



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: COMPRIMIDOS DE AJO COMO  
COMPLEMENTO ALIMENTICIO**

Autor: Paloma Gómez Martín

Fecha: Junio 2019

Tutor: Juan José Torrado Durán

# ÍNDICE

|   |                             |    |
|---|-----------------------------|----|
| 1 | RESUMEN                     | 2  |
| 2 | INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES | 2  |
| 3 | OBJETIVOS                   | 5  |
| 4 | METODOLOGÍA                 | 6  |
| 5 | RESULTADOS Y DISCUSIÓN      | 6  |
| 6 | CONCLUSIONES                | 18 |
| 7 | BIBLIOGRAFÍA                | 19 |

## 1. RESUMEN.

Natural de las tierras al Este de Asia, el ajo ha viajado por todo el mundo en su paso por la historia en forma de alimento y condimento, elemento místico y útil gracias a las propiedades que se le han ido atribuyendo como “terapéuticas” y que en ensayos posteriores han sido confirmadas y demostradas, o desechadas como falsas. El objetivo de este trabajo consistía en hacer una revisión bibliográfica de la situación actual de los complementos alimenticios de ajo, centrándonos en los comprimidos y otras formas orales. Para ello se realizó una búsqueda centrada en bases de datos como PubMed o el NIH hasta conseguir recopilar la información suficiente para continuar con el proyecto.

El primer paso consistió entonces en describir a la planta, *Allium sativum*, y los componentes activos que la formaban: aliína y aliinasa para dar alicina y sus productos de degradación -DAS, DADS, DATS, AMS-, responsables de la actividad. Tras ello, situamos al ajo como complemento alimenticio, y a este último dentro de la legislación. Un suplemento dietético es un recurso extra que se administra de manera oral para completar la alimentación y así contrarrestar una deficiencia o satisfacer una necesidad. España se beneficia de la comercialización de otros estados miembro que sí que lo tienen presente en su código, mientras que en Estados Unidos están autorizados desde 1994.

Su venta se da mayoritariamente bajo las formas de comprimidos y perlas, que contienen polvo y extracto seco o líquido. Se utilizan como coadyuvantes junto a una dieta equilibrada y un estilo de vida sano para la prevención cardiovascular, al tener importantes efectos sobre los factores de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis. Por otro lado, es un importante antimicrobiano destacado por su actividad antibiótica y antifúngica.

La falta de armonización dentro de la Unión Europea en cuanto a su comercialización, e internacional a la hora de llevar a cabo los ensayos hace que este tipo de compuestos haya sido relegado hasta ahora a un segundo plano, pero gracias a la larga lista de estudios en marcha, los resultados que se están obteniendo y los avances en la tecnología se prevé que estos productos ganen mayor importancia y nuevas aplicaciones en los próximos años.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

1844 marca el inicio de nuestro trabajo. Es aquí donde nace la química del *Allium sativum*, el momento en el que se consigue extraer por primera vez el aceite de la planta gracias a la destilación con vapor de agua. Medio siglo más tarde se confirma que su composición se basa en cadenas alifáticas insaturadas unidas a radicales derivados del azufre; y es en 1944 cuando Cavallito logra aislar e identificar por primera vez la **alicina**. Además, es capaz de demostrar su gran poder bactericida contra Gram positivas y negativas junto al trabajo de Bailey. Por último, tres años después Arthur Scroll determina, con su compañero Ewald Seebeck,

la fórmula química de la molécula de Cavallito y descubren a su precursor aminoacídico no proteico, la **aliína**, aislándola en forma de cristales en agujas que carecen de olor y poder antibacteriano <sup>1,2</sup>.

La moda “healthy” de los suplementos alimenticios y vitamínicos surge unos pocos años más tarde, en los 80s y 90s. Es la oportunidad de nuestro vegetal de aparecer en todos los tabloides, revistas, periódicos, anuncios de televisión, de ser patrocinado por las estrellas de la época...e incluso de ser abalado por los doctores más prestigiosos de la época por sus increíbles beneficios en materias de cáncer, infecciones, asma, estrés, colesterol o artritis. Toda esta publicidad logra que el ajo se convierta en el suplemento de una sola hierba más vendido con más de 7 000 000 consumidores adultos y unas ventas anuales que solo en EEUU excedían los 160 millones de dólares <sup>1</sup>.

### *FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS.*

Según la Real Farmacopea Española: "los comprimidos son preparaciones sólidas que contienen una dosis unitaria de uno o más principios activos. Se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas o por otra técnica de fabricación adecuada, tal como la extrusión, el moldeo o la criodesecación (liofilización)" <sup>3</sup>.

Están destinados a ser administrados por vía oral <sup>3</sup>, siendo la forma sólida más utilizada por esta ruta<sup>4</sup>. Dependiendo el producto pueden tragarse enteros, masticarse, disolverse o dispersarse en agua anterior a su administración; o mantenerse en la boca ya que sería allí donde se liberaría el principio activo <sup>3</sup>. Se clasifican en tres grupos:

- Comprimidos no recubiertos.
- Comprimidos recubiertos: con cubierta de azúcar (grageas) y cubierta pelicular.
- Comprimidos especiales: efervescentes, de disolución en la cavidad bucal (comp. bucales y sublinguales), con recubrimiento gastroresistente o entérico, de capas múltiples, de liberación controlada o modificada (sostenida, retardada o prolongada; rápida o pursátil), masticables.

Junto al principio activo, presentan también excipientes entre los que habría diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, y sustancias coadyuvantes (adsorbentes, absorbentes, aromatizantes, colorantes y tampones) <sup>4</sup>.

### *ORIGEN DEL AJO.*

Aún a día de hoy encontramos teorías contradictorias que intentan discernir cual podría ser el origen geográfico específico del ajo, moviéndose entre las tierras de Centro-Asia hasta el Oeste de China. Parece que los primeros humanos que se aprovecharon de las propiedades beneficiosas de esta planta fueron los sumerios, allá por el 2600-2100 a.C. A ellos también se les atribuye su expansión, primero en China y posteriormente en Japón y Corea. Al otro lado, existen historiadores que reclaman que el ajo es originario de China. A pesar de las diferencias teóricas que conviven en este momento, lo que sí es claro es que primero se distribuyó por el Viejo Mundo antes de llegar al Nuevo, viajando con las eras por India, Egipto, Israel, Grecia, Roma y el Tíbet hasta llegar a Gran Bretaña en el siglo XVI <sup>2</sup>.

### *LA PLANTA.*

*Allium sativum L.* es un arbusto bulboso vivaz, entre 30 a 60 cm de altura, de la familia de las **Liliaceae**. Dentro del género “Allium” encontramos alrededor de 450 especies que incluyen tanto al ajo como a la cebolla (*Allium cepa*), los puerros (*Allium porrum*) o las cebolletas (*Allium schoenoprasum*) que son especies cultivables utilizadas principalmente como alimento; o *Allium giganteum* que es cultivable y ornamental.

Las **hojas** son largas, cilíndricas y envainadoras, de 30-60 cm x 1-2,5 cm. Las **flores** son de color blanquecino o rojizo, en forma de umbela. Antes de la floración se encuentran rodeadas de una bráctea membranosa terminada en punta. El **fruto** es una cápsula triangular, sin semillas, normalmente. Su raíz tiene un **bulbo** compuesto de varios gajos que se conocen como dientes. De él salen raicillas fibrosas y un tallo de forma cilíndrica, erecto o curvo y recubierto de hojas. **En el bulbo encontramos los compuestos activos** <sup>5,6</sup>.

## LA PARTE ACTIVA.

El **bulbo** (*Allii sativi bulbus*) deriva del parénquima tisular de la hoja y es el órgano de almacenamiento del alimento de la planta al contener reservas ricas en hidratos de carbono y proteínas. Rodeado por capas protectoras en forma de hojas finas, se encuentra formado por otras de almacenaje hinchadas conocidas como secciones o “dientes de ajo”.

Los **dientes de ajo** presentan una forma ovoide, arqueada y comprimida lateralmente; además de una túnica membranosa de color blanquecino, con vetas violáceas. En el interior del bulbo la disposición sería la siguiente: una docena de secciones estériles que rodean de 6 a 8 dientes internos formando yemas <sup>5,6</sup>.

La RFE reconoce el polvo del bulbo de *Allium sativum*, cortado, liofilizado o secado a una temperatura que no exceda los 65°C. El contenido mínimo es del 0,45% en alicina, y es un polvo de aspecto amarillento claro <sup>3</sup>. Los bulbos de por sí, intactos, tienen un olor débil pero que se vuelve intenso al cortarlos. Este olor junto al sabor son característicos <sup>5</sup>.

