estabilizar la membrana.^[13,19]

HEPATOPROTECTORA

Se ha visto que el AGE administrado por vía oral, hasta 6 horas más tarde, inhibe en gran medida la hepatotoxicidad tras una intoxicación por tetracloruro de carbono.^[4] Quedando demostrada por estudios en ratas en los que la SAC del AGE reduce el daño hepático de este, cuya toxicidad viene dada por la formación de radicales libres.^[13]

El intestino tiene un gran papel en la detoxificación del organismo junto con el hígado y los riñones. Se ha visto que el AGE incrementa el número de bacterias beneficiosas del intestino como *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*.^[4]

6.3.2- Inmunomoduladora y antiinflamatoria

Se ha visto en numerosos estudios como la suplementación con ajo envejecido mejora el sistema inmunológico, estando estrechamente relacionado con la reducción de la inflamación. Numerosos compuestos de este extracto tienen el potencial de actuar sobre la inmunidad, destacando los organosulfurados. Otros son las lecitinas, que interactúan en las superficies de las células inmunitarias con receptores de reconocimiento de patógenos.^[16]

La dosis eficaz de AGE demostrada para mejorar la respuesta inmune humana es desde 1,8 hasta 10 g por día.^[12]

Los fructooligosacáridos y la N α -fructosil arginina presentan estructuras semejantes a patrones moleculares asociados a patógenos, por lo que presentan el potencial de interactuar con las células inmunitarias.^[17] Se ha estudiado y revisado la actividad antiinflamatoria y neuroprotectora del compuesto SAC, demostrando que posee efecto en la disminución de las especies reactivas de oxígeno, así como de NO, IL-6, PEG-2 y TNF- α .

Se han encontrado propiedades antialérgicas en el AGE. La alergia se produce por una reacción de hipersensibilidad a una sustancia llamada comúnmente alérgeno, mediada por células inmunitarias que secretan IgE y mediadores de la inflamación. En un estudio con células de ratas el AGE inhibió la liberación de histamina, mediador vasoactivo responsable de los síntomas de la alergia.^[4] En otros ensayos en ratones, disminuyó la reacción cutánea debida a la Ig y por vía intravenosa se redujo la inflamación de vías respiratorias.^[18]

También se ha verificado su eficacia para reducir los síntomas y severidad de resfriados y gripe. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de intervención paralela, en el que 120 adultos sanos no obesos, de entre 21 y 50 años, fueron tratados al azar con 2,56 g de AGE o placebo al día durante 90 días en la época de mayor número de resfriados y gripe. Se evaluaron los cambios producidos en sangre a mitad y al finalizar el ensayo. Se observó que tras 45 días de suplementación, hubo una mejor proliferación y activación de las células $\gamma\delta$ -T y NK, células que forman parte del sistema inmunitario, en los

que tomaban AGE que en el placebo. Después de los 90 días, el grupo con AGE redujo el número de síntomas (un 21%), la gravedad de la gripe y el resfriado y los días de duración de estos (se redujo en un 61% el número de días en el que los pacientes funcionaron de manera subóptima), aunque sin disminuir la incidencia de enfermedades con respecto al placebo, por lo que parece ejercer un efecto preventivo.^[16]

La suplementación con AGE produce además una mayor actividad citolítica de las células NK, responsables de destruir células infectadas y tumorales, también induce apoptosis de las células inmunitarias cuando el patógeno que desencadena su producción ha sido eliminado. En el citosol de células mononucleares de sangre periférica se encontraron mayores concentraciones de GSH y también incrementó el tiol en el suero. Ambas son sustancias antioxidantes que protegen de la oxidación por radicales libres y del estrés oxidativo al sistema inmune. Cuando el GSH se encuentra bajo, las funciones de las células T y las NK se alteran.^[16]

Se observó además una disminución en la secreción de citocinas inflamatorias. Estos resultados sugieren que la suplementación con AGE mejora la capacidad de destrucción natural de las células inmunes, mientras que se secretan menos citocinas inflamatorias.

