

Revisión: Efectos cardiovasculares del ajo (*Allium sativum*)

L. Jacinto García Gómez and Francisco J. Sánchez-Muniz

Dirección Provincial del Ministerio de Educación y Cultura. Toledo (España), Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid-España

RESUMEN. El ajo ha sido utilizado médicamente desde muy antiguo e, incluso, todavía hoy forma parte de la medicina popular en muchas culturas. En los últimos tiempos se ha incrementado el número de estudios sobre la efectividad del ajo en la normalización de los factores de riesgo cardiovascular y sobre el papel del mismo en el tratamiento de dichas enfermedades. Trabajos recientes señalan la existencia en el ajo de gran cantidad de sustancias, muchas de ellas azufradas, con importantes aplicaciones en el campo de la salud. El objetivo de este trabajo es revisar los resultados de numerosos estudios referentes al ajo en relación con las enfermedades cardiovasculares. De alguno de ellos puede resumirse que el ajo puede promover la normalización de los lípidos plasmáticos, frenar la peroxidación lipídica, estimular la actividad fibrinolítica, inhibir la agregación plaquetaria, atenuar los cambios morfoestructurales de la pared vascular relacionado con el envejecimiento o la lesión aterosclerótica de la misma, y reducir la tensión arterial. Sin embargo otros estudios recientes no apoyan dichos resultados. Estos efectos positivos han despertado numerosas expectativas en cuanto al uso del ajo en la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares. No obstante, dada la labilidad de algunos compuestos que contiene y la falta de acuerdo en los resultados obtenidos se sugiere moderación en su consumo. La variabilidad en su composición debida al tipo de recolección y envejecimiento junto con la modificación en la composición original por el enlatado, encapsulado y tratamiento industrial hacen necesaria la aplicación de una regulación que garantice el uso en forma y dosis adecuada de este alimento funcional.

Palabras clave: Ajo, composición, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas, fibrinólisis, agregación plaquetaria, presión arterial.

SUMMARY. Review: Cardiovascular effect of garlic (*Allium sativum*). Garlic has been used for centuries, and even nowadays is part of popular medicine in many cultures. New data have increased the interest in garlic and its role in normalization and treatment of cardiovascular disease risk factors. Recent studies have shown the complex composition of garlic, containing many compounds, that present potential positive effect in the field of health. The aim of the present paper was to review results of some studies that have found a relationship between garlic and cardiovascular diseases. From some of them it can be summarized that garlic can normalize plasma lipid, check lipid peroxidation, stimulate fibrinolytic activity, inhibit platelet aggregation, smooth the thickening and structural changes of artery wall related to aging and atherosclerosis, and decrease blood pressure. However, some other studies do not support these benefits. The positive effects found have promoted many study projects, nevertheless, the extract lability and the lack of result consensus call for a moderate consumption of garlic and garlic extracts. The composition variation due to gathering and aging together with the changes occurring in canning and industrial treatment makes necessary the application of some norms in the production and consumption of this functional food in order to guarantee its use in adequate form and doses.

Key words: Garlic, composition, cholesterol, triglycerides, lipoprotein, fibrinolysis, platelet aggregation, blood pressure.

INTRODUCCION

Como ningún otro vegetal, a lo largo de la historia, el ajo ha gozado de una gran variedad de aplicaciones. Así, además de su uso culinario, el ajo también se ha utilizado como elemento religioso, higiénico, medicinal e incluso, ya dentro del campo de las creencias más misteriosas, se le ha atribuido, según la leyenda, un poder de protección frente a los vampiros. Se acepta que el ajo ha formado parte de la dieta de la humanidad desde el pasado más remoto. De hecho, se han encontrado en cuevas, en su momento habitadas por el hombre, restos de bulbos de ajo de más de 10.000 años de antigüedad. Su utilización en medicina tradicional se remonta al menos a 4.000 años (1-5).

Su nombre botánico es *Allium sativum*. El término *allium* procede de la palabra celta *all*, que significa ardiente o caliente, mientras que *sativum* es un término latino que significa cultivado. Su origen parece estar en las estepas del Asia Central, desde donde se extendió hacia el Este hasta alcanzar China y hacia el Oeste en dirección a Europa (6).

En cuanto a sus efectos beneficiosos se sabe que ya en tiempos de los faraones, tal como se indica en el papiro del *Código de Ebers*, los antiguos egipcios utilizaban el ajo como tónico cardíaco. En la anciana medicina ayurvédica india, el ajo era recomendado para la hipertensión arterial, la debilidad miocárdica y otras alteraciones del sistema cardiovascular. En Europa, esta liliácea solía emplearse, entre otras dolencias, para aliviar la dificultad respiratoria que acompaña al edema

pulmonar secundario a una insuficiencia cardiaca. Algunos autores, tales como el alemán Hieronymus Bock, en el siglo XVI, y el inglés Sir Thomas Sydenham, en el siglo XVII, recomendaron el ajo para tratar dicho proceso, conocido en el pasado como hidropesía (6).

La ciencia moderna ha encontrado que en el ajo existen diferentes compuestos que presentan efectos terapéuticos en el campo de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer. También ha sido estudiada su actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y antiasmática (1,4,5).

Valor nutritivo y componentes bioactivos del ajo

A pesar del uso muy frecuente del ajo en la cocina de numerosas culturas como la mediterránea, su importancia nutritiva en la dieta cotidiana es prácticamente insignificante. Esto se debe fundamentalmente a su empleo como saborizante en pequeñas cantidades y no como alimento. La composición en nutrientes del ajo se presenta en la Tabla 1. Cerca del 30% de su parte comestible está integrado por hidratos de carbono disponibles y aproximadamente un 6% por proteínas. Su contenido en algunos minerales y vitaminas es interesante (7,8).

TABLA 1
Componentes nutritivos del ajo (*Allium sativum*)

	Medida	Proteínas	Lípidos	Carbo- hidratos	Acidos orgánicos	Etanol	Total
Valor energético (promedio) por 100 g de porción comestible	(Kjul) (Kcal)	102.82 24.20	4.44 1.08	482.97 113.64	0.00 0.00	0.00 0.00	590.26 138.92
Porcentaje de desecho	Promedio	12	Mínimo	8	Máximo	16	
Componentes	Medida	Promedio	Variación	Densidad de nutrientes			
Ingredientes principales							
Agua	g	64.00	63.00 - 64.60		g/MJ		108.43
Proteínas	g	6.05	5.30 - 6.76		g/MJ		10.25
Lípidos	g	0.12	0.06 - 0.20		g/MJ		0.20
Carbohidratos (utilizables)	g	28.41			g/MJ		48.13
Minerales	g	1.42	1.40-1.44		g/MJ		2.41
Minerales y elementos traza							
Calcio	mg	38.00			mg/MJ		64.38
Manganeso	µg	460.00			g/MJ		779.32
Hierro	mg	1.40			mg/MJ		2.37
Cobre	µg	149.00	37.00-260.00		g/MJ		252.43
Zinc	µg	575.00	150.00-1000.00		g/MJ		974.15
Níquel	µg	10.00			g/MJ		16.94
Molibdeno	µg	70.00			g /MJ		118.59
Aluminio	µg	1.80			g/MJ		3.05
Fósforo	mg	134.00			mg/MJ		227.02
Cloro	mg	30.00			mg/MJ		50.83
Yodo	µg	2.70			g/MJ		4.57
Boro	µg	440.00	340.00-630.00		g/MJ		745.43
Selenio	µg	5.69	4.40-28.00		g/MJ		9.64
Vitaminas							
Vitamina E	µg	10.90			g/MJ		18.47
Total tocoferol	µg	100.00			g/MJ		169.42
Alfa-tocoferol	µg	10.00			g/MJ		16.94
Delta-tocoferol	µg	90.00			g/MJ		152.48
Vitamina B1	µg	200.00	180.00-210.00		g/MJ		338.83
Vitamina B2	µg	80.00			g /MJ		135.53
Nicotinamida	µg	600.00			g /MJ		1016.50
Vitamina C	mg	14.00	9.00-18.00		mg/MJ		23.72
Acidos							
Acido salicílico	µg	100.00			g /MJ		169.42
Acidos grasos							
Acido láurico	µg	500.00			g/MJ		847.08
Acido palmítico	mg	24.00			mg/MJ		40.66
Acido esteárico		Trazas	Trazas				Trazas
Acido oleico	mg	3.00			mg/MJ		5.08
Acido linoleico	mg	62.00			mg/MJ		105.04
Acido linolénico	mg	5.50			mg/MJ		9.32