## COMPOSICIÓN QUÍMICA.

La composición de los bulbos es compleja:

- **Agua** en un 65% <sup>7</sup>.
- Aceites volátiles (0,1 - 0,36%), en donde el componente mayoritario son los **compuestos de base azufrada** <sup>7</sup>. En la planta fresca e intacta, dentro de las vacuolas celulares, encontramos sulfóxido de S-alil-cisteína o **aliína**. Comprende alrededor del 0,24% del peso fresco de la droga o, en otras palabras, 3,7 mg por gramo de bulbo. Es de olor débil, casi inodoro.  
Por otro lado, en el citosol de la célula y separado de la aliína existe una enzima llamada **aliinasa**. Esta enzima la comparten todas las especies del género *Allium* y es capaz de actuar en más de un único sustrato. Cuando la célula se rompe, la vacuola libera su contenido al citosol y es en este momento cuando la enzima entra en contacto con el sustrato, es decir, la aliinasa se une a la aliína y se forma ácido 2-propensulfénico y amoníaco <sup>6</sup>.
- Dos moléculas de ácido sulfénico se combinan para formar una molécula de agua y otra de alil-2-propeniltiosulfinato o **alicina**, que a diferencia de la aliína tiene un fuerte olor y sabor <sup>6</sup>. Se considera que 1 mg de aliína es equivalente a 0,45 mg de alicina <sup>7</sup>. Al poco tiempo se rompe en distintos sulfuros de dialilo como el trisulfuro de dialilo (DATS), disulfuro de dialilo (DADS) o sulfuro de dialilo (DAS) que también son compuestos fuertemente olorosos. Con el tiempo ocurren más transformaciones que resultan en una gran variedad de compuestos organosulfurados <sup>6</sup>.
- **Fración proteica** compuesta por proteínas, péptidos, ácido glutámico o aminoácidos. Entre las enzimas, podríamos destacar la presencia de peroxidasas, mirosinasas, catalasas, alinasas o superóxido dismutasas <sup>5,7</sup>.
- **Glúcidos**, destacando especialmente la fructosa <sup>5,7</sup>. **Lípidos, minerales** como el P, Se, K, S, Zn; y **vitaminas** liposolubles (A) e hidrosolubles (C y del grupo B) <sup>5</sup>.
- **Prostaglandinas** <sup>5</sup>.
- **Terpenos volátiles**, en mayor cantidad en el ajo negro <sup>5</sup>.

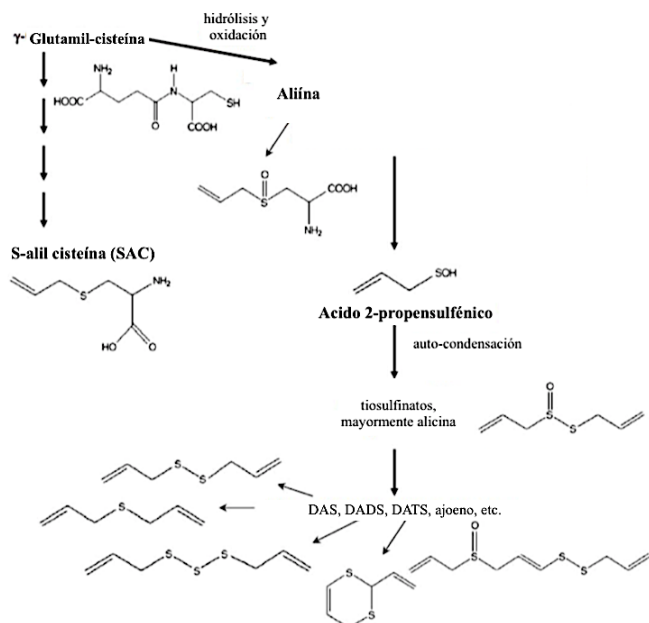


FIGURA 1. Formación de compuestos organosulfurados en el proceso metabólico (alterado).  
Fuente: Corzo-Martínez, 2007.

## METABOLISMO.

A día de hoy se sigue sin conocer con seguridad la biodisponibilidad de la alicina en el organismo humano, debido a la heterogeneidad de los ensayos realizados, encontrando disparidades tanto en las dosis utilizadas, como en los métodos de estandarización, el tipo de producto o el tipo de compuesto activo analizado <sup>8</sup>.

Tras la ingesta, los compuestos del ajo están sujetos a la degradación metabólica. El proceso es esencial para entender la eficacia de los compuestos, así como el potencial biocida de la droga útil<sup>1</sup>.

La absorción de alicina es altamente eficiente, pero su formación en el organismo tras la ingesta a partir de la aliina consumida varía bajo las condiciones de inhibición enzimática gastrointestinal. El pH estomacal puede afectar a la formación de alicina ya que inactiva a la enzima responsable del proceso a un pH 3,5 o más ácido. En el caso en que la persona consuma el suplemento de manera concomitante con una comida moderada alta en proteínas este paso podría salvarse ya que con este tipo de dieta el pH estomacal puede aumentar a 4,4 o más, siendo un rango en donde la aliinasa seguiría estando activa. Debido a este detalle, son muchas las marcas de suplementos de ajo que han optado por recubrir entéricamente sus productos para prevenir la degradación en el estómago, y la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) ha establecido una monografía para estimar la formación y liberación de alicina de dichos productos en condiciones de disolución gastrointestinal simulada <sup>9</sup>.

La alicina tiene una semivida de menos de 1 min y se metaboliza rápidamente a DADS en concentraciones bajas en el estómago (ácido). A la vez se libera DAS y otros compuestos volátiles que se postula puedan metabolizarse por el glutatión o S-adenosil metionina para formar alil-metil-sulfuro (AMS) y que aparecen en el aliento humano tras el consumo. Más tarde se forma alil mercaptano en la bilis e hígado. Es un proceso que sigue sin estar completamente confirmado y establecido para el ser humano <sup>9</sup>.

Es interesante saber que es posible que exista un efecto de primer paso con la alicina. También puede producirse un metabolismo parcial del intermediario de absorción rápida, alil mercaptano, durante la absorción. Ambos procesos podrían afectar a la biodisponibilidad final del suplemento lo cual sería necesario investigar antes o durante la comercialización <sup>8</sup>.

### 3. OBJETIVOS.

El objetivo de este trabajo es la recopilación de la información suficiente que nos permita situar a los comprimidos de ajo dentro del contexto legal, tecnológico y clínico de los complementos alimenticios.

Para ello, lo primero ha de ser la descripción de los suplementos dietéticos y su encuadre dentro de un marco legal, seguido por las formas que pueda adoptar el ajo, preparados que se realicen a partir de esa forma inicial y concluyendo en la forma farmacéutica en la que se podrían acondicionar, a destacar los comprimidos.

La segunda parte del trabajo es de temática más farmacológica: dosificación, precauciones de uso, interacciones y efectos adversos.

La última parte es una revisión de las aplicaciones actuales en las que tendrían cabida estos comprimidos.

#### **4. METODOLOGÍA.**

La metodología llevada a cabo para la realización del trabajo ha sido esencialmente la revisión bibliográfica. Las principales fuentes de búsqueda utilizadas fueron bases de datos como PubMed, CIMA (AEMPS), el Boletín Oficial del Estado, libros pertenecientes a la Biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, la Real Farmacopea Española, monografías de la Agencia Europea del Medicamento y artículos del *National Institutes of Health* (NIH), entre otros para cumplir los objetivos anteriormente establecidos.

Las palabras clave utilizadas para facilitar la búsqueda fueron: comprimidos/tablets, ajo/garlic, complementos alimenticios/dietary supplements, *Allium sativum*, y demás. La selección de información fue tanto en inglés como en castellano, al ser el inglés el idioma más utilizado dentro de la comunidad científica.

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

##### *AJO COMO COMPLEMENTO ALIMENTICIO.*

En **Estados Unidos** los complementos alimenticios se encuentran regulados por la Ley de Salud y Educación sobre Suplementos Dietéticos (DSHEA) 103-417, aprobada por el Congreso en año 1994. En ella se define -forma resumida- al suplemento dietético como “el producto destinado a complementar la alimentación, que contiene uno o más ingredientes dietéticos (minerales, vitaminas, aminoácidos, hierbas), destinado a ser ingerido por la boca y que posee una etiqueta que lo identifica como suplemento dietético”. Es un recurso extra que el paciente consume para completar, de manera puntual, su alimentación y así lograr un objetivo específico que puede ser contrarrestar una deficiencia o satisfacer una necesidad. Se generan en procesos biotecnológicos tras su aislamiento y posterior purificación a partir de nutrientes y/o compuestos bioactivos presentes naturalmente en los alimentos <sup>10, 11</sup>.

Dentro de los suplementos dietéticos encontramos los **suplementos a base de hierbas**, o **suplementos botánicos**, en donde la hierba es empleada por sus propiedades organolépticas (sabor y aroma) y/o terapéuticas. Al poder estar formados por más de una, la ley exige que todas las plantas empleadas figuren en la etiqueta del producto. Los complementos de ajo se encontrarían dentro de esta categoría <sup>11</sup>.