La obesidad induce en muchos casos una inflamación sistémica leve por una activación crónica del sistema inmunitario. Las células natural killer (NK), la primera defensa contra ellas, se encuentran reducidas en pacientes con obesidad. Al reducir la inflamación producida por la obesidad se disminuye el riesgo de enfermedades metabólicas debidas a cambios celulares y se podrían disminuir las complicaciones. Por lo tanto la administración de AGE en obesos favorecería la reducción de esa inflamación y la proliferación de las células NK disminuidas, y así prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas asociadas.^[16]

Se realizó un estudio con 51 individuos adultos con obesidad, con una edad media de 45 años y un IMC de 36 kg/m², paralelo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se empleó una dosis diaria de AGE o placebo de 3,6 g durante 6 semanas. Se evaluaron los marcadores lipídicos e inflamatorios de la sangre y las variaciones en células inmunitarias y secreción de citocinas. El AGE produjo una modulación de las células inmunitarias que previenen el aumento de las concentraciones séricas de IL-6 (SAC inhibe la producción de esta IL-6^[13]) y TNF- α , sustancias que participan en esa inflamación. A diferencia de las anteriores el glutatión (GSH), encargado de proteger a las células inmunes de los radicales libres, ve aumentada su producción, lo que favorece la modulación inmunitaria y el contrarresto de la inflamación crónica causada por la obesidad. También se observó que la suplementación con AGE aumentaba la proporción de células γ delta-T y disminuía la de células NKT, los niveles de LDL sanguíneos se vieron significativamente reducidos y mejoró el perfil lipídico de los adultos obesos. Por lo tanto, los cambios en las células inmunitarias y los mediadores inflamatorios muestran que el consumo de AGE puede producir un efecto antiinflamatorio en adultos con obesidad.^[14]

6.3.3- Neuroprotectora

El AGE también puede tener efectos neuroprotectores, en gran medida debidos a las propiedades antioxidantes de SAC, por lo que puede mejorar el deterioro cognitivo en trastornos neurodegenerativos relacionados con el estrés oxidativo como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o con los accidentes cerebrovasculares. Por ello muchos estudios han centrado su objetivo en ver si el AGE y la SAC actuarían sobre estas afecciones.^[19]

En modelos animales de envejecimiento acelerado, se ha observado que la suplementación con AGE mejora la atención y la memoria, revierte la reducción de peso cerebral y los procesos de atrofia, y también mejora los niveles en el tálamo de acetilcolina y noradrenalina. Se ha demostrado en estudios que el AGE y SAC aumenta la supervivencia neuronal activando la expresión de genes y la cantidad de ramificaciones de cada neurona. Ha reducido también el daño cerebral isquémico por diferentes vías, modificando los mecanismos patológicos que conducen a la lesión. El daño por isquemia es de momento irreversible, siendo así de vital importancia estudiar las sustancias que puedan prevenirlo.^[19] El AGE posee efecto frente a la senescencia y el envejecimiento al actuar sobre los principales causantes, como son el estrés oxidativo y la disfunción del sistema inmune. En el Alzheimer la suplementación con AGE retrasaría la progresión de la enfermedad, debido a que las lesiones cerebrales durante el desarrollo están asociadas con disfunción inmunitaria. Se ha usado la SAC en ratones con enfermedad de Huntington y en la enfermedad del Parkinson, dando resultados positivos en la protección del daño cerebral.^[19]

6.3.4- Sobre sistema cardiovascular

Los problemas cardiovasculares están muy ligados a la hipercolesterolemia, hiperglucemia, aterosclerosis, agregación plaquetaria, hipertensión, oxidación, hiperlipemia e incluso a la diabetes, relacionados todos entre sí, tanto en la proliferación como en la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Los beneficios cardiovasculares del extracto de ajo envejecido se han ilustrado con multitud de ensayos, incluyendo los factores implicados en el inicio y desarrollo estos problemas.

En estudios en personas con suplementación de AGE se han probado la eficacia de los efectos beneficiosos en pacientes que sufrían hipertensión no controlada. En uno de los artículos, con 0,96 g / día de AGE o placebo durante 12 semanas, se observó que durante el periodo tratamiento de los hipertensos no controlados se producía una disminución de la presión arterial sistólica.^[12]

AGE y SAC han demostrado reducir eficazmente el daño cardiovascular por mecanismos de protección y de reducción de factores de riesgo.^[19] AGE ha mostrado también efectos cardioprotectores reduciendo la toxicidad del fármaco antitumoral doxorubicina^[4].

Ensayos con AGE, además de mejorar la función endotelial e inhibir el daño que causa la LDL oxidada sobre las células del endotelio vascular, favorece la síntesis de óxido nítrico y la relajación del endotelio vascular óxido nítrico dependiente^[4]. SAC incrementa de manera notable la producción de óxido nítrico^[13]. En un ensayo clínico en hombres con enfermedad coronaria en suplementación con 2,4 g al día de AGE, el resultado fue positivo en cuanto a la función endotelial, pero sin variaciones importantes en marcadores de inflamación, activación del endotelio y estrés oxidativo^[13].