Modificado de Souci y colaboradores (7).

En cuanto a los componentes bioactivos del ajo, éstos se cuentan por cientos. Identificarlos todos y conocer que acción o acciones produce cada uno de ellos es una tarea sin duda ingente que llevará varias décadas. La mayoría de los investigadores considera que la clave de los beneficios para la salud debidos al ajo, reside en su alto contenido en compuestos azufrados. Aunque muchos alimentos también los poseen, el ajo, no obstante, contienen proporcionalmente más que ningún otro vegetal (tres veces más que sus seguidores más próximos: la cebolla y el brócoli). En la Tabla 2 se detallan los principales compuestos azufrados del ajo y sus posibles acciones biológicas. Asimismo, en la Tabla 3 se describen los ingredientes no azufrados más significativos del ajo con sus presumibles efectos biológicos.

TABLA 2
Compuestos azufrados del ajo

Compuesto	Posible actividad biológica
Aliína Ajoeno (ajocisteína)	Hipotensora, hipoglucemiante Previene la formación de coágulos, ayuda a disolverlos. Anti-inflamatorio, vasodilatador, hipotensor, antibiótico
Alicina y Tiosulfínatos Alil mercaptano	Antibiótica, antifúngica, antiviral Hipocolesterolemiante, previene la aterosclerosis, antitumoral, antidiabética, hipotensora
Sulfuro de dialilo y afines	Hipocolesterolemiante. Aumenta la producción de enzimas desintoxicantes. Anticancerígeno. Previene los daños químicos del DNA.
S-alil-cisteína y compuestos al y-glutámico	Hipocolesterolemiantes, antioxidantes, quimioprotectores frente al cáncer. Favorecen la acción desintoxicante del hígado frente a sustancias químicas

TABLA 3
Compuestos no azufrados del ajo

Compuesto	Posible acción biológica
Adenosina	Vasodilatadora, hipotensora, miorelajante. Estimula la síntesis de hormonas esteroidicas. Estimula la liberación de glucagón
Fructanos (Escorodosa) Fracción proteica F-4	Efectos cardioprotectores Estimula el sistema inmune por medio de macrófagos y células esplénicas
Quercitina	Estabiliza los mastocitos. Ejerce por tanto efectos beneficiosos en el asma y la alergia
Saponinas (Gitonina F, Eurobósido B) Escordínina	Hipotensoras. La Gitonina F es antivírica, el Erubósido B antifúngico Hipotensora en conejos y perros. Factor de crecimiento en dosis elevadas. Incrementa la utilización de la vitamina B1. Antibacteriana
Selenio Acidos fenólicos	Antioxidante Antioxidantes. Antiinflamatorios. Antivíricos y antibacterianos

Hasta el presente, han sido identificados cerca de 30 ingredientes del ajo con efecto beneficioso potencial sobre la salud, los cuales manifiestan un amplio abanico de acciones metabólicas. No obstante, es necesario señalar que un determinado compuesto del ajo, cualquiera de los que se han manifestado capaces de ayudar en algún proceso patológico, no necesariamente ha de servir para otros.

El tipo y concentración de estos compuestos extraídos del ajo depende de la madurez del mismo (9), prácticas de producción y cultivo (10), localización en la planta (11) y condiciones de procesamiento (12). La obtención de esencias y extractos del ajo, el deshidratado, enlatado y congelación llevan a la formación de productos con diferentes características fisicoquímicas y propiedades biológicas (p.e. la alicina tiene una vida media que puede ir de horas hasta días en función del disolvente de extracción utilizado o del pH del medio ya que a pH ácido la aliinasa, enzima responsable de la formación de alicina se inactiva. También el aceite esencial de ajo obtenido por destilación a vapor posee propiedades antioxidantes, pero carece de propiedades bactericidas y antitrombóticas (12). El almacenamiento también parece influir en el incremento de compuestos azufrados, probablemente por la formación gradual de S-alk(en)il-L-cisteína sulfóxidos a partir de precursores con g-glutámico (13,14). Por otra parte, los compuestos azufrados del ajo desencadenan un variado y único conjunto de reacciones químicas, que son las que generan muchos de sus efectos metabólicos.

La mayoría de los componentes azufrados no están presentes en las células intactas. Cuando un ajo es machacado, partido o cortado, varios de sus componentes azufrados son liberados, abandonando el interior de las células vegetales; entonces interaccionan unos con otros para desencadenar una cascada de reacciones químicas, generadora de un elevado conjunto de componentes. Así por ejemplo, cuando la célula se rompe tienen lugar la reacción entre el enzima aliinasa y los precursores volátiles (S-alkenilcisteína sulfóxido y ácido sulfónico) resultando la formación de diferentes tiosulfínatos y compuestos derivados relacionados con el ácido sulfónico (Figura 1). La descomposición de los sulfínatos tales como la alicina (dialil tiosulfinato) puede ocurrir a través de diferentes vías metabólicas. Una de ellas combina tres moléculas de alicina produciendo dos moléculas de ajoeno. A través de otras degradaciones no enzimáticas los tiosulfínatos se transforman en otros compuestos azufrados tales como los tiosulfínatos, cepenos, mono, di, tri y tetrasulfuros, tioles, tiofenos y anhídrido sulfuroso (15).

Cuando el ajo es sujeto a extracción con agua y etanol a temperatura ambiente se produce alicina la cual es responsable del olor del ajo. Una extracción más suave empleando etanol absoluto a temperaturas inferiores a cero grados centígrados produce aliína (1) (Figura 1). En presencia de aliinasa, la aliína se descompone en ácido 2-propensulfónico el cual se dimeriza en alicina (1), sustancia que posee diferentes acciones p.e. hipolipemiantes (16). Otras reacciones que tienen

lugar, pero que escapan al contenido de esta revisión, han sido comentadas por Mazza (9).