Antes de continuar, es necesario recordar cuatro características importantes referentes a los complementos alimenticios y que hay que tener en cuenta para la continuación del trabajo:

- Los complementos alimenticios no están destinados a diagnosticar, tratar, curar o aliviar los síntomas de una enfermedad. Sí pueden llegar a ser útiles para reducir el riesgo de padecer ciertas enfermedades y si están autorizadas para ello, han de declararlo en la etiqueta del producto.
- Pueden ser dañinos si se utilizan de manera inapropiada.
- Nunca van a sustituir una medicación prescrita con anterioridad.
- Algunos suplementos, entre los que se encuentran los que contienen ajo, pueden producir efectos indeseados antes, durante o tras una cirugía <sup>12</sup>.

En la **Unión Europea** la situación es diferente. Los productos derivados de ajo son comercializados bajo dos denominaciones: productos alimenticios (*foodstuffs*) o productos medicinales a base de hierbas (*herbal medicinal products*). Todos los estados miembros tienen los primeros en el mercado, algunos incluso con reclamos de salud en su etiquetado (serían los complementos alimenticios), pero solo unos pocos los segundos. Las diferencias se deben a la falta de armonización entre las leyes nacionales y las relativas a la UE. Los requisitos que la UE pide para obtener la autorización de comercialización en productos medicinales ayudan a garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos, pero para demostrar esas cualidades, la legislación no distingue entre medicamentos y preparados a base de plantas u otras sustancias naturales. Por lo general los fabricantes de los preparados de hierbas tienen dificultades para cumplir todos los requerimientos, de manera que son los países los que terminan a consecuencia de ello creando disposiciones nacionales específicas para regular esta clase de productos en el mercado. Al variar entonces la legislación de un país a otro, aparecen importantes discrepancias a la hora de clasificar los productos de ajo <sup>13</sup>.

El primer intento de la UE fue por tanto armonizar la situación de los **complementos alimenticios** mediante la **Directiva 2002/46/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios; y por el que se establece el marco regulatorio a nivel europeo. El problema: se limita únicamente a vitaminas y minerales, de manera que legalmente los productos derivados del ajo quedan destituidos a únicamente productos alimenticios. A pesar de ello, y en consecuencia a la falta de concordia que antes hemos comentado, los suplementos herbales de ajo fueron, en 2003, un año más tarde de la creación de la Directiva, los cuartos más consumidos dentro del mercado europeo. Con el tiempo han ido apareciendo Reglamentos de la CE que han ido modificando detalles del anexo de la Directiva, pero todavía no han vuelto a incorporar a *Allium sativum*; aunque se espera que lo hagan en las próximas actualizaciones <sup>13, 14</sup>.

Se estima que puede haber más de 400 sustancias con efectos nutricionales o fisiológicos, que sin ser vitaminas ni minerales están comercializadas en el mercado europeo bajo la forma de suplementos alimenticios. Podemos dividirlos en varias categorías: aminoácidos, enzimas, prebióticos...o *botanicals*, en donde se incluiría al *Allium sativum*. Existen registros de comercialización de suplementos dietéticos de ajo en 16 países (Austria, Italia, Grecia), 8 bajo determinados requisitos (Chipre, UK) y tres en los que no están permitidos (Francia, España y Suecia). El organismo encargado a este nivel de su control sería la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), pero teniendo en cuenta que el ajo no aparece en los anexos, estos países terminan distribuyendo los complementos bajo sus propias leyes y no por las de la Unión <sup>15</sup>.

Mediante otra Directiva, la **DE 2001/83/CE** se introduce un “registro simplificado” que recoge por un lado los medicamentos tradicionales a base de hierbas y facilita por otro la libre circulación entre países de estos productos a través de normas armonizadas <sup>16</sup>. *Allium sativum*, o más concretamente los preparados de ajo -que veremos más adelante- obtienen la denominación de “**producto medicinal de uso tradicional a base de hierbas**”, al que le adjudican unos requerimientos especiales de seguridad y eficacia para la autorización de comercialización:

- No requiere pruebas clínicas ni ensayos de seguridad y eficacia siempre que se haya demostrado que existen datos suficientes de seguridad y una eficacia plausible.
- Implica que la evaluación de seguridad es mayoritariamente bibliográfica, no experimental.
- Debe haberse utilizado durante 30 años, al menos 15 años dentro de la UE.
- Están diseñados para ser utilizados sin la supervisión de un médico.
- No se administran mediante inyección.

Por las particularidades de esta clase de productos la Agencia estableció, con la Directiva, un Comité de Productos Medicinales a base de Hierbas o HMPC, de modo que esta clase de productos se encontraría fuera del campo de acción de la EFSA. El Comité es el encargado de la elaboración de las monografías de los medicamentos tradicionales a base de hierbas y proponer la lista de sustancias herbarias que han sido utilizadas de modo tradicional durante más de 30 años; que, al estar respaldadas por este tiempo, no se consideran dañinas si se utilizan en las condiciones normales de uso.

Con respecto a la fabricación y la calidad de estos productos, las solicitudes para su registro deben cumplir los mismos requisitos que las autorizaciones de comercialización<sup>17, 18</sup>.

En **España** tenemos la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) que se encarga de regular los complementos alimenticios. Al modificar la ley europea tras las observaciones realizadas por la Comisión, nuestro país publica el **RD 1487/2009** del 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios, ajustado a las nuevas regulaciones de la **Directiva 2002/46/CE** del Parlamento Europeo. Existe un Real Decreto más, el **RD 130/2018** del 16 de marzo por el que se modifica el Real Decreto 1487/2009 y añade a la lista de minerales y vitaminas autorizadas: ácidos grasos, aminoácidos, péptidos, coenzimas, flavonoides y carotenoides, nucleótidos, polisacáridos y oligosacáridos y otras sustancias<sup>19, 20</sup>.

España es uno de los países en los que, desde la publicación de la DE 2002/46/CE prohíbe la comercialización de los productos de ajo bajo la calificación de complemento alimenticio. Aún así, su venta es legal bajo el **principio de reconocimiento mutuo**, en donde se permitirá la comercialización del producto siempre que el operador de alimentos sea capaz de proporcionar documentación oficial sobre el estado del producto en el otro estado miembro, y el producto no contenga ingredientes que hayan sido clasificados como medicamentos. También se permite su venta si es en combinación con vitaminas o minerales autorizados. Esta es la manera que eligió nuestro país de adaptarse a la Directiva hasta que vuelvan a aceptar al ajo como ingrediente en uno de sus anexos<sup>15</sup>. Ejemplos que podemos encontrar en las farmacias y otros establecimientos especializados: *Garlikol* de laboratorios Oikos (60 grageas de 700 mg) o *Arkocaps* de laboratorios Arkopharma (100 cápsulas). El Reglamento español obliga que en el etiquetado aparezca la advertencia de: “Los complementos alimenticios no pueden considerarse un sustituto de una dieta variada y equilibrada y deben ser utilizados en el ámbito de un estilo de vida sano”<sup>19, 20</sup>.

Por otro lado, la UE también consideraba que un preparado de ajo podía tratarse como producto medicinal tradicional a base de plantas. Ahora mismo no existe ningún compuesto comercializado con esas características, pero sí han existido en nuestro país: el más reciente estuvo en venta entre 2013 y 2017 bajo la denominación de medicamento tradicional a base de plantas, **ALLISOR 400 mg cápsulas**, que contenía 400 mg de bulbo de *Allium sativum L.* (contenido en Allicina  $\geq 1,8$  mg/cápsula). Declaraba que asociado a tratamiento, ejercicio y pérdida de peso ayudaba a reducir los niveles de colesterol y TAG ligeramente elevados<sup>21</sup>.

La diferencia y problemática que encontramos ante toda esta situación si se compara con la forma de manejar los complementos alimenticios Estados Unidos es una **cuestión de términos**. Hasta que no se proceda a la total armonización, la realidad actual va a seguir confundiendo y perjudicando al consumidor en su movimiento por la UE<sup>7</sup>.

## **FORMAS QUE PUEDE ADOPTAR EL AJO.**

La elección de la forma más adecuada a la administración de ajo como suplemento dietético puede llegar a ser una tarea ardua. En el mercado existen multitud de marcas que reclaman ser las más eficaces, las que obtienen los mejores resultados en salud y es luego el paciente o el profesional sanitario el que puede encontrarse sobreabrumado a la hora de su



elección. El ajo posee numerosos componentes activos pero su presencia o no y proporción dependen de manera decisiva del procesado. Es necesario aprender a distinguir entre las distintas formas que puede adoptar el ajo, que no todas son adecuadas para adaptarlas como suplementos, y cuales son las formas comerciales más actuales ahora mismo en el mercado.

El ajo puede hallarse en 5 formas principales: fresco crudo, aceite esencial, aceite macerado, polvo y extracto de ajo envejecido.

