

Sumario

- 07** **Introducción**
- 11** **La salud y la patología cardiovascular en España**
- 25** **Recomendaciones y estilos de vida para la salud cardiovascular**
- 33** **Plantas medicinales y productos naturales con actividad cardiovascular**
 - 34** Ajo
 - 53** Alcachofa
 - 60** Chitosan
 - 63** Esteroles vegetales
 - 70** Glucomanano
 - 74** Granada
 - 80** Levadura roja de arroz
 - 90** Olivo
 - 96** Omega 3
 - 103** Semillas de soja
 - 109** Té

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el previo permiso (o autorización) y por escrito de los titulares del copyright.

Introducción

M^a Concepción Navarro Moll

Presidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) representan el mayor problema de salud en nuestro medio y son la primera causa de muerte y hospitalización. Se estima que un 33% de los fallecimientos anuales que tienen lugar en España son por esta causa. Entre las ECV, la enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en los hombres seguida de la enfermedad cerebrovascular, mientras que en las mujeres ocurre a la inversa. Los mecanismos por los que se produce la aparición de la ECV empiezan a actuar desde las primeras etapas de la vida y este proceso va progresando a lo largo de los años hasta que, normalmente en la edad adulta, aparece la enfermedad. Por ello, la prevención desde la infancia y adolescencia cobra gran importancia en el control de esta enfermedad responsable de un buen número de muertes.

Una buena noticia es que la prevención de la ECV es posible ya que más del 80% de los casos de enfermedad coronaria y cerebrovascular son debidos principalmente a factores de riesgo modificables. Conviene recordar que los factores de riesgo más importantes son: presentar niveles de colesterol elevado, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus tipo 2, todos ellos problemas muy frecuentes en la población española. A nivel internacional, se calcula que más del 60% del riesgo atribuible poblacional para presentar un infarto de miocardio se debe a las alteraciones en los lípidos y al consumo de tabaco. A estos factores hay que añadir otros que favorecen también la aparición de algunos de los factores de riesgo ya mencionados; nos referimos a la obesidad y el sedentarismo.

La labor del farmacéutico es una valiosísima herramienta para la conservación de la salud. Como agente de salud, y en muchas ocasiones verdadera persona de confianza para el paciente, es capaz de modificar hábitos y educar hacia comportamientos saludables. Su proximidad y cercanía favorece el seguimiento y supervisión de cualquier tratamiento prescrito por el médico.

En la prevención y el tratamiento de las ECV, las estatinas se han convertido en el medicamento esencial. Sin embargo, un porcentaje significativo de los pacientes tratados con ellas desarrollan mialgias u otros efectos adversos de tipo muscular. Por ese motivo, se han desarrollado y se sigue investigando para conseguir sustancias hipolipemiantes alternativas. Los esteroides vegetales, los ácidos omega 3, el chitosan y numerosas plantas medicinales (Ajo, Olivo, Soja, Granada, Té verde, etc...) han sido objeto de estudio con resultados muy esperanzadores en el control de los factores de riesgo de la ECV.

Como continuación a su labor de apoyo a los profesionales sanitarios (farmacéuticos y médicos) en su práctica profesional, desde INFITO se presenta ahora este manual Plantas medicinales y alimentos para cuidar el corazón. El lector encontrará aquí una actualización de las sustancias naturales y plantas medicinales que han demostrado actividad positiva para la salud cardiovascular. Finalmente, debemos recordar que ninguno de estos tratamientos propuestos puede sustituir de ningún modo la necesidad de mantener una alimentación variada y equilibrada en el contexto de un estilo de vida saludable. Les deseamos una agradable lectura.

La salud y las patologías cardiovasculares hoy en España

Dr. Pedro Mata López.

Presidente de la Fundación Hipercolesterolemia familiar.

Raquel Arroyo

Dietista Nutricionista. Fundación Hipercolesterolemia familiar



Pedro Mata López.

Presidente de la Fundación hipercolesterolemia familiar

www.colesterolfamiliar.org

Raquel Arroyo Olivares.

Dietista-Nutricionista.

Fundación hipercolesterolemia familiar

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) representan el mayor problema de salud en nuestro medio y son la primera causa de muerte y hospitalización. Aproximadamente un 33% de los fallecimientos anuales que tienen lugar en España son por esta causa. Entre las ECV, la enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en los hombres seguida de la enfermedad cerebrovascular, mientras que en las mujeres ocurre a la inversa.

En cuanto a la distribución geográfica de la mortalidad por ECV en España, hay importantes diferencias entre unas comunidades y otras, teniendo tasas más altas de mortalidad en, Andalucía, Canarias, Murcia, Comunidad Valenciana y Baleares y menores en Madrid, Castilla y León, Navarra y La Rioja. Aunque no se conocen con exactitud las razones de estas diferencias geográficas en la mortalidad cardiovascular, probablemente, los factores dietéticos, la actividad física o el nivel socioeconómico desempeñan un papel fundamental.

Las enfermedades cardiovasculares son aquellas que afectan al corazón y a otros territorios vasculares como las arterias cerebrales y de los miembros inferiores. Aunque puede haber otras causas de ECV, la mayoría de ellas aparecen como consecuencia de la enfermedad aterosclerótica que da lugar a la obstrucción de las arterias. Esto se debe principalmente a la acumulación de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias en la membrana interna de la pared arterial. A este proceso se le denomina aterosclerosis.

La enfermedad aterosclerótica es una enfermedad crónica, progresiva y sistémica que puede afectar a cualquier lecho arterial del organismo. Clínicamente, y dependiendo de su localización, puede manifestarse como enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica (angina e infarto de miocardio), cuando afecta a las arterias que irrigan el músculo cardíaco, enfermedad cerebrovascular, cuando afecta a las arterias cerebrales (infarto cerebral o ictus) o enfermedad arterial periférica, cuando el estrechamiento se produce en la aorta abdominal o en las arterias que irrigan las extremidades inferiores (claudicación intermitente o isquemia en los miembros inferiores). Hay que tener en cuenta que al tratarse de una enfermedad sistémica, la presencia de aterosclerosis en un territorio vascular se asocia con frecuencia con la afectación de otros territorios.

Los mecanismos patogénicos que inducen a la aparición de enfermedad CV, empiezan a actuar desde las primeras etapas de la vida, por lo que pueden observarse estrías grasas (primera fase de la aterosclerosis), en las arterias de los niños. Este proceso va progresando a lo largo de los años hasta que, normalmente en la edad adulta, aparece la enfermedad. A veces, la primera manifestación clínica de la ECV es la muerte súbita, ya sea por infarto agudo de miocardio, ictus u otro tipo de evento cardiovascular. Por ello, y porque el proceso puede iniciarse en edades tempranas, la prevención desde la infancia y adolescencia es fundamental.

La mejor forma para prevenir la ECV es conocer sus principales factores de riesgo (FR), teniendo en cuenta además que más del 80% de los casos de enfermedad coronaria y

cerebrovascular son debidos principalmente a FR modificables. Entre los principales FR causales de ECV aterosclerótica destacan el colesterol elevado, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus tipo 2, muy frecuentes en la población española. A nivel internacional, se calcula que más del 60% del riesgo atribuible poblacional para presentar un infarto de miocardio se debe a las alteraciones en los lípidos y al consumo de tabaco. A estos factores hay que añadir otros que predisponen al desarrollo de algunos de estos mismos FR y por lo tanto de ECV como son la obesidad y el sedentarismo.

Colesterol elevado

El colesterol elevado o hipercolesterolemia (colesterol total >200 mg/dl) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, ya que el exceso de colesterol puede depositarse en la pared arterial contribuyendo al inicio y formación de la placa de ateroma. En España, aproximadamente el 50% de la población adulta tiene el colesterol total por encima de 200 mg/dl y en torno al 20% superior a 250 mg/dl, por lo que la hipercolesterolemia es un trastorno frecuente. En la tabla I se describen los valores adecuados y elevados de colesterol total, colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL) conocidos como perjudicial y beneficioso respectivamente.

Son varias las causas que pueden elevar los niveles de colesterol. Algunas de ellas no se pueden modificar, pero la mayoría sí pueden cambiarse. Dentro de las causas de hipercolesterolemia no modificables está la edad, conforme ésta aumenta, también lo hacen las concentraciones medias de colesterol, sobre todo en las mujeres. La genética es otro factor no modificable que puede causar un colesterol elevado, pudiendo afectar al 50% de la familia. Hay tres tipos de hipercolesterolemia de base familiar o heredada:

Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Es una enfermedad genética común, que se expresa desde el nacimiento y que cursa con un aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol, habitualmente mayor de 300 mg/dL en los adultos, principalmente del colesterol-LDL, depósitos de colesterol en los tendones como xantomas y arco corneal, y elevado riesgo de desarrollar enfermedad CV prematura. Se estima que en España unas 100.000 personas presentan HF. La importancia de su diagnóstico precoz se debe a la alta probabilidad que tienen estas personas de padecer infarto de miocardio u otra ECV aterosclerótica en edades tempranas de la vida. Más del 50% de los pacientes afectados de HF sin tratamiento manifiesta la enfermedad cardiovascular antes de los 55 años. La persona afectada de HF, tiene el 50% de probabilidades de transmitir el gen anormal a sus descendientes tanto varones como mujeres, por lo tanto, aproximadamente la mitad de los miembros de una familia padecerá también de HF.

Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC)

Es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de los lípidos asociado a enfermedad coronaria prematura. Se estima que puede afectar hasta el 2% de la población general, lo que significa que más de 600.000 personas en España pueden presentar este trastorno. La prevalencia de enfermedad coronaria en los pacientes con HFC menores de 60 años es cercana al 20%. Suele expresarse a partir de la segunda década de la vida con elevación de las concentraciones de colesterol y/o triglicéridos a menudo acompañada de una disminución del colesterol-HDL como respuesta a la interacción entre los genes y factores ambientales como la alimentación, el aumento del peso corporal, el consumo de alcohol y el tiempo de evolución. Se asocia frecuentemente con hipertensión arterial, diabetes mellitas tipo 2 y obesidad central.

Hipercolesterolemia Poligénica (HP)

Es la forma más común de hipercolesterolemia de base genética y es la consecuencia de la interacción de numerosos genes con factores ambientales, especialmente una alimentación inadecuada. La coincidencia en una misma persona de varios genes que tienden a inducir elevaciones moderadas del colesterol plasmático, daría lugar a una hipercolesterolemia poligénica. Se suele expresar más tardíamente que las dos anteriores, generalmente en la tercera década y también existe agregación familiar. La mayoría de personas con aumento de colesterol tendrán una HP. Se estima que puede afectar hasta un 5% de la población adulta, por lo que se calcula que en España afecta a más de un millón de personas.

Las hipercolesterolemias de base familiar suelen cursar con niveles de colesterol muy elevados por lo que aunque la adherencia a unos hábitos de vida saludables es fundamental, casi siempre deben ir acompañados de tratamiento farmacológico hipolipemiante, generalmente estatinas, para conseguir alcanzar el perfil lipídico deseable. Se estima que menos del 20% de las hipercolesterolemias familiares están diagnosticadas y tratadas.

Las causas modificables del aumento de colesterol sanguíneo son las responsables de la mayoría de los casos de hipercolesterolemia leve a moderada. Entre ellas destacan la dieta inadecuada, el sobrepeso y el sedentarismo. Los principales nutrientes que pueden elevar los niveles de colesterol sanguíneo son las grasas saturadas, presentes en su mayoría en alimentos de origen animal y en algunos aceites vegetales como el de palma y coco y los ácidos grasos “trans” presentes en alimentos elaborados con grasas hidrogenadas por lo que se suelen encontrar en la bollería industrial, palomitas de microondas, alimentos precocinados, etc. Por tanto, la importancia no reside tanto en la cantidad de grasa de la dieta, que debe aportar entre 25-35% de las calorías diarias,

si no en la calidad de la misma. Se recomienda que menos del 9% proceda de grasas saturadas, entre un 15y un 20% debe provenir de las grasas monoinsaturadas, y menos de un 7% de las grasas poliinsaturadas. La dieta mediterránea es idónea en este sentido porque su aporte de grasas proviene fundamentalmente del aceite de oliva que aporta ácidos grasos monoinsaturados y una cantidad aconsejable de poliinsaturados, y en menor medida del pescado y otras semillas que aportan ácidos grasos poliinsaturados omega-3, además de ser muy rica en vegetales, legumbres, cereales, hortalizas y frutas.

El sobrepeso es otro factor que tiende a aumentar los niveles de colesterol, además de aumentar los niveles de triglicéridos y bajar los de colesterol-HDL. La pérdida de kilos en casos de sobrepeso contribuye a normalizar o disminuir los lípidos sanguíneos. También la actividad física juega un papel importante en los casos de hipercolesterolemia ya que el ejercicio aeróbico diario, como caminar al menos 30 minutos a ritmo vigoroso, puede aumentar los niveles de colesterol-HDL y reducir los de colesterol-LDL y triglicéridos.

Hipertensión arterial

La tensión arterial es la presión que la sangre ejerce sobre la pared arterial cuando es bombeada por el músculo cardiaco. La máxima presión se obtiene en cada contracción del corazón (sístole) y la mínima en cada relajación (diástole). La Hipertensión Arterial (HTA) es la elevación de los niveles de presión arterial de forma crónica y continuada. Por consenso, se han fijado las cifras por encima de las cuales se considera que un individuo presenta HTA en 140 milímetros de mercurio (mmHg) para la presión sistólica y 90 mmHg para la diastólica.

Al igual que ocurre con la hipercolesterolemia, la HTA es un trastorno que puede no dar ningún síntoma y que sin embargo tiene una relación continua y gradual con la mortalidad cardiovascular, estando relacionada con más del 40% de las muertes por enfermedad cerebrovascular. El descenso efectivo de las cifras de presión arterial reduce de forma clara y significativa la incidencia de eventos cardiovasculares, sobre todo de la enfermedad cerebrovascular. La prevalencia de la HTA ($\geq 140/90$ mmHg) en la población adulta española es aproximadamente del 40%, cifra que aumenta hasta más del 60% para la población mayor de 60 años, especialmente las mujeres. Se estima que tan sólo en torno al 50% de los hipertensos están debidamente diagnosticados y que únicamente el 10% está tratado correctamente.

La HTA es uno de los FR cardiovascular más importante, incrementa de forma significativa el esfuerzo que realiza el músculo cardiaco para bombear la sangre a los distintos órganos, lo que provoca un aumento de su masa muscular (hipertrofia ventricular izquierda) para hacer frente a ese sobreesfuerzo, pudiendo llegar a darse una insuficiencia coronaria y cardiaca. La HTA también propicia el desarrollo del proceso aterosclerótico que pueden dar lugar a infarto de miocardio o infarto cerebral.

El mejor tratamiento de la hipertensión es una buena prevención para evitar su aparición. Para ello es fundamental seguir unos hábitos de vida saludables, evitando el tabaco y el alcohol, realizando ejercicio aeróbico periódico, manteniendo un peso adecuado, y haciendo una dieta sana. El sodio, componente de la sal de mesa y que se encuentra en exceso en numerosos alimentos procesados, es el principal factor dietético responsable del aumento de la presión arterial, por lo tanto reducir su consumo es fundamental para prevenir la HTA. En muchas ocasiones, las recomendaciones anteriores no son suficientes para controlar la HTA una vez presentada, por lo que será preciso comenzar con tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Tabaco

El tabaquismo es en la actualidad la primera causa aislada de enfermedad evitable, invalidez y muerte prematura en nuestro país. Cada año, más de 50.000 personas mueren prematuramente en España debido al consumo de tabaco. En la población general adulta española mayor de 16 años, la prevalencia de consumo de tabaco es aproximadamente del 34%. En los varones se ha reducido considerablemente el porcentaje de fumadores, pero en las mujeres ha aumentado en los últimos años. En España, cerca del 30% de todas las cardiopatías coronarias son consecuencia del tabaco, este efecto nocivo en la salud cardiovascular se debe principalmente a dos de sus componentes, la nicotina y el monóxido de carbono.

La nicotina provoca la liberación de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) que producen daño en el endotelio vascular, aumentan la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, y producen alteraciones en la coagulación, favoreciendo la formación de trombos. Además, aumentan los niveles de colesterol-LDL y reducen los de colesterol-HDL. El monóxido de carbono (CO) disminuye el aporte de oxígeno al músculo cardiaco y aumenta la agregación plaquetaria, lo que desencadena la formación de trombos. Todos estos factores predisponen a la aparición de la enfermedad aterosclerótica. La incidencia de la patología coronaria en los fumadores es tres veces mayor que en el resto de la población no fumadora. En la tabla II se muestran los beneficios del abandono del tabaco.

Además de los efectos adversos para la salud del fumador, el consumo de tabaco tiene efectos dañinos sobre quienes optan por no fumar pero comparten espacios cerrados con fumadores (familia, niños, etc.) Los denominados “fumadores pasivos” también tienen un incremento en el riesgo de sufrir cáncer de pulmón, infarto de miocardio, una mayor mortalidad por enfermedad isquémica del corazón, una reducción del peso al nacer entre los hijos de madres expuestas al aire contaminado por humo de tabaco y un incremento significativo de la frecuencia de síntomas respiratorios crónicos como tos y molestias faríngeas.

Existen varios tratamientos para dejar de fumar: tratamientos no farmacológicos (terapia psicológica) y farmacológicos (parches, chicles o comprimidos de nicotina, vareniclina).

El médico será el encargado de valorar el grado de adicción y el tratamiento más adecuado para cada caso.

Diabetes mellitus

La diabetes es un trastorno crónico caracterizado por un aumento de la concentración de glucosa en sangre por encima de 126 mg/dL. Hay dos tipos principales de diabetes mellitus, diabetes tipo 1 y tipo 2. La Diabetes de tipo 1 representa hasta el 10% de todos los casos de esta enfermedad. Frecuentemente se diagnostica antes de los 30 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. Se produce cuando las células del páncreas encargadas de fabricar insulina se destruyen o se hacen insuficientes y dejan de generarla. Suele ser de origen autoinmune.

La diabetes tipo 2 representa el 90% del total de los casos, suele diagnosticarse por encima de los 40 años, aunque hay algunos casos en jóvenes. Se produce básicamente por una progresiva insensibilidad de las células, principalmente del hígado, tejido graso y muscular, a la acción de la insulina que favorece que la glucosa no pueda entrar en ellas y se acumule en la sangre. En paralelo se produce una disminución en la secreción de insulina por parte del páncreas. Los factores que precipitan la aparición de este tipo de diabetes son, especialmente, la obesidad y el sedentarismo. La prevalencia de diabetes mellitus ha aumentado en los últimos años, sobretodo del tipo 2, en paralelo al ascenso epidémico de la obesidad. En España afecta a más del 10% de la población adulta mayor de 40 años.

Tanto si la diabetes se debe a que la producción de insulina es insuficiente como si existe una insensibilidad a su acción, la concentración de glucosa en la sangre aumenta, dañando progresivamente los vasos sanguíneos y acelerando el proceso aterosclerótico lo que aumenta considerablemente el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico precoz de los diabéticos es el mejor método para reducir las complicaciones de esta. La hiperglucemia es la responsable directa de los síntomas típicos de la diabetes: poliuria (necesidad de orinar con mayor frecuencia), polidipsia (mayor sensación de sed) y polifagia (mayor sensación de hambre). Esta sintomatología puede hacer sospechar la presencia de diabetes; sin embargo el diagnóstico definitivo se realiza mediante el análisis de dos parámetros, la glucosa plasmática con ayuno de más de 8 horas (GPA) y la glucosa plasmática tras sobrecarga oral de glucosa (GP tras 2h). Se considera que una persona es diabética cuando la GPA es superior a 126 mg/dl o si la GP tras 2h es superior a 200mg/dL. Otro parámetro bioquímico del control glucémico es la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que mide el estado de la glucemia a lo largo de los tres meses anteriores a su determinación. Se considera que la glucemia está bien controlada cuando la HbA1c se sitúa por debajo del 7%.

Dado que la Diabetes mellitus tipo 2 representa el 90% de todos los casos, y puesto que ésta se debe principalmente a factores modificables, se hace imprescindible la prevención

para evitar o retrasar este trastorno. La prevención se basa fundamentalmente en seguir un estilo de vida saludable, evitando el tabaco y el alcohol, realizando ejercicio aeróbico periódico, manteniendo un peso adecuado, y llevando una dieta rica en hidratos de carbono complejos, frutas y verduras y pobre en hidratos de carbono simples y grasas saturadas. En general, sobre todo en los casos de Diabetes mellitus tipo 1, para conseguir un buen control de la glucemia hay que recurrir a la medicación.

Sobrepeso y Obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza normalmente para identificar el sobrepeso y la obesidad en la población adulta. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Según la Organización Mundial de la Salud un $\text{IMC} \geq 25$ determina sobrepeso y un $\text{IMC} \geq 30$ determina obesidad. El riesgo de la obesidad depende en gran parte de dónde se localice la grasa, siendo la grasa abdominal la que más riesgo conlleva de padecer enfermedad CV. Para determinar si existe obesidad abdominal se utiliza la medida antropométrica del perímetro de la cintura. En la mujer, el límite superior se sitúa en 88 centímetros y en el hombre en 102 centímetros.

En España, el problema del exceso de peso está alcanzando cifras muy preocupantes debidas principalmente a los cambios en los hábitos dietéticos y al aumento del sedentarismo. Dos de cada tres hombres tienen sobrepeso y una de cada 5-6 personas presenta obesidad. Además, la obesidad y el sobrepeso infantil también van en aumento, el 19% de los niños españoles son obesos y la población infantil con sobrepeso se ha triplicado en los últimos 15 años.

Existe una relación directa entre el riesgo de mortalidad y el índice de masa corporal (IMC), que aumenta su pendiente cuando el IMC es superior a 30 kg/m^2 . La obesidad está estrechamente relacionada con las enfermedades cardiovasculares y con frecuencia está asociada a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (hiperlipemia, diabetes, HTA, resistencia insulínica, sedentarismo, etc.). La obesidad infantil está asociada con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Pero además de estos futuros riesgos, los niños obesos presentan dificultad respiratoria, mayor riesgo de hipertensión e insensibilidad a la insulina y marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, además de efectos psicológicos.

El sobrepeso y la obesidad pueden prevenirse con una alimentación saludable y ejercicio físico regular, y dado que la aparición de estos trastornos es cada vez más frecuente en edades tempranas, la educación sobre unos hábitos de vida saludables en la infancia será fundamental para su prevención.

Dieta y sedentarismo

La alimentación es un pilar fundamental para mantener la salud cardiovascular. Aunque el consejo dietético deben establecerlo los profesionales individualmente, dependiendo de las características de cada persona, existen unas recomendaciones generales a tener en cuenta para prevenir los distintos factores de riesgo cardiovascular y por tanto la ECV:

- 1) ingesta calórica adecuada para cada individuo dependiendo de su gasto energético y características para mantener un peso adecuado.
- 2) consumir diariamente cinco o más raciones de frutas y verduras así como cereales integrales y legumbres varias veces en semana.
- 3) reducir el consumo de sal, eligiendo alimentos frescos en vez de procesados y moderando su uso para condimentar los alimentos, eligiendo otro tipo de aderezos.
- 4) limitar el consumo de grasas a un máximo del 35% de las calorías diarias totales. Es importante que haya predominio de ácidos grasos monoinsaturados, (presentes en el aceite de oliva), mantener el consumo de ácidos grasos saturados por debajo del 9% de la ingesta calórica diaria, eliminar o reducir lo más posible el consumo de ácidos grasos trans y grasas hidrogenadas y aportar a nuestra dieta ácidos grasos esenciales, sobretodo omega-3, procedentes del pescado. Conviene además elegir lácteos desnatados.
- 5) elegir como fuente de proteína animal más pescado, carnes de pollo, pavo y conejo en vez de carnes rojas y embutidos y elegir las partes más magras.

Otro factor claramente relacionado con la enfermedad cardiovascular es el sedentarismo, un estilo de vida caracterizado por una escasa actividad física. Se calcula que aproximadamente el 40% de los españoles adultos no realizan actividad física regular. Además, sus efectos adversos influyen y potencian otros factores de riesgo. Realizar al menos 30 minutos diarios de actividad física moderada como caminar a ritmo vigoroso, tiene efectos muy positivos sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular. En la tabla III se describen las ventajas de la actividad física.

Conclusión

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y hospitalización en la población española. Numerosos factores de riesgo contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular: el aumento del colesterol, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo2, la obesidad y el sedentarismo se encuentran entre los más importantes. Estos factores de riesgo están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

La necesidad de identificar y tratar estos factores de riesgo es un reto para la medicina preventiva y los sistemas de salud. Para evitar la epidemia de enfermedad CV se deben incorporar estrategias eficaces de prevención. Por tanto, es fundamental el fomentar y mejorar el control de los factores de riesgo para disminuir la carga de las enfermedades cardiovasculares. Para la mayoría de los sujetos, las modificaciones en la dieta, el aumento en la actividad física, el control del peso y el evitar el tabaco pueden ser suficientes para prevenir la enfermedad CV. Para otros con mayor riesgo CV como las hipercolesterolemias familiares, la hipertensión arterial y la diabetes, estas modificaciones proporcionan una base sobre la que la adición del tratamiento farmacológico consigue una adecuada reducción del riesgo cardiovascular.