COLESTEROL E HIPERLIPIDEMIAS

La reducción de colesterol total sanguíneo está asociada con una disminución del riesgo cardiovascular. En humanos una dieta normal con suplementos de AGE favorece la disminución de LDL-colesterol sin afectar a los niveles de HDL. La dosis usada de AGE para reducir el colesterol plasmático varía entre 1–7,2 g al día.

El AGE es capaz de reducir el colesterol tanto en humanos como en animales. En un ensayo con AGE en dos grupos de gallinas, unas con hiperlipidemia y otras con lípidos normales, durante dos semanas, se observa una disminución dosis dependiente del colesterol total,

LDL colesterol, apolipoproteína B y de la actividad 3-HO-metil-coenzima-A-reductasa en las que tenían hiperlipidemia^[4]. Extracto de ajo envejecido en cultivos de células hepáticas de ratones, ha demostrado inhibir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos^[4]. En un estudio con 36 participantes hipercolesterolémicos no obesos, tratados con 7,2 g de AGE al día durante 5 meses, los resultados mostraron que había disminuido el nivel de colesterol total en un 7% y el de colesterol LDL en un 10%. Otro estudio mostró en 41 pacientes que el consumo diario de 7,2 g de AGE durante 6 meses tuvo efectos beneficiosos en el perfil lipídico de los que tenían hipercolesterolemia moderada, reduciendo los niveles de colesterol total y LDL (7 y 4,6 % respectivamente).^[4,12]

En un metaanálisis en el que se comparó la suplementación con diferentes preparados de ajo durante más de dos meses de tratamiento, se vio su efectividad en la disminución del colesterol total en sangre y del LDL en individuos hipercolesterolémicos, y el aumento moderado de HDL-colesterol aunque no se observó una variación significativa de los triglicéridos. El AGE fue el más efectivo en la reducción del colesterol total en comparación con las otras formas de ajo.^[20]

En personas hipercolesterolémicas tratadas con estatinas se hizo un estudio con AGE en el que se demostró que pospone la progresión de la calcificación coronaria. Se cree que está en gran medida vinculado con la capacidad farmacológica de este extracto para disminuir el riesgo cardiovascular actuando sobre los factores que lo incrementan, como la hiperlipidemia o la oxidación lipídica, entre otros.^[13]

ATEROSCLEROSIS

La SAC ha demostrado disminuir el índice aterogénico *in vitro* al inhibir la oxidación LDL y la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ ^[4]. También se ha visto en experimentos con animales, que el AGE reduce la progresión de aterosclerosis.^[13] En un gran número ensayos clínicos con AGE, los datos han confirmado que posee este efecto protector ante la aterosclerosis por diferentes mecanismos, como son el efecto antihipertensivo, anticolesterolémico, disminución de la concentración elevada de triglicéridos, antiagregante plaquetario y la inhibición de la peroxidación lipídica.^[13]

Las LDL de personas suplementadas con AGE durante 7 días se volvieron más resistentes a la oxidación, demostrando la utilidad que posee frente al estrés oxidativo de la aterosclerosis. La mejor manera de prevenirlo sería con una combinación de AGE y medicamentos que disminuyan el colesterol.^[19]

ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

El AGE posee propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria inducida por diversas sustancias como el colágeno, ácido araquidónico, adrenalina o ADP, vista en diversos estudios sobre modelos de superficies arteriales simuladas. Este efecto no estaría relacionado con la actividad antioxidante.^[4]

En un estudio aleatorizado, doble ciego de 34 voluntarios sanos con dosis de entre 2,4 y 7,2g al día de AGE o placebo se fue evaluando el efecto del extracto, observándose que se inhibió la adherencia plaquetaria de forma dosis dependiente. En otro se evaluó la función plaquetaria durante 10 meses de suplementación con AGE o placebo comparándose los perfiles lipídicos en hipercolesterolémicos moderados. Se vio que con 7,2 g de ajo al día se producía una reducción significativa de la agregación plaquetaria inducida por colágeno y epinefrina, aunque no por adenosina difosfato (ADP) que si se ha visto en otros estudios que

es afectada por el ajo. Además se redujo en al menos un 30% la adhesión plaquetaria a fibrinógenos.^[12]