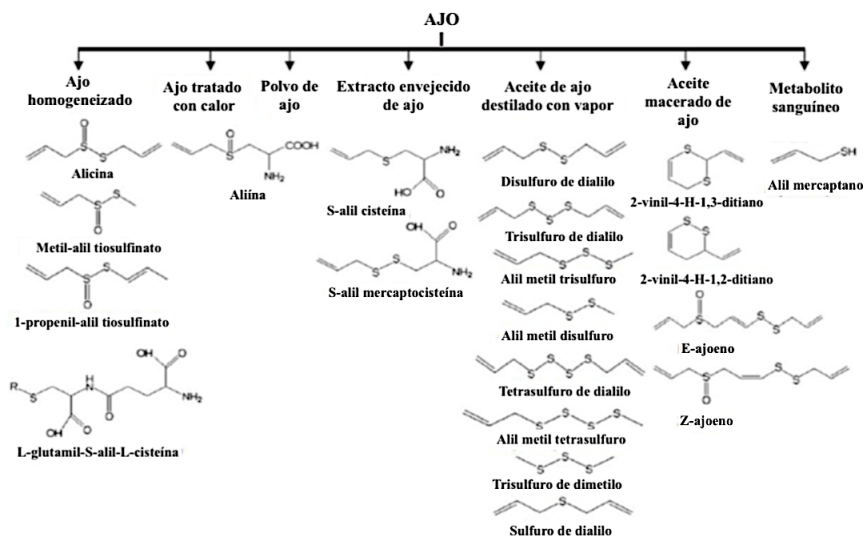


FIGURA 2: Compuestos organosulfurados mayoritarios en los preparados de ajo (alterado).  
Fuente: Committee on Herbal Medicinal Products; 2013. Assessment report on *Allium sativum* L., bulbos.

- Ajo fresco crudo. No es útil para la elaboración de complementos pero se utiliza de sustrato o como base para la extracción de los componentes activos. La razón por la que existen comprimidos en el mercado de este bulbo es debido a que, a pesar de los beneficios que puede aportar de manera natural, su consumo está asociado al mal olor y en grandes cantidades puede causar indigestión. Además, de manera tópica y oral la alicina puede dañar la capa externa e interna de la piel y mucosas. Su consumo se encuentra limitado por estas razones <sup>22, 23</sup>.
- Ajo deshidratado en escamas o granulado. Uso culinario <sup>22, 23</sup>.
- Aceite esencial. Se produce cuando el ajo fresco es aplastado y sometido a destilación al vapor. No es una fuente útil para la elaboración de los complementos, primero porque carece de alicina, segundo porque contiene los derivados de sulfuro solubles en aceite (DADS y DATS) pero no la fracción soluble en agua; y tercero por el fuerte olor, que sería abrumador para los consumidores. Además, las formulaciones comercializadas ofrecen una concentración mínima de aceite esencial en una gran cantidad de aceite vegetal <sup>22, 23</sup>.
- Aceite macerado. Se obtiene de dos maneras y ambas se acondicionan en una forma llamada “perlas” de ajo o cápsulas de gel blando. Una forma se consigue macerando polvo de ajo con aceite vegetal que da como resultado una forma similar al polvo de ajo envasado en comprimidos o cápsulas; y la otra es mediante la mezcla de ajo crudo molido en aceite vegetal. Es una forma con un potente olor al contener los compuestos derivados de azufre solubles en aceite y aliina residual. Esta forma si contiene alicina, pero tiende a descomponerse en sulfuros, ajoenos y ditiínas. Ninguna de las dos recomienda su uso de manera regular como suplemento dietético al no ser del todo saludable por su alto contenido en grasa <sup>22, 23</sup>.

- Polvo de ajo. El proceso de fabricación es el siguiente: los dientes de ajo se cortan, trituran, secan al horno y se pulverizan. El secado (70°C) desactiva la enzima alinasa, de manera que debe hacerse de modo que no supere los 65°C para que esto no se produzca. Su composición es idéntica a la del ajo crudo, capaz entonces de producir alicina biológicamente activa y sus derivados (DADS, DAS, DATS). La diferencia es que ningún producto de ajo en polvo puede contener alicina que no haya sido estabilizada previamente debido a su inestabilidad química. Durante la manipulación en este tipo de preparados, además, se pierde casi la totalidad del contenido en aliína, pero sí que puede quedar una cantidad residual que en contacto con la alinasa formaría alicina en el interior del organismo <sup>22, 23</sup>.

- Extracto de Ajo Envejecido. Es una forma creada mediante extracción y envejecimiento. El proceso comienza en granjas especializadas, donde el ajo se cultiva y cosecha tras condiciones orgánicas muy estrictas y controladas. El bulbo se limpia, corta en láminas y almacena en tanques de acero inoxidable en donde se macera a temperatura ambiente en una solución hidroalcohólica al 15 – 20% durante 20 meses o más. Tras ese tiempo se filtra, y concentra a baja temperatura y presión reducida. El resultado es un preparado inodoro rico en derivados azufrados solubles en agua (S-alil-mercapto cisteína), más estables y seguros que los compuestos liposolubles, con mayor biodisponibilidad y entre los que encontramos pequeñas cantidades de compuestos organosulfurados solubles en aceite, flavonoides, compuestos fenólicos, saponinas y selenio, entre otros. Carece de alicina <sup>22, 23</sup>.

## PREPARADOS DE AJO.

Más utilizados:

- Polvo de bulbo de ajo en cápsulas y comprimidos.
- Aceite de ajo macerado en cápsulas blandas <sup>24</sup>.

La monografía de la EMA además reconoce el extracto seco y el extracto líquido de bulbo fresco. La diferencia entre ambos es que el extracto seco se elabora a partir del extracto líquido, evaporando el solvente y obteniendo un residuo sólido con un contenido máximo en humedad del 5% que puede incorporarse a comprimidos o cápsulas (DER 5:1, según la EMA). El problema de estos preparados es que tienden a ser higroscópicos y se agrupan, por lo que suelen añadirse aditivos para evitarlo <sup>3, 7</sup>.

Existen varias clases de métodos de extracción, pero para el caso específico de *Allium sativum* la literatura destaca dos: líquido presurizado (PLE) y fluido supercrítico (SFE). Como solvente, el mejor son las soluciones etanólicas (20 – 100%, la EMA indica específicamente al 34% V/V) al producir extractos con rendimientos de alicina mayores que los que se obtienen con agua, n-hexano o aceite vegetal; y más estables porque contienen grupos hidroxilo que estabilizan la estructura molecular de la alicina.

- PLE. Extractos muy ricos en alicina al usar como solvente etanol. En el proceso se co-extraen otros compuestos polares como los fenólicos, que al igual que la alicina presentan actividad biológica. Son poco olorosos al tener bajo contenido en aceite de ajo, por eso de la baja solubilidad del aceite en etanol.
- SFE utiliza dióxido de carbono líquido como solvente. El extracto que se obtiene tiene menor concentración en alicina que el método PLE debido a la inestabilidad de la alicina en el aceite de ajo, que forma este extracto. Aún así, es una opción atractiva al obtenerse un rendimiento en alicina y otros tiosulfatos biológicamente activos mejor que con los procesos tradicionales de hidrodestilación o extracción al vapor.

Comparando todas estos preparados, el contenido en alicina iría: extracto obtenido por PLE (332 ± 5 µg/g) > ajo fresco (189 ± 1 µg/g) > polvo de ajo (179 ± 11 µg/g) > SFE (75 µg/g) > otros métodos de extracción > aceite de ajo.

Es importante dejar claro que tanto la composición físico-química como la fisiológica de estos preparados puede variar significativamente en función del método que se emplee para su fabricación. Antes de su comercialización es necesario estudiar la influencia de los factores que afecten a la cantidad de antioxidantes (alicina y SAC fundamentalmente) que están presentes en el producto final y su biodisponibilidad <sup>25, 26, 27</sup>.

### *FORMA FINAL.*

Los preparados de ajo anteriores se acondicionan en formas sólidas para uso oral. Por orden de mayor a menor porcentaje de consumo encontramos: cápsulas, seguidas de perlas (cápsulas blandas) y comprimidos. La gran parte de los suplementos de ajo se estandarizan en algo llamado “potencial de alicina”, y presentan una cubierta entérica para prevenir la descomposición de la alicina en el estómago y el “aliento de ajo”. Otras formas además están desodorizadas. Menos consumidas encontraríamos los jugos o polvos sueltos <sup>28</sup>.

- Comprimidos: para polvos y extracto seco.
- Cápsulas: para polvos, aceite esencial y extracto seco o líquido. El contenido puede estar desodorizado.
- Perlas: aceite macerado que puede estar desodorizado por algún proceso. Es una alternativa a las cápsulas <sup>25</sup>.

La EMA autoriza las siguientes posologías:

- Polvo de ajo: adultos y ancianos.
  - Dosis única: 300 mg a 750 mg.
  - Dosis diaria: 900 – 1380 mg dividido entre 3 a 5 tomas.
- Extracto líquido: adultos y ancianos.
  - Dosis única: 110 – 220 mg, cuatro veces al día.
  - Dosis diaria: 440 – 880 mg.
- Extracto seco: adolescentes, adultos y ancianos.
  - Dosis única: 100 – 200 mg, una o dos veces al día.
  - Dosis diaria: 100 – 400 mg.