Bibliografía recomendada

- **Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F.** Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev. Esp. Cardiol. Supl. 2006;6:3G-12G.
- **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.
- **Alonso R, Mata N, Mata P.** Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. Rev. Esp. Cardiol. Supl. 2006;6:24G-35G
- **Lobos JM, Martell N, Mata P, Morchón S, Vázquez J.A** Guía para el manejo del riesgo cardiovascular Editor: Pfizer
- **Villar F, Banegas JR, Donado JM, Rodríguez-Artalejo F.** Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA), 2004.

Tabla I. Valores normales y elevados del Perfil Lipídico

Colesterol total	
Por debajo de 200 mg/dl	Deseable
200-239 mg/dl	Límite alto
240 mg/dl	Alto
Por debajo de 180 mg/dl (menor de 18 años)	Deseable

Colesterol LDL	
Por debajo de 100 mg/dl	Óptimo o ideal
100-129 mg/dl	Bueno
130-159 mg/dl	Límite alto
160-189 mg/dl	Alto
190 mg/dl y superior	Muy alto

Colesterol HDL	
Menos de 40 mg/dl	Factor de riesgo cardiovascular
60 mg/dl y superior	Mayor protección contra la enfermedad cardiovascular

Triglicéridos	
Por debajo de 150 mg/dl	Deseable
150-199 mg/dl	Límite alto
200-499 mg/dl	Altos
Superiores a 500 mg/dl	Existe riesgo de pancreatitis

Tabla II. Beneficios del abandono del tabaco

- **A los 20 minutos:** mejora la circulación periférica, la presión arterial y la frecuencia cardiaca.
- **8 horas:** bajan los niveles de nicotina y monóxido de carbono (CO).
- **24 horas:** toda la nicotina se elimina. Mejoran el olfato, el gusto y el aspecto de la piel.
- **48 horas:** se normaliza el CO, disminuye el moco bronquial, y el riesgo de infarto de miocardio.
- **72 horas:** la respiración mejora al disminuir el broncoespasmo.
- **2-12 semanas:** mejora la circulación. Mejora la tos y la respiración.
- **1 año:** se reduce el riesgo de infarto al 50%.
- **10 años:** se reduce el riesgo de cáncer de pulmón al 50%. El riesgo de infarto se iguala al de las personas no fumadoras.
- **15 años:** el riesgo de accidente cerebrovascular se iguala al de los no fumadores.

Tabla III. Ventajas de la Actividad Física (AF) sobre los factores de riesgo cardiovascular

- **Obesidad:** La AF provoca un mayor gasto de calorías y un aumento de la masa muscular, que es un tejido que consume muchas calorías, lo que evita que el exceso calórico se almacene en forma de grasa.
- **Niveles de colesterol:** La AF disminuye el colesterol total y los triglicéridos, y aumenta el colesterol-HDL.
- **Niveles de glucosa:** La AF favorece la entrada de glucosa en las células, por lo que ayuda a prevenir o retrasar la aparición de diabetes tipo 2.
- **Corazón:** Disminución de la frecuencia cardiaca por lo que el corazón trabajará menos para conseguir el mismo rendimiento.

Recomendaciones y estilos de vida para la salud cardiovascular

Dr. Jesús Román Martínez Álvarez
Universidad Complutense de Madrid.



Antecedentes.

Los datos estadísticos revelan en los últimos años un deterioro paulatino de la calidad de la dieta ingerida en toda Europa así como una insuficiente práctica de la actividad física. De este modo, en las tres últimas décadas se ha producido un fuerte aumento del sobrepeso y la obesidad en el conjunto de la población de la Unión Europea.

En EE.UU. se ha estimado que el 42% de las mujeres y el 34% de los hombres presentan cifras elevadas de colesterol (1).

La consecuencia que cabe esperar de todo ello en un futuro cercano es el aumento de las enfermedades crónicas, lo que se traducirá en una reducción de la esperanza y la calidad de vida (Figura 1).

La grasa de la dieta juega lógicamente un destacado papel en la génesis y desarrollo de estas patologías crónicas, por lo que todas las recomendaciones sobre alimentación y salud contienen consejos dietéticos relativos a la presencia y calidad de las grasas. Una recomendación bien documentada y fundada es la sustitución de la grasa saturada de la dieta por grasa insaturada (2) dada la consiguiente disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular obtenida al fomentar esta modificación.

Estas recomendaciones tienen que trasladarse a la población de forma comprensible y práctica de modo que puedan ser aplicadas con sencillez (3).

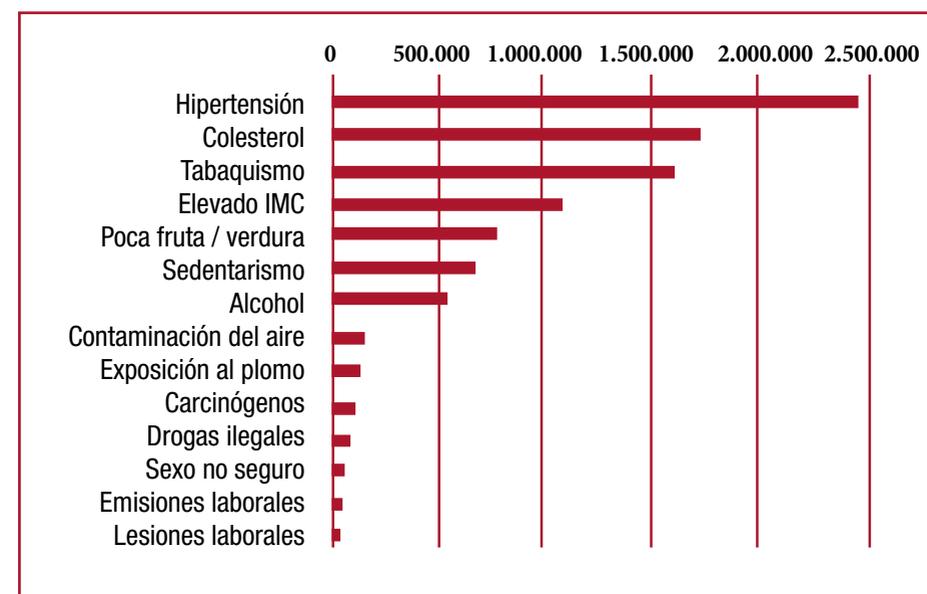


Figura 1. Mortalidad en Europa en 2002 atribuible a determinados factores.

Reduciendo el colesterol.

El tratamiento farmacológico habitual en estos casos incluye el uso de estatinas que disminuyen el colesterol total (alrededor de un 20%) así como el colesterol LDL (28% aproximadamente de reducción).

De este modo, las estatinas se han convertido en el medicamento esencial en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Sin embargo, entre el 10% (4) y el 20% de los pacientes (5) tratados desarrollan mialgias u otros efectos adversos de tipo muscular. Asimismo, se han descrito otros importantes efectos secundarios como (6) hepatotoxicidad y neuropatía periférica entre los más destacados. Todo ello puede conllevar un uso discontinuo de las estatinas con el consiguiente incremento de las dislipemias y de sus graves consecuencias.

En los últimos años, se ha desarrollado una amplia investigación sobre otros productos hipolipemiantes alternativos como la levadura roja de arroz y la suplementación con vitamina D y coenzima Q10, sustancias que han venido a sumarse al interés ya antiguo por ciertas fibras alimentarias y por los esteroides vegetales cuyos efectos son sobradamente conocidos (7).

En lo que respecta a la levadura roja de arroz, en pocos años su uso se ha extendido en todo el mundo debido a una indicación basada en su capacidad para reducir el colesterol sanguíneo. Sin embargo, hasta hace muy poco tiempo, en Europa no se han clarificado ni su forma de uso ni sus indicaciones.

Dieta y reducción de riesgo cardiovascular.

Los factores dietéticos que tienen influencia sobre los niveles de lípidos (8) incluyen la modificación de ciertos componentes de la dieta, el consumo de alimentos concretos, la utilización de algunos complementos dietéticos, etc. Los cambios más beneficiosos se producen cuando se reduce la ingesta de grasa saturada y de ácidos grasos trans, aumentando la ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados, fortificando los alimentos con estanoles o esteroides, añadiendo de forma isocalórica nueces a la dieta, añadiendo una unidad de bebidas alcohólicas al día (preferiblemente fermentadas) y adoptando una dieta de tipo mediterránea. Asimismo, también se producirían beneficios menores al reducir la ingesta de colesterol dietético, al incrementar la ingesta de fibra soluble y de proteína de soja y comiendo pescados azules o consumiendo ácidos grasos omega-3 mediante suplementos. Asimismo, el ejercicio aeróbico regular posee efectos beneficiosos sobre los niveles de lípidos, especialmente cuando se practican durante al menos ciento veinte minutos por semana. Con frecuencia, se señala que los esfuerzos deberían concentrarse en aquellos pacientes que están bien motivados y dispuestos a adoptar cambios en su estilo de vida.

Es decir, pese al interés que ciertos complementos dietéticos pueden suscitar, ello no debe empañar una realidad bien conocida: la alimentación adecuada (como seguir una dieta mediterránea) es cardiosaludable y puede reducir, por ejemplo, el daño oxidativo a los lípidos y al ADN en pacientes con síndrome metabólico. Por lo tanto, recomendar una dieta de este tipo es un buen recurso para su manejo y para reducir y aliviar las consecuencias negativas del síndrome metabólico (9).

Recomendaciones en España.

La Unión Europea promovió el proyecto «Eurodiet» (10), el cual propuso objetivos cuantificados sobre la ingestión de nutrientes por parte de la población, destacando la necesidad de traducir estos objetivos en Directrices o Guías dietéticas basadas en los alimentos (Tabla 1).

Componente	Objetivos poblacionales	Nivel de evidencia
Nivel de actividad física	> 1.75	++
Peso corporal en adultos como IMC	BMI 21-22	++
Dietary Fat % E	<30	++
% Ácidos grasos del total de la energía		
Saturados	<10	++++
Trans	<2	++
Poliinsaturados (PUFA)		
n-6	4-8	+++
n-3	2g linolénico + 200 mg de AG de cadena muy larga	++
% Carbohidratos del total de la energía	>55	+++
Consumo de alimentos azucarados (veces al día)	=< 4	++
Frutas y hortalizas (g/día)	>400	++
Folato (de los alimentos)	>400	+++
Fibra alimentaria (g/día)	>25 (or 3g/MJ)	++
Sodio (expresado como ClNa) (g/día)	<6	+++
Yodo (mcg/día)	150 (niños-50) (gestantes - 200)	+++
Alimentación al pecho (exclusiva)	Alrededor de 6 meses	+++

Tabla 1. Objetivos de nutrientes para la población y estilos de vida correlacionados con la prevención de los más destacados problemas de salud pública en Europa.

Tomado de: Eurodiet core report. Nutrition & Diet for Healthy Lifestyles in Europe. Science & Policy Implications. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/report01_en.pdf

En lo que se refiere a recomendaciones y Guías sobre consumo alimentario, en España existen diferentes publicaciones de sociedades y organismos privados. Sin embargo, no hay un documento oficial específico sobre el tema. De hecho, la Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición (AESAN), publicó unas recomendaciones genéricas (11) resumidas en su 'Pirámide NAOS' (Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad):

a) Alimentos que hay que comer a diario 'varias veces': arroz pastas, patatas, verduras, hortalizas, frutas, lácteos, aceite de oliva;

b) Alimentos que hay que consumir varias veces a la semana: carne, pescados, huevos, legumbres, frutos secos

c) Alimentos de consumo ocasional: dulces, helados y refrescos. La bebida de elección será el agua.

Mayores detalles proporcionan las Recomendaciones emitidas por la Sociedad española de dietética (SEDCA) para una alimentación equilibrada (12). Tales recomendaciones se ven oportunamente reflejadas en la "rueda de los alimentos" (Figura 2), un recurso didáctico que gráficamente establece aquellos alimentos que es necesario consumir de forma preferente (13).

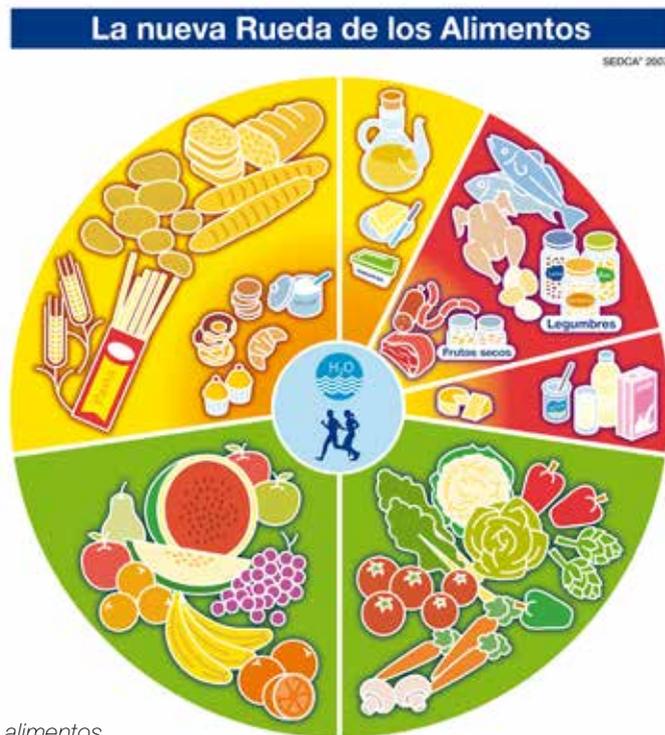


Figura 2. La rueda de los alimentos.

Bibliografía.

1. Feuerstein JS, Bjerke WS. Powdered Red Yeast Rice and Plant Stanols and Sterols to Lower Cholesterol. *J Diet* 2012 Jun;9(2):110-5 doi: 10.3109/19390211.2012.682645
2. Murray Skeaff C, Miller J. Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of Evidence from Prospective Cohort and Randomised Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 2009;55:173-201.
3. Carrillo Fernández L, Dalmau Serra J, Martínez Álvarez JR, Solà Alberich R, Pérez-Jiménez F. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2011; 31(2):6-25
4. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2015-22.
5. Reinhart KM, Woods JA. Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Feb 15;69(4):291-300
6. Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Sharma M, Vishwakarma P, Saxena KK. Statin intolerance: now a solved problem. *J Postgrad Med.* 2011 Oct-Dec;57(4):321-8.
7. Casas-Agustench P et al. Effects of plant sterol esters in skimmed milk and vegetable-fat-enriched milk on serum lipids and non-cholesterol sterols in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2012 107(12): 1766-1775.
8. Kelly RB. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Physician.* 2010 May 1;81(9):1097-102.
9. Mitjavila MT, Fandos M, Salas-Salvadó J, Covas MI, Borrego S, Estruch R, Lamuela-Raventós R, Corella D, Martínez-Gonzalez MA, Sánchez JM, Bulló M, Fitó M, Tormos C, Cerdá C, Casillas R, Moreno JJ, Iradi A, Zaragoza C, Chaves J, Sáez GT. The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin Nutr.* 2013 Apr;32(2):172-8 doi:10.1016/j.clnu.2012.08.002.
10. Eurodiet core report. Nutrition & Diet for Healthy Lifestyles in Europe. Science & Policy Implications. Accedido en URL: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/nutrition/report01_en.pdf
11. Estrategia NAOS. Come sano y muévete. Ministerio de sanidad. Accedido en URL: http://www.naos.aesan.mspes.es/naos/ficheros/investigacion/Come_sano_y_muevete.pdf
12. Martínez Álvarez JR, Villarino Marín A, Iglesias Rosado C, de Arpe Muñoz C, Gómez Candela C, Marrodán Serrano MD. Recomendaciones de alimentación para la población española. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2010; 30(1):4-14
13. Martínez Alvarez JR, Villarino Marín A, Arpe Muñoz C, Iglesias Rosado C, Castro Alija MJ, Gómez Candela C, López Nomdedeu, C. La nueva rueda de los alimentos: su papel como recurso didáctico en la promoción de una alimentación saludable. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2006(26):157-9

Plantas medicinales y
productos naturales con
actividad cardiovascular

Bulbos de ajo (*Allium sativum*)



Descripción

El origen del ajo se sitúa en las regiones de Asia Central, en el desierto siberiano de Kirghiz, desde donde pasó, gracias a los pueblos nómadas, a Arabia, Egipto, China y al Mediterráneo, a través de las diferentes rutas comerciales y las campañas militares de conquista que tuvieron lugar a lo largo de la historia. Se trata de una especie ampliamente cultivada en distintas partes del mundo y sus bulbos, además de ser objeto de un amplio consumo en alimentación, e ingrediente habitual de la cocina mediterránea, son empleados desde la antigüedad en medicina tradicional para el tratamiento de diversas afecciones, siendo clásico su uso como vermífugo, antiséptico, antimicrobiano, antipirético, prevención de eventos trombóticos, afecciones cardíacas, y analgésico; además se le han atribuido efectos beneficiosos sobre la longevidad, el vigor y la fuerza física.

En Europa, el interés por el ajo como medicamento aparece en el siglo XVI, en el que empieza a utilizarse prácticamente como una panacea, ya que estaba recomendado en distintas situaciones, tales como dolores de cabeza, partos dificultosos, parasitosis intestinales y alteraciones digestivas y renales, entre otras.

Las acciones farmacológicas de los diversos productos obtenidos a partir de bulbo de ajo han sido objeto de numerosos estudios en distintas áreas, tales como las relativas a su papel en la protección cardiovascular, cáncer, metabolismo y actividad antioxidante, entre otras, que se han traducido en numerosas publicaciones (1).

Los componentes mayoritarios del bulbo de ajo son, además de carbohidratos caracterizados por la presencia de fructosa, los compuestos azufrados, proteínas, aminoácidos libres, derivados fenólicos y fibra, con un contenido apreciable en distintos minerales (fósforo, potasio, azufre, zinc) y saponinas, junto con niveles moderados de selenio y vitaminas A y C, pequeñas cantidades de otros minerales (calcio, magnesio, sodio, hierro, manganeso) y distintas vitaminas del complejo B.

De entre todos estos compuestos, destacan los derivados azufrados (Figura 1), la mayoría de ellos solubles en agua, representados mayoritariamente en el ajo fresco por la aliína (sulfóxido de S-alil-cisteína), que constituye el principal sustrato para la enzima aliinasa (activa a pH 4-5,8) que, una vez liberada de su compartimento intracelular por daño o lisis (corte o molturación del bulbo de ajo), transforma a la aliína en alicina (dialiltiosulfonato), compuesto inestable, incoloro y ópticamente activo, responsable del olor característico del ajo, y principal componente de los extractos acuosos y de los homogeneizados de ajo. La alicina, cuya vida media a Tª ambiente es de 2,4 días, se descompone rápidamente dando lugar a la formación de mono- di- y trisulfuros, así como de otros derivados azufrados como el ajoeno (2), con mayor estabilidad que su precursor.

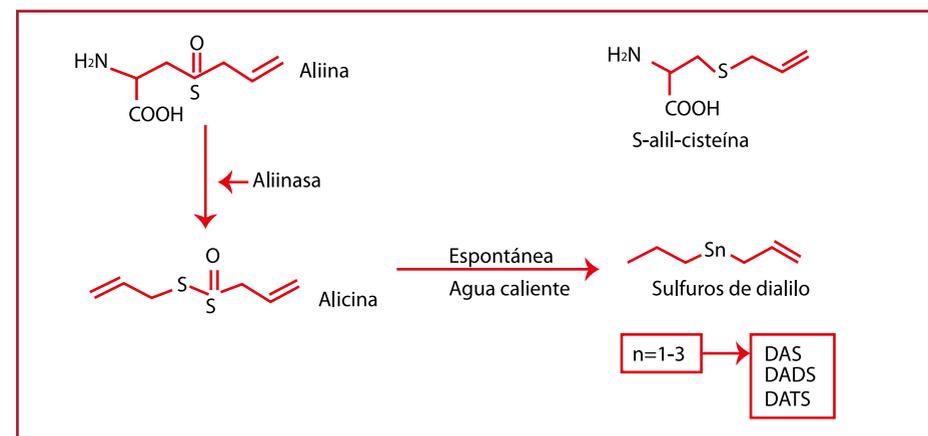


Figura 1. Estructura de alguno de los principales componentes del bulbo de ajo, y sus derivados. DAS: Sulfuro de dialilo; DADS: Disulfuro de dialilo; DATS; Trisulfuro de dialilo.

La composición cualitativa y cuantitativa de los derivados azufrados se encuentra sujeta a importantes variaciones (Tabla 1) según el proceso al que sean sometidos los bulbos de ajo, lo cual incide a su vez en su actividad, tal y como ha sido observado en los trabajos realizados sobre bulbos de ajo frescos o sometidos a distintos tiempos de cocción, en los extractos acuosos obtenidos a partir de ellos, en el aceite extraído por destilación y en el extracto obtenido mediante el denominado proceso de envejecimiento (AGE: aged garlic extract), proceso durante el cual muchos de los componentes liposolubles,

volátiles e inestables, como la alicina, se transforman en compuestos hidrosolubles más estables, de los cuales el más representativo es la S-alil cisteína (SAC), acompañado de S-alilmercaptocisteína (SAMC).

PROCESADO	COMPONENTE
Molturación	Alicina
Decocción	Ajoeno Sulfuros de alilo
Destilado (aceite)	DADS y DATS
Extracción acuosa	Alicina
Extracción alcohólica	Ajoeno
Extracción hidroalcohólica de ajo envejecido (AGE)	SAC y SAMC

DADS: Disulfuro de dialilo

DATS; Trisulfuro de dialilo

SAC: S-alil-cisteína

SAMC: S-alil-mercapto-cisteína.

Tabla 1. Componentes mayoritarios de distintos preparados del bulbo de ajo según tipo de procesado.

La normalización de los AGE se realiza en relación con el componente mayoritario de los mismos, la S-alilcisteína (SAC). La concentración de SAC en el AGE es de 1000 µg/g, mientras que en los bulbos de ajo crudo su contenido es de 20 µg/g. La monografía del extracto fluido obtenido a partir de la solución hidroalcohólica del AGE se encuentra incluida en la farmacopea estadounidense (USP25 NF20, 2002) (3).

Acciones farmacológicas

La normalización del perfil lipídico y de los valores de la presión arterial, la inhibición de la agregación plaquetaria y la mejora del estatus antioxidante, constituyen objetivos

primordiales, junto con el control de la diabetes, en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

El bulbo de ajo, empleado tradicionalmente en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, ha sido objeto de múltiples estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, así como de distintos ensayos clínicos, destinados tanto a validar su efecto en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, como a establecer los mecanismos implicados en su actuación.

Perfil lipídico

En ensayos realizados sobre cultivo primario de hepatocitos, se demostró que los componentes azufrados del ajo, tanto liposolubles como hidrosolubles interferían en la síntesis de los triglicéridos y en la del colesterol (4). Esta actividad antihipercolesterolemianta parece ser debida, al menos en parte, a la inhibición por distintos derivados azufrados (SAC, DADS, DATS) de enzimas implicadas en el metabolismo del colesterol, como la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa) (5-8). El efecto antihipercolesterolemianta ha sido evidenciado igualmente en distintas experiencias *in vivo*. Así, el tratamiento *in vivo* con extracto de ajo produce la reducción, en forma dosis dependiente de los niveles plasmáticos de colesterol anormalmente elevados (9), y la administración de AGE disminuyó la progresión del proceso aterosclerótico en animales de experimentación (10). También se ha observado, en un modelo experimental (11), el descenso del colesterol en el tejido aórtico, la disminución en la formación de las bandas de grasa y la del tamaño de la placa aterosclerótica inducida en la carótida.

Además, el bulbo de ajo ha mostrado capacidad inhibitoria de distintas enzimas lipogénicas, como es el caso de la sintasa de ácidos grasos (FAS). Por otra parte, la adición de AGE al 0,2% al medio de cultivo, disminuyó la proliferación de las células del músculo liso vascular (11). En cuanto a los TG, ha sido constatado que el bulbo de ajo disminuye la concentración plasmática de los mismos (12,13). Por otra parte, la adición a la dieta de bulbos de ajo, da lugar a un descenso de la actividad de enzimas lipogénicas y colesterogénicas, como la HMG CoA reductasa. En cuanto a la posible influencia del procesado en el mantenimiento de la actividad, el ajo sometido a cocción durante 20 minutos posee la misma actividad que el bulbo fresco, tanto en lo que se refiere a la disminución de los valores de colesterol total y LDLc, como sobre el estrés oxidativo, si bien un alargamiento en el tiempo de cocción da lugar a un descenso en la actividad del bulbo de ajo.