Los diversos componentes del ajo muestran diferentes cualidades en cuanto a su absorción digestiva, biodisponibilidad y efectos sobre el organismo, en función de las transformaciones que sufren durante el proceso digestivo. La Tabla 4 resume algunos de los mecanismos metabólicos en los cuales se involucran algunos compuestos del ajo.

FIGURA 1
Efectos del procesado en la formación de diferentes compuestos bioactivos del ajo. Modificado de Block (1)

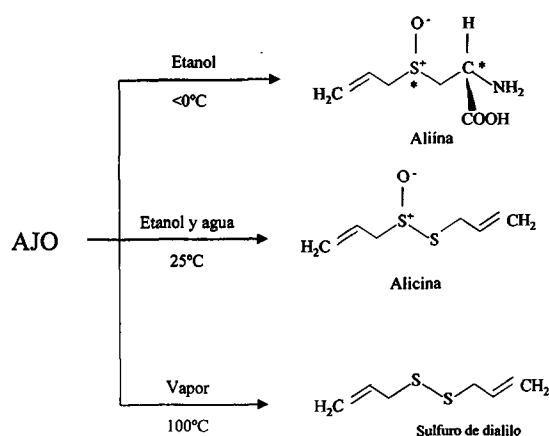


TABLA 4
Metabolismo de algunos componentes del ajo

Compuesto	Metabolismo
Ajoeno	Reacciona con la cisteína para formar ajocisteína y S-allyl-mercaptocisteína (SAMC). Al ponerse en contacto con el aminoácido cisteína, el methyl-allyl-trisulfuro también se metaboliza en SAMC.
Aliína	En gran medida es absorbida en el intestino, y cerca de un 60% es biodisponible. Parte se transforma en sulfuro de dialilo y luego en SAMC o sulfatos. La absorción es muy rápida. Desaparece de la circulación en 6 horas.
Sustancias que contienen cisteína	Estas reaccionan con la alicina y otros tiosulfatos para formar SAMC. La alicina abandona rápidamente el torrente circulatorio, siendo convertida en sulfatos en el hígado. No se detecta alicina en sangre u orina después de ingerir ajo.
Sulfuro de dialilo	Se convierte en parte en sulfato y en parte se excreta por orina
S-allyl-mercapto-cisteína (SAMC)	Se transforma en sangre en alil-mercaptano
S-allyl-cisteína	Una vez absorbida alcanza un máximo en sangre a los 30 minutos, encontrándose en todos los órganos excepto en los riñones, después de 6 horas desaparece completamente de sangre. En el hígado se transforma parcialmente en N-acetil-S-allylcisteína que luego es filtrada por los riñones.
Compuestos de Vinilditina	Lentamente absorbidos durante 2 horas. Algunos de ellos se acumulan en los adipocitos, mientras que otros se excretan rápidamente, por lo que no suelen detectarse en plasma.

No obstante, debido a que las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa de muerte más importante en los países desarrollados y a los numerosos esfuerzos de investigación encaminados a prevenirlas y/o curarlas, esta mini-revisión se centra en analizar diferentes aspectos del ajo en relación con las mismas.

Efectos del ajo sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas séricas

Estudios en animales de experimentación muestran que el ajo modifica los lípidos sanguíneos (17-22). En humanos, el ajo o sus extractos en polvo o aceites esenciales - se han mostrado capaz de contrarrestar el aumento de colesterol y triglicéridos sanguíneos inducido por la ingesta de grasas saturadas (23,24). Este efecto persiste después de que el ajo sea cocinado. En voluntarios con niveles normales de lípidos sanguíneos, Bhushan y colaboradores encontraron que el ajo produce una disminución del 15% del nivel de colesterol (25).

Un amplio número de investigadores han estudiado los efectos del ajo sobre la normalización de los lípidos sanguíneos en pacientes en riesgo cardiovascular. Así Augusti trató con ajo a pacientes con hipercolesterolemia, observando una disminución del 29% en los niveles de colesterol después de 2 meses (26). En otros estudios realizados en pacientes con enfermedad coronaria arterial, la medicación con aceite esencial de ajo durante 5 meses produjo una disminución del 10% del colesterol del suero y de un 21% en los triglicéridos. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se incrementaron un 31% y las de baja densidad (LDL) disminuyeron en un 7.5% (27). Después de 8 meses de tratamiento, los niveles de colesterol y triglicéridos habían disminuido un 17% y un 20% respectivamente, al tiempo que se produjo un incremento de los niveles de HDL (27).

Sucur estudió el efecto del ajo sobre los lípidos y lipoproteínas séricas en 200 pacientes con hiperlipoproteinemia. Su respuesta al tratamiento estuvo marcada por una mejora en los patrones de lípidos sanguíneos (28). Por su parte, Ernst y colaboradores trataron a 10 pacientes hipercolesterolémicos con una dieta hipocalórica y 600 mg diarios de extracto de ajo en polvo, mientras que el grupo control sólo recibió la correspondiente dieta. Dichos autores encontraron que, aunque los niveles de colesterol disminuyeron en ambos grupos, la reducción fue solamente un 10% mayor en el grupo que recibió ajo. La concentración de los triglicéridos séricos bajó de manera significativa sólo en los pacientes tratados con dicho vegetal. También los niveles de LDL se redujeron después de 4 semanas de tratamiento con ajo, mientras que los de HDL se mantuvieron invariables (29).

Warshafsky y colaboradores hallaron que la ingestión de medio a un diente de ajo al día redujo los valores de colesterol en un 9% (30). En un amplio meta-análisis, Silagy y Neil concluyeron que el ajo reduce los niveles de colesterol en un 12% - también los de triglicéridos- y que dicha reducción se hace patente a las 4 semanas de tratamiento, manteniéndose

durante todo el tiempo que duró el experimento (Figuras 2 y 3). Asimismo, observaron que la máxima reducción de colesterol se daba con el empleo de ajo crudo, a una dosis diaria de 10 g (3 dientes), o de aceite de ajo, a una dosis diaria de 8 mg (31).

FIGURA 2

Variación de los niveles de colesterol en pacientes tratados con ajo frente a placebo. Modificado de Silagy and Neil (31)

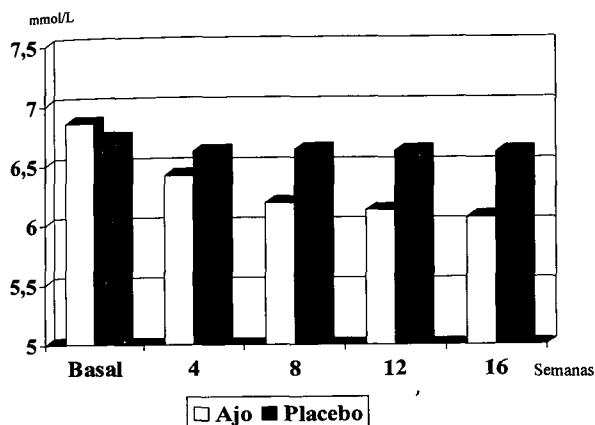
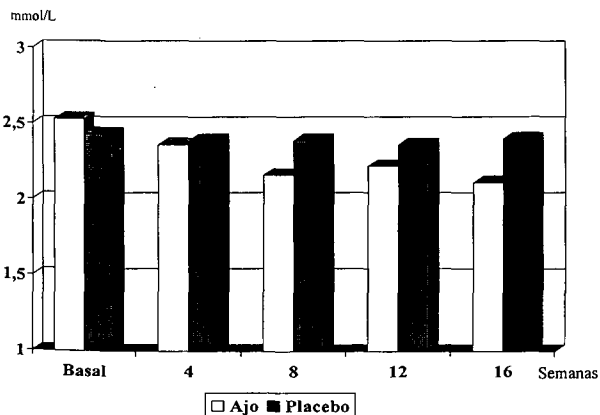