También se ha visto en otros estudios que el AGE puede actuar por distintos mecanismos en la inhibición de la agregación plaquetaria: modificando la fluidez de la membrana, inhibiendo la acción de la fosfolipasa C, aumentando la producción de óxido nítrico y de AMPc, inhibiendo el transporte del calcio e inhibiendo la producción de tromboxano A2.^[13]

HIPERTENSIÓN

En un estudio con pacientes con hipertensión sistólica no controlada en el que se les administró extracto añejado de ajo, sugirió que es efectivo y tolerable en la hipertensión incontrolada y podría darse como coadyuvante con el tratamiento convencional.^[4]

DIABETES E HIPERGLUCEMIA

Diferentes estudios realizados con extracto o polvo de ajo envejecidos indican la capacidad de estos preparados para normalizar las concentraciones de glucosa en sangre. AGE reduce los niveles de glucemia en pruebas de sobrecarga oral de glucosa en ratones. Después se ha podido demostrar en ratones, que el AGE incrementa los niveles de insulina en sangre en comparación con el grupo control. Por otro lado, la administración de 5-10 mg por kg de AGE a ratones sometidos a estrés por inmovilización fue capaz de contrarrestar la hiperglucemia e hipertrofia adrenal comúnmente producida en estas situaciones. Se observó una mejora en el control de la diabetes inducida por estreptomicina en ratas, tras el tratamiento con AGE con efecto dosis dependiente.^[4]

Estudios con AGE y SAC han demostrado que inhiben la formación de productos finales de glucosilación, que se forman principalmente en personas diabéticas y que pueden desencadenar complicaciones, como la formación de sustancias que favorecen la inflamación y el estrés oxidativo. Una teoría de cómo funciona esta actividad sería debida al poder quelante de sustancias del AGE por los metales de transición, importantes en la formación de los productos glucosilados. También la SAC inhibió el producto formado debido al estrés oxidativo y al factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) que favorece inflamación.^[13]

Un estudio *in vitro* en un sistema sin células, que compara las propiedades antioxidantes y antiglicosilación de proteínas del AGE y extracto de ajo fresco, concretó que en el ajo envejecido eran superiores. Los efectos de los productos tempranos de glucosilación eran revertidos inhibiendo su formación por los compuestos organosulfurados presentes en el AGE y el ajo fresco, siendo más potente el AGE. La capacidad antioxidante está también relacionada con esta propiedad, presentando el AGE una cantidad más alta de compuestos fenólicos, flavonoides y flavonoles que le aportan una actividad mayor frente a oxidación que el fresco.^[21]

6.3.5- Anticancerígena

Otro de los beneficios del AGE en la salud es su efecto en prevención de cáncer.

Muchos estudios han relacionado comúnmente el efecto oncoprotector únicamente al ajo crudo, en posteriores trabajos ha sido demostrado que el ajo envejecido producía iguales o mejores resultados. Ese efecto se produciría por mecanismos de interferencia enzimática, protección del ADN, inhibición de procesos de mutagenicidad debidos a sustancias cancerígenas y detoxificación por aumento de la actividad de la citocromo P-450.^[4]

La actividad quimiopreventiva del AGE y la SAC y SAMC en cáncer es ciertamente de un elevado interés, debido a ello ha sido estudiada e investigada. Las mayores certezas del uso farmacológico de estos en cáncer han sido evaluadas en investigaciones sobre líneas celulares cancerosas *in vitro* ^[13]. Además, también se encuentran numerosos estudios en animales, habiendo actualmente cada vez más estudios en humanos muy prometedores.

Con los datos obtenidos en muchos de los ensayos *in vitro* estas sustancias del ajo han sido muy efectivas en la supresión del ciclo celular y en la inducción de la apoptosis de estas células cancerígenas. En cáncer de colon, la SAC induce a la apoptosis inhibiendo así el crecimiento de estas células cancerosas. SAC y SAMC han sido capaces de frenar la capacidad de invasión de diferentes líneas celulares cancerosas, mediante el restablecimiento de la manifestación de E-Caderina, que estando disminuida favorece la metástasis. ^[13]

Otra de las actividades de SAC es la capacidad de inhibir algunos de los mecanismos de inicio del cáncer, como es el de modificación del ADN mediante la formación de aductos con sustancias carcinógenas ^[3,13]. SAMC y SAC además, han aumentado la síntesis de glutatión reducido (GSH) en las células humanas de cáncer de próstata. Varios estudios muestran que el AGE inhibe la multiplicación y el crecimiento en cultivos de células de tejido cerebral cancerosos, de cáncer de mama, cáncer de vejiga, melanoma, neuroblastoma y tumores trasplantados (sarcoma 180 y carcinoma de pulmón LL2) ^[4]. Ha demostrado también reducir, en ratas expuestas a radiaciones ultravioletas, el riesgo de cáncer de piel.