Agregación plaquetaria y coagulación

El bulbo de ajo y sus extractos acuosos son inhibidores de la agregación plaquetaria a través de múltiples mecanismos. Así, se ha demostrado que un extracto acuoso de ajo presentó

actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria inducida por distintos agentes (14). Por su parte, el AGE actúa de forma sinérgica sobre la agregación de las plaquetas a través de distintas vías, tales como las relativas a cambios en la fluidez de las membranas, inhibición de la fosfolipasa C y de la movilización del Ca^{2+} , aumento en la producción de óxido nítrico y de AMPc, e inhibición del tromboxano A2, todo lo cual conduciría a la inhibición de la agregación plaquetaria (15).

El ajo inhiere la activación de las plaquetas, la unión de las mismas a la pared de los vasos dañados y la formación de trombos. (16). Este producto, además de presentar por sí mismo actividad antiagregante plaquetaria, es capaz de potenciar la de la prostaciclina (17).

Tanto el disulfuro de dialilo como el trisulfuro de dialilo protegen a las plaquetas frente a la agregación inducida mediante adenosina-5-difosfato (ADP). En ensayos *in vivo* se constató que la administración de un aceite de ajo con alta riqueza en disulfuro y trisulfuro de alilo daba lugar a la prolongación del tiempo de sangrado y del de trombina, aumentando la actividad de factores anticoagulantes, lo cual favorecería la respuesta anticoagulante y, por tanto, podría prevenir la formación de trombos. Ahora bien, la administración de dosis mayores (50 mg/kg) ocasionó en los animales de experimentación un incremento del fibrinógeno, lo cual constituye un factor de riesgo en la trombogénesis, por lo cual es recomendable, en opinión de los autores, el empleo de dosis inferiores de aceite de ajo, en evitación de posibles alteraciones hematológicas (18). Por otra parte, en un ensayo realizado sobre conejos, el pretratamiento con extracto acuoso de ajo, dio lugar a la inhibición de la síntesis de tromboxano B2 (19).

En ensayos *in vivo*, tras la administración de 50 mg/día de aceite de ajo a ratas en las que se había provocado una diabetes experimental, se observó la disminución de factores de coagulación tanto intrínsecos como extrínsecos (20). Igualmente (21), se ha observado que la administración de un extracto acuoso obtenido a partir de bulbo de ajo en el que previamente se había procedido a la inactivación de la alinasa, suprimía la coagulación mediante la regulación a la baja de la formación de trombina.

En la actuación de los bulbos de ajo sobre la agregación plaquetaria, se ha demostrado que, además de los derivados azufrados, como la alicina y los sulfuros de alilo, interviene la adenosina, cuyo contenido se ve incrementado en los preparados de ajo fresco conservados a Tª ambiente.

Diabetes

La acumulación de los productos finales resultantes de la glucosilación de las proteínas en los tejidos del paciente está directamente relacionada con la aparición de muchas de las complicaciones de la diabetes, así como con el envejecimiento del organismo. Como consecuencia, cabe pensar que los compuestos que unan a su actividad antioxidante la

de antiglicosilación, ofrecerían una alta protección frente al daño celular inducido por la hiperglucemia. En este sentido, los estudios realizados con AGE y con su principal componente, la S-allicisteína (SAC) han puesto de manifiesto que tanto AGE como SAC inhiben la formación de los citados productos de glucosilación final (22).

En ensayos *in vivo* realizados sobre ratas en las que se había inducido una diabetes experimental mediante la administración de estreptozotocina, se demostró que en el grupo de ratas tratadas con extracto alcohólico de bulbo de ajo tenía lugar una disminución significativa de los niveles séricos de glucosa, con incremento de los niveles plasmáticos de insulina (23). Esta actuación sobre la concentración de glucosa en sangre se acompañó de la disminución de otros parámetros que pueden encontrarse afectados en el estatus diabético, como son las concentraciones plasmáticas tanto de colesterol, triglicéridos, urea y creatinina.

Defensas antioxidantes

Muchos de los efectos beneficiosos del bulbo de ajo han sido atribuidos a su capacidad para mejorar el estatus oxidativo. Así, el aceite de bulbo de ajo adicionado a un cultivo de células amnióticas humanas, disminuyó la producción de radicales libres de oxígeno inducida por un agente pro-oxidante (23). Por otra parte, el AGE tiene un efecto quelante sobre los iones Cu^{2+} y protege a las LDL de la oxidación, minimizando el estrés oxidativo intracelular así como el daño celular (24), a la vez que incrementa la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa, las cuales desempeñan la función de proteger al organismo frente al daño que inducen los radicales libres (25). Tanto el AGE como su componente mayoritario, la S-alil-cisteína, suprimen la formación del radical libre hidroxilo. En cuanto a la protección del daño inducido por distintos agentes oxidantes sobre el ADN, los ensayos realizados pusieron de manifiesto el efecto protector de distintos derivados sulfurados del ajo (26). En lo que se refiere a la actuación del bulbo de ajo sobre los radicales libres de nitrógeno, como el radical peroxinitrito, se ha demostrado que la SAC previene la hemólisis inducida por dicho radical (27).

Los anteriores datos, procedentes de experiencias *in vitro*, han sido refrendados por los resultados obtenidos *in vivo*. Así, en un ensayo realizado sobre animales de experimentación tratados con un agente inductor de daño oxidativo, se observó que en el grupo al que se había administrado aceite de bulbo de ajo, los valores correspondientes a las especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la producción de malondialdehído fueron significativamente inferiores a los del grupo control. De igual forma, el número de células con daño en el ADN fue inferior en el grupo tratado con aceite de ajo (23). Además, la administración crónica a animales de experimentación de un homogenado de bulbos de ajo, protegió el corazón del daño oxidativo inducido mediante isquemia-reperusión (28). En lo referente a la S-alil-cisteína,

principal componente del AGE, los estudios realizados sobre ratas son demostrativos de que este derivado azufrado produce una disminución del daño hepático inducido por el tetracloruro de carbono, cuyo efecto hepatotóxico se encuentra mediado por la formación de radicales libres (29).

Endotelio y presión arterial

Los datos de que se dispone son indicativos de que los bulbos de ajo y sus componentes inhiben tanto la expresión de las moléculas de adhesión como la propia adhesión celular. Así, se ha demostrado que la alicina inhibe la migración celular mediante reducción de la expresión de la molécula de adhesión vascular VCAM-1 (30). Este mismo derivado organosulfurado disminuye la inducción de la ICAM-1 en forma dosis-dependiente. Además, se constató la inhibición de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. (Tabla 2).

PARÁMETRO	ACTIVIDAD
Perfil lipídico	HMGCoA - reductasa
	FAS (sintasa de ácidos grasos)
	Oxidación LDLc
	Niveles plasmáticos de colesterol (10-12%)
Agregación plaquetaria y trombogénesis	Fosfolipasa C
	Movilización del Ca ²⁺ intracelular
	Tromboxano A ₂
	Actividad antiplaquetaria de la prostaciclina
	Actividad factores abticoagulantes
	- antitrombina III - proteína C
Glucosilación proteica	Factor nuclear B
	Moléculas proinflamatorias
	Estrés oxidativo
Endotelio y presión arterial	Moléculas adhesión celular (ICAM, VCAM)
	Síntesis óxido nítrico
	ECA enzima convertidora de la angiotensina
	Discreto descenso de la presión arterial

Tabla 2. Enfermedad cardiovascular. Factores sobre los que actúan distintos componentes del bulbo de ajo.

En cuanto al AGE, se ha demostrado que mejora la función endotelial e inhibe el daño sobre las células del endotelio vascular, favorece la síntesis del óxido nítrico (NO) y la relajación del endotelio vascular NO-dependiente (31). La S-alil-cisteína, es responsable en gran medida del incremento del NO endotelial (32).

En lo relativo a la actuación *in vivo* del bulbo de ajo sobre la presión arterial, las experiencias llevadas a cabo sobre ratas hipertensas, han puesto de manifiesto que la administración diaria de un extracto acuoso de ajo fresco previene el incremento en la presión arterial inducido por la inhibición crónica de NO (33), lo cual sugiere que el posible efecto antihipertensor del bulbo de ajo se encuentra mediado, al menos en parte, por su actuación sobre la síntesis de eNO (óxido nítrico endotelial).

La actuación del bulbo de ajo sobre la hipertensión podría estar mediada, al menos en parte, por su efecto sobre los canales de K⁺, la concentración intracelular de Ca²⁺ y la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (34).

Evidencias clínicas

Los abundantes ensayos clínicos realizados hasta el momento (Tabla 3), han contemplado la actuación de los distintos productos obtenidos a partir de bulbo de ajo (aceite de ajo, extracto acuso de ajo, extracto envejecido de ajo, etc.) así como de sus principales componentes sobre algunos de los principales factores implicados en la aparición y desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

En los once estudios en los que se observó un efecto significativo en el descenso del colesterol, la totalidad de los pacientes reclutados presentaban valores altos de colesterol, encontrándose entre el 10% y el 12% las tasas de descenso de los niveles de colesterol y de LDLc (45,46).

En cuanto a los productos de ajo empleados en el caso de estos once ensayos clínicos, en cinco de ellos el tratamiento se realizó con AGE y en el resto con ajo pulverizado. Por otra parte, los meta-análisis realizados hasta el momento concluyen que el ajo presenta un efecto superior al placebo en la reducción de los niveles elevados de colesterol (35,47).

En seis de los nueve ensayos clínicos relativos a la actuación del bulbo de ajo sobre la presión arterial, la administración bien de AGE, bien de bulbos de ajo pulverizados, bien mediante su introducción en la dieta, se observó una disminución significativa en los valores del citado parámetro.

En relación con la actuación del bulbo de ajo sobre otro factor de gran importancia en la enfermedad cardiovascular, la agregación plaquetaria, los siete ensayos clínicos de que se dispone muestran que los preparados de ajo, tanto en el caso de voluntarios sanos como

Tipo de trabajo	Patología	Parámetros	Autor, año (referencia)
Meta-análisis	Hipertensión	Discreto descenso valores presión arterial	Ackemann et al., 2001 ⁽³⁵⁾
Revisión	Hipercolesterolemia	Descenso 10% colesterol total Descenso 12 % LDLc	Rahman et Lowe, 2006 ⁽³⁶⁾
Ensayo clínico	Hipercolesterolemia	Descenso 12% colesterol total Descenso 17% LDLc	Kojuri et al., 2007 ⁽³⁷⁾
Ensayo clínico	Hipercolesterolemia y/o enfermedad coronaria	Disminución agregación plaquetaria	Rahman, 2003 ⁽³⁸⁾
Ensayo clínico	Hipercolesterolemia y/o enfermedad coronaria	Disminución agregación plaquetaria	Banerjee et Maulik, 2002 ⁽³⁹⁾
Ensayo clínico	Hipercolesterolemia y/o enfermedad coronaria	Disminución agregación plaquetaria	Steiner et Li, 2001 ⁽⁴⁰⁾
Ensayo clínico	Hipertensión esencial	Mejora el estatus oxidativo	Dawhan et Jain, 2005 ⁽⁴¹⁾
Ensayo clínico	Voluntarios sanos	Aumento flujo sanguíneo periférico	Anim-Nyame et al., 2004 ⁽⁴²⁾
Ensayo clínico	Enfermedad coronaria	Mejora función endotelial	Williams et al., 2005 ⁽⁴³⁾
Ensayo clínico	Hipercolesterolemia	Progresión calcificación en coronarias	Budoff, 2006 ⁽⁴⁴⁾

TABLA 2. Eficacia del ajo en el tratamiento de afecciones cardiovasculares. Resumen de algunas evidencias.

en el de los afectados por hipercolesterolemia moderada y/o enfermedad coronaria produce una disminución en la agregación plaquetaria. En cuanto a los posibles factores implicados en la inhibición de la agregación plaquetaria, al menos para DADS y DATS, los resultados obtenidos en un ensayo clínico sobre pacientes con enfermedad coronaria, son demostrativos de que ambos derivados organosulfurados inhiben en humanos la formación de tromboxano, y por tanto, la agregación plaquetaria (48).

Entre otros factores a considerar en la iniciación y progresión de la enfermedad cardiovascular, destaca el relativo al estatus oxidativo del paciente. En este sentido, se dispone de ocho ensayos clínicos en los que se ha sometido a consideración la actuación del bulbo de ajo sobre el estrés oxidativo. Los resultados obtenidos en seis de ellos son indicativos de la actuación positiva de los preparados de ajo sobre las defensas antioxidantes. De particular interés es el ensayo clínico (41), en el que los pacientes reclutados padecían hipertensión esencial, en los cuales se observó, que tras ocho semanas de tratamiento con aceite de ajo, se producía una disminución significativa en los valores de la 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, marcador del daño oxidativo sobre el ADN, y de productos procedentes de la peroxidación lipídica. Además, se produjo una variación a la baja de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDLc y triglicéridos, junto con un moderado descenso de la presión arterial. Es de destacar el hecho de que en cuatro de los ensayos en que se constató la actuación positiva del ajo frente al estrés oxidativo, el preparado empleado fue el AGE. Por otra parte, los resultados obtenidos en un ensayo clínico en el que participaron varones afectados por enfermedad coronaria, se observó que la administración de 2,4 g/ día de AGE, producía la mejoría de la función endotelial (43). Además, según se ha podido constatar en un ensayo clínico, el bulbo de ajo mejora la elasticidad de los vasos sanguíneos (49); de acuerdo con los resultados obtenidos en un ensayo realizado sobre voluntarios sanos, la administración de ajo da lugar al incremento del flujo sanguíneo periférico. Por otra parte, en un estudio piloto realizado sobre pacientes hipercolesterolémicos y tratados con estatinas, se ha podido demostrar que la suplementación con AGE retrasa la progresión de la calcificación coronaria (44). Este efecto del AGE puede estar relacionado con la reducción de algunos de los factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular, tales como los niveles de LDL, lipoperoxidación y coagulación, entre otros (50). En cuanto a su posible efecto beneficioso en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, los datos procedentes de un ensayo aleatorizado frente a placebo, de tres años de duración, en el que participaron 432 pacientes, muestran que en el grupo que recibió, junto a su medicación habitual, un suplemento de aceite de ajo, se produjo una disminución significativa en la tasa de nuevos infartos (44%, $p < 0,001$), así como en la de mortalidad (31%, $p < 0,01$), en relación con el grupo placebo que recibió solo su tratamiento habitual (51).

La consideración general de los resultados obtenidos en los distintos ensayos clínicos habla a favor de una actuación positiva del bulbo de ajo sobre los distintos factores

implicados en la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, es necesario señalar que en un porcentaje no despreciable de ensayos, no se pudo validar la actuación beneficiosa del bulbo de ajo sobre los parámetros sometidos a consideración (niveles de colesterol, presión arterial, etc.). Esto puede ser debido, al igual que ocurre con otros productos de origen vegetal, a la variabilidad de los preparados ensayados (ajo entero, ajo pulverizado, aceite de ajo, extracto acuoso, extracto de ajo envejecido, etc.) y, por tanto, a la distinta composición de los mismos, dependiente del procedimiento empleado en su obtención. Entre estos preparados destaca el AGE, con proceso de obtención normalizado, así como el contenido en su principal componente, la S-allyl-cisteína. La homogeneidad en cuanto a la obtención y la composición del AGE empleado en distintos ensayos podría explicar el hecho de que, en términos generales, los resultados observados en los ensayos preclínicos hayan tenido su correspondencia con los datos obtenidos en los más de 40 ensayos clínicos realizados hasta el momento con el AGE, en los que se ha podido constatar que este producto ejerce un efecto protector frente a la aterosclerosis mediante la prevención de la hipertensión, reducción de los niveles de colesterol plasmático, descenso de la hipertrigliceridemia, e inhibición tanto de la agregación plaquetaria como de la lipoperoxidación lipídica.

Farmacocinética

Tan solo se dispone de datos procedentes de estudios sobre animales de experimentación, según los cuales la aliína, principal componente del bulbo de ajo íntegro, alcanza la máxima concentración en sangre a los 10 minutos de su administración, mientras que en el caso de la alicina el pico máximo se observa entre los 30-60 minutos. La principal vía de eliminación es la renal.

SAC, administrada por vía oral a distintos animales de experimentación (ratones, ratas y perros), es rápidamente absorbida, con una alta biodisponibilidad. Al igual que los derivados liposolubles, se elimina fundamentalmente por vía renal en forma de derivados acetilados (51).

Seguridad

En términos generales, el consumo de ajo es considerado como seguro. Sin embargo, el consumo excesivo de derivados del bulbo de ajo, sobre todo de los que contienen como componentes principales compuestos azufrados liposolubles (alicina, DADS, DATS), puede ocasionar efectos indeseables tales como diarrea, irritación de las mucosas, sensación de ardor y molestias digestivas (52,53). Un consumo crónico a dosis altas puede dar lugar a cambios hematológicos (descenso tanto en el número de eritrocitos como en los valores del hematocrito y en la concentración de hemoglobina) (54), debido probablemente a un

proceso hemolítico. En cuanto a posibles problemas relacionados con su actuación sobre la agregación plaquetaria, a pesar del amplio uso del bulbo de ajo y sus preparados, tan sólo se han descrito tres casos en los cuales se observó un alargamiento del tiempo de sangrado (51).

En cuanto a otros posibles efectos indeseables derivados del alto consumo de bulbos de ajo, en ensayos realizados sobre animales de experimentación se ha puesto de manifiesto que la administración de dosis equivalentes a 0,5 g de bulbo de ajo/kg de peso corporal/día da lugar a alteraciones hepáticas tras 28 días de tratamiento. A dosis inferiores (0,1 g y 0,25 g/kg/día) no se observaron modificaciones en la glándula hepática (55). A concentraciones elevadas (1-4 ml/L) la administración de DATS es altamente citotóxica (56).

En cuanto al AGE, no se han observado efectos secundarios severos tras su administración a dosis terapéuticas, lo cual unido al amplio historial en el uso del bulbo de ajo, confirma la seguridad de las preparaciones de ajo y, en particular, del AGE, bien tolerado incluso en dosis altas. Los resultados obtenidos en ensayos preclínicos avalan la escasa toxicidad de la SAC, al menos en animales de experimentación (57).

No se ha evidenciado capacidad mutagénica tras la aplicación del test de Ames, no existiendo datos sobre teratogenicidad.

En ensayos de distinta duración (4-19 días) se ha procedido al estudio de la posible incidencia de la administración de derivados de ajo en pacientes que estaban siendo tratados con antirretrovirales. Los resultados obtenidos son indicativos de una disminución de los niveles plasmáticos de los antirretrovirales (58,59).

En lo relativo a la posible potenciación de otros anticoagulantes, como la warfarina, los resultados procedentes de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado con pacientes tratados con warfarina y sometidos a monitorización, mostraron que la administración de AGE (5 ml/día) durante 12 semanas no dio lugar a ningún evento hemorrágico, lo cual hablaría a favor de la seguridad del AGE en pacientes tratados con warfarina y monitorizados; sin embargo son necesarios más estudios, con un mayor número de casos y durante un tiempo más prolongado, con el fin de confirmar la seguridad del AGE en pacientes tratados con anticoagulantes orales (60).

Recomendaciones y posología

De acuerdo con ESCOP (51), el bulbo de ajo y sus preparados se encuentran indicados en la prevención de la aterosclerosis y en el tratamiento de hiperlipidemias.

Se recomienda el equivalente a 6-10 mg de aliína (aproximadamente 3-5 mg de alicina) al día. Estas cantidades son las contenidas habitualmente en un diente de ajo ó en 0,5-1g de polvo de ajo desecado. En cuanto a los preparados elaborados con polvo de ajo

desecado, las dosis aconsejadas son de 300 mg de dicho polvo [normalizado bien en aliina (1,3%), bien en alicina (0,6%)], 2-3 veces al día. En el caso del bulbo de ajo criomolido, se recomienda una pauta de dos cápsulas de 330 mg en desayuno y cena. En el caso del extracto de ajo envejecido, la dosificación recomendada es de 7,2 g/día, dosis empleada en la mayoría de ensayos clínicos realizados con este preparado (61).

Referencias bibliográficas

1. **Navarro MC.** Posibilidades terapéuticas del bulbo de ajo (*Allium sativum*). Rev Fitoter 2007, 7, 131-151
2. **Block E.** The chemistry of garlic and onions. Sci Am 1985, 252, 94-99
3. **United States Pharmacopeia – National Formulary (USP25 NF20).** Garlic Fluid Extract, 2002. Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention; 2002, p. 2553
4. **Yeh YY, Liu L.** Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. J Nutr 2001, 131, 989S-993S
5. **Gebhardt R.** Inhibition of cholesterol biosynthesis by a water-soluble garlic extract in primary culture of rat hepatocytes. Arzneimittelforschung 1991, 41, 800-804
6. **Gebhardt R, Beck H.** Differential inhibitory effects of garlic-derived organosulfur compounds on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocytes. Lipids 1996, 31, 1269-1276
7. **Liu L, Yeh YY.** Inhibition of cholesterol biosynthesis by organosulfur compounds derived from garlic. Lipids 2000, 35, 197-203
8. **Liu L, Yeh YY.** S-alk(en)yl cysteines of garlic inhibit cholesterol synthesis by deactivating HMG-CoA reductase in cultured rat hepatocytes. J Nutr 2002, 132, 1129-1134.
9. **Banerjee SK, Maulik SK.** Effect of garlic on cardiovascular disorders: A review. Nutr J 2002, 1, 4-17
10. **Kojuri J, Vosoughi AR, Akrami M.** Effects of *Anethum graveolens* and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients. Lipids Health Disease 2007
11. **Campbell JH, Efendy JL, Smith NJ, Campbell GR.** Molecular basis by which garlic suppresses atherosclerosis. J Nutr 2001, 131, 1006S-1009S
12. **Chi MS, Koh ET, Stewart TJ.** Effect of garlic on lipid metabolism in rats fed cholesterol or lard. J Nutr 1982, 112, 241-248
13. **Ali M, Al-Qattan KK, Al-Enezi F, Khanafer RMA, Mustafa T.** Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a High cholesterol diet. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000, 62, 253-259

14. **Srivastava KC.** Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger in platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: *in vitro* study. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1984; 13: 227-235.

15. **Allison GL, Lowe GM, Rahman K.** Aged garlic extract and its constituents inhibit platelet aggregation through multiple mechanisms. J Nutr 2006, 136, 782S-788S

16. **Srivastava KC, Tyagi OC.** Effects of a garlic-derived principle (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human blood platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1993, 49, 587-595

17. **Apitz-Castro R, Escalante J, Vagase R, Jain MK.** Ajoene, the antiplatelet principle of garlic, synergistically potentiates the antiaggregatory action of prostacyclin. Thromb Res 1986, 42, 303-311

18. **Chan KC, Hsu CC, Yin MC.** Protective effect of three diallyl sulfides against glucose induced erythrocyte and platelet oxidation, and ADP-induced platelet aggregation: Thromb Res 2003, 108, 317-322

19. **Ali M, Thomson M, Alnaqeeb MA, al-Hassan JM, Khater SH, Gomes A.** Antithrombotic activity of garlic: its inhibition of the synthesis of thromboxane-B2 during infusion of arachidonic acid and collagen in rabbits. Prostaglandins Leukot Essen Fatty Acids 1990, 41, 95-99.

20. **Ohaeri OC, Adoga GI.** Anticoagulant modulation of blood cells and platelet reactivity by garlic oil in experimental diabetes mellitus. Biosci Rep 2006; 26: 1-6

21. **Fukao H, Yoshida H, Tazawa YI, Hada T.** Antithrombotic effects of odorless garlic powder both *in vitro* and *in vivo*. Biosci Biotechnol Biochem 2007, 71, 84-90

22. **Hodge G, Hodge S, Han P.** Allium sativum (garlic) suppresses leukocyte inflammatory production *in vitro*: potential therapeutic use in treatment of inflammatory bowel disease. Cytometry 2002, 48, 209-215

23. **Liu HG, Xu LH.** Garlic oil prevents tributyltin-induced oxidative damage *in vivo* and *in vitro*. J Food Prot 2007, 70, 716-721

24. **Ide N, Lau BHS.** Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor-kappa B activation. J Nutr 2001, 131, 1020S-1026S

25. **Wei Z, Lau BHS.** Garlic inhibits free radical generation and augments antioxidant enzyme activity in vascular endothelial cells. Nutr Res 1998; 18: 61-70

26. **Belloir C, Singh V, Daurat C, Siess MH, Le Bon AM.** Protective effects of garlic sulfur compounds against DNA damage induced by direct- and indirect-acting genotoxic agents in HepG2 cells. Food Chem Toxicol 2006, 44, 827-834

27. **Morihara N, Ide, Sumioka I, Kyo E.** Aged garlic extract inhibits peroxynitrite-induced hemolysis. Redox Rep 2005, 10, 159-165.