FIGURA 3

Variación de los niveles de triglicéridos en pacientes tratados con ajo frente a placebo. Modificado de Silagy and Neil (31)

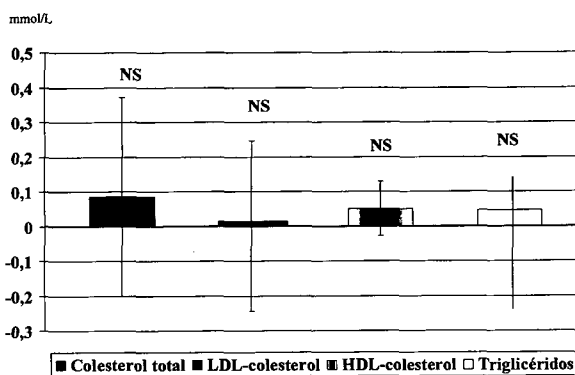


Otros estudios mas recientes, no obstante, apuntan diferentes resultados. Así, McCrindle y colaboradores suministraron extracto de ajo en polvo (300 mg, 3 veces al día) o placebo de igual apariencia a una treintena de niños y muchachos afectados de hipercolesterolemia familiar con edades comprendidas entre 8 y 18 años. Después de 8 semanas de experimento no encontraron efectos significativos entre am-

bos grupos en el colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, apolipoproteína B-100, lipoproteína (a), fibrinógeno y homocisteína (32). Sólo se afectaron significativamente los niveles de Apolipoproteína A-I, los cuales aumentaron un 10%, sugiriendo por tanto un efecto beneficioso débil del consumo de ajo. Otros dos grupos de investigadores observaron que dosis de 300 mg de extracto de ajo, 3 veces al día se mostraron ineficaces para bajar los niveles de colesterol y lípidos sanguíneos en pacientes adultos (33,34). Igualmente otros estudios diseñados de forma cuidadosa no han logrado demostrar ningún efecto sobre las lipoproteínas de la suplementación con extracto de ajos (34-37). Un aspecto detallado de los resultados de uno de esos estudios recientes se presenta en la Figura 4. Sin embargo otros grupos de investigación sí han señalado la eficacia del consumo de dicho vegetal sobre el metabolismo lipoproteico (38,39).

FIGURA 4

Efectos de una preparación de aceite de ajo obtenido por destilación al vapor (equivalente a 4-5 g de dientes de ajos frescos o 4.000 unidades de equivalentes de alicina al día). Los valores con sus barras de error representan la media con sus intervalos de confianza (95%) de la diferencia obtenida por el tratamiento y placebo. NS: Diferencia no significativa. Los valores basales (media ± DS) en suero para colesterol total fueron $7,53 \pm 0,78$ mmol/L, para el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) $5,35 \pm 0,78$ mmol/L, para el colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) $1,50 \pm 0,41$ mmol/L y para los triglicéridos $1,45 \pm 0,73$ mmol/L. Adaptado de Berthold y colaboradores (36)



Según Berthold y colaboradores, algunos estudios investigando los efectos hipolipemiantes del ajo están a veces mal diseñados a causa de la descripción inadecuada de los métodos y de los pacientes estudiados o están sujetos a conflictos de interés (36). Además la precisión de los datos obtenidos en los meta-análisis está limitada por la pobre calidad de los estudios

revisados y el pequeño número de estudios donde se señalan resultados negativos (36).

Sin embargo, diversas referencias epidemiológicas apoyan los efectos beneficiosos del ajo en las enfermedades cardiovasculares. Sainani y colaboradores estudiaron la influencia del ajo, como componente de la dieta, sobre el perfil lipídico sanguíneo de una comunidad y observaron que los niveles de colesterol más bajos se daban en aquellos individuos que mayor cantidad de ajos consumían, mientras que los niveles de colesterol eran progresivamente más elevados a medida que disminuía la ingesta de ajo, presentando los niveles más altos de este lípido aquellos individuos que no consumían nada de ajo (40). Bien conocido es el estudio de los Siete Países, en el que se encontró una correlación inversa entre el consumo medio de ajo y la incidencia de enfermedad coronaria (41). Un trabajo anterior realizado en Hungría también comprobó que la población que consumía cantidades promedio elevadas de ajo estaba especialmente protegida frente a la cardiopatía coronaria (42). Otros estudios han señalado que el consumo de ajos puede disminuir la lipemia postprandial (43). Aunque los mecanismos bioquímicos responsables de estas acciones no están totalmente definidos, se cree que este vegetal puede actuar como modulador de muchas enzimas que participan en el metabolismo lipoproteico y que podrían explicar, al menos en parte, las modificaciones encontradas en los lípidos plasmáticos. Así se ha definido el efecto inhibidor del ajo sobre el enzima clave de la síntesis de colesterol, la 3-hydroxy-3-metil-glutaril-CoA-reductasa (44).

Efectos del consumo de ajos sobre el status antioxidante y la peroxidación del suero y las lipoproteínas

En 1989 Steinberg y colaboradores combinaban la teoría lipídica de la aterosclerosis y la respuesta al daño endotelial, con los conocimientos referentes a la modificación oxidativa de las LDL, insistiendo en el importante papel de las LDL oxidadas en la génesis y en la progresión del proceso aterosclerótico (45). Según Witzum algunos factores afectan de forma determinante la susceptibilidad de las LDL a la oxidación (46). Entre los factores intrínsecos merecen destacarse el contenido en dichas lipoproteínas de ácidos grasos (AG) poliinsaturados y AG monoinsaturados y antioxidantes endógenos, también el tamaño de estas partículas lipoproteicas. Respecto a los factores extrínsecos destaca el equilibrio entre el contenido extracelular de algunos componentes prooxidantes y la concentración de antioxidantes, así como los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (46). A su vez se ha demostrado en las lesiones ateroscleróticas la presencia de tales LDL-oxidadas y anticuerpos autoinmunes contra LDL-oxidadas (47). Según Holvoet y Collen estas partículas lipoproteicas y sus anticuerpos correspondientes acelerarían la progresión de las lesiones (i) incrementando la adhesión de monocitos y macrófagos generando células espumosas, (ii) induciendo la migración de las células de músculo liso y su proliferación y transformación en células espumosas, (iii)

incrementando la adhesión de las plaquetas y su agregación, la cual estimularía la formación de células espumosas y proliferación de células de músculo liso; (iv) desencadenando trombosis, y (v) dificultando la vasodilatación la cual resultaría en un incremento del stress circulatorio (48).