La actividad del AGE frente al cáncer está en íntima relación, en muchos casos, con la potenciación del sistema inmunológico, debido al aumento de actividad de las células NK y de los macrófagos, al incremento en la formación de células linfocitarias, principalmente linfocitos T y la liberación de IL-2, TNF- α e IFN- γ . Estudios en animales han demostrado la efectividad de AGE en la respuesta inmune contra tumores implantados en ratones. Se investigó la respuesta inmune en estos ratones, viéndose que al suministrar AGE se aumentaron los tiempos de supervivencia, la inhibición del crecimiento tumoral y aumentó la producción de IFN- γ . Con AGE más naltrexona (antagonista opioide), sumado a lo anterior, se dio un aumento de la respuesta inmunitaria, especialmente de la citotoxicidad, así como la relación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺. ^[16]

Se ha estudiado el efecto quimiopreventivo del extracto de ajo envejecido con ratas con cáncer de colon inducido mediante 1, 2-dimetilhidracina. El resultado fue la inhibición de la proliferación de las células cancerígenas del colon inhibiendo la mitosis de estas ^[3]. Estudios *in vivo* en ratones previamente implantados con células prostáticas humanas cancerosas, reflejan que tratamiento con SAC reduce el crecimiento en el número de células tumorales a la vez que incrementa la muerte programada celular, mostrándose un restablecimiento de la E-Caderina. En otros realizados con SAMC a ratones con cáncer de próstata andrógeno independiente desarrollado experimentalmente, los datos indican una reducción importante del crecimiento del tumor y una elevada disminución de la metástasis, asociada a reducción de las células tumorales en circulación. ^[3,13]

En estudios *in vivo* SAC Y SAMC inhiben la formación de células tumorales debida a carcinógenos, mientras que favorecen la actividad de la enzima glutatión S-transferasa (GSTP) de hígado y colon, que tiene la función de detoxificar diferentes sustancias carcinogénicas, al incrementar la síntesis de esta enzima ^[13]. Un estudio aleatorizado y doble ciego en 51 pacientes con adenomas colorrectales, mostró que el AGE disminuía el tamaño total de estos adenomas e inhibía el crecimiento de adenomas nuevos tras 12 meses de tratamiento. ^[4,13]

En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado con 50 enfermos de cáncer no operable, con la administración de AGE o placebo, el resultado mostró que los tratados con el AGE prevenían la reducción de células NK y de su actividad mejorando así el estado inmune, aunque sin observarse mejora en la calidad de vida de estos.^[13]

En uno de los últimos estudios realizados, centrado en el componente SAMC ha comprobado que tiene efectos anticancerígenos potentes y específicos en diferentes vías de regulación. Tiene el potencial de eliminar especies reactivas de oxígeno y el potencial antioxidante principales vías por las que actúa este compuesto, también por la vía MAPK quinasa produciendo apoptosis, acetilando histonas para reducir la proliferación, eliminación de capacidad invasiva induciendo E-Caderina. Se ha visto también en este estudio que SAMC incrementa la sensibilidad de moléculas cancerosas a los tratamientos antitumorales. El estudio comprueba este efecto en distintos tipos de cáncer, de colon, gástrico, de hígado, prostático, de vejiga, tiroides, pulmón, ovarios y leucemia eritrocitaria, viéndose SAMC como un posible compuesto para futuros tratamientos anticancerosos.^[22]

En adición, el AGE ha reducido efectos adversos, como la fatiga o la anorexia, de la quimio y radioterapia.^[4]

6.3.6- Antimicrobiana y antifúngica

En un estudio doble ciego en ratones que estaban inoculados del virus Influenza B, el extracto de ajo envejecido demostró ser igual de efectivo que la vacuna antigripal.^[4]

AGE es también efectivo contra diversos tipos de bacterias como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella* spp. y *Proteus* spp.^[13]