28. Mukherjee S, Banerjee SK, Maulik M, Dinda AK, Talwar KK, Maulik SK. Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- α expression. *BMC Pharmacol* 2003, 3, 16

29. Pari L, Murugavel P, Sitasawad SL, Sandeep Kumar K. Cytoprotective and antioxidant role of diallyl tetrasulfide on cadmium induced renal injury: *A in vivo* and *in vitro* study. *Life Sci* 2007, 80, 650-658

30. Sela U, Ganor S, Hecht I, Brill A, Miron T, Rabinkov A, et al. Allicin inhibits SDF-1 α – induced T cell interactions with fibronectin and endothelial cells by down-regulation cytoskeleton rearrangement, Pyk-2 phosphorylation and VLA-4 expression. *Immunology* 2004, 111, 391-399

31. Morihara N, Sumioka I, Moriguchi T, Uda N, Kyo E. Aged garlic extract enhances production of nitric oxide. *Life Sci* 2002, 71, 509-517

32. Kim KM, Chun SB, Koo MS, Choi WJ, Kim TW, Kwon YG, et al. Differential regulation of NO availability from macrophages and endothelial cells by the garlic component S-allyl cysteine. *Free Radical Biol Med* 2001, 30, 747-756

33. Pedraza-Chaverri J, Tapia E, Medina-Campos O, Granados MA, Franco M. Garlic prevents hipertensión induced by chronic inhibition of nitric oxide síntesis. *Life Sci* 1998, 62, 71-77

34. Suetsuna K. Isolation and characterization of angiotensin 1 converting enzyme inhibitor peptides derived from *Allium sativum* (garlic). *J Nutr Biochem* 1998, 9, 415-419

35. Ackermann RT, Mulrow CD, Ramírez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2001, 161,813-824

36. Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: A critical review. *J Nutr* 2006; 136: 736S-740S.

37. Kojuri J, Vosoughi AR, Akrami M. Effects of *Anethum graveolens* and garlic on lipid profil in hyperlipidemic patients. *Lipids Health Disease* 2007, 6, 5-9

38. Rahman K. Garlic and aging. *New insights into an old remedy.* *Ageing Res Rev* 2003, 2, 39-56

39. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review *Nutr J* 2002, 1, 4-14

40. Steiner M, Li W. Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose-finding study on the effects of AGE on platelet functions. *J Nutr* 2001, 131, 1980S-1984S

41. Dawhan V, Jain S. Garlic supplementation prevents oxidative DNA damage in essential hypertension. *Mol Cell Biochem* 2005, 275, 85-94

42. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Johnson MR, Gamble J, Steer PJ. Garlic supplementation increases peripheral blood flow: a role for interleukin-6? *J Nutr Biochem* 2004, 15, 30-36

43. Williams MJA, Sutherland HF, McCormick MP, de Jong DJ, de Jong S. Aged garlic extract

improves endothelial function in men with coronary artery disease. *Phytother Res* 2005, 19, 314-319

44. Budoff MJ, Takasu J, Flores FR, Nihara Y, Lu B, Lau BH, Rosen RT, Amagase H. Inhibiting progression of coronary calcification using Aged Garlic Extract in patients receiving statin therapy: a preliminary study. *Prev Med* 2004, 30, 985-991

45. Alder R, Lookinland S, Berry JA, Williams MA. Asystematic review of the effectiveness of garlic as an atihyperlipidemic agent. *J Am Acad Nurse Pract* 2003, 15, 120-129

46. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent: A meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond* 1994, 28, 39-45

47. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Ann Intern Med* 2000, 19, 420-429

48. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar , fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Prost Leukot Essent Fatty Acids* 1998, 58, 257-263

49. Breithaupt-Grogler K, Ling M, Boudoulas H, Belz GG, Heiden M, Wenzel E, Gu LD. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997, 96, 2649-2655

50. Budoff M. Aged garlic extract retards progression of coronary artery calcification. *J Nutr* 2006, 136, 741S-744S

51. ESCOP. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2^a ed. Stuttgart: George Thieme Verlag, 2003

52. Amagase H, Petesch B, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr* 2001, 131, 955S-962S

53. Hoshino T, Kashimoto N, Kasuga S. Effects of garlic preparations on the gastrointestinal mucosa. *J Nutr* 2001, 131, 1109S-1113S

54. Lee KW, Yamato O, Tajima M, Kuraoka M, Omae S, Maede Y. Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. *Am J Vet Res* 2000, 61, 1446-1450

55. Sumiyooshi HA, Kanezawa K, Masamoto A, Kanezawa K, Masamoto H, Harada S, Nagakami A, Yokota M, Nagakawa S. Chronic toxicity test of garlic extract in rats. *J Toxicol* 1984, 9, 61-75

56. Yeh YY, Yeh SM. Garlic reduces plasma lipid by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids* 1994, 29, 319-329

57. Kodera Y, Suzuki A, Imada O, Kasuga S, Sumioka I, Kanezawa A, Taru N, Fujikawa M, Nagae S, Masamoto K, Maeshige K, Ono K. Physical, chemical and biological properties of S-allyl-cisteyne, an amino acid derived from garlic. *J Agric Food Chem* 2002, 50, 622-632

58. Gallicano K, Foster B, Choudri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003, 55, 199-202
59. Mills E, Wu P, Johnston BC, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Natural health product-drug interactions. *Ther Drug Monit* 2005, 27, 549-557
60. Macan H, Uykipang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr* 2006, 136, 793S-795S
61. Tattelman E. Health effects of garlic. *Am Fam Physician* 2005, 72, 103-106

ALCACHOFA (*Cynara scolymus*)



Descripción

Se emplean en terapéutica las hojas basales de la especie *Cynara scolymus* L (= *C. cardunculus* L. según OMS; *C. cardunculus* L. subsp. *flavescens* Wiklund según ESCOP), perteneciente a la familia Asteraceae o Compuestas. El género incluye ocho especies según la clasificación de Wiklund de origen mediterráneo y europeo. *C. scolymus* no se conoce espontánea sino cultivada y procede muy probablemente de *C. cardunculus*. En la actualidad se cultiva principalmente en Europa y África (Mediterráneo), además de en China y América.

En la Farmacopea europea se recoge la monografía de la hoja de alcachofa (*Cynarae folium*): “hojas enteras o cortadas, desecadas de *C. scolymus* L.”, debe contener como mínimo 0,8% de ácido clorogénico (C₁₆H₁₈O₉; Mr 354,3), referido a droga desecada. Incluye también el extracto seco de hoja de alcachofa (*Cynarae folii extractum siccum*) “obtenido por un método apropiado a partir de la droga vegetal con agua a 80°C como mínimo”, debe contener mas del 0,6% de ácido clorogénico referido a extracto seco (1).

Se conoce su empleo al menos desde el siglo IV a.C., habiendo sido ya descrita la planta por Teofrasto (371-287 a.C.)(2).

La alcachofera es una planta herbácea perenne, no espinosa, grande, que puede alcanzar hasta 1,5 o 2 m de altura; el primer año de vegetación presenta una roseta

M^a Concepción Navarro Moll

Presidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

basal de hojas muy grandes, profundamente lobuladas, con los bordes claramente dentados, muy tomentosas en el envés (estas hojas suelen ser las que se recolectan para su uso en terapéutica). El segundo año sale un vástago, tallo robusto con hojas mas escasas, de menor tamaño, sésiles, y casi enteras cuanto mas altas en el tallo. Las hojas, que constituyen la droga, pueden alcanzar hasta 70 cm de longitud por 30 cm de anchura. Las flores tubulosas, púrpuras, se sitúan sobre un receptáculo carnoso rodeado por brácteas carnosas en la base. La base de las brácteas y el receptáculo antes de la floración es la parte de la planta que se consume en alimentación.

Las hojas son ricas en compuestos fenólicos. Contienen ácidos fenólicos ésteres del ácido cafeico como los ácidos cafeoilquínicos (ac. clorogénico, criptoclorogénico, neoclorogénico y cinarina [ácido 1,3-dicafeoilquínico]) y flavonoides (luteolina, cinarósido, escolimósido, cinarotriósido). Se han identificado además antocianinas como por ejemplo 3-cafeoilglucósido de cianidina. También contiene lactonas sesquiterpénicas amargas (cinaropicrina), alcoholes triterpénicos, saponinas y fitosteroles, ácidos alcoholes (málico, succínico, fumárico, etc.), y sales potásicas y magnésicas.

En medicina tradicional las hojas de alcachofera se utilizan en el tratamiento de dispepsias, como diurético, en hiperlipidemias, trastornos hepáticos y en casos de obesidad.

Acciones farmacológicas

Numerosos ensayos *in vitro*, *in vivo* y clínicos (algunos muy antiguos), han puesto en evidencia su eficacia en el tratamiento de afecciones hepatobiliares (colerética, anticoléstatica, protectora hepática) y digestivas como dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos, etc. También se ha comprobado su actividad antioxidante, hipocolesterolemia y diurética, además de su utilidad en pacientes con síndrome de intestino irritable asociado a dispepsias.

En lo que respecta a su actividad hipolipemiente, un extracto acuoso estandarizado de hojas de alcachofera inhibe la biosíntesis del colesterol en cultivos primarios de hepatocitos de rata, posiblemente por modulación de la actividad de HMG-CoA. La actividad parece ser debida en mayor medida a la luteolina interviniendo también el cinarósido y el ácido clorogénico (3). En ensayos *in vivo* también se ha comprobado el efecto hipolipemiente y antiaterosclerótico, disminuyendo los niveles de colesterol plasmático y hepático, y de triglicéridos. Sesquiterpenos, como cinaropicrina, parecen ser en parte, responsables de la disminución de los triglicéridos (4,5).

Si al efecto hipolipemiente, se une el incremento de excreción biliar del colesterol (efecto colerético) se puede explicar el papel de la alcachofa como coadyuvante en la prevención de la aterosclerosis.

A este respecto, el extracto acuoso de hojas de alcachofera produce un aumento de la secreción biliar en cultivos primarios de hepatocitos. En animal se ha comprobado una potente actividad colerética con incremento en la cantidad de bilis excretada y aumento de las concentraciones de ácidos biliares en la bilis(6). Lo mismo ocurre con extractos hidroalcohólicos normalizados en ácidos cafeoilquínicos, al ser administrados (i.p.) muestran un efecto colerético en ratas. Estos extractos por vía intragástrica incrementan la motilidad intestinal. En otras ocasiones el incremento del flujo biliar ha sido similar al inducido por el ácido dehidrocólico. Los extractos con un contenido mas elevado de derivados fenólicos son los que ejercen un efecto mas marcado sobre el flujo biliar y protección hepática. El ácido clorogénico y la cinarina no parecen ser los principales responsables de la actividad colerética (7). Los ácidos alcoholes también parecen estar implicados en dicha actividad y el efecto parece ser debido al sinergismo entre los diversos componentes.

Por otra parte, se ha confirmado además una actividad hepatoprotectora, que posiblemente está relacionada con la capacidad antioxidante y captadora de radicales libres de los polifenoles que se encuentran en los extractos de hojas de alcachofa. Esta actividad se ha comprobado en hepatocitos de rata frente a la toxicidad inducida con tetracloruro de carbono(8), así como en diversos ensayos *in vivo* (9) .

Entre otros efectos de la hoja de alcachofa se puede citar su papel protector de la mucosa gástrica, comprobado en ratas con lesiones agudas gástricas inducidas por etanol o por estrés. El efecto parece ser debido en parte al aumento de la producción de mucus y la cinaropicrina parece ser el compuesto con mayor interés en esta actividad (10) .

También ha demostrado poseer actividad antiespasmódica en íleo aislado de cobaya y duodeno de rata, siendo de nuevo la cinaropicrina la principal responsable del efecto relajante de músculo liso (11). Por último, se ha comprobado para algunos extractos de hojas, actividad antimicrobiana y antifúngica (12,13).

Los ensayos clínicos publicados se han dirigido principalmente a comprobar la eficacia de las hojas de alcachofa como hipocolesterolemia, así como en el tratamiento de trastornos digestivos y hepatobiliares.

En el primer caso, de los resultados de los ensayos se puede deducir que los extractos de la droga reducen los niveles elevados de colesterol plasmático, disminuyendo la relación LDL-colesterol/HDL-colesterol. En una revisión sistemática de especies vegetales utilizadas para disminuir los niveles de colesterol, publicada en 2003, se citaba la alcachofa como una de las mas eficaces. Solo se incluyeron dos estudios clínicos aleatorizados, controlados frente a placebo y con monopreparados, con un total de 187 pacientes. Se observó una reducción del colesterol total y del LDL-colesterol además de ausencia casi total de efectos adversos (14) .

En un grupo pequeño de pacientes con hiperlipidemia moderada se ha observado una mejoría en la función endotelial, con un efecto beneficioso sobre la capacidad vasodilatadora, tras la administración de zumo de alcachofa. Este efecto no parece ser debido a su actividad hipocolesterolemiantes sino a sus propiedades antioxidantes (15).

Posteriormente (2008), se publicó un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado frente a placebo sobre adultos con hipercolesterolemia leve a moderada, que fueron tratados durante 12 semanas con extracto de hojas. Se apreció una reducción del colesterol plasmático total. Se apunta que en la magnitud de respuesta al tratamiento puede influir el tipo y cantidad de extracto administrado así como el estado de salud general de la población en estudio (16).

Muy recientemente (2013) se ha actualizado una revisión Cochrane que se publicó en 2002 y se puso al día en 2009, sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia con extracto de hojas de alcachofa. Se han incluido ensayos aleatorizados controlados, frente a placebo o medicación de referencia y solo con monoprocedimientos. Los tres ensayos seleccionados son los ya citados en 2009. El total de pacientes es de 262 y aunque la calidad metodológica es buena, tienen alguna deficiencia. Se observa una reducción de los niveles de colesterol y muy leves y poco frecuentes efectos adversos. Pero los autores concluyen que la evidencia hasta ahora no es convincente (17).

También en 2013 se ha publicado un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo para evaluar los efectos del suplemento de extracto de hoja de alcachofa durante 8 semanas, en pacientes con hipercolesterolemia primaria leve. Se incluyeron 92 pacientes con sobrepeso divididos en dos grupos (verum y placebo). El extracto incrementó significativamente el HDL-colesterol a la vez que disminuyó el colesterol total y el LDL-colesterol (18).

En cuanto a los ensayos clínicos que evalúan la actividad colerética de las hojas de alcachofa y los que se dedican a su efecto en dispepsias, los resultados son positivos demostrando efectos beneficiosos en ambos casos.

Así por ejemplo, en un estudio de farmacovigilancia en el que se valoraron dispepsia y ansiedad, se determinó una mejoría tanto en los síntomas gastrointestinales como en la calidad de vida de los pacientes (sanos, únicamente con dispepsia) después de dos meses de tratamiento con un extracto estandarizado de hojas de alcachofa (19).

En otro ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado frente a placebo, sobre 244 pacientes con dispepsia funcional, 129 fueron tratados con extracto de alcachofa (320 mg/ 2 veces/día) y 115 con placebo, durante un periodo de 6 semanas. Se pudo observar una mejoría significativa de los síntomas de dispepsia en el grupo tratado con alcachofa, así como un incremento en la evaluación de su calidad de vida (20).

Con las mismas indicaciones que las hojas, se utiliza en medicina tradicional el zumo

obtenido de los capítulos florales antes de abrir. En un estudio observacional sobre 110 pacientes con molestias dispépticas, se comprobó el efecto beneficioso después de doce semanas de tratamiento (aunque ya se observó a las seis semanas), mejorando el dolor epigástrico y espasmódico, las náuseas y la sensación de "hinchazón abdominal" (21). Igualmente, los capítulos florales de alcachofa han mostrado un efecto hipoglucémico en ratas normoglucémicas y genéticamente obesas disminuyendo significativamente la glucemia postprandial (22).

Recomendaciones y posología

Según ESCOP está indicada en el tratamiento de problemas digestivos como náuseas, vómitos, dolor de estómago, flatulencias, etc. y en trastornos hepatobiliares. También como coadyuvante de una dieta baja en grasa, en el tratamiento de hiperlipidemia leve a moderada (23). La EMA, reconoce el uso tradicional de las hojas de alcachofa para el alivio sintomático de trastornos digestivos como dispepsia con sensación de plenitud, distensión o flatulencia, pero solo en base a su empleo durante mucho tiempo (24).

La forma de uso y la posología recomendada por la EMA para adultos y ancianos es la siguiente

Hojas pulverizadas de 600 a 1500 mg (en dosis de 150, 175, 300 o 500 mg/2-4 veces/día) (23) o preparados equivalentes (infusión, extractos, tinturas, etc.)

De acuerdo con ESCOP, en niños mayores de 4 años, debe administrarse la dosis proporcional a la de adultos de acuerdo con la edad y peso corporal (24). Ante la falta de datos clínicos adecuados durante el embarazo o lactancia, no se aconseja su empleo.

Si los síntomas persisten más de 2 semanas se aconseja consultar al especialista.

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la especie vegetal o a otras especies de la familia Asteraceae. También en casos de obstrucción de los conductos biliares, colangitis, cálculos biliares y otras alteraciones biliares y hepatitis.

No se han descrito interacciones con otros medicamentos. Los efectos adversos registrados en los ensayos clínicos son poco frecuentes y de escasa gravedad. Se han descrito algunos casos de diarrea ligera con espasmos abdominales, náuseas y acidez gástrica. En diversos tratados de fitoterapia se incluyen además flatulencia, debilidad y aumento del apetito.

Referencias bibliográficas.

1. **European Pharmacopoeia.** 7.0; 1/2011:1866; 01/2010:2389 Council of Europe, Strasbourg, 2009.
2. **Kraft K.** Artichoke leaf extract - Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and

gastrointestinal tracts. *Phytomedicine* 1997, 4(4): 369-78.

3. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 286(3): 1122-8.

4. Shimoda H, Ninomiya K, Nishida N, Yoshino T, Morikawa T, Matsuda H, Yoshikawa M. Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. *Bioorg Med Chem Lett* 2003, 13: 223-8.

5. Küçükgergin C, Aydm AF, Özdemirler-Erata G, Mehmetçik G, Koçak-Toker N, Uysal M. Effect of artichoke leaf extract on hepatic and cardiac oxidative stress in rats fed on high cholesterol diet. *Biol Trace Elem Res* 2010, 135(1-3): 264-74.

6. Saenz Rodríguez T, García Giménez D, de la Puerta Vázquez R. Choleric activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine* 2002, 9(8): 687-93.

7. Speroni E, Cervellati R, Govoni P, Guizzardi S, Renzulli C, Guerra MC. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J Ethnopharmacol* 2003, 86(2-3): 203-11.

8. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. *J Nat Prod* 1987, 50(4): 612-7.

9. Mehmetçik G, Özdemirler G, Koçak-Toker N, Cevikba U, Uysal M. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(6): 475-80.

10. Ishida K, Kojima R, Tsuboi M, Tsuda Y, Ito M. Effects of artichoke leaf extract on acute gastric mucosal injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2010, 33(2): 223-9.

11. Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, Noldin VF, Cechinel-Filho V, Yunes RA, Delle Monache F, Cardozo AM. et al. Antispasmodic activity of fractions and *cynaropicrin* from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum. *Biol Pharm Bull* 2005, 28(5): 902-4.

12. Zhu X, Zhang H, Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *J Agric Food Chem* 2004, 52(24): 7272-8.

13. Zhu XF, Zhang HX, Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts. *Fitoterapia* 2005, 76(1): 108-11.

14. Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: A systematic view. *J Fam Pract* 2003, 52(6): 468-78.

15. Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini R, Trinca F, Gemelli F, Vaudo G, Mannarino E. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sci* 2004, 76(7): 775-82.

16. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Wallis C, Simpson HC. Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind

placebo controlled trial. *Phytomedicine* 2008, 15(9): 668-75.

17. Wilder B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Mar 28; 3:CD003335.

18. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Faliva MA, Sala P, Perna S, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E. Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2013, 64(1): 7-15.

19. Marakis G, Walker AF, Middleton RW, Booth JC, Wright J, Pike DJ. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. *Phytomedicine* 2002, 9(8): 694-9.

20. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grünewald E, Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18(11-12): 1099-105.

21. Winter Y, Wegener T. Efectos del zumo de alcachofa en el tratamiento de las molestias digestivas. Resultados de un estudio observacional. *Rev Fitoter* 2010, 10(1): 47-53.

22. Fantini N, Colombo G, Giori A, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, Carai MA. Evidence of glycemia-lowering effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats. *Phytother Res* 2011, 25(3): 463-6.

23. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Supplement 2009, Thieme, 2009.

24. European Medicinal Agency (EMA). Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L., *folium*. EMA/HMPC/150218/2009, 13 September 2011.

Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid.

CHITOSAN



Descripción

Es un polisacárido catiónico lineal constituido por unidades de D-glucosamina, algunas acetiladas, con uniones $\beta(1\rightarrow4)$. Se obtiene por desacetilación parcial de la quitina (en un rango entre 60-100%), principal constituyente estructural del exoesqueleto de crustáceos marinos e insectos y de las paredes celulares de algunos hongos (*Aspergillus niger* y *Agaricus bisporus*). Es el segundo polisacárido más abundante en la naturaleza después de la celulosa. Su estructura puede variar y por ello sus propiedades, según la fuente de obtención y forma de procesado, dependiendo principalmente del grado de acetilación o lo que es lo mismo de la cantidad de unidades de N-acetilglucosamina.

El chitosán es insoluble en agua y altamente biocompatible por lo que se emplea con muy distintos fines por las industrias farmacéutica, cosmética y alimentaria.

Acciones farmacológicas

No se absorbe a nivel intestinal pero incide sobre las funciones metabólicas al conseguir reducir la absorción de los lípidos y de la glucosa. Entre los mecanismos de acción propuestos para justificar su actividad figuran la capacidad de los grupos amino, cargados positivamente, para interactuar iónicamente con las cargas negativas de los ácidos grasos de la dieta y de los ácidos biliares, reduciendo su absorción intestinal.

Por otra parte, el chitosán puede establecer interacciones hidrofóbicas con el colesterol, triglicéridos y esteroides, reduciendo igualmente su absorción (1).

Estudios *in vitro* sugieren que podría inhibir la adipogénesis y la diferenciación de adipocitos. En animales de experimentación se ha comprobado que incrementa la expresión de receptores hepáticos de LDL-colesterol (2) y disminuye la expresión de los genes que regulan la grelina y la apoB, lo que podría contribuir a sus efectos reguladores de la homeostasis energética (disminución del peso corporal) e hipolipemiantes (3).

Por otra parte, empleando ratones transgénicos, se ha comprobado que es capaz de activar en cerebro y estómago los receptores que regulan la proliferación de peroxisomas (PPARs), receptores que son importantes en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos (3.)

En un estudio realizado con ratas se comprobó que la administración durante 12 días de chitosán (5% de la dieta) junto a una dieta rica en colesterol, conseguía reducir los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-colesterol, y del colesterol y triglicéridos hepáticos, frente a lo que ocurría con los animales no tratados (dieta rica en colesterol + celulosa). Por el contrario no se observaron diferencias en cuanto al HDL-colesterol y triglicéridos plasmáticos (4).

Los resultados del meta-análisis realizado por Jull et al. (2008) para estudiar los efectos del chitosán en el sobrepeso y obesidad, que incluye 15 ensayos aleatorizados y controlados con la participación de 1219 pacientes, indican que la administración de una dosis de 3 g/día induce, no solo una reducción del peso sino también una reducción de los niveles de colesterol total (20-30%) y de LDL-colesterol, no observándose ninguna variación en los niveles de HDL-colesterol (5).

Por el contrario, en el meta-análisis publicado por Baker et al (2009) que recoge los resultados de seis estudios clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo, correspondientes a 416 pacientes, se indica que la administración de chitosán aunque reduce el colesterol total, no afecta a los niveles de LDL colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos (6).

Por todo ello EFSA en el año 2011 aprobó para el chitosán la alegación “contribuye al mantenimiento de niveles normales de colesterol” (7).

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico con 28 pacientes no medicados con hipolipemiantes, con niveles plasmáticos de triglicéridos superiores a 150 mg/dL, a los que se administró 125 mg/día de chitosán procedente de hongos, durante 4 meses. Se consiguieron reducciones de las concentraciones plasmáticas de colesterol total (8%), LDL-colesterol (2%) y triglicéridos (19%) y un incremento del HDL-colesterol (14%) (8).

Seguridad

El consumo excesivo puede causar malestar intestinal. Debe tomarse con precaución en el caso de medicación con anticoagulantes y distanciarse de la administración de vitaminas, minerales y fármacos pues podría interferir en su absorción (9).

Recomendaciones y posología

La dosis recomendada para el mantenimiento de niveles normales de colesterol es de 3g/día (7).