Scherat y colaboradores (49) estudiaron en 25 voluntarios (13 mujeres y 12 hombres) con edad media de $35,2 \pm 15,1$ años la influencia de la aplicación de una dosis diaria de 900 mg de polvo seco de ajo conteniendo 1,3% de alicina durante un periodo de 9 semanas sobre la peroxidación del suero y el status del glutatión (un marcador del balance prooxidante/antioxidante) (49). Estos autores encontraron al completarse el tratamiento un descenso del 63% en el status del glutatión (glutatión reducido (GSH) y glutatión peroxidado (GSSG)) después de 9 semanas de tratamiento. Esta disminución fue porcentualmente más importante en los 9 individuos de más de 40 años (76%) que en los 16 con menos de 30 años (50%). Las diferencias significativas debidas a la edad al principio del estudio desaparecieron al final del tratamiento. En los eritrocitos se encontró un incremento significativo del GSH que afectó al cociente GSSG/GSH (49). Estos resultados sugieren que dicha preparación de ajo tuvo una buena actividad antioxidante en los humanos in vivo y está de acuerdo con otros estudios (50, 51).

Se ha propuesto que la alicina muestra una analogía estructural con el dimetilsulfóxido el cual posee una buena capacidad scavenger de radicales libres (49). Además, el ajo contiene además selenio de reconocido papel antioxidante (49). La modificación del balance prooxidante/antioxidante promovido por el consumo de ajo se realizaría a través de los enzimas relacionados con el glutatión y del sistema del citocromo P-450. Así se ha definido que dicha liliacea es activadora de los citocromos P-450 IIEI y P-450 IIBI (52), y de los enzimas glutatión-S-transferasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa (53). Además, puede suponerse que los componentes azufrados del ajo actúan como precursores y regeneradores del GSH, como inductores enzimáticos de la síntesis y regeneración de GSH o como antioxidantes per se (49).

Ismail y colaboradores estudiaron en conejos las propiedades antioxidantes de dietas hipercolesterolemiantes enriquecidas con un 2% de ajo frente a otras conteniendo 10% de pectina, 2% de ginseng o 135 mg de gemfibrocil/kg de peso corporal. El incremento de la peroxidación plasmática observado fue mucho significativamente menor en los animales que recibieron la dieta que contenía ajo (22).

Aumento de la actividad fibrinolítica y acción antiagregante plaquetaria

Para asegurar la hemostasis, la coagulación sanguínea es equilibrada de manera fisiológica por la fibrinólisis. La alteración de la actividad fibrinolítica predispone a la formación de coágulos y a la trombosis. De otro lado, el aumento de la fibrinólisis puede proteger contra la trombosis y el infarto de

miocardio o cerebral.

Uno de los investigadores que más ha estudiado los efectos del ajo es Arun Bordia, de la India (24, 54-60). Para conocer los posibles efectos fibrinolíticos del mismo, Bordia y colaboradores administraron 100g de mantequilla a 10 personas sanas, lo que produjo una marcada disminución de la actividad fibrinolítica. La adición de 50 g de ajo a la comida de cada participante produjo una disminución en el tiempo de coagulación y un incremento en la actividad fibrinolítica (24).

En otro estudio clínico reciente dos grupos de pacientes hipercolesterolémicos se trataron con un extracto envejecido de ajo o con placebo, durante 10 meses y se observó que la adhesión plaquetaria con fibrinógeno disminuyó un 30% en el grupo tratado con el extracto antiguo del ajo en comparación con el grupo tratado con placebo (61). Por otra parte, Chutani y Bordia observaron que tal incremento tenía lugar entre 6,5 y 12 horas después de la toma de ajo (62). Asimismo, después de la ingesta diaria de ajo durante un mes, detectaron en pacientes con cardiopatía isquémica un incremento entre un 72% y un 85% de la fibrinólisis (62). Según Bordia y colaboradores, tanto en voluntarios sanos como en enfermos con cardiopatía isquémica, el ajo también previno el descenso post-prandial de la actividad fibrinolítica (58). Después de tres meses de tratamiento con aceite de ajo la actividad fibrinolítica se elevó en voluntarios un 130%, mientras que en pacientes con antecedentes previos de infarto de miocardio lo hizo en un 84%, cifra que se redujo a un 24% en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio reciente. Sin embargo otros autores señalan que el ajo no modifica la fibrinogénesis (63).

Ali y colaboradores han comparado muy recientemente el efecto de extractos acuosos de ajo y cebolla crudos y hervidos sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Ambos extractos crudos inhibieron de forma dosis-dependiente la agregación plaquetaria, sin embargo el ajo se mostró aproximadamente 13 veces más activo que la cebolla. Los extractos hervidos fueron menos activos que los crudos, perdiéndose la relación dosis-respuesta en el extracto de cebolla (64).

Bordia y colaboradores sugieren que los componentes del ajo (y de la cebolla) que actúan previniendo la trombosis o la formación de coágulos o disolviendo los existentes - lo hacen gracias a suprimir la formación de dos grupos de sustancias que intervienen en la trombogénesis y coagulación sanguínea: las prostaglandinas y los tromboxanos (57).

Los datos epidemiológicos están en sintonía con los descubrimientos clínicos. Así, Sainani y colaboradores encontraron una correlación positiva entre actividad fibrinolítica y consumo declarado de ajo (40).

Varios compuestos azufrados del ajo han sido asociados con dicho efecto. Uno de ellos es el ajoeno, el cual se presenta sólo en preparaciones de base oleosa. La vía precisa por la que el ajoeno previene la formación de coágulos no es completamente conocida. Uno de los grupos de investigación que aisló primero el ajoeno fue el de Apitz-Castro, quienes, además encontraron que dicho compuesto del ajo potenciaba el efecto

antitrombótico de medicamentos antiinflamatorios (65). Este equipo investigador señala que el ajoeno actúa bloqueando el receptor GP IIb/IIIa, en ocasiones llamado el receptor de fibrinógeno. El GP IIb/IIIa es una proteína que aparece en abundancia en la superficie de las plaquetas una vez que éstas han recibido la señal de formar agregados. Sin embargo, otros estudios señalan que el consumo de ajo no reduce in vitro la unión del fibrinógeno al receptor GP IIb/IIIa en cerdos (66). También se ha atribuido este efecto antitrombótico a la inhibición de la síntesis de tromboxano (67, 68), aunque otros estudios señalan que la producción in vitro de tromboxano A2 no cambia en seres humanos (69). La alteración de las propiedades de la membrana de las plaquetas (70) también ha sido considerada para explicar los beneficios observados. Asimismo, se ha comprobado que otro componente del ajo, el metil (2-propenil) trisulfito, es diez veces más potente inhibiendo la agregación plaquetaria que el dialil-disulfito o trisulfito (71).

El ajoeno podría no ser el principal componente activo antiplaquetario, porque no existe en el ajo de forma natural ni en sus preparaciones comerciales; pudiendo encontrarse sólo una pequeña cantidad de ajoeno en la maceración oleosa del ajo. No obstante, el ajoeno se ha desarrollado como fármaco para tratamiento de trastornos tromboembólicos, llegándose incluso a pensar que el ajoeno puede ser útil como antigregante plaquetario en caso de intolerancia al ácido acetil-salicílico (72).

Algunos trabajos han estudiado la posible conexión entre el ajo, la regulación de la coagulación sanguínea y la vía L-arginina-óxido nítrico, sin resultados concluyentes por el momento (73).