El AGE presenta actividad frente a *Candida albicans*, observada la inhibición de esta en cultivos celulares *in vitro* en ratones. Actúa modificando la síntesis de lípidos de la membrana de este hongo, dificultando así la entrada de oxígeno al interior. Esta actividad antimicótica contra *Candida* ha mostrado que es más efectiva que la de la nistatina^[4]. Otros efectos antifúngicos del AGE son contra *Malassezia furfur* y otros géneros de *Candida* además de *Candida albicans*.^[4]

El AGE no agrede a la mucosa gástrica cuando se usa en tratamiento de *Helicobacter pylori*, a diferencia de otros preparados de ajo.^[4]

A pesar de los efectos antibacterianos y antifúngicos vistos en el ajo envejecido, este no sería, dentro de todos los preparados de ajo, el más eficaz, puesto que son el ajo crudo y los preparados que poseen mayor concentración de alicina y ajoeno los que tienen mayor actividad.

6.4- FARMACOCINÉTICA

SAC se absorbe rápido, con una biodisponibilidad elevada, es 103% en ratones, 98.2% en ratas y 87.2% en perros, y es eliminada mayormente por vía renal formando derivados acetilados al ser transformada por la N -acetiltransferasa.^[13,15,19]

En ratas se ha visto que después de una administración oral de SAC la absorción y distribución es rápida y la fase de eliminación es más lenta. La vida media de SAC tras administración oral en personas es de más de 10 horas, siendo el tiempo de depuración más de 30 horas. SAC se usa como marcador de cumplimiento en ensayos, aumenta su concentración en sangre tras la ingesta y es fácilmente detectable.^[19]

6.5- INTERACCIONES

En relación a una posible interacción con warfarina, se han realizado estudios con AGE para valorar el efecto. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 66 pacientes (solo 48 completaron el estudio) con 5 ml AGE al día durante 12 semanas, no se observó aumento de la hemorragia ni modificación del INR.^[12] Para demostrar totalmente la seguridad en tratamientos con anticoagulantes sería necesario un mayor número de estudios.^[13]

Los compuestos organosulfurados al actuar activando el sistema enzimático del citocromo P-450 pueden afectar a la concentración en sangre de fármacos antivíricos (antirretrovirales).^[13]

6.6- TOXICIDAD

Los preparados de AGE presentan una buena tolerabilidad no observándose efectos secundarios de relevancia incluso a dosis elevadas. A dosis terapéutica AGE y SAC no han mostrado efectos negativos graves^[13] (siendo SAC 30 veces menos tóxico que la alicina^[12]).

Sin embargo si se han visto efectos negativos de SAC a dosis elevadas, más de 500mg/kg durante 1 mes por vía oral. Entre ellas se encuentran, una disminución del peso corporal, aumento del pH en orina, disminución de niveles de proteína y urobilinógeno en orina, un aumento en los niveles de glucosa en sangre, modificación en la función del riñón e hígado y una disminución del hematocrito y afectación de la hemoglobina.^[10,19]

Los test de toxicidad, tanto aguda, como subaguda y crónica, test de mutagenicidad y teratogenicidad han dado resultados negativos. En ratas la DL50 es de 30 ml por kilogramo, tanto en la administración de AGE vía oral, como intraperitoneal o intravenosa.^[4]

En los estudios de los efectos anticancerosos y quimiopreventivos del AGE en animales, se estudió también el posible efecto toxicológico de este extracto, no manifestándose ningún signo de toxicidad aparente. No fue alterada la función hepática ni la histología de ningún órgano vital y tampoco se observó variación alguna en el peso corporal.^[13]

7. **CONCLUSIONES**

- En la revisión sobre los efectos farmacológicos del extracto de ajo envejecido, un gran número de estudios aportan evidencias científicas que justifican sus posibles beneficios en diversas patologías.
- Parece evidente su eficacia para prevenir y tratar afecciones cardiovasculares. Asimismo se han constatado sus propiedades antioxidantes que podrían desempeñar un papel importante en los efectos protectores de AGE frente al estrés oxidativo en células y órganos en neuroprotección, hepatoprotección y cáncer, existiendo sobre este último un gran potencial de actuación futuro.
- Lo mismo que ocurre con los preparados de ajo sin envejecer, AGE y sus principios activos ejercen una importante actividad antimicrobiana y potencian el sistema inmune del huésped.
- El proceso de obtención normalizado y controlado de AGE, así como la estabilidad de sus principios activos, supone una notable mejora en cuanto a la fiabilidad de los resultados y beneficios terapéuticos, frente a lo que ocurre cuando se utiliza el ajo sin envejecer.