El consumo de polvo de ajo y extracto líquido en niños y adolescentes menores de 18 años no está recomendado. Tampoco el uso de extracto seco en niños menores de 12 años <sup>29</sup>. Aunque la EMA no lo describa y no sirva para la fabricación de comprimidos, unas medidas orientativas para el aceite serían de 2 a 5 mg de aceite de ajo diariamente <sup>28</sup>.

Existe otro detalle más en el etiquetado denominado “potencial de alicina”. Debido a que el ingrediente activo es tan volátil e inestable, varía su concentración en las distintas formas convencionales. Algunos suplementos pueden estar estandarizados en función de este potencial, en donde un diente de ajo aproximadamente equivale a 4000 µg de potencial de alicina. Cuanto menor sea el potencial indicado, menor será la eficacia. Aún así, la alicina no es el único componente activo conocido que forma parte del ajo <sup>28, 30</sup>.

### *AVISOS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE LOS COMPRIMIDOS.*

- **Embarazo y lactancia.** Es seguro si se toma en las cantidades normalmente consumidas como alimento, pero posiblemente inseguro cuando es usado en las cantidades estandarizadas como complemento alimenticio por lo que no se recomienda su uso.
- **Fertilidad:** existen estudios en animales que han demostrado efectos sobre la fertilidad: ratas alimentadas durante 30 días con ajo crudo y 70 días con 50 mg de ajo en polvo mostraron toxicidad testicular. Aparecerían al tomar aproximadamente el doble de la dosis diaria máxima en el hombre.

- **Niños:** el ajo es posiblemente seguro cuando se consume por vía oral de manera adecuada y a corto plazo. Posiblemente inseguro cuando se toma por vía oral en grandes dosis.
- **Pacientes en terapia anticoagulativa, antiagregante y/o con trastornos en el sangrado:** deben ser usados con preocupación debido al riesgo de hemorragias y al incremento en el tiempo de sangrado.
- **Trastornos estomacales o digestivos:** puede irritar la mucosa gastrointestinal.
- **Baja presión sanguínea:** el ajo puede disminuir la presión sanguínea. Teóricamente, tomar ajo puede hacer que la presión sanguínea se vuelva demasiado baja en personas con hipotensión, por lo que no se recomienda.
- **Cirugía:** el ajo puede prolongar el sangrado e interferir con la presión sanguínea. Se recomienda la detención del consumo de suplementos al menos dos semanas antes de la operación<sup>29,31</sup>.

## *INTERACCIONES.*

- **Isoniazida (INH, Nydrazid).** Interacción mayor. Evitar combinación. El ajo puede reducir la cantidad de isoniazida absorbida por el organismo.
- **Atazanavir (Reyataz).** Interacción moderada. Precaución en la combinación. El ajo puede reducir la cantidad de atazanavir absorbida por el organismo.
- **Medicamentos modificados por el hígado (CYP P450 2E1).** Interacción moderada. Precaución en la combinación. Algunos medicamentos son metabolizados en el hígado y el ajo puede inhibir esta actividad. Consumir concomitantemente complementos de ajo junto a ciertos medicamentos modificados en el hígado puede aumentar los efectos secundarios. Ejemplos: paracetamol, clozoxazona, etanol, teofilina o algunas drogas usadas durante el proceso de anestesia.
- **Medicamentos modificados por el hígado (CYP P450 3A4).** Interacción moderada. Precaución en la combinación. Algunos medicamentos son metabolizados en el hígado y el ajo puede hacer que incremente la velocidad de este proceso. Consumir concomitantemente complementos de ajo junto a ciertos medicamentos modificados en el hígado puede disminuir su acción terapéutica. Ejemplos: bloqueadores de los canales de calcio, oncológicos (paclitaxel), antifúngicos (itraconazol), glucocorticoides.
- **Antihipertensivos.** Interacción moderada. El ajo puede disminuir la presión arterial, de manera que, si el paciente toma a la vez medicamentos para reducirla también, el efecto se vería potenciado y podría disminuir demasiado.
- **Inhibidores de la proteasa en el tratamiento contra el VIH.** Interacción moderada. El ajo puede disminuir la cantidad de medicación que entra dentro del sistema sanguíneo, por lo que puede disminuir su efectividad. Destacamos la interacción con saquinavir/ritonavir.
- **Medicamentos anticoagulantes y antiagregantes.** Interacción moderada. El ajo puede disminuir la coagulación. Tomar de manera concomitante este tipo de medicación con suplementos puede incrementar el sangrado y hematomas. Destacamos la interacción con warfarina.

Debido a la cantidad de medicamentos implicados, se recomienda consultar con su médico antes de utilizar cualquier suplemento alimenticio<sup>29,31</sup>.

## *EFFECTOS ADVERSOS.*

La frecuencia es desconocida:

- Halitosis y mal olor corporal.
- Flatulencia, malestar estomacal, diarrea.
- Fatiga.

- Dolor de cabeza, mareos y sudoración profusa.
- Función plaquetaria alterada con potencial de sangrado.
- Cambios en las bacterias naturales que se encuentran en el intestino.
- Hipoglucemia.
- Dermatitis de contacto (inflamación, enrojecimiento de la piel) cuando se usa tópicamente <sup>29, 31</sup>.

## APLICACIONES.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) concreta que no existe información concluyente aún para establecer una indicación concreta a la toma de comprimidos de ajo, pero recoge **dos usos tradicionales** bien identificados: **prevención de la aterosclerosis** y adyuvante a la **prevención del resfriado común**. A pesar de que es una denominación tradicional que a primera vista sería diferente de la de suplemento dietético, los ensayos para demostrar estos efectos se han llevado a cabo con complementos alimenticios. Esto, unido a que cada país decide para qué finalidad los va a comercializar y en donde; y que si en su legislación no aparece registrada la existencia de productos medicinales a base de plantas de uso tradicional van a englobarlos dentro de complementos o incluso degradarlos a productos alimenticios; hemos decidido incluirlo en el trabajo.

### ⇒ PREVENCIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS.

La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por la acumulación de placa dentro de las arterias. Esa placa la forma grasa, colesterol, calcio y otras sustancias encontradas en la sangre. Una vez se endurece puede taponar las arterias, lo que limita el flujo de sangre rica en oxígeno al resto de órganos. Como puede afectar a cualquier arteria del cuerpo, también implica a aquellas presentes en el corazón, cerebro, extremidades, pelvis y riñón. El resultado es el desarrollo de cualquier enfermedad basada en la arteria afectada, pero lo más común son problemas de corazón e infartos. La causa de su desarrollo es aún desconocida, aunque existen determinadas condiciones o hábitos que pueden incrementar el riesgo de sufrir esta enfermedad. Estas condiciones se conocen como **factores de riesgo**<sup>32</sup> y es aquí donde entran los complementos alimenticios de ajo, ya que la tendencia observada en diversos estudios sugiere que el uso de ajo como suplemento dietético puede producir beneficios en la reducción de: colesterol total, TGC, LDL, actividad plaquetaria, presión sanguínea y rigidez de las arterias <sup>7</sup>.

• **Hiperlipidemias.** Las dislipemias son el factor de riesgo más alto responsable del desarrollo de aterosclerosis y ECV. Los productos de la descomposición de la alicina, como el DADS y especialmente el SAC son capaces de inhibir la oxidación de las lipoproteínas de bajo peso molecular y la actividad de la HMG-CoA reductasa, enzima implicada en la biosíntesis de colesterol hepatocelular <sup>33</sup>. A altas concentraciones, el extracto es capaz de reducir también la actividad de otras enzimas clave, como la FA sintetasa o la colesterol aciltransferasa <sup>34</sup>.

Se lleva realizando ensayos clínicos con diferentes estilos de preparaciones de ajo desde 1975 en pacientes con hipercolesterolemia, pero a día de hoy los resultados son todavía cuestionables dadas las discrepancias en la metodología y forma de realizarlos. Para despejar las dudas y unificar los resultados se han llevado a cabo varios meta-análisis:

- Silagy y Neil. 1994. 16 ensayos que englobaron 952 pacientes en consumo de polvo de ajo y extracto de ajo envejecido en su mayoría. Concluyó en una reducción global de los niveles de colesterol, entre un 8% producida por el polvo y un 15% producida por los otros tipos de preparaciones. Significante disminución de los TG, mientras que los HDL permanecieron inalterados.
- Zeng et al. 2012. Demuestra que la terapia con ajo es más efectiva si se usa a largo plazo en pacientes con niveles séricos de colesterol previamente altos. El polvo y el extracto

de ajo envejecido son más efectivos reduciendo los niveles séricos de colesterol total, mientras que el aceite de ajo es más efectivo reduciendo los niveles séricos de TG <sup>33</sup>.