Efecto sobre la tensión arterial

Los efectos hipotensores del ajo ya fueron descritos en el año 1921 por Loeper y Debray (74). Más tarde, otros estudios llegaron a la conclusión que la administración regular de ajo a pacientes con hipertensión esencial puede inducir una reducción de la tensión sistólica entre 12 y 30 mmHg, y de la diastólica entre 7 y 20 mmHg (27,75,76). Trabajos más recientes han confirmado este efecto hipotensor del ajo (77, 78). No obstante el estudio de McCrindle y colaboradores realizado en chicos de 8 a 18 años con hiperlipemia familiar el suplemento de 300 mg de extracto de ajo 3 veces al día resultó ineficaz para disminuir la tensión arterial (32).

En un estudio no controlado de corta duración realizado en seres humanos con hipertensión arterial moderada se ha sugerido un efecto hipotensor moderado del consumo de ajos (79). Este efecto también ha sido corroborado en ratas y podría ser debido a una acción directa de algunos componentes del ajo sobre el endotelio vascular (80).

No se conoce con certeza cual o cuales son los ingredientes del ajo que intervienen en la reducción de la presión arterial. Melzig y Krause señalan que determinados componentes del ajo (saponinas y carbohidratos afines a la fructosa) actúan como inhibidores del enzima adenosina deaminasa (ADA) en

la aorta (81). La adenosina está presente en cantidades significativas en el ajo. Si el enzima ADA es inhibida, más adenosina se encuentra disponible. De esta forma la adenosina puede ayudar a dilatar los vasos sanguíneos y a relajar la musculatura lisa intramural. Ambos efectos conducen a reducir la presión arterial. En dicho estudio también se indica que algunos de los efectos encontrados desaparecieron cuando en los experimentos se empleó extracto en polvo en lugar de ajo fresco (81).

Otra posible explicación se encuentra en los trabajos llevados a cabo en la Charing Cross and Westminster Medical School de Londres por un grupo de investigadores dirigidos por el doctor Indrajit Das (82). Este grupo encontró una relación entre las cantidades de ajo consumidas y los niveles de óxido nítrico en sangre. Entre otras muchas funciones, el óxido nítrico ejerce un importante efecto vasodilatador en arterias intactas. En experimentos realizados con cultivos celulares estos autores comprobaron que a medida que se incrementaba la dosis de ajo, también se incrementaban los niveles de la enzima óxido nítrico sintetasa, la cual interviene en la formación de óxido nítrico.

Asimismo, con la intención de justificar el efecto hipotensor del ajo se han propuesto algunos otros mecanismos, tales como la modulación de la producción de prostaglandinas (83), o el bloqueo de los beta-adrenoreceptores (78).

Efecto sobre la elasticidad vascular

En un estudio epidemiológico reciente se ha señalado el efecto protector del consumo prolongado de ajo frente a la pérdida fisiológica de la elasticidad vascular secundaria al envejecimiento (84). En él se seleccionaron 101 adultos sanos de ambos sexos, con edades entre 50 y 80 años, que tomaron una cantidad diaria 300 mg de extracto de polvo de ajo durante un periodo de 2 ó más años, frente a otro grupo control de 101 sujetos. Se midió la elasticidad de la aorta por medio de la velocidad de onda del pulso (PWV) y de la resistencia elástica vascular (EVR). Las conclusiones de dicho estudio fueron que la toma prolongada de polvo de ajo contribuye a atenuar la progresiva falta de estabilidad que con el paso del tiempo se produce en la pared de la aorta (84).

También se ha visto, sobre todo en animales de laboratorio, que la administración de ajo disminuye la acumulación de lípidos en las arterias repercutiendo por tanto en la elasticidad vascular (37,64,80).

En arterias ateroscleróticas humanas el enzima óxido nítrico sintetasa puede promover vasoconstricción. Dirch y colaboradores estudiaron el efecto de la alicina y el ajoeno sobre la inducción del enzima óxido nítrico sintetasa en macrófagos estimulados con mucopolisacáridos (85). Tanto el ajoeno como la alicina redujeron la acumulación de fitrito (un marcador de la síntesis de óxido nítrico) en el sobrenadante de los cultivos de macrófagos. También la expresión génica y la actividad de la óxido nítrico sintetasa estuvieron disminuidas. Dado el papel de los macrófagos en el desarrollo de la

enfermedad cardiovascular (45,48), Dirch y colaboradores sugieren que los efectos cardiovasculares beneficiosos del consumo de ajo podrían deberse a este mecanismo (85).

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

El grueso de estudios, tanto epidemiológicos como clínicos y de laboratorio, señala que el ajo puede tener efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovascular, ya que reduce la hiperlipidemia, la hipertensión, y previene la formación de trombos. En base a su potencial antiarteriosclerótico (77,85), grupos prominentes de investigación han apoyado el uso del ajo para la prevención de las enfermedades cardiovasculares (83, 87, 88). Los escasos efectos secundarios del ajo - olor, molestias digestivas, etc. (6,76), hacen del ajo y de sus componentes químicos una atractiva herramienta terapéutica en el campo cardiovascular, acercando la posibilidad de prolongar la vida sin poner en peligro su calidad.

Aunque los resultados de numerosas investigaciones han encontrado un efecto dosis-dependiente en la actividad del ajo, no hay consenso en cuanto a la dosis mínima requerida para obtener cambios beneficiosos. No obstante, en cuanto al extracto en polvo, se suele recomendar una toma mínima de 600 mg por día (lo dosis más habitual empleada suele ser de 900 mg, dividida en tres tomas). Dada la pérdida producida durante la preparaciones térmicas y culinarias en compuestos químicos activos, se aconseja tomar el ajo crudo o en preparaciones específicas. Entre las más usuales se encuentran: los aceites esenciales y los extractos secos en polvo; productos que además tienen la ventaja de carecer del fuerte olor propio del ajo crudo.

Es importante tener presente que la U. S. Food and Drug Administration no ha aprobado el ajo - ni los productos derivados del mismo - como agentes reductores del colesterol. Sin embargo, el gobierno alemán si ha dado un paso en esta dirección. Como resultado, la Kommission E de la Agencia Federal Alemana de Salud equivalente a la FDA norteamericana -, ha incluido en su monografía que una dosis de 4 g diarios de ajo crudo, o bien 8 mg de aceite esencial de ajo, son apropiados para controlar el colesterol y prevenir otros factores de riesgo cardiovascular. Puesto que el peso medio de un diente de ajo es de tres a cuatro gramos, según las recomendaciones del organismo alemán, un poco menos de un diente y medio de ajo al día proveería la cantidad terapéutica suficiente.

No obstante debemos también considerar que en nutrición un producto puede ponerse de moda y ser consumido de forma indiscriminada y en grandes cantidades, pudiendo ocurrir que algo beneficioso se convirtiera en tóxico, ya que se es conocido que a dosis altas puede ser causante de irritación gástrica y náuseas.

Por último creemos que los diferentes resultados obtenidos sobre los efectos del ajo se deben:

- a) a la diversidad de preparaciones del ajo utilizadas
- b) a la diversidad de dosis y periodos de tratamiento
- c) a la naturaleza de los componentes del ajo, ya que su composición química cambia en función de frescura y secado del ajo.