- Considero impotante seguir investigando las aplicaciones que el ajo envejecido aporta en el campo de la salud, para conseguir desarrollar medicamentos a partir de sus componentes.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- **Dal-Ré Saavedra, M., Vardulaki Operman, A.** Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2005) 747-748, 3258-3259. Madrid.
- 2- **European Medicines Agency. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products. (HMPC).** European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulbus (2016) https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf
- 3- **Rubí Ramírez-Concepción, H., Narcedalia Castro-Velasco, L. y Martínez-Santiago, E.** Efectos terapéuticos del ajo (*Allium sativum*). *Sal. y admon.* (2016), **3**(8): 39-47.
- 4- **Alonso, J.** Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. (2007) 87-97. Rosario (Argentina): Editorial Corpus.
- 5- **De La Cruz Medina, J. y García, H.S.** FAO Garlic: Post-harvest Operations (2007) http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/inpho/docs/Post_Harvest_Compndium_-_Garlic.pdf
- 6- **Departamento técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Catálogo de plantas medicinales. Colección Consejo Plus (2006); 257-258. Madrid
- 7- **Bruneton, J.** Farmacognosia, fitoquímica, plantas medicinales. (2001) 2ª edición, 207-209. Zaragoza: Editorial Acribia.
- 8- **Castillo García, E., y Martínez Solís, I.** Manual de fitoterapia (2016). 2ª edición, 166-169, 449-450. Barcelona: Elsevier.
- 9- **Jones, M.G., Collin, H.A., Tregova, A. et al.** The Biochemical and Physiological Genesis of Alliin in Garlic. *Med. and Arom. Plant Sci. and Biotec.* (2007); **1**(1): 21-24.
- 10- Fitoterapia.net. Vademecum Plantas medicinaes Ajo *Allium sativum* L. [acceso 29 enero 2019] <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/index.html?planta=286>
- 11- **Sánchez Domínguez, E. M., Rojas Pérez, S. y Agüero Batista, N. N.** Investigaciones actuales del empleo de *Allium sativum* en medicina. *Rev. Eléc. Dr. Zoilo E., M. Vidaurreta* (2016) **41** (3).
- 12- **European Medicines Agency. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products. (HMPC).** Assessment report on *Allium sativum* L., bulbus (2016) https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf
- 13- **Navarro Moll, M. C.** Posibilidades terapéuticas del bulbo de ajo (*Allium sativum*). *Rev. de Fito.* (2007); **7** (2): 131-151.
- 14- **Xu, C., Mathews, A. E., Rodrigues C. et al.** Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr. ESPEN* (2018); **24**: 148-155.
- 15- **Amagase, H.** Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *J. Nutr.* (2006); **136**: 716s–725s.
- 16- **Percival, S.S.** Aged Garlic Extract Modifies Human Immunity. *J. Nutr.* (2016); **146** (2): 433-436.

- 17- **Chandrashekar, P. M., Prashanth, K. V. H., Venkatesh, Y. P. et al.** Isolation, structural elucidation and immunomodulatory activity of fructans from aged garlic extract. *Phytochem.* (2011); **72**: 255–264.
- 18- **Arreola, R., Quintero-Fabián, S., Ivette López-Roa, R., et al.** Immunomodulation and Anti-Inflammatory Effects of Garlic Compounds. *J. of Immunology Research* (2015), 1-13.
- 19- **Colín-González, A.L., Santana, R.A., Silva-Islas, C.A., et al.** The Antioxidant Mechanisms Underlying the Aged Garlic Extract- and S-Allylcysteine-Induced Protection. *Ox. Med. and cell. longevity.* (2012) 1-16.
- 20- **Ried, K., Toben, C., Fakler, P.** Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr. Rev.* (2013), **71**(5): 282-299.
- 21- **Elosta, A., Slevin, M., Rahman, K., et al.** Aged garlic has more potent antiglycation and antioxidant properties compared to fresh garlic extract *in vitro*. *Sci. Rep.* (2017) **7**, 1-9.
- 22- **Yi, L.V., Kwok-Fai, S.O., Nai-Kei, W., et al.** Anti-cancer activities of S-allylmercaptocysteine from aged garlic. *Chin J Nat Med* (2019); **17**(1): 43-49.