Referencias bibliográficas

1. Chen JK, Yeh CH, Wang LC, Liou TH, Shen CR, Liu CL. Chitosan, the marine functional food, is a potent adsorbent of humic acid. *Mar Drugs* 2011, 9(12): 2488-98.
2. Xu G, Huang X, Qiu L, Wu J, Hu Y. Mechanism study of chitosan on lipid metabolism in hyperlipidemic rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007, 16 Suppl 1: 313-7.
3. Kao CH, Hsiang CY, Ho TY. Assessment of chitosan-affected metabolic response by peroxisome proliferator-activated receptor bioluminescent imaging-guided transcriptomic analysis. *PLoS One* 2012, 7(4): e34969.
4. Zhang J, Liu J, Li L, Xia W. Dietary chitosan improves hypercholesterolemia in rats fed high-fat diets. *Nutr Res* 2008, 28(6): 383-90.
5. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 16(3): CD003892.
6. Baker WL, Tercius A, Anglade M, White CM, Coleman CI. A meta-analysis evaluating the impact of chitosan on serum lipids in hypercholesterolemic patients. *Ann Nutr Metab* 2009, 55(4): 368-74.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chitosan and reduction in body weight (ID 679, 1499), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 4663), reduction of intestinal transit time (ID 4664) and reduction of inflammation (ID 1985) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011, 9(6): 2214
8. Rizzo M, Giglio RV, Nikolic D, Patti AM, Campanella C, Cocchi M, Katsiki N, Montalto G. Effects of Chitosan on plasma lipids and lipoproteins: A 4-month prospective pilot study. *Angiology* 2013 Jun 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23785043.
9. Rodrigues MR, de Oliveira HP. Use of chitosan in the treatment of obesity: evaluation of interaction with vitamin B12. *Int J Food Sci Nutr* 2012, 63(5): 548-52.

Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Esteroles y estanoles vegetales

Descripción

Los fitosteroles o esteroides vegetales han sido objeto, desde hace más de 50 años, de abundantes estudios farmacológicos y clínicos. Los fitosteroles, al igual que ocurre con el colesterol en las especies animales, son biosintetizados en las plantas a partir de unidades de acetato (1), diferenciándose estructuralmente de aquel por la presencia de un resto etilo o metilo en la cadena lateral (2) (Figura 1).

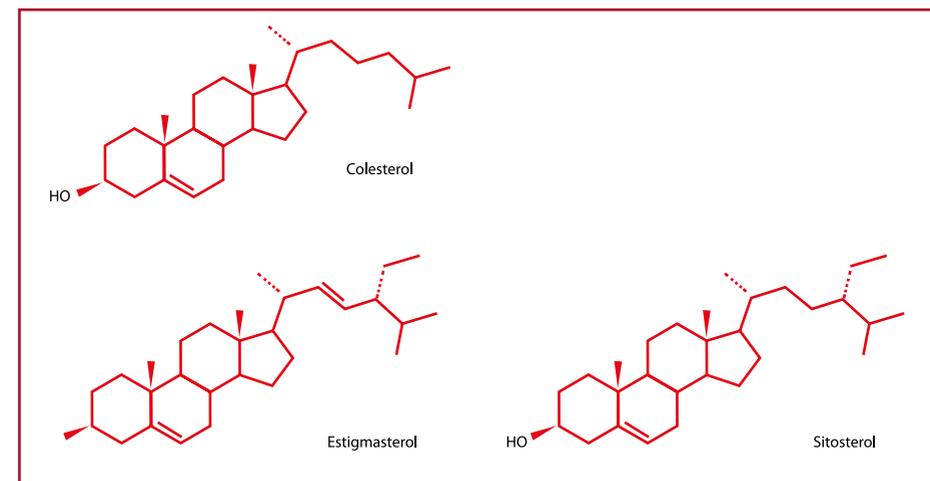


Figura 1. Estructuras del colesterol, estigmasterol y sitosterol.

Si bien se puede afirmar que prácticamente todos los vegetales contienen fitosteroles en mayor o menor cantidad, el mayor interés como fuentes de los mismos recae en el insaponificable de distintos aceites vegetales empleados habitualmente en alimentación, correspondiendo la mayor riqueza a los de maíz y de girasol (4). Los fitosteroles más comunes son el sitosterol, campesterol y estigmasterol (5); sus esteroides saturados, denominados genéricamente estanoles (sitostanol y campestanol), son mucho menos abundantes en la naturaleza.

Acciones farmacológicas

La base de su actuación en el tratamiento de las hipercolesterolemias leves y moderadas, se encuentra en relación directa tanto con su gran analogía estructural con el colesterol, como con el grado de lipofilia relativa frente a éste. Como es bien sabido, el

proceso de absorción intestinal del colesterol presente en la ingesta precisa de su incorporación a las micelas mixtas, paso imprescindible para su solubilización y posterior absorción intestinal. Es en este proceso donde actúan, de forma dosis-dependiente, las moléculas de aquellos fitosteroles (β -sitosterol y campesterol) y fitostanoles (sitostanol y campestanol) que poseen un mayor grado de lipofilia que el colesterol, consecuencia de las características de su cadena lateral, desplazando por competencia a éste (tanto al de origen dietario como al biliar) de su unión con las micelas (6); esto da lugar a una disminución, entre el 30 y el 50% (7-10), tanto de la absorción del colesterol de la dieta, como del colesterol biliar, acompañado de un incremento de las tasas de excreción fecal de colesterol (11); esta mayor lipofilia de fitosteroles y fitostanoles es la que motiva que estos esteroides vegetales compitan con el colesterol por la unión a la micela formada por la acción de los fosfolípidos y de las sales biliares en el lumen intestinal. Esto determina que, al ponerse en contacto la micela mixta con la membrana del borde en cepillo formado por las microvellosidades de las células intestinales, los fitosteroles ocupen el lugar del colesterol.

Por otra parte, los estudios realizados por distintos autores (12-15), apuntan hacia la posibilidad de un segundo mecanismo complementario, consistente en que los esteroides y estanoles inducirían una regulación al alza de la expresión de los transportadores ABC (ABCA1, ABCG5 y ABCG8) (16,17) en las células intestinales, lo cual daría lugar a un incremento de la secreción del colesterol desde las células intestinales hacia el lumen (Figura 2).

Un tercer mecanismo implicado en la disminución de la absorción del colesterol es el correspondiente a la disminución de la esterificación del colesterol en los enterocitos, al inhibir la actividad de la enzima acilCoA-colesterol-acil transferasa (ACAT). Hay que tener en cuenta que los fitosteroles y, sobre todo, los fitostanoles son escasamente absorbidos en el intestino, por lo cual durante el proceso de transferencia de los ácidos grasos y monoglicéridos desde la micela a las células intestinales, los esteroides y estanoles se liberarían acompañando al colesterol no absorbido, siendo finalmente excretados con las deposiciones.

Los esteroides y estanoles que alcanzan la sangre, son esterificados a nivel plasmático y transportados al hígado mediante el mecanismo del transporte reverso del colesterol. Se estima que los fitoesteroides no producirían un efecto de competencia metabólica con el colesterol, ya que los esteroides vegetales se encuentran en concentraciones plasmáticas muchísimo más pequeñas que el colesterol.

La acción conjunta de los esteroides y/o estanoles sobre estos mecanismos produce una disminución del colesterol total plasmático y del colesterol-LDL, sin modificar los niveles del colesterol-HDL.

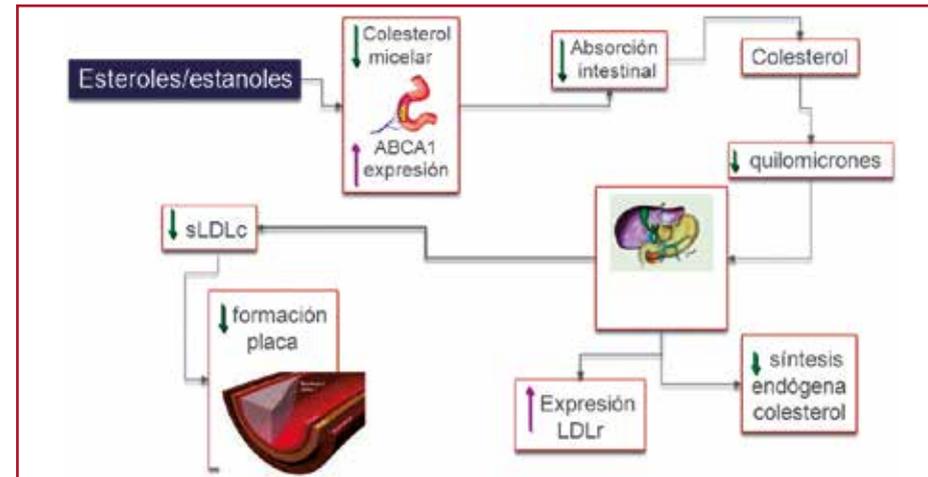


Figura 2. Esquema de la actuación de los esteroides/estanoles

La deficiencia relativa en colesterol consecuenta a la disminución de su absorción, es seguida por una regulación al alza tanto de la síntesis endógena de colesterol como de la expresión de los receptores del LDLc (18,19). Este conjunto de hechos determina la disminución dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de colesterol (10%) (6), descenso que, de acuerdo con los ensayos clínicos realizados, se encuentra entre el 10% y el 14% para el LDLc cuando los esteroides/estanoles se administran a dosis de 2-2,5 g/día (17, 20-23). Se ha podido constatar que el descenso en un 10% de los niveles anormalmente elevados de colesterol plasmático influye de forma positiva en la disminución en un 10% del riesgo cardiovascular. Esta reducción en los niveles de colesterol plasmático alcanza el 18% cuando las cantidades diarias de estanoles ingeridos alcanzan los 10 g /día (24), sin aparición de efectos indeseables, según se concluye en un reciente meta-análisis. Un dato importante es el relativo a los efectos aditivos de fitosteroides y estatinas sobre los niveles plasmáticos de colesterol en pacientes hipercolesterolémicos (25-26), lo cual presenta la ventaja de poder disminuir las dosis a administrar de las estatinas y la consiguiente reducción de sus efectos secundarios.

Los fitosteroides más empleados con fines antihipercolesterolemiantes son el β -sitosterol y su derivado hidrogenado, el sitostanol, así como las formas esterificadas de ambos, que se caracterizan por poseer una mayor solubilidad en las grasas (8,27) y un mayor tiempo de permanencia en el intestino delgado, hechos que repercuten en la prolongación de su actuación (28). La alta lipofilia de los esteroides y estanoles favorece su incorporación a alimentos grasos (como por ejemplo las margarinas (11), permitiendo su administración con fines terapéuticos como parte de la dieta, hecho que puede ser positivo en el cumplimiento

del tratamiento por pacientes pediátricos. Su administración mediante vehículos o alimentos no grasos, se realiza previa disolución en lecitina, con lo cual se facilita su emulsificación y disponibilidad (29-31). En términos generales, con el fin de optimizar la solubilidad en los alimentos funcionales a los que se incorporan, se emplean, además de la lecitina, los ésteres de esteroides y estanoles procedentes de su esterificación con ácidos grasos de aceites vegetales. La matriz alimentaria sobre la que se incorporan estos ésteres no influye en su efecto antihipercolesterolemia. En el caso de preparados con matriz farmacéutica, tales como cápsulas. No es necesario proceder a su emulsificación con lecitina.

En lo relativo a una posible diferencia de eficacia antihipercolesterolemia entre esteroides y estanoles (32), trabajos realizados recientemente por distintos autores muestran que esteroides y estanoles poseen efectos similares en la reducción del LDLc (33-35).

Seguridad

Los efectos secundarios de esteroides y estanoles son raros y de escasa relevancia (17,18, 21, 36, 37), debido a su baja absorción por la mucosa intestinal, si bien hay que tener en cuenta que debido a su lipofilia, pueden ocasionar una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles (39), no habiéndose reportado efectos tóxicos derivados del consumo de fitoesteroides y de fitoestanoles en las experiencias realizadas en distintos ensayos preclínicos y clínicos. La administración de altas dosis de fitoesteroides (≥ 20 g/día) produce ocasionalmente diarrea en humanos. En ratas, la administración por vía subcutánea de dosis superiores a 5 mg/kg/día, produce una menor producción de semen y disminución del peso de los testículos. Sin embargo, este efecto desaparece al suspender la administración de los esteroides. La totalidad de efectos indeseables descritos en ensayos clínicos sólo se observan tras la administración de altas dosis de fitoesteroides, muy superiores a las recomendadas (1-3 g/día). Hay que tener en cuenta que existe una rara enfermedad conocida como sitosterolemia que se caracteriza como un defecto genético por mutaciones de los transportadores ABCG5 y ABCG8 y que se identifica por la presencia de altas cantidades de fitoesteroides a nivel plasmático. En los pacientes afectados por este proceso patológico se observa una menor excreción de colesterol en la bilis, lo que se traduce en una hipercolesterolemia y un eventual riesgo de aterogénesis prematura. El mecanismo del efecto hipercolesterolemia observado en los pacientes sitosterolemia no está claro, si bien se ha postulado que los fitoesteroides disminuirían la utilización metabólica del colesterol, ejerciendo una inhibición competitiva a nivel de la actividad de las enzimas 7 α -hidroxilasa microsomal y 27- α -hidroxilasa mitocondrial. En estos pacientes está contraindicada la ingesta de fitoesteroides como parte de la dieta o a través de una suplementación. Otra excepción en cuanto a la no conveniencia de consumo de esteroides vegetales podría corresponder a pacientes con una historia familiar de enfermedad coronaria que han sido sometidos a cirugía de bypass coronario, ya que en algunos casos se ha observado un incremento de fitoesteroides plasmáticos.

Recomendaciones y posología

Coadyuvante en el tratamiento de dislipemias. De acuerdo con los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos, la dosis diaria de esteroides o estanoles recomendada es de 2-2,5 g/ día en una sola toma (18,21,38,39). En el mercado se dispone tanto de alimentos funcionales enriquecidos en esteroides vegetales, como de preparados farmacéuticos adecuadamente dosificados. El valor añadido de estos últimos estriba, por una parte, en el consejo farmacéutico y, por otra, en la no necesidad de modificación de la dieta habitual.

Referencias bibliográficas

1. Navarro MC. Antihipercolesterolemia de origen vegetal. Rev Fitoter 2006, 6, 11-26
2. Grundy SM. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. Ann Rev Nutr 1983, 3, 71-96
3. Normen L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterols esters and -sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. Am J Clin Nutr 2000, 71, 908-913
4. Weirauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. J Am Diet Assoc 1978, 73, 39-47
5. Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. Eur J Clin Inv 1993, 23, 827-831
6. Wong NC. The beneficial effects of plant sterols on serum cholesterol. Can J Cardiol 2001, 17, 715-721
7. Lees AM, Mok HYI, Lees RS, Mc Cluskey MA, Grundy SM. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterols balance. Atherosclerosis 1977, 28, 325-338
8. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR. Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. Am J Clin Nutr 1982, 35, 697-700
9. Moghadasiann MH. Pharmacological properties of plant sterols: in vivo and in vitro observations. Life Sci 2000, 67, 605-615
10. Sudhop T, von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. Drugs 2002, 62, 2333-2347
11. Miettinen TA. Gas-liquid chromatographic determination of fecal neutral sterols using a capillary column. Clin Chim Acta 1982, 124, 245-248
12. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science 2000, 290, 1771-1775
13. McNeish J, Aiello J, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter 1. Proc Nat Am Soc 2000, 97, 4245-4250

14. **Drobnik W, Lindenthal B, Lieser B, Ritter M, Christiansen A, Weber T, Liebisch G.** ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) affects total body sterol metabolism. *Gastroenterol* 2001, 120, 1203-1211
15. **Plat J, Mensink RP.** Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J* 2002, 16, 1248-1253
16. **Repa JJ, Berge KE, Pomaj ZL, Hobbs HH, Mangelsdorff DJ.** Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors α and β . *J Biol Chem* 2000, 275, 18793-18800
17. **Plat J, Mensink RP.** Plant stanol and plant sterols esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005, 96 (1A), 15D-22D
18. **Ling WH, Jones PJH.** Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995, 57, 195-206
19. **Plat J, Mensink RP.** Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002, 16, 258-260
20. **Plat J, Mensink RP.** Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc* 2001, 11, 31-40
21. **Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R.** Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003, 78, 965-978
22. **Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB.** Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002, 41, 457-500
23. **Thompson GR, Grundy SM.** History and development of plant sterols esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005, 96, 3-9
24. **Laitinen K, Gylling H.** Dose-dependent LDL-lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis* 2012, 11, 140-146
25. **Neil HA, Meijer GW, Roe LS.** Randomized controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001, 156, 329-337
26. **Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman Ci.** The effect of adding sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009, 28, 517-524
27. **Mattson FH, Volpenhein RA, Erickson BA.** Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol. *J Nutr* 1977, 107, 1139-1146
28. **Plat S, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP.** Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant sterol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54, 671-677
29. **McPherson TB, Ostlund RE, Glodberg AC, Bateman JH, Schimmoeller L, Spilburg CA.** Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol. *J Pharm Pharmacol* 2005, 57, 889-896
30. **Spilburg CA, Golberg AC, McGill JB, Stenson WF, Racette SB, Bateman J.** Fat-free foods

supplemented with soy stanol-lecithin powder reduce cholesterol absorption and LDL-cholesterol. *J Am Diet Assoc* 2003, 103, 577-581

31. **Shin J, Kim YJ, Choi MS, Woo DH, Park T.** Phytosterols and lecithin do not have an additive effect in lowering plasma and hepatic cholesterol levels in diet-induced cholesterolemic rats. *Biofactors* 2004, 22, 173-175
32. **Ling WH, Jones PJH.** Enhanced efficacy of sitostanol-containing versus sitostanol-free phytosterol mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats. *Atherosclerosis* 1995, 118, 319-331
33. **Weststrate JA, Meijer GW.** Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998, 42, 334-343
34. **Hallikainen MA, Sarkkinen S, Uusitupa MJ.** Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000, 130, 767-776
35. **Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman Ci.** The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010, 110, 719-726
36. **Kerkhoffs DAJM, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP.** Effects on the human serum lipoprotein profile of beta-glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr* 2002, 132, 2494-2505
37. **Willems JI, Blommaert MA, Trautwein EA.** Results from a post-launch monitoring survey on consumer purchases of foods with added phytosterols in five European countries. *Food Chem Toxicol* 2013, 62C, 48-53. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.021
38. **Lea LJ, Hepburn PA.** Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: Results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006, 44, 1213-1222
39. **Rondanelli M, Monteferrario F, Faliva MA, Perna S, Antonielli N.** Key points for maximum effectiveness and safety for cholesterol-lowering properties of plant sterols and use in the treatment of metabolic syndrome. *J Sci Food Agric* 2013. doi: 10.1002/jsfa.6174

M^a Concepción Navarro Moll

Presidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

GLUCOMANANO (*Amorphophallus konjac*)



Descripción

Se trata de un polisacárido heterogéneo de peso molecular elevado (200-2000 kDa) obtenido a partir de las raíces tuberosas de la especie *Amorphophallus konjac* K. Koch. (Araceae). Se conoce también con las denominaciones de harina de Konjac o simplemente konjac. Presenta una estructura química constituida por una cadena lineal de unidades de D-manosa y D-glucosa con uniones β 1 \rightarrow 4 y una pequeña proporción (8%) de ramificaciones, con uniones β 1 \rightarrow 6. Algunas de las unidades de azúcar se encuentran acetiladas en el C-6, lo que condiciona sus propiedades en disolución, su viscosidad y capacidad para formar geles. La estructura puede variar dependiendo de su origen y procesado y, con ello, su poder gelificante. Está incluido dentro del grupo de las llamadas fibras solubles.

Acciones farmacológicas

Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado su capacidad para reducir el colesterol y la glucemia postprandial, inducir saciedad y mejorar el tránsito intestinal.

El mecanismo de acción está principalmente relacionado con su capacidad de incrementar la viscosidad intraluminal, retardando la absorción de macronutrientes y que el colesterol quede atrapado en el intestino delgado. Además, el glucomanano, al ponerse en contacto

con líquidos incrementa considerablemente su volumen induciendo saciedad, reduciendo la ingesta energética y por tanto, contribuyendo a la reducción del peso corporal (1).

Como ocurre con otras fibras solubles, también podría actuar atrapando los ácidos biliares durante la formación intraluminal de micelas por un mecanismo más físico que químico, lo que conduciría a un incremento en la síntesis de ácidos biliares, reducción del colesterol hepático e incremento en el número de receptores de LDL-colesterol y, como consecuencia de todo ello, a una disminución de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol.

Se han publicado diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados para evaluar los efectos de distintas dosis de glucomanano (3-15 g/día) en el mantenimiento de niveles aceptables de colesterol total y LDL-colesterol. En los ensayos participaron tanto voluntarios sanos como pacientes hipercolesterolémicos o diabéticos. Se observó una reducción del colesterol total de aproximadamente un 10% y de un 7% de LDL-colesterol, aunque en algunos ensayos se consiguieron reducciones de aproximadamente un 20% en el segundo caso (2-4).

En uno de los ensayos clínicos en el que participaron un grupo de 40 niños (<14 años) hipercolesterolémicos con dieta controlada, a los que se administró durante 8 semanas glucomanano en cápsulas (2 a 3 g/día repartidos en dos tomas, dependiendo de la edad), se observó una reducción significativa del colesterol total (24%) y LDL-colesterol (30%), siendo el efecto superior en las niñas (5). Igualmente se ha confirmado la eficacia del glucomanano, asociado a otras sustancias en baja concentración (polinicotinato de cromo y policosanol), para reducir la hipercolesterolemia infantil (6).

Mediante el meta-análisis publicado por Sood et al. (2008) (7) que analizó los resultados de 14 ensayos correspondientes a 531 participantes, se confirmó su eficacia hipolipemiente (colesterol total, LDL-c y triglicéridos) así como su capacidad para reducir el peso corporal y los niveles de glucosa postprandial. Se observó además una muy buena tolerabilidad refiriendo solamente algunos efectos gastrointestinales leves como flatulencia, heces líquidas, diarrea y malestar abdominal.

Por ello, EFSA evaluó favorablemente la declaración de propiedad saludable para el mantenimiento de los niveles del colesterol plasmático (8) y para favorecer la reducción de peso corporal en dietas de restricción energética (9), aconsejando para ello la administración de una cantidad mínima diaria de 3 g de glucomanano distribuida en tres tomas antes de las comidas con 1 a 2 vasos de agua.

En España, otros países de la UE y del mundo, se emplea además como aditivo alimentario autorizado por sus propiedades emulgentes, viscosizantes y gelificantes, y en diferentes países asiáticos como alimento.

Seguridad

Debido a que disminuye la glucemia postprandial, puede producir hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes.

En algunas personas puede incrementar el tránsito intestinal, producir flatulencia y/o dolor abdominal leve.

Está contraindicado en caso de estenosis esofágica, pilórica o intestinal.

Recomendaciones y posología

Hipercolesterolemias. Coadyuvante en regímenes hipocalóricos para el tratamiento del sobrepeso.

3 g día, repartido en dos tomas. Siempre debe administrarse con suficiente cantidad de líquido (150-200 ml) para evitar que pueda producir obstrucción esofágica. Su administración debe distanciarse de la toma de medicamentos y vitaminas pues puede dificultar la absorción de los mismos.

Referencias

1. **Keithley J, Swanson B.** Glucomannan and obesity: a critical review. *Altern Ther Health Med* 2005, 11(6): 30-4.
2. **Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, Sievenpiper JL, Owen R, Vidgen E, Brighenti F, Josse R, Leiter LA, Bruce-Thompson C.** Konjac-mannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care* 1999, 22(6): 913-9.
3. **Chen HL, Shen WH, Tai TS, Liaw YP, Chen YC.** Konjac supplement alleviated hypercholesterolemia and hyperglycemia in type 2 diabetic subjects – a randomized double-blind trial. *J Am Coll Nutr* 2003, 22(1): 36-42.
4. **Chearskul S, Sangurai S, Nitiyanant W, Kriengsinyos W, Kooptiwut S, Harindhanavudhi T.** Glycemic and lipid responses to glucomannan in Thais with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 2007, 90(10): 2150-7.
5. **Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T.** Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005, 15(3): 174-80.
6. **Martino F, Puddu PE, Pannarale G, Colantoni C, Martino E, Niglio T, Zanoni C, Barillà F.** Low dose chromium-polynicotinate or policosanol is effective in hypercholesterolemic children only in combination with glucomannan. *Atherosclerosis* 2013, 228(1): 198-202.

7. **Sood N, Baker WL, Coleman CI.** Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008, 88(4): 1167-75.

8. **EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies;** Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to glucomannan and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 836, 1560) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009, 7(9): 1258.

9. **EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA);** Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to konjac mannan (glucomannan) and reduction of body weight (ID 854, 1556, 3725), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1559), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 835, 3724), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 3217), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 3100, 3217), maintenance of normal bowel function (ID 834, 1557, 3901) and decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms (ID 1558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010, 8(10): 1798.

Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid

Granado (*Punica granatum*)



Descripción

El granado es un árbol procedente del Himalaya y cultivado desde antiguo en la cuenca mediterránea, y sudeste de Asia, si bien en la actualidad sus cultivos se han implantado en otras regiones, como es el caso del África tropical y California (1). Su fruto, la granada, conocido y apreciado por distintas civilizaciones como la griega y la egipcia, aparece rodeado por un simbolismo religioso y como tal es citado en distintos textos como el Antiguo Testamento, la Torah y el Talmud babilónico, siendo considerado como símbolo de fertilidad, abundancia y buena suerte. La granada ha sido empleada tradicionalmente en el tratamiento de distintas afecciones. Así, en la medicina ayurvédica la granada es considerada como una panacea, citándose su empleo como antiparasitaria, tónico de la sangre, antidiarreica, diabetes, en la curación de aftas y úlceras, etc. El interés por el granado como producto nutricional y por sus posibles aplicaciones terapéuticas se ha hecho evidente desde principios del presente siglo.

El granado es una especie arbórea que puede alcanzar una altura de tres metros, muy ramificado y de gran longevidad, existiendo ejemplares de más de 200 años. Sus hojas son de color verde intenso, lanceoladas. Su corteza es de un color verde grisáceo. Las flores, con un cáliz tubular, son de color rojo, si bien existen variedades en las que la coloración de los pétalos es blanca o variegada. El fruto, redondo, de color rojo, terminado, en cinco lóbulos triangulares, puede medir hasta 20 cm de diámetro. El fruto

contiene numerosas semillas, separadas en grupos por un pericarpio membranoso, de color blanco amarillento.

Los estudios realizados sobre la composición de distintas partes del fruto del granado (piel, flores, semillas, zumo de las semillas, aceite de las semillas y zumo de las mismas), han puesto de manifiesto que los principales componentes pertenecen al grupo de los polifenoles, destacando entre ellos los taninos elágicos (punicalagina), derivados del ácido elágico, flavonoides, antocianidinas, ácido punícico (ácido graso presente en el aceite de las semillas) y una pequeña cantidad de isoflavonas. Las cantidades de los diferentes componentes varían de forma significativa en función de la variedad o cultivar de *P. granatum* así como de la zona de cultivo (1-3).

Acciones farmacológicas

Según se desprende de las publicaciones científicas llevadas a cabo en la última década, la potencialidad terapéutica del fruto del granado se extiende a distintos campos, tales como diabetes, procesos infecciosos, disfunción eréctil, sintomatología menopáusica, inflamación, tratamiento y prevención del cáncer, protección frente a las radiaciones UV, etc. (4-7). Entre sus posibles aplicaciones terapéuticas hay que destacar las que podrían derivar de su actuación sobre distintos factores de riesgo cardiovascular, tales como las relativas a su acción antioxidante, su efecto sobre el perfil lipídico, aterosclerosis e hipertensión.

. Actividad antioxidante

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* realizados sobre distintos modelos experimentales, han permitido constatar el efecto antioxidante del zumo de granada, del extracto de la corteza y de los extractos obtenidos a partir de las flores. Así, los zumos obtenidos de los arilos de las semillas y del fruto entero han mostrado una fuerte actividad antioxidante (debida principalmente a los taninos hidrolizables y en especial a la punicalagina en el caso del zumo de fruto entero). Esta actividad se encuentra muy por encima de la de otros zumos y extractos con conocido efecto antioxidante, como el vino tinto, zumos de frutos rojos, cítricos y té (1,8), lo cual puede ser atribuido a su mayor contenido en antocianidinas y flavonoides totales.

El zumo de granada también incrementa la expresión de la enzima paraoxonasa 1 sérica, la cual está reducida en situaciones de estrés oxidativo. La unión de esta enzima a las HDL estabiliza estas lipoproteínas y las protege de la peroxidación.

En todos los casos se ha observado actividad captadora de radicales libres y un descenso del estrés oxidativo, así como la disminución de la peroxidación lipídica, junto con un incremento en las defensas antioxidantes. En cuanto a las investigaciones en humanos,

en un ensayo clínico abierto se observó que la administración a adultos sanos de 250 ml/día, durante cuatro semanas, de zumo del fruto, daba lugar a un aumento significativo en la capacidad antioxidante del plasma (1,9,10). La actividad antioxidante del fruto del granado es superior a la encontrada para otros zumos, como el de uva y el de arándanos (1).

. Perfil lipídico

En un ensayo realizado con ratas Zucker diabéticas, la administración diaria de 500 mg de extracto de flores de granado por kg de peso corporal, durante cinco semanas, se observó un descenso en la captación cardiaca de lípidos y en los niveles plasmáticos de los mismos, así como en el colesterol total plasmático. Este efecto estaría relacionado con el efecto activador de los componentes del zumo de granada sobre los PPAR α , (peroxisome proliferator-activated receptor), implicados en la producción de energía por parte del miocardio, vía captación y oxidación de los ácidos grasos (10). Se realizó un estudio piloto en el que participaron 22 pacientes afectados de diabetes tipo 2, a los que se administraron 40 g/día de un concentrado de zumo de granada durante un periodo de ocho semanas. Los datos obtenidos al final del estudio mostraron un descenso significativo en los valores de colesterol total, LDLc y de la relación entre el LDLc y el HDLc (13).

En dos ensayos clínicos doble ciego, controlados frente a placebo, el aceite de semillas, administrado en dosis diarias de 400 mg a pacientes hiperlipidémicos, durante un periodo de 4 semanas dio lugar a la disminución de los valores plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, LDLc y a la relación entre triglicéridos y HDLc, con un incremento significativo de este último (14,15).

. Vasos

El ácido elálgico, uno de los principales componentes del fruto del granado, mostró en un ensayo un efecto relajante vascular, endotelio dependiente y endotelio independiente, debido por una parte a su actuación sobre la producción de óxido nítrico y, por otro, a su efecto antagonista sobre los canales de Ca $^{2+}$, debido al menos en parte a su actuación sobre la producción de óxido nítrico y a su efecto antagonista sobre los canales de Ca $^{2+}$. Estos resultados son indicativos del posible efecto vasodilatador del ácido elálgico (16).

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en el que tomaron parte 30 adolescentes (12-15 años) afectados de síndrome metabólico, a los que se administró durante un mes 240 ml/día de zumo de granada, se observó una mejoría significativa en la reactividad vascular y en el flujo sanguíneo (17).

. Aterosclerosis

El efecto de distintos productos del granado ha sido estudiado en relación a su posible actuación sobre la prevención de la formación de las placas de ateroma o disminución de las mismas. Así, en un estudio preclínico en el que se investigó la actuación de distintos preparados del fruto de la granada sobre el tamaño de las placas de ateroma, se observó que el más potente en este sentido fue el extracto de flores, con el que se obtuvo una disminución del 70% en el tamaño de la placa aterosclerótica (12). Como es conocido, en la iniciación de la placa de ateroma desempeña un importante papel la oxidación del LDLc. Los polifenoles del zumo de granada inhiben la oxidación de las lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL) y en consecuencia la formación de células espumosas y, por tanto, la aterogénesis. Esta inhibición tiene lugar por dos vías: interacción directa de los polifenoles con las lipoproteínas, ya que inhiben su oxidación por captación de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno; e indirecta por acumulación de los polifenoles en los macrófagos, ya que incrementan la expresión de las paraoxonasas 2 que impiden la captación de LDL oxidadas del medio y, por tanto, los macrófagos no evolucionan a células espumosas (8).

Por otra parte, en un ensayo abierto, en el que participaron voluntarios sanos, se demostró que la administración diaria de 50 ml de zumo de granada durante diez semanas, daba lugar a una disminución del 32% en la lipoperoxidación (1).

Seguridad

En los estudios realizados en animales de experimentación con los distintos productos del fruto del granado no se encontraron reacciones adversas. Tampoco se observaron efectos negativos en un ensayo con punicalagina, principal tanino elálgico presente en la granada. Por otra parte, en un ensayo clínico en el que participaron 86 voluntarios con sobrepeso, a los que se administró diariamente un preparado equivalente a 870 mg de ácido gálico, durante un periodo de un mes, no se apreciaron reacciones adversas (18). En algún caso se observó un ligero estreñimiento, debido probablemente a los taninos presentes en la granada.

Los datos en humanos de que se dispone hasta el momento apuntan hacia una ausencia de actuación de los productos del granado sobre el citocromo P450 (1).

Recomendaciones y posología

Corteza de los frutos, dosis diaria para decocción antidiarreica: 2,5-4,5 g de la droga o bien extractos equivalentes (OMS).

Zumo de granada: la dosificación según un estudio clínico en fase II del zumo de granada fue de 250 ml/día, equivalentes a 570 mg de polifenoles expresados en ácido gálico (8).

Referencias bibliográficas

1. **Jurenka J.** Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): A review. *Alt Med Rev* 2008, 13, 128-144
2. **Du CT, Wang PL, Francis, FJ.** Anthocyanins of pomegranate, *Punica granatum*. *J Food Sci* 1975, 40, 417-418
3. **Nawwar MA, Hussein SA, Merfort I.** NMR spectral analysis of polyphenols from *Punica granatum*. *Phytochemistry* 1994, 36, 793-798
4. **Lansky EP, Jiang W, Mo H.** Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs* 2005, 23, 11-20
5. **Vasconcelos LC, sampaio MC, Sampaio FC, Higino JS.** Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidiasis associated with denture stomatitis. *Mycoses* 2003, 46, 192-196
6. **Azadzi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB.** Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol* 2005, 174, 386-393
7. **Machado TB, leal IC, Amaral AC.** Antimicrobial ellagitannin of *Punica granatum* fruits. *J Braz Chem Soc* 2002, 13, 606-610
8. **www.fitoterapia.net**
9. **Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP.** Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002, 50, 4791-4795
10. **Mertens-Talcott SU, Jilma –Stohlawetz P, Ríos J.** Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum*) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J Agric Food Chem* 2006, 54, 8956-8961
11. **Huang TH, Peng G, Kota BP.** Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. *Br J Pharmacol* 2005, 145, 1148-1157
12. **Aviram M, Volkova N, Coleman R.** Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (Eo) mice and in vitro cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem* 2008, 56, 1148-1157
13. **Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni.** Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res* 2006, 76, 147-151
14. **Asghari G, Sheikholeslami S, Mirmiran P, Chary A, Hedayati M, Shafiee A, Azizi F.** Effect of pomegranate seed oil on serum TNF- α level in dyslipidemic patients. *Int J Food Sci Nutr* 2012, 63, 368-371
15. **Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F.** Effect of pomegranate seed oil in hyperlipidaemic subjects: A double blind placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010, 104, 402-406
16. **Yilmaz B, Usta C.** Ellagic acid induced endothelium dependent and endothelium – independent vasorelaxation in rat thoracic aortic rings and the underlying mechanism. *Phytother Res* 2013, 27, 285-289
17. **Hashemi M, Kelishadi D, Hashemipour M, Zakerameli A, Khavarian N, Ghatrehsamani S, Poursafa P.** Acute and long-term effects of grape and pomegranate juice consumption on vascular reactivity in paediatric metabolic syndrome. *Cardiol Young* 2010, 20, 73-77
18. **Heber D, Seeram NP, Wyatt H.** Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size. *J Agric Food Chem* 2007, 55, 10050-10054

M^a Concepción Navarro Moll

Presidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Levadura roja de arroz (*Monascus purpureus*)



Descripción

Numerosos pacientes buscan terapias alternativas que les ayuden a manejar su hipercolesterolemia. Entre ellas, la ingesta de suplementos dietéticos de diferentes tipos. De este modo, diferentes complementos se han utilizado para reducir el colesterol sanguíneo, solos o en combinación. Entre ellos podemos citar productos diferentes como la levadura roja de arroz, los policosanoles del azúcar de caña, los esteroides, la berberina y los extractos de hoja de alcachofa entre otros. Lógicamente, ante el peligro de la “autosuplementación”, el consejo farmacéutico y la supervisión médica resultan esenciales.

Por supuesto, ninguno de estos tratamientos alternativos o complementarios puede reducir la necesidad de mantener una alimentación variada y equilibrada en el contexto de un estilo de vida saludable.

La levadura roja de arroz se trata de un producto obtenido a partir de una levadura (*Monascus purpureus*) que crece sobre este cereal (figura 1). El arroz así fermentado ha servido como elemento de la dieta durante siglos en algunos países asiáticos. Así, en China el uso de esta levadura roja está documentado por primera vez en la dinastía Tang, 800 años antes de Cristo. Existe una descripción detallada de su fabricación en la antigua farmacopea china publicada durante la dinastía Ming (1368 -1644). En esta farmacopea, la levadura roja de arroz se propone como una ayuda para los problemas digestivos, problemas circulatorios y para la salud estomacal. La levadura se vendía disuelta en forma de bebida con alcohol o en polvo.

Acciones farmacológicas

La levadura roja del arroz tiene como principios activos varios compuestos denominados monacolinas, una serie de sustancias que inhiben la síntesis de colesterol. Una de ellas, la monacolina K, es en efecto un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa conociéndose también como lovastatina. Estas monacolinas, son (1) catorce distintos compuestos activos, los cuales inhiben la síntesis hepática de colesterol. Aunque numerosos estudios han sugerido que el uso de la levadura roja de arroz puede ser efectivo y seguro para obtener esta disminución del colesterol, lo cierto es que ciertos productos presentes en el mercado no siempre tienen estandarizados sus niveles de monacolina.

Recientemente, se han señalado otras posibles sustancias que podrían tener su papel en este efecto como son los pigmentos amarillos monascina y ankaflavina (2). De hecho, en ciertos procesos fermentativos modificados en los cuales interviene la levadura roja *Monascus*, no se producen monacolinas aunque sí se sigue dando el efecto hipocolesterolemiante, lo cual indica la presencia de otras sustancias activas (3).

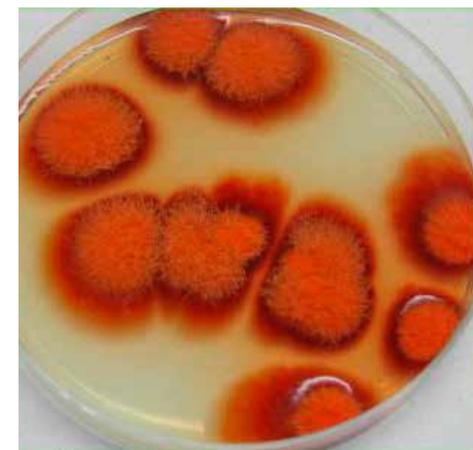


Figura 1. *Monascus purpureus*.

Sobre su mecanismo de acción, se ha señalado (4) que la actividad hipocolesterolemiante de la levadura roja de arroz estaría mediada, al menos parcialmente, por el incremento en la eliminación fecal de esteroides (entre 3 y 4 veces superior).

Se han usado diferentes mezclas de productos en los suplementos dietéticos. Así, en un estudio (5) doble ciego y aleatorizado, 39 individuos con una hipercolesterolemia moderada que no recibían tratamiento farmacológico alguno consumieron un suplemento que contenía levadura roja de arroz, policosanoles de azúcar de caña y extractos de hoja de alcachofa, reduciéndose su colesterol LDL en un 21.4% y el colesterol total en un 14.1%.

En otro estudio con un grupo de 18 pacientes hipercolesterolémicos (6), se promovió la realización de una dieta adecuada, la práctica de ejercicio y la ingestión de un suplemento conteniendo una mezcla de levadura roja de arroz y fitoesteroles. En la muestra analizada, el colesterol total disminuyó un 19% y el LDL-colesterol lo hizo un 33% después de seis semanas de uso. Hay que destacar que las cifras de reducción del LDL-colesterol son bastante mayores que el 28% de disminución señalado para las propias estatinas de acuerdo a un metaanálisis realizado en 1999 y publicado en la revista de la Asociación médica americana.

Otro suplemento (que contenía berberina, levadura roja de arroz y policosanol) produjo una estadísticamente significativa reducción del colesterol total (20%), del LDL-colesterol (31%) y de la resistencia a insulina (10%) en pacientes de edad avanzada (7). En este estudio, los autores señalan la eficacia del tratamiento en pacientes que previamente eran intolerantes a las estatinas así como la seguridad en su uso y la buena tolerancia por parte de los pacientes. Idéntica mezcla de ingredientes (levadura, berberina, policosanol), fue empleada con cincuenta y nueve pacientes adultos (8) con síndrome metabólico, en los que tras ingerir el producto se obtuvieron disminuciones significativas de LDL-c mientras que los triglicéridos y HDL-c no se vieron afectados. Asimismo, hubo reducciones significativas de glucosa sanguínea e insulina con una reducción de la tensión arterial.

Una mezcla similar (levadura roja y berberina) fue utilizada en el ensayo de Guardamagna (9) quien lo realizó en una población infantil. En efecto, cuarenta niños afectados por hipercolesterolemia familiar heterocigótica (24 pacientes) y de hiperlipidemia familiar combinada (16 pacientes), con edades comprendidas entre los ocho y los 16 años, fueron incorporados en un ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado. Después de un periodo de cuatro semanas, durante el cual los pacientes recibieron únicamente consejos dietéticos, los pacientes empezaron a recibir un suplemento que contenía 200 mg de levadura roja de arroz, lo que corresponde a 3 mg de monacolininas y 10 mg de policosanoles. El suplemento, comparado con el placebo, redujo significativamente el colesterol total hasta un 18,5%, los niveles de colesterol LDL hasta un 25.1% y la apolipoproteína B un 25.3%. Estos resultados fueron similares en los dos grupos de pacientes, sin que existieran diferencias significativas en lo que respecta al HDL colesterol y a la apolipoproteína A. Tampoco se observaron efectos adversos en las enzimas hepáticas o musculares (AST, ALT, CK). Este tratamiento conteniendo levadura roja de arroz y policosanoles ha sido empleado por primera vez con éxito en niños con hipercolesterolemia, según los autores, y los resultados indican que la estrategia puede ser efectiva, segura y bien tolerada al menos en tratamientos de corta duración.

Los resultados fueron en buena parte coincidentes en otro ensayo realizado con el mismo complemento (10) sobre 1.751 pacientes que fueron reclutados en 248 clínicas italianas. Así, tras un tratamiento con este producto que contenía levadura roja de arroz,

policosanol y berberina se encontró: una reducción del 19.1% para el colesterol total, del 23.5% para el LDL-colesterol, un incremento del 11.6% para el HDL-colesterol y una reducción del 17.9% para los triglicéridos. Idéntica mezcla fue utilizada en el trabajo de Affuso (11) quien obtuvo resultados coincidentes: cincuenta pacientes hipercolesterolemicos en los que se redujo los niveles de colesterol, reducción que se vio asociada a una mejora de la función endotelial y de la sensibilidad a la insulina.

Mezclas de otros suplementos (12) como la levadura roja del arroz, la clorella, la proteína de soja y el regaliz parecen mejorar asimismo el colesterol total así como el LDL-colesterol y los triglicéridos en sujetos afectados de síndrome metabólico. En paralelo, en esos sujetos parece normalizarse la tensión arterial.

La administración de levadura roja de arroz como único ingrediente del suplemento ha sido también ampliamente utilizada y estudiada (13). Así en el estudio de Karl (14) quien ha realizado un ensayo doble ciego con 59 pacientes recibiendo un placebo (un suplemento bebible conteniendo niacina, fitoesteroles, carnitina, vitamina C y coenzima Q10) y otro grupo recibiendo la misma bebida más levadura roja de arroz. Con la levadura, los sujetos redujeron en cuatro semanas su colesterol un 13% y el LDL-c un 17.1% sin que los pacientes experimentaran ningún síntoma de intolerancia. Resultados similares fueron obtenidos por otros autores como Shanes (15) y Venero (16). En este último caso, el autor revisó 1.400 historias clínicas entre las cuales identificaron 25 pacientes que fueron tratados con levadura roja de arroz durante cuatro semanas o más. Estos pacientes habían experimentado mialgias (68%), intolerancia digestiva (16%) y/o niveles elevados de alanina aminotransferasa (8%), siempre con un uso previo de ciertos fármacos hipolipemiantes. Tras ingerir el complemento, el colesterol total disminuyó 15% y el colesterol LDL disminuyó un 21%. La mayor parte de los pacientes (92%) toleraron bien el tratamiento y en la mayoría alcanzan el objetivo marcado de colesterol LDL. La levadura roja de arroz, en efecto, produce disminuciones de colesterol total y de colesterol LDL, siendo bien tolerada por lo que parece una alternativa aceptable para los pacientes intolerantes a las estatinas.

Xie (17) observó como la levadura roja podría tener un posible efecto preventivo en pacientes con aneurisma abdominal aórtico al regular los procesos de inflamación además de poseer el efecto general de la disminución de los lípidos sanguíneos.

Halbert observó que los pacientes que han desarrollado una mialgia vinculada al tratamiento con estatinas (SAM), a menudo utilizan terapias alternativas entre las que se incluye el consumo de levadura roja de arroz. El autor evaluó (18) la tolerancia de este producto frente a la pravastatina en pacientes incapaces de tolerar otras estatinas debido a la mialgia. El estudio fue desarrollado con 43 adultos que recibieron 2.400 mg de levadura roja de arroz (22). La incidencia de mialgia fue del 5% en las personas que ingirieron levadura roja de arroz y del 9% en el grupo que recibió pravastatina.

Los síntomas dolorosos parecieron diferir entre ambos grupos... así, el colesterol LDL disminuyó un 30% en el grupo que recibió únicamente levadura y un 27% en el grupo que recibió pravastatina B.

El estudio concluyó que la levadura roja de arroz fue tolerada mejor que las estatinas alcanzando niveles comparables de reducción de colesterol LDL en esta población que previamente se había señalado como intolerante a las estatinas. Al respecto, hay que señalar que actualmente no hay un consenso sobre el manejo de los pacientes con hiperlipidemia y este producto.

En una amplia revisión (19), se identificaron veintidós intervenciones dietéticas y ciento treinta y seis ensayos clínicos publicados entre enero de 1990 y diciembre de 2009 que cumplieran los adecuados criterios de inclusión. Los revisores concluyen en su trabajo que para mejorar el perfil lipídico son recomendables: la dieta mediterránea, dietas pobres en grasa, una dieta alta en proteínas de soja, fibra y fitoesteroles, ingerir cereales integrales y la suplementación con ácidos grasos omega-3. Asimismo, el consumo de frutos secos, la dieta rica en carbohidratos y proteínas, el té verde y el vino tinto así como la suplementación con policosanoles y con levadura roja de arroz puede considerarse que mejoran el perfil lipídico. Por el contrario, el cromo, la vitamina C y la vitamina E no pueden ser recomendadas según los autores de la revisión. Durante 2013, se han seguido realizando estudios al respecto. Así, en el de Cicero et al. (20) 25 pacientes fueron tratados con monacolininas y experimentaron un cambio positivo en su colesterol total (disminuciones del 12.45%), disminuyendo asimismo su LDL-c en un 21.99% y en un 23.77% su proteína C reactiva. En este estudio, la HDL-c y los triglicéridos no experimentaron cambios. Los autores concluyen que la dosis empleada (10 mg de monacolina) parece ser segura y eficaz.

En el estudio de Verhoeven et al. (21), 52 médicos y sus esposas con niveles de colesterol total superiores a 200 mg/dL participaron en un estudio doble ciego aleatorizado durante el cual recibieron un tratamiento que incluía levadura roja de arroz o un placebo durante 8 semanas. En los resultados se comprobó como la LDL disminuyó un 22% y el colesterol total un 15%.

Un total de 187 participantes fueron incluidos en otro trabajo (22) que pretendía evaluar el efecto de diferentes tratamientos hipolipemiantes incluyendo levadura roja de arroz (1800 mg dos veces al día). Se encontró una significativa disminución de LDL, colesterol total, triglicéridos y proteína C reactiva. Se señala que cuatro participantes cesaron el tratamiento debido a la aparición de migrañas.

Otro ingrediente que se ha investigado también en los últimos tiempos es un extracto denominado xuezhikang, obtenido a partir del arroz fermentado con levadura roja que es de uso tradicional en la medicina china. A este respecto, Shang (23) acaba de publicar una revisión sobre sus propiedades en la que se valoraron sistemáticamente

todos los estudios (ensayos aleatorizados) realizados hasta ese momento para evaluar el posible papel del en la enfermedad coronaria complicada con dislipidemia. El extracto mostró un efecto significativo en la incidencia de mortalidad por todas las causas, por patología coronaria, por infarto de miocardio. Se destaca la reducción obtenida en las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol de baja densidad cuando se compara con el placebo o con el grupo que ingirió nicotinato de inositol, grupo que obtuvo resultados similares a los obtenidos con estatinas. Asimismo, se produjo un aumento en el colesterol de alta densidad. En definitiva el extracto parece ser eficaz y seguro en lo que respecta a la regulación lipídica y a la aparición de eventos cardiovasculares aún en pacientes con dislipidemia. Lógicamente, el revisor insiste en que hacen falta más ensayos al respecto para garantizar su eficacia.

Asimismo, en ensayos con animales (24), xuezhikang reduce significativamente la coagulación sanguínea así como la LDL-c oxidada de una forma dosis dependiente.

Otro derivado que tal vez pueda ser interesante es uno obtenido a partir de la artemisa de Japón (ganghwayakssuk) cuando es fermentada por *Monascus* y se convierte en un excelente biomaterial para el desarrollo de alimentos funcionales dadas las elevadas concentraciones obtenidas de monacolina K (25). *Artemisia princeps* es una de las variedades de las especies de Artemisa usada en las prácticas de moxibustión, una tradicional práctica médica vigente en China, Japón, Corea, Vietnam, Tíbet y Mongolia.