Otros ensayos no han obtenido diferencias significativas en los resultados como el llevado a cabo por Sativipawee et al. El problema al que nos enfrentamos es que anterior a 1995, la mayoría de los ensayos concluían en efectos beneficiosos atribuibles a la toma de suplementos de ajo, pero en los más recientes el ajo pasa a tomar un papel más modesto con respecto a los lípidos plasmáticos <sup>7</sup>. Al obtenerse tantos resultados contradictorios se concluye que el efecto producido por el uso de suplementos de ajo no es comparable al que se crea con el uso de medicamentos recetados como las estatinas, pero sí lo es al provocado por la modificación de la dieta sola <sup>35</sup>.

Teniendo en cuenta todos los estudios contradictorios publicados, la evidencia más confiable hasta la fecha sugiere que la toma de suplementos de ajo puede reducir el colesterol total en aproximadamente 15 mg/dl y las lipoproteínas de baja densidad o LDL en aproximadamente 6 mg/dL en personas con niveles altos de colesterol. Sin embargo, su consumo no ayuda a aumentar las lipoproteínas de alta densidad o HDL o a reducir los triglicéridos en sangre. Se establece que la duración del consumo de los complementos de ajo sea de 8 semanas <sup>31</sup>.

La EMA destaca la necesidad de más estudios para llegar a alguna conclusión con respecto a su efecto con las dislipemias; y considera que no hay evidencia clínica suficiente para su indicación específica en pacientes con hipercolesterolemia (recordamos que la indicación es para pacientes que presentan aterosclerosis) <sup>7</sup>.

- **Efecto en plaquetas y actividad fibrinolítica.** El ajo inhibe la agregación plaquetaria por múltiples mecanismos, de forma que el consumo de preparaciones a base del extracto envejecido como complemento alimenticio en individuos sanos puede ser beneficioso en la protección contra la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los datos son escasos y se requieren de estudios adicionales para demostrar este hecho.

La adhesión y agregación plaquetaria es un factor de riesgo potencial en el desarrollo de ECV. Los productos de autocondensación de alicina (DADS y DADTS, sobretodo) y ajoenos presentan acción antitrombótica, además de un efecto potencial en la inhibición de la agregación plaquetaria. El mecanismo más posible sugiere una inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa que conduce a la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, al bloquear el movimiento del calcio a través de su canal dentro del citosol y aumentando los niveles de cAMP y cGMP dentro de las plaquetas. Otro ensayo sugirió que esta inhibición es dosis-dependiente, consiguiéndose la supresión de la agregación plaquetaria a una dosis de 7,2 g de preparado de AGE. La disolución de coágulos y trombos a través de la fibrinólisis también mejora con el ajo, a cualquier concentración de AGE. Además, existe una fuerte propiedad antioxidante al aumentar la producción de NO plaquetario. Por último, el ajo es capaz de reducir la capacidad plaquetaria para unirse al fibrinógeno, resultando en la inhibición de la agregación plaquetaria y el aumento de la actividad fibrinolítica <sup>33</sup>.

- **Hipertensión.** Hasta el momento hay muy pocos estudios disponibles que hayan demostrado efectos positivos suficientes para elaborar una conclusión y recomendar su práctica. Se requiere un mayor número de meta-análisis que prueben su efectividad antes de ello.

La hipertensión es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El consumo regular de ajo ha demostrado alguna asociación con el control de la presión sanguínea en donde las propiedades hipotensoras se relacionan con la producción de sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) y el contenido de alicina liberado, que suponen poseer poder para inhibir la angiotensina II y efectos vasodilatadores <sup>33</sup>.

Algunas investigaciones muestran que el ajo por vía oral puede reducir la presión arterial hasta en un 7% u 8% en personas con presión arterial alta. La mayoría de los estudios han usado un producto específico de ajo en polvo. Estos resultados no son concluyentes <sup>31</sup>.

- **Aterosclerosis.** Entre 2000 y 2016, 11 ensayos clínicos han examinado los efectos del ajo desde una visión más global para la prevención del desarrollo de aterosclerosis. Todos fueron randomizados, doble ciegos, placebo-control y usaron polvo de ajo o AGE. De ellos, y para no repetir resultados centrados en los factores que hemos visto anteriormente encontramos dos vinculados al estudio de la evolución de la proteína C reactiva. La PCR es un importante factor de riesgo cardiovascular y marcador de la inflamación. En la aterosclerosis, se deposita en las paredes arteriales promoviendo la adhesión molecular en las células endoteliales. Además, opsoniza partículas lipídicas en las mismas paredes y activa el complemento, vinculando así la deposición de lípidos que inducen la patología. Los resultados fueron una reducción de los niveles de esta proteína tras una terapia diaria de ajo con AGE en dosis de entre 300 mg y 1200 mg.

Otro factor precoz de la formación de la placa es la calcificación de las paredes arteriales, que comienza con una veta grasa y progresa durante el desarrollo de la aterosclerosis. La calcificación de la arteria coronaria (CAC) es un excelente marcador de la carga aterosclerótica coronaria. El examen de la progresión de la CAC en pacientes asintomáticos y de riesgo intermedio con EAC reveló que la ingesta diaria de ajo atenúa la progresión de la CAC <sup>34</sup>.

La tendencia observada en los estudios sugiere que los suplementos de ajo pueden producir leves beneficios sobre los factores de riesgo que afectan al desarrollo de aterosclerosis como son los niveles séricos de colesterol, TAG, y en menor medida las LDL, la agregación plaquetaria, hipertensión y calcificación de las arterias. La combinación de los efectos sobre estas condiciones es suficiente para apoyar el uso tradicional de los complementos alimenticios de ajo como adyuvantes para la prevención de la aterosclerosis.

#### ⇒ PREVENCIÓN DEL RESFRIADO COMÚN.

Tradicionalmente, el ajo se ha usado para el alivio de los síntomas del resfriado común en personas mayores de 12 años. En Suecia ha sido utilizado para este propósito desde 1985 y la “British Herbal Pharmacopoeia” lo indica para la tosferina y resfriados recurrentes desde 1983.

- **Antiviral.** Los estudios son escasos. El extracto de ajo y concretamente la alicina, el trisulfuro de dialilo y el ajoeno muestran actividad in vitro contra influenza A y B, citomegalovirus, virus herpes simplex 1 y 2; rinovirus y rotavirus. En el caso específico del VIH se cree que sería el ajoeno el que actuaría inhibiendo los procesos dependientes de la integrina <sup>36</sup>. En general es el ajoeno el que parece tener la mayor actividad antiviral entre los compuestos de ajo <sup>37</sup>.

Un ensayo clínico aleatorizado y randomizado, (Josling, 2001) comparaba el uso de suplementos de ajo con alicina estabilizada en la prevención y tratamiento del resfriado común. Asignó al azar 146 participantes entre placebo o suplemento de 180 mg de alicina durante 12 semanas, y pasado ese tiempo se revelaron 24 casos de resfriados frente a los 65 del grupo control, resultando en menos días de enfermedad en el grupo que consumía el ajo con el grupo del placebo <sup>36</sup>. Los resultados sugieren que el ajo podría reducir la severidad de los síntomas de la gripe y los resfriados, pero no la incidencia de los eventos.

La EMA concluye que, a pesar de que se necesita realizar más estudios, el uso de los suplementos alimenticios de ajo para la prevención o tratamiento de los síntomas del resfriado común podría estar justificado al haber sido un producto de uso tradicional desde 1985 en Suecia y 1987 en Reino Unido <sup>7</sup>.

## OTRAS APLICACIONES.

Más allá de la clínica, los compuestos activos del ajo han resultado ser una puerta abierta a nuevas posibilidades de actuación, que gracias a la evolución y buenos resultados que se están obteniendo en los ensayos clínicos realizados, pronto tendrán aplicaciones en nuestra vida



cotidiana. A continuación, podemos ver más aplicaciones que requieren de la administración de formas orales de suplementos dietéticos de ajo.

⇒ *ANTIMICROBIANAS*

• **Antibacteriano.** Ha sido su uso popular durante siglos. Actualmente se ha confirmado su amplio espectro de acción, moviéndose de bacterias Gram positivas a negativas, a bajas concentraciones ( $\mu\text{M}$ ) y que incluye cepas resistentes a antibióticos y hongos. Podemos encontrar: *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Micrococcus*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium*, *Mycobacterium* y *Helicobacter*.

Esta actividad se atribuye a la alicina, capaz de reaccionar con los grupos tioles libres localizados en enzimas bacterianas como las cisteín-proteasas o alcohol deshidrogenasas, esenciales para su supervivencia al incluirse dentro del metabolismo primario. En nuestro organismo es una actividad inhibida por la cisteína y el glutatión. Otros resultados:

- *Allium sativum* es capaz de actuar de manera diferencial entre la microflora intestinal beneficiosa y las enterobacterias potencialmente dañinas.
- El extracto puede prevenir la formación de enterotoxinas de estafilococos A, B y C2; así como la termonucleasa de esta especie.
- Aparece sinergia inhibitoria cuando se utiliza en combinación con vancomicina. Se cree que la alicina modifica los grupos sulfhidrilo en las enzimas del transposón TN1546 que codifica la resistencia a la vancomicina, aumentando así la susceptibilidad a la misma <sup>36</sup>.
- También existe sinergia entre la alicina y antibióticos antituberculosos como la estreptomina o el cloranfenicol.
- Se encontró que varias cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, así como otras cepas enterotoxigénicas resistentes a múltiples fármacos de *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri* y *S. sonnei*, eran sensibles a la alicina <sup>37</sup>.
- No es eficaz contra la formación de toxinas de *C. botulinum* <sup>36</sup>.
- No es eficaz contra las cepas mucoides de *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* beta hemolíticos y *Enterococcus faecium*. La razón no está clara, pero puede ser porque las capas hidrófilas capsulares o mucoides prevengan de la penetración de la alicina en la bacteria.