Sólo ensayos químicos realizados con preparaciones estrictamente definidas podrán permitir la desaparición de estas ambigüedades y de ciertos efectos adversos del ajo. La existencia de sospechas acerca de la validez de la metodología utilizada en muchos estudios, la aparición de algunos trabajos que ponen en duda los efectos beneficiosos potenciales del ajo y la falta de consenso sobre cuales son las dosis y las formas o presentaciones más adecuadas, hace necesario que se realicen un mayor número de investigaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. Block E. The chemistry of garlic and onions. *Sci Am* 1985;252:114-119.
2. Block E. Antithrombotic agent of garlic: A lesson from 5000 years of folk medicine. In: Steiner RP, editor. *Folk Medicine: The Art and the Science*. Washington, DC: American Chemical Society, 1986:125-137.
3. Srivastava KC, Bordiov A, Verma K. Garlic (*Allium sativum*) for disease prevention. *South African J Sci* 1995;91:68-77.
4. Fenwick GR, Hanley AB. The genus *Allium*. Part 1. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr* 1985;22:199-271.
5. Hanly AB, Fenwick GR. Cultivated alliums. *J Plant Foods* 1985; 6:211-238.
6. Moyers S. *Garlic in health, history, and world cuisine*. St. Petersburg, USA: Suncoast Press, 1996.
7. Souci SW, Fachmann W, Krant H. *Food Composition and Nutrition Tables*. Stuttgart: Medpharm, 1994.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica. Carretero Baeza ML, Gómez Vazquez MD revisión y coordinación. *Tablas de Composición de Alimentos Españoles 1995*.
9. Lancaster JE, McCallion BJ, Shaw ML. The levels of precursors, the S-alk(en)yl-L-cysteine sulphoxides during the growth of the onion (*Allium cepa* L.). *J Sci Food Agric* 1984;35:415-421.
10. Mazza G. *Functional Foods. Biochemical & Processing Aspects*. Lancaster, Basel: Technomic Publishing CO., Inc. 1998:204-233.
11. Freeman GG. Distribution of flavour components in onion (*Allium cepa* L.), leek (*Allium porrum*) and garlic (*Allium sativum*). *J Sci Food Agric* 1975;26:471-481.
12. Malkeja AN, Bailey JM. Antiplatelet constituents of garlic and onions. *Agent Actions* 1990;29:360-363.
13. Freeman GG, Whenham RJ. Changes in onion (*Allium cepa* L.) flavour components resulting from some postharvest processes. *J Sci Food Agric* 1974;25:499-515.
14. Freeman GG, Whenham RJ. Nature and origin of volatile flavour components of onions and related species. *Flavours* 1976;910:222-229
15. Breu W, Dorch W. *Allium cepa* L (onion): Chemistry analysis and pharmacology. *Econ Med Plant Res* 1994;6:116-147.
16. Sumiyoshi H, Wargovich MJ. Garlic (*Allium sativum*): A review of its relationship to cancer. *Asia Pacific J Pharmacol* 1989;4:133-140.
17. Bobbol A, Augusti KT, Joseph PK. Hypolipidemic effects of onion oil and garlic oil in ethanol-fed rats. *Indian J Biochem Biophys* 1984;21, 211-213.
18. Chi MS, Koh ET, Stewart TI. Effects of garlic on lipid metabolism in rats fed cholesterol or lard. *J Nutr* 1982;112:241-248.
19. Kamanna VS, Cahdrasekhara N. Hypocholesterolemic activity of different fractions of garlic. *Indian J Med Res* 1984;79:580-583.
20. Pushpendran CK, Devasagayam TPA, Banerji A, Eapen J. Cholesterol-lowering effect of allicin in suckling rats. *Indian J Exp Biol* 1980;18:858-861.
21. Srivastava M, Swarn N, Kapoor NK. Effect of hypocholesterolemic agents of plant origin on catecholamine biosynthesis in normal and cholesterol fed rabbits. *J Biosci* 1984;3:277-282.
22. Ismail MF, Gad MZ, Hamdy MA. Study of the hypolipidemic properties of pectin, garlic and ginseng in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol Res* 1999;39:157-166.
23. Basksh R, Chughatai MID. Influence of garlic on serum cholesterol, serum triglycerides, serum total lipids and serum glucose in human subjects. *Nahrung* 1984;28:159-163.
24. Bordia AK, Bansai HC, Arora SK, Rathore AS, Ranawat RVS, Singh SV. Effects of the essential oil (active principle) of garlic on serum cholesterol, plasma fibrinogen, whole blood coagulation time and fibrinolytic activity in alimentary lipaemia. *J Assoc Physicians India* 1974;22:267-270.
25. Bhushan S, Sharma SP, Agrawall S, Indraycin A, Seth P. Effects of garlic on normal blood cholesterol levels. *Indian J Physiol Pharmacol* 1979;23:211-214.
26. Augusti KT. Hypocholesterolaemic effect of garlic (*Allium sativum*). *Indian J Exp Biol* 1977;15:489-490.
27. Damnau F. The use of garlic concentrate in vascular hypertension. *Med Record* 1941;153:249-251.
28. Sujur M. Effect of garlic on serum lipids and lipoproteins in patients suffering from hyperlipoproteinemia. *Diabetol Croatica* 1980;9:323-338.
29. Ernst E, Weihmayr T, Matrai A. Garlic and blood lipids. *Br Med J* 1985;291:139.
30. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SI. Effect of garlic on total serum cholesterol: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119: 599-615.
31. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent- a meta-analysis. *J R Coll Physicians London* 1994;28:39-45.
32. McCrindle BW, Helden E, Connor WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1089-94.
33. Isaacsohn J L, Moser M, Stein EA, Dudley K, Liskov E, Black HR. Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1189-94.
34. Simons LA, Balasubramiam S, Von Konigsmark M, Parfitt A, Simons J, Peters W. On the effect of garlic on plasma lipids and lipoproteins in mild hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1995;113:219-225.