La aparente incapacidad de la mayoría de las bacterias para desarrollar resistencia puede deberse a que el modo de acción es diferente al de otros antibióticos. Además, el desarrollo es mucho más difícil en el caso de los antibacterianos convencionales que frente a la alicina, de forma que en antibióticos beta-lactámicos es x1000 veces más fácil frente a la alicina <sup>37</sup>.

• **Antifúngico.** Se ha demostrado sensibilidad al ajo por parte de *Candida glabrata*, *Trichophyton*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Trichosporon* y *Rhodotorula*; y efecto antifúngico en dos especies concretas: *Botrytis cinerea* y *Trichoderma harzianum*.

Entre los efectos destacamos la reducción en la absorción de oxígeno (inhibición de la succinato deshidrogenasa), en la formación de micotoxinas<sup>36</sup> (aflatoxina de *Aspergillus parasiticus*<sup>37</sup>) y en el crecimiento del organismo; daño a las membranas y la inhibición de la síntesis de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Se debe principalmente a la interacción con los grupos tioles de las enzimas celulares y se atribuye al extracto de ajo, principalmente a la alicina, aunque se ha conseguido evidenciar actividad en otros compuestos como el DATS contra la meningitis criptocócica; o el ajoeno contra *Aspergillus niger*, *C. albicans* y *Paracoccidioides*. La adhesión de *Candida* también se reduce considerablemente en presencia de extracto de ajo <sup>36</sup>.



• **Antiparasitario.** Los efectos antiparasitarios del ajo recién triturado eran conocidos por muchas culturas antiguas. Encontramos varios casos en donde el ajo, aplicado en forma de zumo de manera tópica o a través de inyecciones es efectivo contra determinados parásitos como el *Loa Loa* o la *Leishmania*; y de manera más puntual en forma oral a través de comprimidos o cápsulas con alto contenido en alicina. Ejerce un efecto antiparasitario, mediante el mismo mecanismo de acción por el que atacaba a las enzimas de las bacterias:

- El parásito protozooario intestinal conocido como *Entamoeba histolytica* es muy sensible a la alicina: solo 30 µg/ml inhiben completamente el crecimiento de los cultivos de la ameba.
- A concentraciones más bajas (5 µg/ml), la alicina inhibe en un 90% la virulencia de los trofozoitos de *E. histolytica*.
- La alicina (30 µg / ml) también inhibe muy eficazmente el crecimiento de otros parásitos protozoarios como *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Leptomonas colossoma* y *Crithidia fasciculata* <sup>37</sup>.

⇒ *INMUNOMODULADORAS*

• **Antioxidante.** El extracto de ajo contiene compuestos organosulfurados solubles en agua como SAC y SAMC con un potente potencial antioxidante. Además, la presencia de otros compuestos como flavonoides o saponinas en las preparaciones pueden ejercer un efecto sinérgico al eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS), implicadas en la oxidación del ADN, lípidos y proteínas que juegan un papel importante en enfermedades como el envejecimiento, cáncer, la inflamación o la neurodegeneración. Estos compuestos orgánicos de azufre ayudan a estimular de manera hepática las enzimas antioxidantes celulares como la superóxido dismutasa, glutatión o catalasa <sup>38</sup>.

• **Regulación de respuesta inmunitaria celular.** Se considera que el ajo puede ser capaz de mantener la homeostasis del sistema inmune. La fracción proteica del ajo estimula los linfocitos, las NK y los macrófagos citotóxicos; mientras que el DATS estimula la proliferación de LT a dosis bajas, y la inhibe a altas. Por otro lado, la alicina y otros compuestos derivados de azufre modifican el equilibrio de la respuesta Th1/Th2, de manera que a concentraciones altas desencadena Th2, y a bajas Th1. Estas moléculas además modifican la adhesión de las células T y ejercen un efecto inhibitorio sobre la activación de NF-κB previniendo de esta manera el daño hepático <sup>38</sup>.

• **Enfermedades inflamatorias.** Agente preventivo y protector sobre patologías inflamatorias gástricas. Los efectos antiinflamatorios de los extractos de ajo resultan del efecto de la alicina y sus derivados sobre IL-10 e IL-12 en la enfermedad inflamatoria intestinal; y el efecto indirecto que ocurre sobre la producción de IFN-γ en células T y NK. La alicina inhibe la secreción de TNF-α, apoyando el efecto anterior en las células epiteliales intestinales. Al actuar sobre los LT se inhibe la activación de NFκB y COX-2 y la expresión de iNOS <sup>38</sup>.

⇒ *APLICACIONES QUE NO HAN DEMOSTRADO EVIDENCIA CLÍNICA.*

- **Prevención del cáncer.** No existe evidencia clínica que apoye esta aplicación <sup>7</sup>.
- **Efectos antiglicémicos.** Información insuficiente y contradictoria para concluir con un efecto hipoglucémico sobre la salud en pacientes diabéticos <sup>7</sup>.
- **Prevención picaduras garrapatas.** Información insuficiente <sup>7</sup>.
- **Repelente de mosquitos.** No parece efectivo <sup>31</sup>.
- **Dolor muscular.** Toma de alicina durante 14 días parece aliviar el dolor muscular tras el ejercicio en atletas. Necesita más evidencia clínica <sup>31</sup>.

- **Resistencia.** Una dosis única de 900 mg antes de realizar ejercicio puede aumentar la resistencia en atletas jóvenes. Necesita más evidencia clínica <sup>31</sup>.
- **Dificultad para respirar y niveles bajos de oxígeno asociados a síndrome hepatopulmonar.** Información insuficiente <sup>31</sup>.
- **Enfermedad arterial periférica.** Los resultados son negativos. Requiere de más información <sup>31</sup>.

⇒ *APLICACIONES EN DESARROLLO.*

- **Tabaquismo.** La administración oral de aceite de ajo y componentes organosulfurados como el DADS ha demostrado tener efectos positivos en la prevención de la inflamación de las vías respiratorias inducida por el humo de cigarrillos (post-tabáquica) en ratones. Los estudios siguen en investigación <sup>39</sup>.
- **Depresión y ansiedad.** Tras la administración de homogeneizado de ajo a ratas con diabetes inducida mediante estreptozotocina se estudió la actividad cerebral de dos enzimas: la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa; y los niveles de malondialdehído. Además, para medir los comportamientos relacionados con la ansiedad y depresión se evaluaron a los animales en pruebas de natación forzada y laberintos. El resultado fue una reducción de estos comportamientos en los animales diabéticos, posiblemente por la inhibición del estrés oxidativo cerebral gracias a la toma de los compuestos organosulfurados de ajo. Continúa en investigación <sup>40</sup>.

## 6. CONCLUSIONES.

Nuestro tema a desarrollar han sido los comprimidos de ajo como complemento alimenticio. En el proceso, hemos ido ampliando este contenido a otras formas de administración oral como las cápsulas, y a otros tipos de preparados como aquellos de uso tradicional. En función de los objetivos que nos habíamos propuesto, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- Su englobe en un **contexto legal** es complicado y depende de cada territorio. España permite su comercialización siempre y cuando el producto en cuestión haya sido autorizado para ello en otro estado miembro, o en cuya composición aparezcan otros ingredientes que si que se muestran en el anexo del RD 130/2018 de 16 de marzo.
- El ajo se encuentra en **cinco formas**: ajo fresco crudo, como aceite esencial, aceite macerado, polvo de ajo o extracto. Las más utilizadas para la elaboración de los complementos alimenticios son el **polvo de ajo**, el **aceite macerado** y el **extracto**.
- Las formas más comercializadas son los comprimidos, cápsulas y perlas. Los **comprimidos** se realizan a base de polvo y extracto de ajo seco y normalmente se estandarizan en algo llamado “potencial de alicina”. La **posología** es ajustada por la EMA.
- El consumo de polvo **no se recomienda** en niños ni adolescentes menores de 18 años, y el extracto seco en menores de 12 años. Tampoco se recomienda su uso en embarazadas ni mujeres en periodo de lactancia.
- La interacción más importante se produce con la **isoniazida**, fármaco antituberculoso. El resto de interacciones son moderadas y deberían ser revisadas por un médico.
- Los **efectos adversos** más comunes son: mal olor corporal y halitosis, malestar estomacal, fatiga, diarrea y dolor de cabeza. A altas dosis puede alterar la función plaquetaria y la microbiota del intestino.
- Las aplicaciones más importantes son: **prevención de la aterosclerosis y del resfriado común**. El uso de ajo como complemento alimenticio puede producir beneficios en la reducción

de los niveles séricos de colesterol total y LDL, de la agregación plaquetaria; pero no se han visto efectos en el aumento de HDL o en la reducción de triglicéridos y la tensión arterial.

- Como **antibacteriano**, es efectivo en un amplio espectro de acción que incluye tanto especies Gram positivas, como negativas y algunas cepas resistentes a otros antibióticos. Es un campo que continúa en investigación. También ha demostrado actividad como **antifúngico**, **antiparasitario** y **antivírico**.

- Por último, existen estudios que actualmente trabajan la actividad **inmunomoduladora** de estos compuestos, así como la exploración de otros campos como el tabaquismo o la depresión.

Tras todos los resultados obtenidos, llama la atención que los estudios se basen en comparar el efecto que la toma de suplementos de ajo puede producir como “sustituto” de la medicación actual, en vez de buscar si es efectivo su papel como complemento alimenticio. Con la toma de estos compuestos nunca se va a obtener el mismo efecto que si se administra una estatina o un anticoagulante, y tampoco van a sustituir una dieta equilibrada, pero tanto el efecto cardioprotector como el antimicrobiano presentan una potencia hasta ahora poco explotada, y que comienza a prosperar gracias a los nuevos avances en tecnología. Su rol como complemento alimenticio ha quedado expuesto y apoyado por numerosos estudios llevados a cabo desde el siglo pasado, pero aún necesita más estandarización, equidad en los ensayos, información para que se pueda llegar a un consenso común y establecer indicaciones determinadas. El camino aún es largo pero los primeros resultados ya han salido a la luz.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Block E. Garlic and other alliums. Cambridge: RSC Publishing; 2010.
2. Petrovska BB, Cekovska S. Extracts from the history and medical properties of garlic. *Pharmacognosy reviews*. 2010; 4(7): 106–110.
3. Real Farmacopea Española. 5º Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2015.
4. Hernandez F. Notas Galénicas: Comprimido. *Panace@*. 2001; 2(6): 57-59.
5. Anton R, Bailleul F, Franz G, Harvala C, Kemper F, Kraft K, et al. ESCOP (European Scientific Cooperative of Phytotherapy) Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2º ed. Reino Unido: Thieme, 2003.
6. Kaufman P. Natural Products from Plants. London: CRC Press, 1999.
7. European Medicines Agency [sede Web]. Londres: Committee on Herbal Medicinal Products; 2013 [acceso en 12 de mayo de 2019]. Assessment report on *Allium sativum* L., *bulbus*. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-allium-sativum-1-bulbus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-allium-sativum-1-bulbus_en.pdf)
8. Lawson LD, Hunsaker SM. Allicin Bioavailability and Bioequivalence from Garlic Supplements and Garlic Foods. *Nutrients*. 2018; 10(7): 812.
9. Adak M, Teixeira da Silva JA. Garlic [*Allium sativum*] and its Beneficial Effect on Cardiovascular Disease: a Review. *International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2010; 4(1): 1-20.
10. Ortega R, Requejo A, Varela G. Libro blanco de la nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición; 2013.
11. EEUU. Ley Pública 103-417 de Salud y Educación sobre Suplementos Dietéticos. 103º Congreso, 108 Stat. 4325 (25-10-1994); p. 11.
12. U.S. Food and Drug Administration [sede Web]. EEUU: FDA; 2015 [acceso 10 de mayo de 2019]. FDA 101: Dietary Supplements. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-dietary-supplements>
13. Kroes BH. Significance of Garlic and Its Constituents in Cancer and Cardiovascular Disease. *American Society of Nutrition*. 2006; 136(3): 732-735.

14. Unión Europea. Directiva (UE) 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios. Diario Oficial de la Unión Europea L 183, 12 de julio de 2002, pp. 51.
15. DG SANCO, European Commission [sede Web]. Bélgica: European Advisory Services; 2006 [acceso en 12 de mayo de 2019]. The use of substances with nutritional or physiological effect other than vitamins and minerals in food supplements. Disponible en: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling\\_nutrition-supplements-2007\\_a540169\\_study\\_other\\_substances\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-supplements-2007_a540169_study_other_substances_en.pdf)
16. Unión Europea. Directiva (UE) 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea L 311, de 28 de noviembre de 2001, pp. 67.
17. European Medicines Agency [sede Web]. Amsterdam: European Union agencies network; 2019 [acceso 10 de mayo de 2019]. Alli sativi bulbus. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/allii-sativi-bulbus>.
18. European Medicines Agency [sede Web]. Amsterdam: European Union agencies network; 2019 [acceso 10 de mayo de 2019]. Herbal Medicinal Products. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products> y [https://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines_en).
19. España. Real Decreto-ley 130/2018 de 16 de marzo por el que se modifica el Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. Boletín Oficial del Estado, nº75 (27-3-2018), pp. 33335-33342.
20. España. Real Decreto-ley 1487/2009 de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. Boletín Oficial del Estado, nº224 (9-10-2009), pp. 85370-85378.
21. CIMA [base de datos en Internet]. Madrid: c2017[Consulta: 12 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
22. López MT. El ajo: Propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas. Offarm. 2007; 26(1): 11-103.
23. Let's Talk Nutrition [sede Web]. EEUU: Let's Talk Nutrition; 2014 [acceso 12 de mayo de 2019] Garko M. Aged Garlic Extract (AGE) – Part I: The Different Forms of Garlic and Why AGE Is A Better Health Choice. Disponible en: <http://letstalknutrition.com/hh-feb10-aged-garlic-extract-part1/>
24. Kooperation Phytopharmaka [sede Web]. Bonn: Geschäftsstelle der Kooperation Phytopharmaka; 2019 [acceso 12 de mayo de 2019]. Garlic. Disponible en: <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/garlic.php>.
25. Toledano MA. Optimización del proceso de elaboración y caracterización fisiológica y físico-química del ajo negro [tesis doctoral]. Córdoba: UCOPress, Universidad de Córdoba; 2017.
26. Andreatta AE, Foco G, Mabe G y Bottini SB. Extraction of garlic oil with quasi-critical solvents. Proceedings of 2<sup>nd</sup> Mercosur Congress on Chemical Engineering & 4<sup>th</sup> Mercosur Congress on Process Systems Engineering; 2005 Aug 14-18; Río de Janeiro, Brazil. Argentina: Enpromer; 2005.
27. Farías-Campomanes AM, Horita CN, Pollonio MAR, Meireles MAA. Allicin-Rich Extract Obtained from Garlic by Pressurized Liquid Extraction: Quantitative Determination of Allicin in Garlic Samples. Food and Public Health. 2014; 4(6): 272-278.
28. HSIS [sede Web]. Londres: PAGB; 2019 [acceso 13 de mayo de 2019]. Garlic (*Allium sativum*). Disponible en: <https://www.hsis.org/a-z-food-supplements/garlic-allium-sativum/>.

29. European Medicines Agency [sede Web]. Londres: Committee on Herbal Medicinal Products; 2013 [acceso en 12 de mayo de 2019]. European Union Herbal Monograph on *Allium sativum* L., *bulbus*. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf)
30. MERCK MANUAL Professional Version [sede Web]. Kenilworth: Merck & Co, Inc; 2019 [acceso 13 de mayo de 2019]. Garlic. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/professional/special-subjects/dietary-supplements/garlic>
31. RxList [sede Web]. EEUU: RxList; 2019 [acceso 13 de mayo de 2019]. Garlic. Disponible en: <https://www.rxlist.com/garlic/supplements.htm>.
32. NIH: National Heart, Lung, and Blood Institute [sede Web]. Bethesda: NIH; 2018 [acceso 13 de mayo de 2019]. Atherosclerosis. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>
33. Qidwai W, Ashfaq T. Role of garlic usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2013; 2013: 125649.
34. Bradley JM, Organ CL, Lefter DJ. Garlic-Derived Organic Polysulfides and Myocardial Protection. The Journal of nutrition. 2016; 146(2): 403–409.
35. Varshney R, Budoff MJ. Garlic and Heart Disease. The Journal of Nutrition. 2016; 146(2): 416-421.
36. Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. Avicenna journal of phytomedicine. 2014; 4(1): 1–14.
37. Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes and Infection*. 1999; 1(2): 125-129.
38. Moutia M, Habti N, Badou A. *In Vitro* and *In Vivo* Immunomodulator Activities of *Allium sativum* L. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2018; 2018: 4984659.
39. Ko JW, Jeong SH, Kwon HJ, et al. Preventive Effect of Garlic Oil and Its Organosulfur Component Diallyl-Disulfide on Cigarette Smoke-Induced Airway Inflammation in Mice. *Nutrients*. 2018;10(11):1659.
40. Rahmani G, Farajdokht F, Mohaddes G, Babri S, Ebrahimi V, Ebrahimi H. Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2018; 125(3): 1-6.