35. Gordon T. Mortality experience among the Japanese in the United States, Hawaii and Japan. *Public Health Rep* 1957;72:543-553.
36. Berthold HK, Sudhop T, von Bergmann K Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1900-1902.
37. Neil HAW, Silagy CA, Lancaster T. Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidemia. *J R Coll Physicians London* 1996;30:329-334.
38. Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, McMahon FG. Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study. *Am J Med* 1993;94:632-635.
39. Steiner M, Khan AH, Holvert D, Lin RI. A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1996;64:866-870.
40. Sainani GS, Desai DB, Gorke NH, Natu SM, Pise DV, Sanani PG. Effect of dietary garlic and onion on serum lipids profile in Jain community. *Indian J Med Res* 1979;69:776-780.
41. Keys A. Wine, garlic and CHD in seven countries. *Lancet* 1980;1:145-146.
42. Magyrar E. Incidence of coronary sclerosis and myocardial infarction in Hungary in the light of statistical data derived from autopsy material. *Acta Med Acad Sci Hung*. 1969;26:263-269.
43. Rotzsch W, Richter V, Rassoul F, and Walper A. Postprandiale Lipämie unter Medikation von *Allium sativum*. Kontrollierte Doppelblindstudie bei Probanden mit Erniedrigtem HDL2-cholesterin. *Arzneimittelforschung* 1992;42:1233-1237.
44. Kumar Rv, Banerji A, Kuurup CK, Ramasarna T. The nature of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by garlic-derived diallyl disulfide. *Biochim Biophys Acta* 1991;1078:219-225.
45. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoproteins that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-924.
46. Witztum J. Susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Med* 1993;94:347-349.
47. Ylä-Hertuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, Witztum JL, Steinberg D. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbits and man. *J Clin Invest* 1989;84:1086-1095.
48. Holvoet P, Collen D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. *FASEB J* 1994;8:1279-1284.
49. Scherat TG, Siems WG, Brenke R, Behrends H, Jakstadt M, Conradi E, Grune T. Influence of a garlic extract on oxidative stress parameters in humans. In: Kumpulainen JT, Salonen JT, editors. *Natural antioxidants and food quality in atherosclerosis and cancer prevention*. Cambridge UK: The Royal Society of Chemistry. 1996:286-289.
50. Phelps S and Harris WS. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids* 1993 28:475-477.
51. Popov I, Blumstein A, Lewin G. Antioxidant effect of aqueous garlic extract. 1st communication: Direct detection using the photochemiluminescence. *Arzneimittelforschung* 1994;44:602-603.
52. Brady JF, Li H, Ishizaki H, Yang CS. Effect of diallyl sulfide on rat liver microsomal nitrosamine metabolism and other monooxygenase activities. *Cancer Res* 1988;48:5937-5940.
53. Maurya AK, Singh SV. Differential induction of glutathione transferase isoenzymes of mice stomach by diallyl sulfide, a naturally occurring anticarcinogen. *Cancer Lett* 1991;57:121-129.
54. Bordia A. Effects of garlic on human platelet aggregation in vitro. *Atherosclerosis* 1978;30:355-360.
55. Bordia A. Effect of garlic on blood lipids in patients with coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 1981;34: 2100-2103.
56. Bordia A, Verma SK. Effect of garlic feeding on regression of experimental atherosclerosis in rabbits. *Artery* 1980;7:428-437.
57. Bordia AK, Bansai HC, Arora SK, Singh SV. Effects of the essential oils of garlic and onion on alimentary hyperlipemia. *Atherosclerosis* 1975;21:15-18.
58. Bordia AK, Joshi HK, Sandhya YK, Bhu N. Effects of essential oil of garlic on serum fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1978;28:155-159.
59. Bordia A, Sharma KD, Parmar YK, Verna SK. Protective effect of garlic oil on the changes produced by 3 weeks of fatty diet on serum cholesterol, serum triglycerides, fibrinolytic activity and platelet adhesiveness in man. *Indian Heart J* 1982;34:86-88.
60. Bordia AK, Sodhya SK, Rathore AS, Bhu N. Essential oil of garlic on blood lipids and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *J Assoc Physicians India* 1978;26:327-331.
61. Steiner M; Li MR. Changes in platelet function and susceptibility of lipoproteins to oxidation associated with administration of aged garlic extract. *J Cardiovascular Pharmacology* 1998;31:904-908.
62. Chutani SK, Bordia A. The effect of fried vs. raw garlic on fibrinolytic activity in man. *Atherosclerosis* 1981;38: 417-21.
63. Legnani C, Frascaro M, Guazzaloca G, et al. Effects of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 1993;43:119-122.
64. Al M, Bordia T, Mustafa T. Effect of raw versus boiled aqueous extract of garlic and onion on platelet aggregation. *Prostag Leukotr Ess Fatty Acids* 1999;60:43-47.
65. Apitz-Castro R, Escalante J, Vargas R, Jain MK. Ajoene, the antiplatelet principle of garlic, synergistically potentiates the antiaggregatory action of prostacyclin, forskolin, indomethacin and dypiridamole on human platelets. *Thromb Res* 1984;42: 303-311.
66. Apitz Castro R, Badimon JJ, Badimon L. A garlic derivative, ajoene, inhibits platelet deposition on severely damaged vessel wall in an in vivo porcine experimental model. *Thromb Res* 1994;75:246-249.
67. Makheja AN, Vvanderhoeck J, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet*, 1979;1:781.
68. Vanderhoeck JY, Makheja AN, Bailey JM. Inhibition of fatty acid oxygenases by onion and garlic oils. Evidence for the mechanism by which these oils inhibit platelet aggregation. *Biochem Pharmacol* 1980;29:3169-3173.
69. Srivastava KC, Tyagi OD. Effect of garlic-derived principle (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in

- human blood platelets. *Prostag Leukotr Ess Fatty Acids* 1993;49:587-595.
70. Apitz-Castro R, Cabrera S, Cruz M, Ledezma E, Jain MK. Effects of garlic extracts and three pure components isolated from it on human platelet aggregation, arachidonate metabolism, release reactivity and platelet ultrastructure. *Thromb Res.* 1983;32:155-169.
 71. Ariga T, Oshiba S, Tamada T. Platelet aggregation inhibitor in garlic. *Lancet* 1981;1:150-151.
 72. Lawson LD, Ramson DK, Hughes BG. Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Thromb Res* 1992;65:141-156.
 73. Das I, Hirani J, Sooranna S. Arginine is not responsible for the activation of nitric oxide synthase by garlic. *J Ethnopharmacol* 1996;53:5-9.
 74. Loeper M, Debray M. Hypotensive effect of tincture of garlic. *Progr Med* 1921;36:391-392.
 75. Pekiov U. Plants with hypotensive, antiatheromatous, and coronary dilating action. *Am J Chines Med* 1979;7:197-236.
 76. Rulfin J, Hunter SA. An evaluation of the side-effects of garlic as an antihypertensive agent. *Cytobios* 1983;37:85-89.
 77. Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung FM, Mrowietz C, Wenzel E. Effect of garlic on trombocyte aggregation, microcirculation and other risk factors. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1991;29:151-155.
 78. Martin N, Bardisa L, Pantoja C, Roman R, Vargas M. Experimental cardiovascular depressant effects of garlic (*Allium sativum*) dialysate. *J Ethnopharmacol* 1992;37:145-149.
 79. McMahon FG, Vargas R. Can garlic lower blood pressure? A pilot study. *Pharmacotherapy* 1993;13:406-407.
 80. Ozturk Y, Aydin S, Kosar M, Baser KH. Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. *J Ethnopharmacol* 1994;44:109-116.
 81. Melzig MG, Krause E. Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by extracts of garlic (*Allium sativum*). *Pharmazie* 1995;50:359-361.
 82. Das I, Khan NS, Sooranna SR. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Curr Med Res Opin* 1995;13:257-263.
 83. Rashid A, Hunter SA. The mechanism of hypotensive effects of garlic extract. *JAMA* 1985;35:357-362.
 84. Dirch VM, Kierner AK, Wagner H, Vollmar AM. Effect of allicin and ajoene, two compounds of garlic, on inducible nitric oxide synthase. *Atherosclerosis* 1998;139:33-339.
 85. Breithaupt-Groger K, Ling M, Boudoulas H, Belz GG. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997;96:2649-2655.
 86. Orekhov AN, Grunwald J. Effects of garlic on atherosclerosis. *Nutrition* 1997;3:656-663.
 87. Slater NGP. On garlic. *Lancet* 1979; 1:1294.
 88. Tyrell H. On garlic. *Lancet* 1979;1:129.

Recibido: 13-01-2000

Aceptado: 19-07-2000