En conclusión, podemos afirmar que la suplementación dietética con levadura roja de arroz puede ser un mecanismo complementario eficaz para mejorar los lípidos sanguíneos, con una significativa reducción del riesgo cardiovascular, especialmente cuando se acompaña de modificaciones en el estilo de vida que incluyan dieta adecuada y actividad física. Esta eficacia puede, de todos modos, ser insuficiente para que las personas afectadas de hipercolesterolemia alcancen los niveles aconsejados de colesterol.

Levadura roja de arroz y cáncer.

Además del efecto conocido sobre los niveles sanguíneos de colesterol, algunos autores han investigado sobre el posible papel de la levadura roja en la prevención de algunos tipos de cáncer. Así, Hong (26) señala un posible efecto inhibitorio sobre el crecimiento de tumores prostáticos en animales. Las estatinas y la monacolina inhiben la síntesis de colesterol, el cual a su vez es crítico para el crecimiento de las células tumorales. De este modo, el uso de estatinas a largo plazo se ha relacionado con una reducción del riesgo de cáncer de próstata. Previamente, se ha visto como la levadura roja puede inhibir in vitro el crecimiento de las células cancerosas andrógeno dependientes y andrógeno independientes de la próstata. Asimismo, en animales de experimentación, se señala como la levadura inhibe la expresión de los genes relacionados con las enzimas sintetizadoras de andrógenos. Por ello, podría ser muy interesante realizar

estudios de este tipo que implicaran a humanos. Esto se ha comprobado también en células tumorales de mama (27) ya que muestra un efecto apoptótico y citotóxico sobre cultivos de estas células (MCF-7), por lo que podría considerarse en un futuro como un producto funcional útil en la reducción del riesgo de cáncer.

En varios estudios recientes, los metabolitos secundarios de la levadura han demostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitumorales. Hsu ha sugerido (28) que podrían utilizarse en el recubrimiento de otros medicamentos orales para prevenir o tratar el cáncer de boca. Este sería un nuevo enfoque terapéutico centrado en la atenuación del crecimiento tumoral y en la mejora de la supervivencia de los pacientes y de su calidad de vida.

Levadura roja de arroz, inflamación e hipertensión.

Ciertos tipos de arroz fermentado con levaduras podrían regular la presión sanguínea (25) en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Los productos fermentados por *Monascus* (donde como resultado se obtendrían productos como monacolina K, ankaflavina (AF), y monascina (MS), podrían inhibir la expresión de factores tales como la E-selectina y la endotelina-1 además de actuar sobre la síntesis de NO, ejerciendo por ello una cierta actividad antihipertensiva.

Como es bien sabido, la inflamación es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular y está asociado a la disfunción endotelial. Lin et al. (29) investigaron los efectos de la monacolina K, ankaflavina y monascina, metabolitos de *Monascus* cultivado en arroz fermentado, sobre la expresión de las moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y sobre la E-selectina por el factor de necrosis tumoral (TNF- α) en células endoteliales de aorta (HAECs). En sus ensayos, los metabolitos de la levadura redujeron la adhesividad endotelial estimulada por el TNF- α así como redujeron la formación intracelular de sustancias reactivas del oxígeno, la activación de NF- α B y la expresión de VCAM-1/E-selectina en HAECs, lo cual apoya la idea de que los diversos metabolitos producidos por *Monascus* en el arroz fermentado podrían tener efectos clínicos sobre la aterosclerosis. Cuando el efecto producido se comparó con el ejercido por un 'barredor' de radicales libres como la N-acetilcisteína, los resultados fueron similares en comparación con los metabolitos producidos por la levadura.

Levadura roja de arroz y osteoporosis.

Se han iniciado diferentes estudios encaminados a contrastar la eficacia del papel de la levadura roja en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En modelos animales, Chang (30) ha desarrollado ensayos sobre ratas ovariectomizadas (OVX) que sirvieron de modelo de osteoporosis postmenopáusicas y examinaron los diferentes efectos de la

administración oral de dioscorea, levadura roja e isoflavonas de soja sobre la densidad mineral ósea (DMO). Tres meses después, los resultados indican que, en ratas, la administración conjunta de monacolina K y fitoestrógenos (diosgenina) podría prevenir la pérdida ósea inducida por deficiencia de estrógenos. Este efecto fue contrastado mediante la medición del contenido mineral del hueso esponjoso así como de la tibia.

Seguridad

La levadura roja de arroz es un producto lo suficientemente seguro como para que la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria lo haya incluido entre los que pueden disponer de una alegación específica de salud.

Se están estudiando los posibles efectos citotóxicos de algunos compuestos presentes en la levadura roja de arroz (31) como son las dehidromonacolinas. Hay que tener en cuenta que en el estudio de Gordon (32) ya se advertía sobre la variabilidad y falta de estandarización de algunos productos presentes en el mercado.

Recomendaciones y Posología

Recientemente, la EFSA y su Panel de Nutrición ha aprobado una alegación relativa al uso de este producto (33). La alegación presentada es "colesterol" y "manejo del colesterol, salud del corazón". La población destinataria se asume que serán adultos en población general; en este contexto, la Agencia asume que la alegación se refiere al mantenimiento de los niveles normales de LDL colesterol, efecto que se consideraría como un beneficio fisiológico. Según los diferentes estudios proporcionados, la dosis efectiva sería de 10 mg de monacolina K en sujetos con hipercolesterolemia. Al respecto, el panel de nutrición de la EFSA considera que la siguiente frase refleja la evidencia científica: "La monacolina K contenida en la levadura roja de arroz contribuye al mantenimiento de las concentraciones normales de colesterol sanguíneo"

Referencias bibliográficas

1. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! Arch Intern Med. 2010;170(19):1722-7
2. Lee CL, Pan TM. Development of *Monascus* fermentation technology for high hypolipidemic effect. Appl Microbiol Biotechnol. 2012; 94(6):1449-59.
3. Ajdari Z, Ebrahimpour A, Abdul Manan M, Hamid M, Mohamad R, Ariff AB. Assessment of monacolin in the fermented products using *Monascus purpureus* FTC5391. J Biomed Biotechnol. 2011;426168.

4. Ma KY, Zhang ZS, Zhao SX, Chang Q, Wong YM, Yeung SY, Huang Y, Chen ZY. Red yeast rice increases excretion of bile acids in hamsters. *Biomed Environ Sci.* 2009;22(4):269-77.
5. Ogier N, Amiot MJ, Georgé S, Maillot M, Mallmann C, Maraninchi M, Morange S, Lescuyer JF, Peltier SL, Cardinault N. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr.* 2012 Apr 24. [Epub ahead of print]
6. Feuerstein JS, Bjerke WS. Powdered Red Yeast Rice and Plant Stanols and Sterols to Lower Cholesterol. *J Diet* 2012;9(2):110-5 doi: 10.3109/19390211.2012.682645
7. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther.* 2011;28(12):1105-13
8. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, Pirozzi C, Micillo F, Carlomagno G, Grieco F, Fazio S. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol.* 2012;4(3):77-83.
9. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Stasiowska B, Martino F. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(6):424-9.
10. Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, Cimmino CS, Giudice R, Crispo S. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Med J Nutrition Metab.* 2011;4(2):133-139
11. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Saccà L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(9):656-61.
12. Lee IT, Lee WJ, Tsai CM, Su IJ, Yen HT, Sheu WH. Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2012;32(2):85-92.
13. Cunningham E. Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J Am Diet Assoc.* 2011;111(2):324.
14. Karl M, Rubenstein M, Rudnick C, Brejda J. A multicenter study of nutraceutical drinks for cholesterol (evaluating effectiveness and tolerability). *J Clin Lipidol.* 2012 ;6(2):150-8.
15. Shanes JG. A review of the rationale for additional therapeutic interventions to attain lower LDL-C when statin therapy is not enough. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Feb;14(1):33-40.
16. Venero CV, Venero JV, Wortham DC, Thompson PD. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol.* 2010;105(5):664-6.
17. Xie X, Wang Y, Zhang S, Zhang G, Xu Y, Bi H, Daugherty A, Wang JA. Chinese red yeast rice attenuates the development of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm and atherosclerosis. *J Nutr Biochem.* 2012;23(6):549-56
18. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *American Journal of Cardiology* 2010;105(2):198-204
19. Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Can J Cardiol.* 2011;27(4):488-505.
20. Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A, Giovannini M, Borghi C. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res.* 2013 ;33(8):622-8. doi: 10.1016/j.nutres.2013.05.015
21. Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J, Apers S, Van Royen P. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* 2013 ;13(1):178
22. Becker DJ, French B, Morris PB, Silvent E, Gordon RY. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2013;166(1):187-96. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.019
23. Shang Q, Liu Z, Chen K, Xu H, Liu J. A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:636547
24. Li P, Yang Y, Liu M. Xuezhikang, extract of red yeast rice, inhibited tissue factor and hypercoagulable state through suppressing nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and extracellular signal-regulated kinase activation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;58(3):307-18.
25. Lee DS, Lee I. Development of monacolin K-enriched ganhwayakssuk (*Artemisia princeps* Pamp.) by fermentation with *Monascus pilosus*. *J Microbiol Biotechnol.* 2012 ;22(7):975-80
26. Hong MY, Henning S, Moro A, Seeram NP, Zhang Y, Heber D. Chinese red yeast rice inhibition of prostate tumor growth in SCID mice. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(4):608-15
27. Lee CI, Lee CL, Hwang JF, Lee YH, Wang JJ. *Monascus*-fermented red mold rice exhibits cytotoxic effect and induces apoptosis on human breast cancer cells. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013 Feb;97(3):1269-78 doi: 10.1007/s00253-012-4279-6
28. Hsu WH, Pan TM. *Monascus purpureus*-fermented products and oral cancer: a review. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012 ;93(5):1831-42.
29. Lin CP, Lin YL, Huang PH, Tsai HS, Chen YH. Inhibition of endothelial adhesion molecule expression by *Monascus purpureus*-fermented rice metabolites, monacolin K, ankaflavin, and monascin. *J Sci Food Agric.* 2011 ;91(10):1751-8
30. Chiang SS, Chang SP, Pan TM. Osteoprotective effect of *Monascus*-fermented dioscorea in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Agric Food Chem.* 2011 ;59(17):9150-7

31. Zhu L, Yau LF, Lu JG, Zhu GY, Wang JR, Han QB, Hsiao WL, Jiang ZH. Cytotoxic dehydromonacolins from red yeast rice. J Agric Food Chem. 2012 ;60(4):934-9

32. Gordon RY, Becker DJ. The role of red yeast rice for the physician. Curr Atheroscler Rep. 2011;13(1):73-80

33. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Accedido en URL [abril, 2012]: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2304.htm>

Jesús Román Martínez Álvarez

Universidad Complutense de Madrid.

OLIVO (*Olea europaea*)



Descripción

El olivo es un árbol originario de Asia Menor cultivado desde hace muchos siglos en toda el área Mediterránea, aunque actualmente su cultivo se ha extendido por muchas partes del mundo con clima mediterráneo. En España, el aceite extraído de sus frutos es un componente básico en la dieta. Pero además, sus hojas contienen principios activos con importantes propiedades farmacológicas.

Olea europaea L. perteneciente a la familia Oleaceae, es un árbol perennifolio que puede alcanzar hasta 15 m de altura. Posee un tronco algo tortuoso, con la corteza agrietada en los árboles viejos; hojas simples, enteras, gruesas y coriáceas, cortamente pecioladas, dispuestas sobre las ramas de forma opuesta. El limbo es obovado-lanceolado, de unos 30-50 mm de longitud y 10-15 mm de anchura, de color verde grisáceo brillante en el haz y más pálido, pubescente en el envés. Las flores son pequeñas, de color blanco o amarillento y los frutos son drupas carnosas de sabor amargo (aceitunas) y encierran un hueso duro en su interior. Las hojas pueden recolectarse durante todo el año. Tanto éstas como el aceite obtenido de sus frutos, se emplean en medicina tradicional y en la terapéutica. La madera del árbol, con un olor agradable, característico, es dura pero fácil de tallar por lo que se utiliza desde la antigüedad para hacer objetos decorativos y utensilios.

La Farmacopea europea incluye la hoja del olivo (*Oleae folium*) y define: “consiste en la hoja desecada de *Olea europaea* L.”. Debe contener como mínimo un 5,0 por ciento de

oleuropeina (C₂₅H₃₂O₁₃; Mr 540,5) (referido a droga desecada); así mismo recoge el extracto seco de hoja de olivo (*Oleae folii extractum siccum*): “extracto seco producido a partir de la hoja de olivo”, debe contener como mínimo 16,0 % de oleuropeina (referido a extracto seco). Se prepara por un procedimiento adecuado usando etanol (65-96 por ciento V/V) (1).

Incluye además el aceite de oliva virgen y el refinado (*Olivae oleum virginale* y *olivae oleum raffinatum* respectivamente), definiendo el primero como: “aceite graso obtenido por expresión en frío u otro procedimiento mecánico adecuado a partir de las drupas maduras de *Olea europaea* L.”. Debe cumplir una serie de características físicas (líquido límpido, transparente, amarillo o amarillo verdoso, etc.) y químicas. Respecto al aceite de oliva refinado se define: “es el aceite graso obtenido por refinado del aceite de oliva crudo obtenido mediante expresión en frío u otro procedimiento mecánico adecuado a partir de las drupas maduras de *Olea europaea* L. Se puede añadir un antioxidante adecuado” (1).

De las hojas del olivo (HO) se han aislado numerosos componentes principalmente iridoides (secoiridoides: oleuropeósido u oleuropeina (5-9%), 11-demetiloleuropeósido, diéster metílico del oleósido, ligustrósido, oleurósido y aldehidos secoiridoídicos no heterosídicos). El oleuropeósido es un iridoide amargo considerado, en gran medida, responsable de la actividad. Es un glucósido hidrolizable por acción enzimática (beta-glucosidasa) en 3,4-dihidroxifeniletanol (hidroxitirosol). Las HO contienen también triterpenos (ácidos oleanóico, ursólico, maslínico, etc.), flavonoides (luteolina, kaempferol, rutósido, glucósidos de apigenina y luteolina, etc.), chalconas (olivina, diglucósido de olivina, etc.), ácidos fenólicos (ácidos cumárico, cafeico, ferúlico, etc.), cumarinas, sales minerales, etc. En el extracto hexánico se han identificado además: esteroides, beta-caroteno, triglicéridos y diferentes alcoholes (2).

El aceite extraído de las aceitunas maduras por prensado contiene ácidos grasos insaturados (oleico, linoleico, linoléico, etc.) y saturados (palmitico, esteárico, etc.) y una fracción insaponificable constituida por triterpenos, escualeno, esteroides, tocoferoles y pigmentos. También se encuentran secoiridoides y derivados, aunque en pequeña proporción, y vitaminas.

Acciones farmacológicas

La primera referencia sobre el uso terapéutico de las HO data del año 1854 y fue publicada en el *Pharmaceutical Journal*; la tintura preparada con las hojas se mostró eficaz en el tratamiento de la fiebre y la malaria. Las HO se han empleado en medicina tradicional como diurético, hipotensor, febrífugo, hipoglucemiante, en problemas gastrointestinales, como antirreumático, para tratar la gota, como emoliente, antimicrobiano, etc.

Mediante experimentación *in vitro*, en órgano aislado e *in vivo* se ha comprobado que la HO tiene, entre otras, actividad antiséptica, antiviral, antioxidante, antitrombótica, antihipertensiva,

hipolipemiante, hipoglucemiante, antiinflamatoria, diurética, relaja músculo liso, incrementa el flujo de las arterias coronarias y mejora las arritmias (2-4).

Así por ejemplo, en corazón aislado de conejo y en cardiomiocitos de rata se han estudiado los efectos de un extracto etanólico comercial de HO, comprobando que inhibe de forma directa y reversible los canales de calcio tipo L, canales que tienen un papel directo en la función cardiovascular, lo que podría ayudar a conocer los efectos beneficiosos de HO en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (5).

Igualmente, en ratas con obesidad, en un modelo de síndrome metabólico inducido por una dieta rica en hidratos de carbono y lípidos, el tratamiento con un extracto de HO produce una disminución del daño cardíaco y hepático debido a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los polifenoles, especialmente de oleuropeósido e hidroxitirosol (6).

También en ratas sometidas a una dieta rica en colesterol, la oleuropeina, el hidroxitirosol y su derivado triacetilado han demostrado actividad hipolipemiante debida posiblemente a su capacidad para disminuir los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol, así como a sus propiedades antioxidantes que previenen la peroxidación lipídica (7,8).

En cuanto a los componentes aislados, la oleuropeina posee propiedades hipotensoras, dilatadoras coronarias, antiarrítmicas, además de antimicrobianas, antitumorales, antiinflamatorias, antiulcerosas, etc. Por su parte, el hidroxitirosol ha mostrado, entre otras, actividad vasodilatadora que algunos autores relacionan con un aumento del 3'5' AMPc. Además, este compuesto inhibe *in vitro* la oxidación del LDL-colesterol (9,10).

Los derivados triterpénicos también contribuyen a la actividad vasodilatadora y antiarrítmica (11).

Respecto a los ensayos clínicos se refieren principalmente a su actividad hipotensora y sobre el perfil lipídico, pudiéndose deducir un efecto beneficioso cardiovascular debido en gran medida a sus propiedades antioxidantes.

Se han publicado algunos ensayos clínicos en los cuales se evalúa la actividad hipotensora de las HO. Uno de ellos, no muy reciente, fue el llevado a cabo por Cherif et al. en 1996. Se determinó la actividad de 400 ng/4 veces/día de un extracto acuoso de HO, frente a placebo, sobre 30 pacientes hipertensos, durante tres meses. Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno estaba formado por aquellos que no habían recibido nunca medicación para tratar la hipertensión [12] y el otro, por los que habían sido tratados con un diurético o un beta-bloqueante [18]. Al final del tratamiento se pudo observar una disminución significativa de la presión arterial en todos los pacientes, al mismo tiempo que una ligera disminución de la glucemia y de la calcemia. No se observaron efectos adversos y por el contrario algunos refirieron la desaparición de molestias gástricas debidas a los tratamientos con otros fármacos (12).

Mucho más recientemente, Susalit et al. (2011), han corroborado el efecto citado anteriormente en pacientes con hipertensión (estadio 1) *versus* captopril. Se trata de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado. En el mismo estudio se ha evaluado el

efecto hipolipidémico y, la seguridad y tolerabilidad de un extracto estandarizado de HO (EFLA®943). Dicho extracto administrado a una dosis de 500 mg/2 veces/día, disminuye la presión sistólica y diastólica en los pacientes de forma comparable al captopril (12,5-25 mg/2 veces/día). Es seguro y bien tolerado y, además, mejora el perfil lipídico ya que disminuye los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos (13).

Igualmente se ha comprobado en un ensayo sobre 40 gemelos monoigóticos hipertensos, que el extracto de HO (EFLA943 en dosis de 500 y 1000 mg/día) reduce la presión sanguínea de forma significativa y dependiente de la dosis, así como disminuye también significativamente el LDL-colesterol (14).

Por otra parte, el efecto hipoglucemiante de las HO, además de haber sido confirmado en modelos de diabetes experimental en animales, también se ha confirmado en el hombre. Muy recientemente en un ensayo de cohorte, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo y cruzado, en varones con sobrepeso, se ha comprobado que el suplemento con polifenoles de HO, mejora la sensibilidad a la insulina y la capacidad de secreción de las células beta pancreáticas (15).

La HO ha demostrado poseer además otras actividades como actividad gastropotrectora que resultó ser de magnitud semejante a ranitidina en un modelo experimental de lesiones inducidas por etanol en rata (16). También se ha comprobado *in vitro* un efecto inhibitorio del enzima xantina oxidasa, bien conocido por su contribución en el proceso patológico de la gota, lo que justifica su empleo tradicional en esta afección (17). La actividad antimicrobiana y antiviral se ha observado en ensayos *in vitro*; extractos de HO han demostrado actividad anti-VIH y eficacia en el tratamiento del herpes zoster (18,19).

Recomendaciones y posología

La monografía de la EMA únicamente contempla como indicación de las HO, en base a su empleo tradicional a lo largo de los años, para promover la eliminación renal de agua en casos leves de retención, una vez descartada otra enfermedad por el médico (20). Por su parte la Comisión E alemana (1ª ed.), comentaba su empleo como antihipertensivo y diurético aunque añadía que su eficacia para dichas indicaciones no estaba suficientemente documentada (21).

La forma de uso y la posología recomendada por la EMA para adultos y ancianos para tratamientos de 2 a 4 semanas es la siguiente (20):

- **Decocción:** 5 o 10 g de hojas desecadas o frescas, respectivamente, en 150 ml de agua/dos veces/día (tiempo de decocción: dejar hervir a fuego lento hasta llegar a 100 ml de decocción). Consumir en caliente por la mañana y por la noche.
- **Infusión:** 7-8 g de hojas desecadas en 150 ml de agua/tres o cuatro veces/día (tiempo de infusión: 30 minutos).

- **Hojas desecadas troceadas:** 6-10 g (correspondiente a 600 mg de extracto seco acuoso), hasta tres veces/día.

- **Hojas desecadas pulverizadas:** 200-275 mg/3-5 veces/día o 210-400 mg/3 veces/día. Dosis diaria: 600-1375 mg.

Seguridad

La HO se considera carente de toxicidad, si bien puede presentarse alguna reacción de hipersensibilidad. Está contraindicada en aquellos casos en los que se recomienda un consumo de líquidos moderado (ej.; enfermedad renal o cardíaca severa).

Debido a la falta de evidencias clínicas y de seguridad no se recomienda su empleo en menores de 18 años, ni durante el embarazo o lactancia.

Referencias bibliográficas

1. **European Pharmacopoeia 7.0;** 01/2009:1878; 04/2009:2313. (Acceso Internet 22/10/2013).
2. **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report on *Olea europaea* L., folium. EMA/HMPC/430506/2009, 22 November 2011.
3. **Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Abdallah DM, Nassar NN, Okpanyi SN, Kreuter MH.** Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung* 2002, 52(11): 797-802.
4. **Zarzuelo A, Duarte J, Jiménez J, González M, Utrilla MP.** Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med* 1991, 57(5): 417-9.
5. **Scheffler A, Rauwald HW, Kampa B, Mann U, Mohr FW, Dhein S.** *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca²⁺ channel antagonistic effects. *J Ethnopharmacol* 2008, 120: 233-40.
6. **Poudyal H, Campbell F, Brown L.** Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. *J Nutr* 2010, 140(5): 946-53.
7. **Jemai H, Fki I, Bouaziz M, Bouallagui Z, El Feki A, Isoda H, Sayadi S.** Lipid-lowering and antioxidant effects of hydroxytyrosol and its triacetylated derivative recovered from olive tree leaves in cholesterol-fed rats. *J Agric Food Chem* 2008, 56(8): 2630-6.
8. **Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki A, Sayadi S.** Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chem Biol Interact* 2008, 176(2-3): 88-98.
9. **Rietjens SJ, Bast A, Haenen GR.** New insights into controversies on the antioxidant potential of the olive oil antioxidant hydroxytyrosol. *J Agric Food Chem* 2007 5,55(18): 7609-14.

10. Castañer O, Covas MI, Khymenets O, Nyyssonen K, Konstantinidou V, Zunft HF, de la Torre R, Muñoz-Aguayo D, Vila J, Fitó M. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products *in vivo* in humans. *Am J Clin Nutr* 2012, 95(5):1238-44.
11. Somova LI, Shode FO, Mipando M. Cardiotoxic and antidysrhythmic effects of *oleanolic* and *ursolic* acids, methyl *maslinate* and *uvaol*. *Phytomedicine* 2004, 11(2-3): 121-9.
12. Cherif S, Rahal N, Haouala M, Hizaoui B, Dargouth F, Gueddiche M, Kallel Z, Balansard G, Boukef K. A clinical trial of a titrated *Olea* extract in the treatment of essential arterial hypertension. *J Pharm Belg* 1996, 51(2): 69-71.
13. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, Verbruggen M. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine* 2011, 18(4): 251-8.
14. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Bradl B, Aydogan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res* 2008, 22(9): 1239-42.
15. de Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One* 2013, 8(3): 257622.
16. Dekanski D, Janićević-Hudomal S, Tadić V, Marković G, Arsić I, Mitrović DM. Phytochemical analysis and gastroprotective activity of an olive leaf extract. *J Serb Chem Soc* 2009, 74(4): 367-77.
17. Flemmig J, Kuchta K, Arnhold J, Rauwald HW. *Olea europaea* leaf (Ph.Eur.) extract as well as several of its isolated phenolics inhibit the gout-related enzyme xanthine oxidase. *Phytomedicine* 2011, 18(7): 561-6.
18. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the *in-vitro* antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol* 1999, 51(8): 971-4.
19. Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 307(4): 1029-37.
20. European Medicines Agency (EMA). Community herbal monograph on *Olea europaea* L., folium. EMA/HMPC/430507/2009, 22 November 2011.
21. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS. The Complete German Commission E Monographs. First edition, American Botanical Council, 1998.

Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid



Descripción

Los ácidos grasos poliinsaturados (polyunsaturated fatty acids, PUFAs), son compuestos indispensables para el buen desarrollo de los mamíferos, tanto de animales como de humanos. Entre ellos, los ácidos gamma-linoleico (LA) (n-6 u omega 6) y alfa-linolénico (ALA) (n-3 u omega 3) son considerados esenciales por ser precursores de derivados imprescindibles para numerosas funciones fisiológicas. El hombre, al no poder biosintetizarlos, ha de adquirirlos de forma exógena a través de la alimentación.

ALA es un ácido graso de 18 átomos de carbono que posee tres dobles enlaces en *cis* (9, 12, 15-octadecatrienoico). Junto al LA forma parte de los triglicéridos integrantes de diferentes aceites vegetales, encontrándose principalmente en los aceites de lino, colza, soja, calabaza, nueces, perilla (*Perilla frutescens*) etc. En tejidos animales, a partir del ALA, mediante la acción secuencial de diferentes desaturasas y elongasas, se forman los llamados ácidos de cadena larga (LC-PUFAs n-3 u omega 3): ác. eicosapentaenoico (EPA; 20:5Δ 5c,8c,11c,14c,17c) que participa en la cardioprotección al ser precursor de eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos) reguladores de la presión arterial, la coagulación, los procesos inflamatorios y la función renal; y ác. docosahexaenoico (DHA; 22:6Δ 4c,7c,10c,13c,16c,19c) que interviene en el desarrollo y mantenimiento del tejido nervioso y de la retina, pues es un elemento constitutivo de los fosfolípidos de membrana. Sin embargo, la conversión de ALA procedente de vegetales

en EPA y DHA es limitada, razón por la cual han de emplearse otras fuentes de estos ácidos grasos de cadena larga como son el aceite de pescado y algunos crustáceos. También son fuente natural la leche materna, mamíferos marinos y determinadas algas.

Acciones farmacológicas Tanto ALA como sus derivados de cadena larga EPA y DHA están siendo en la actualidad ampliamente investigados debido a su posible eficacia en la prevención de las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles, como artritis reumatoide, diabetes mellitus, alteraciones cardiovasculares y neurodegenerativas, asma, inflamación intestinal, cáncer o daño renal crónico, así como su papel beneficioso en el normal crecimiento y desarrollo del organismo humano. Su ingestión de forma habitual por medio de la dieta, está relacionada con una disminución muy importante de los accidentes cardiovasculares, si bien, para minimizar las posibles variaciones en cuanto al metabolismo del primero (ALA), cuya actividad se debe en realidad a su transformación en los segundos, se tiende a administrar una mezcla de los LC-PUFAs de forma que se pueda asegurar una correcta dosificación que garantice su eficacia y seguridad. La transformación de ALA en LC-PUFAs depende por ejemplo de la presencia de (ALA) en la dieta, pues este ácido omega 6 compite por los mismos sistemas enzimáticos (Δ 6-desaturasas) (1).

Existe una amplia evidencia clínica de la capacidad de EPA y DHA, por lo general administrados conjuntamente, para disminuir en un 25-30% o en más del 45% triglicéridemias leves (150-199 mg/dL) o elevadas (\geq 500 mg/dL). Los mecanismos de acción implicados son varios. Parece ser que incrementan la degradación de los ácidos grasos, reducen la síntesis y liberación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) e incrementan el aclaramiento plasmático de triglicéridos. No obstante, se ha constatado que tras la administración de ácidos grasos omega 3, los niveles de LDL-colesterol pueden incrementarse ligeramente como consecuencia de la transformación de las VLDL en LDL, siendo este efecto particularmente evidente en pacientes con hipertriglicéridemia severa. En pacientes con triglicéridemias de leves a moderadas, ese incremento del LDL-colesterol no es significativo si se compara con la reducción en VLDL-colesterol o triglicéridos. Más aún, ese incremento se corresponde con una reducción importante de la triglicéridemia y con un desplazamiento en el tipo de partículas de LDL, desde las más pequeñas y densas, más aterogénicas al ser más susceptibles de oxidarse y ser atraídas por los macrófagos hacia la íntima vascular, hasta las menos densas y de mayor tamaño, con menos capacidad de inducir aterosclerosis. Por ello, aunque aumente su concentración, puede variar sustancialmente el potencial aterogénico de estas lipoproteínas (2).

En cuanto a su influencia sobre el HDL-colesterol, se ha observado que la administración de suplementos de aceite de pescado, a pesar de reducir significativamente los

triglicéridos, tiene poca influencia en la concentración plasmática de proteínas de alta densidad (HDL) (3). Sin embargo, recientemente, mediante análisis proteómicos, se ha puesto de manifiesto que son capaces de modular positivamente algunas proteínas asociadas al HDL (PON1, culsterina, apoA-I, apoE y apoCIII) mejorando su funcionalidad pero sin alterar las concentraciones plasmáticas de HDL-colesterol (4).

Diferentes ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la administración de 4 g/día de una mezcla de EPA y DHA (45/38%), durante 4 meses, a pacientes con hipertriglicéridemia severa (\geq 500 mg/dL), consigue reducir en un 45% los triglicéridos y en un 32% el VLDL-colesterol, mientras que el HDL-colesterol solo se incrementa en un 13% y el LDL-colesterol en un 31% (2). Similares resultados se obtuvieron en otro ensayo en el que el periodo de tratamiento fue tan solo de seis semanas (5).

EPA y DHA presentan diferencias en cuanto a su actividad sobre el metabolismo de lipoproteínas. EPA, al ejercer un efecto más potente sobre el receptor alfa activado por los proliferadores de peroxisomas (PPAR), disminuye la lipogénesis hepática, mientras que el DHA no solo incrementa la lipólisis de VLDL y su conversión a LDL, sino que también incrementa la concentración de HDL y de LDL.

También se han publicado diferentes ensayos clínicos en los que se emplearon estos ácidos grasos en combinación con otros tratamientos hipolipidémicos como estatinas o fibratos. En ambos casos, la suplementación con mezclas de EPA y DHA consiguió mejorar significativamente las dislipidemias (2). Por el contrario, estudios recientes parecen indicar una interacción negativa entre el tratamiento con estatinas y la administración de ácidos grasos omega 3 (6).

Por otra parte, en diferentes estudios epidemiológicos se ha comprobado que dietas ricas en ácidos grasos omega 3 consiguen disminuir la concentración de mediadores de la inflamación. En un estudio realizado en individuos con sobrepeso y obesidad (BMI > 27) se ha confirmado que la administración de estos ácidos consigue reducir la respuesta inflamatoria postprandial. Tras la comida, se produce un incremento en la glucemia y/o en la triglicéridemia que conduce a una estimulación del estrés oxidativo, una alteración de la función endotelial y a un incremento en los factores inflamatorios circulantes, lo que puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y por ello, a accidentes cardíacos especialmente en pacientes con diabetes o/y obesidad (7). También parecen reducir la rigidez arterial, aspecto también relacionado con sus efectos cardioprotectores (8).

En base a esta amplia investigación EFSA, en el año 2009 (9), aprobó para ALA la siguiente alegación: "contribuye al mantenimiento de los niveles normales de colesterol" cuando se administran al menos 2 g/día, alegación que fue ratificada posteriormente por el mismo organismo dos años más tarde (10). Asimismo, esta agencia admitió que también se consigue mantener un nivel adecuado de colesterol si se reemplaza la ingesta de ácidos grasos saturados presentes en los alimentos por cis-PUFAs.

Aunque también se han observado reducciones leves de la presión arterial tanto sistólica como diastólica tras la administración junto a la dieta de 4-8 g/día del ALA, incluido en aceite de semillas de lino o de arroz (11,12), no obstante, EFSA (2011)(10) no ha considerado suficientemente probada su eficacia para el mantenimiento de la presión arterial en la población general adulta cuando es utilizado como integrante de la dieta o como complemento alimenticio.

Por otra parte, estudios realizados en humanos indican que la administración del ALA a través de la dieta y como precursor del DHA, es beneficiosa para el desarrollo y mantenimiento del tejido cerebral tanto en niños como en adultos (9,10), asimismo puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con alteraciones mentales (esquizofrenia, alteraciones de la personalidad, depresión, trastorno bipolar) (13).

EFSA (14-17) también ha aprobado una serie de alegaciones o declaraciones de propiedades saludables respecto a EPA y DHA para la población adulta, como son:

- mantenimiento de la función cardíaca normal (250 mg/día)
- mantenimiento de la presión sanguínea normal (3 g/día)
- mantenimiento de las concentraciones normales de triglicéridos (2 g/día)

Particularmente en el caso del DHA, EFSA (17) aprobó además como alegaciones el mantenimiento de la función cerebral normal y el mantenimiento de la visión normal.

Los últimos estudios publicados acerca de los mecanismos de acción de estos ácidos grasos y derivados y, su influencia en los complejos mecanismos reguladores de la homeostasis lipídica, indican la necesidad de referirse a ellos no de forma aislada sino en conjunto. Diversas publicaciones indican la importancia de establecer un adecuado balance entre las concentraciones fisiológicas de ácidos grasos omega 6 y omega 3, pues su desequilibrio provocaría un incremento en los procesos inflamatorios y de la coagulación que podría conducir al sobrepeso y obesidad, y a un incremento en la mortalidad cardiovascular.

EFSA en el año 2012 (18) destacó que los efectos de los ácidos grasos omega 3 de cadena larga pueden depender de la forma de administración, principalmente si se administran de forma aislada o en combinación. La suplementación con DHA puede inducir cambios en el metabolismo del ácido araquidónico lo que puede conducir a un desequilibrio en la síntesis de eicosanoides y como consecuencia una alteración de sus funciones fisiológicas.

Seguridad

Aunque se han descrito episodios de sangrado por la actividad antitrombótica de los ácidos omega-3, EFSA considera que la ingesta de LC-PUFAs (EPA y DHA combinados) de hasta 5 g/día durante 2 años y de hasta 7 g/día hasta un máximo de 6 meses, no aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos espontáneos o complicaciones hemorrágicas incluso en sujetos con alto riesgo de sangrado como pueden ser los sometidos a tratamientos con salicilatos o anticoagulantes. Tampoco la ingesta de EPA de forma aislada, en una sola dosis (1,8 g/día) durante dos años, o la de DHA hasta 1 g/día, incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas (18).

En caso de degeneración macular se debe evitar la utilización de ALA empleando directamente fuentes de EPA y DHA.

Debido a la gran susceptibilidad de estos ácidos grasos a oxidarse se recomienda la utilización de preparados perfectamente acondicionados para evitar dicha oxidación.

Recomendaciones y posología

Hipertrigliceridemias: ALA: 2 g/día
EPA/DHA (3:2): 2 -4 g/día

Mantenimiento de la función cardíaca y presión arterial (EPA/DHA):

250 mg/día como parte de una dieta equilibrada para el mantenimiento de la función cardíaca
3g/día para la presión arterial

Referencias bibliográficas

1. **Houston MC, Fazio S, Chilton FH, Wise DE, Jones KB, Barringer TA, Bramlet DA.** Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis* 2009, 52(2): 61-94.
2. **Pirillo A, Catapano AL.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl* 2013, 14(2): 237-42.
3. **Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A.** Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009, 136(1): 4-16.
4. **Burillo E, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Fiddymment S, Bea AM, Jorge I, Vázquez J, Civeira F.** Beneficial effects of omega-3 fatty acids in the proteome of high-density lipoprotein proteome. *Lipids Health Dis* 2012, 11: 116.
5. **Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, Gotto AM Jr, Ballantyne CM.** Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and

the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999, 143(2): 285-97.

6. de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Rabaeus M. Recent findings on the health effects of omega-3 fatty acids and statins, and their interactions: do statins inhibit omega-3? *BMC Med* 2013, 11: 5.

7. Peairs AD, Rankin JW, Lee YW. Effects of acute ingestion of different fats on oxidative stress and inflammation in overweight and obese adults. *Nutr J* 2011, 10: 122.

8. Pase MP, Grima NA, Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011, 106(7): 974-80.

9. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to alpha-linolenic acid and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 493) and maintenance of normal blood pressure (ID 625) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009, 7(9): 1252.

10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to alpha-linolenic acid and contribution to brain and nerve tissue development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011, 9(4): 2130.

11. Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB, Votteas V, Zampelas A. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur J Clin Nutr* 2007, 61(10): 1201-6.

12. Takeuchi H, Sakurai C, Noda R, Sekine S, Murano Y, Wanaka K, Kasai M, Watanabe S, Aoyama T, Kondo K,. Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *J Oleo Sci* 2007, 56(7): 347-60.

13. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007, 6:21.

14. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009, 7 (9):1.263.

15. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689), protection of the skin from photo-oxidative (UV-induced) damage (ID 530), improved

absorption of EPA and DHA (ID 522, 523), contribution to the normal function of the immune system by decreasing the levels of eicosanoids, arachidonic acid-derived mediators and pro-inflammatory cytokines (ID 520, 2914), and "immunomodulating agent" (4690) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010, 8(10): 1796.

16. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 533, 691, 3150), protection of blood lipids from oxidative damage (ID 630), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 629), brain, eye and nerve development (ID 627, 689, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal brain function (ID 565, 626, 631, 689, 690, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal vision (ID 627, 632, 743, 3149) and maintenance of normal spermatozoa motility (ID 628) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010, 8(10): 1734.

17. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) and brain, eye and nerve development (ID 501, 513, 540), maintenance of normal brain function (ID 497, 501, 510, 513, 519, 521, 534, 540, 688, 1323, 1360, 4294), maintenance of normal vision (ID 508, 510, 513, 519, 529, 540, 688, 2905, 4294), maintenance of normal cardiac function (ID 510, 688, 1360), "maternal health; pregnancy and nursing" (ID 514), "to fulfil increased omega-3 fatty acids need during pregnancy" (ID 539), "skin and digestive tract epithelial cells maintenance" (ID 525), enhancement of mood (ID 536), "membranes cell structure" (ID 4295), "anti-inflammatory action" (ID 4688) and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 4719) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011, 9(4): 2078.

18. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012, 10(7): 2815.

Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid

Semillas de soja (*Glycine max*)



Descripción

La semilla de soja, legumbre nativa de China, ya fue citada por Shen Nung, médico del emperador chino, en el año 2838 a.C en su obra *Materia Medica*. Tiene una larga historia de uso en los países del sudeste asiático, en donde se ha empleado como parte de la dieta, tanto en su forma fresca como fermentada, así como para la extracción de aceite. Desde el siglo XIX es cultivada y consumida bajo distintas formas en el mundo occidental, en donde en la actualidad tiene la consideración de alimento funcional.

Los alimentos elaborados con las semillas de soja (*Glycine max*) forman parte de la dieta en muchos países asiáticos desde hace varios siglos. El consumo habitual de la soja se ha relacionado, de acuerdo con diversos estudios epidemiológicos, con múltiples beneficios para la salud, tales como la menor incidencia de enfermedades coronarias, aterosclerosis, diabetes tipo 2 y disminución de determinados tipos de cáncer como el de mama y el de próstata, así como sobre la salud ósea y la sintomatología menopáusica (1).

La semilla de soja contiene lípidos (15-20%) en los que predominan los ácidos grasos insaturados, proteínas (35-40%), carbohidratos (15-25%) e isoflavonas, además de fitatos, fitosteroles y saponinas.

Las principales proteínas de la soja corresponden fundamentalmente (90%) a la β -conglucina (7S globulina) y a la glicina (11S globulina) (2,3). Estas proteínas contienen

todos los aminoácidos esenciales para la nutrición humana, con una calidad proteica equivalente a la de las proteínas animales, por lo cual, en las cantidades adecuadas, puede ser empleada como la única fuente de proteínas para los niveles recomendados de ingesta proteica. Se estima que el consumo medio diario de proteína de soja es de 30 g en Japón, 20 g en Corea, 8 g en China y de menos de 1 g en los países occidentales.

Dentro de la fracción fosfolípida de las semillas de esta leguminosa, destaca la lecitina, compuesta por 3-sn-fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidil-inositol. En cuanto a la fracción isoflavónica, entre las isoflavonas presentes en la soja, se encuentran en pequeña cantidad las siguientes agliconas o formas libres: genistéina, daidzeína y gliciteína y, en mayor proporción, sus precursores glucosilados o metilados (biochanina A, genistina; formononetina, daidzina; y glicitina respectivamente), los cuales, debido a la actuación de los enzimas de la microbiota intestinal, dan lugar a las formas libres antes citadas.

Acciones farmacológicas

Los efectos beneficiosos de la semilla de soja sobre distintos factores de riesgo cardiovascular no pueden ser atribuidos a un solo tipo de componentes, ya que, según se ha podido constatar en diversos trabajos preclínicos y clínicos, en su actuación desempeñan un papel más o menos marcado, la lecitina, la proteína y las isoflavonas.

La lecitina de soja ha sido empleada tradicionalmente para disminuir los niveles anormalmente elevados de colesterol plasmático, de tal forma que a finales del siglo XX fueron varios los comités internacionales que sugirieron el empleo de este fosfolípido en el tratamiento de las hipercolestemias. Entre las recomendaciones realizadas por distintos comités sobre las medidas a tomar con el fin de reducir los niveles de colesterol anormalmente elevados, se sugiere el empleo de la lecitina de soja (4). Este fosfolípido se emplea en el tratamiento de la hipercolesterolemias, acompañada o no de aterosclerosis. La actuación sobre el perfil lipídico de la lecitina de soja es debida, al menos en parte, a la potente inhibición (75%) de la enzima Acil CoA Colesterol Acil Transferasa (ACAT) (5), implicada en la acilación del colesterol. Este hecho repercute en los niveles de colesterol, especialmente en los del VLDLc. Por otra parte, la lecitina estimula la formación de bilis y la secreción biliar de colesterol, ya que, según se ha demostrado en modelos experimentales, favorece la movilización del colesterol hacia la bilis. Estos hechos han sido puestos de manifiesto en distintos trabajos preclínicos, en los cuales se ha podido observar que cuando se administra lecitina de soja a los animales de experimentación alimentados con dietas altas en grasa, este fosfolípido impide la elevación de los valores plasmáticos de colesterol total, LDLc, triglicéridos y ácidos grasos libres. Por otra parte, se ha podido observar una disminución del tamaño

de la placa aterosclerótica en los animales alimentados con dieta alta en grasa a la que se añadió lecitina frente a aquellos que ingirieron la misma dieta sin la suplementación con este fosfolípido. A todo lo anterior se añade la mejoría en las defensas antioxidantes en los animales tratados con lecitina de soja (6). En relación a su actuación en humanos hiperlipidémicos, tan solo se dispone de un ensayo clínico (7), en el que tomaron parte 70 pacientes, a los que se administró una dosis diaria de 12 g de lecitina de soja durante un periodo de tres meses, al final del cual se observó un descenso del 18% en el colesterol total y del 36% en los valores de triglicéridos, con un incremento del 14% en el HDLc. Esta dosis de lecitina repercutió también de forma favorable en la agregación plaquetaria. Sin embargo, hasta el momento actual, la EFSA (Agencia Europea de Seguridad Alimentaria) no ha autorizado la inclusión en los preparados de lecitina de alegaciones de salud que hagan referencia al efecto beneficioso de este fosfolípido sobre la salud cardiovascular.

Los efectos beneficiosos de la proteína de soja sobre el perfil lipídico han sido demostrados en numerosos modelos animales así como en humanos (1, 8, 9). Por otra parte, los estudios epidemiológicos realizados en distintas zonas, muestran una fuerte correlación entre el consumo de proteína de origen animal y las enfermedades coronarias, a la vez que en dos meta análisis se ha podido constatar que la sustitución en la ingesta de proteínas animales por la proteína de soja, daba lugar a una disminución en los niveles de los lípidos plasmáticos. Los diferentes efectos sobre el perfil lipídico que se observan tras la ingesta de proteína de origen animal y de las de procedencia vegetal, están relacionados con las diferencias en cuanto a la composición en amino ácidos de ambos tipos de proteína. Sin embargo, cuando se procedió a suplementar la proteína de soja con proteína animal, no se produjo la esperada respuesta hipercolesterolemia atribuida a las proteínas animales. Estos resultados parecen indicar que no es solo la proteína de soja, sino determinados componentes activos, sobre todo las isoflavonas, asociados a la proteína de esta legumbre, los que pueden estar implicados en el mecanismo regulador que sobre el perfil lipídico ejerce la proteína de soja (10), si bien en distintos ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto que la participación de las isoflavonas en la modificación del perfil lipídico es discreto. Así, parece confirmarse en un ensayo clínico, aleatorizado, controlado frente a placebo, en el que participaron 75 mujeres en la etapa postmenopausica, divididas en tres grupos, dos de ellos de estudio y un tercer grupo control. Al grupo de estudio 1 se les administró durante 12 semanas 30 g/día de proteína de soja que contenía 60 mg de isoflavonas; el grupo de estudio 2 recibió 60 mg/día de isoflavonas durante el mismo periodo de tiempo. Las mujeres incluidas en el grupo control recibieron 30 g/día de caseína. En todos los casos se procedió a determinar, tanto al inicio como al final del ensayo, los valores plasmáticos de colesterol, TG, HDL, LDL, VLDL y apolipoproteína A1 y B. A la terminación del ensayo tan solo se encontraron descensos significativos en los índices aterogénicos en el grupo de mujeres tratadas con proteína de soja, con disminuciones significativas en el colesterol

plasmático, TG, LDLc y apolipoproteína B sérica, con aumento significativo en los valores de HDL plasmático (11). Y según un meta-análisis en el que se incluyeron 38 ensayos clínicos controlados, en los que se examinaba la posible relación entre el consumo de proteína de soja y las concentraciones plasmáticas de lípidos, la ingesta de 47 g/día de esta proteína produjo los siguientes cambios en el perfil lipídico, en comparación con las dietas control:

- . La proteína de soja da lugar a un descenso del colesterol total de 23.2mg/dl (0.6 mmol) = 9.3%
- . La proteína de soja ocasiona un descenso del LDL colesterol de 21.7 mg/dl (0.5 mmol) = 12%
- . Disminución de TG del 13.3 mg/dl (0.15 mmol) = 10.5%

La ingesta de proteína de soja se acompañó de un incremento no significativo en HDLc del 2.4%. Los cambios en colesterol plasmático y LDLc estuvo en relación directa con la concentración inicial de colesterol ($P < 0.001$) (12).

El Comité de Nutrición de la Asociación americana del Corazón ha valorado 22 ensayos clínicos aleatorizados, publicados desde 1999. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en dichos ensayos clínicos, el citado comité concluyó que la ingesta diaria de 50 g/día de proteína de soja que contenga isoflavonas, disminuye de forma discreta los valores de LDLc. En un ensayo clínico posterior en el que los participantes fueron mujeres en etapa menopáusica, se encontró que la suplementación diaria con 25 g de proteína de soja y 100 mg de isoflavonas, daba lugar a una disminución del LDLc plasmático y de la apolipoproteína B en un 11% y un 8% respectivamente, y una reducción de la presión sistólica (9,9%) y diastólica (6,8%) en mujeres hipertensas. Por otra parte, en ensayos clínicos en los que tomaron parte mujeres en la etapa menopáusica, se ha puesto de manifiesto que la administración de 54 mg/día de genisteína, tiene un efecto positivo sobre otros factores que conciernen a la protección cardiovascular, como son el incremento del flujo sanguíneo, la disminución de la expresión de las moléculas de adhesión ICAM y VCAM, el aumento de la reactividad vascular, disminución en la producción de fibrinógeno y en la expresión del TxA2, entre otros.

En cuanto a los posibles mecanismos implicados en la actuación de la proteína de soja sobre el perfil lipídico, los estudios más recientes son indicativos de que la proteína de soja actúa sobre distintos factores, tales como el incremento de los niveles de glucagón y disminución del de insulina, con el consiguiente descenso en la relación insulina/glucagón; este descenso en los niveles de insulina, cercano al 35%, determina una disminución en las concentraciones hepáticas del factor de transcripción SREBPs (sterol regulatory element binding proteins), lo cual da lugar a una disminución en la expresión de los enzimas implicados en la síntesis hepática de ácidos grasos. Según se ha podido constatar, las isoflavonas presentes en la proteína de soja también colaboran en la disminución del SREBPs. Tanto la proteína (sobre todo la subunidad 7S α' y los péptidos derivados de la misma) como las isoflavonas (genisteína), colaboran en el

aumento de expresión de los receptores hepáticos del LDLc. Además, la proteína de soja y las isoflavonas asociadas a ella, son capaces de activar el factor de transcripción PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor), como consecuencia de lo cual se produce un aumento de la oxidación de los ácidos grasos.

Seguridad

No se han reportado efectos secundarios. En el caso de las isoflavonas de soja y en ausencia de datos clínicos definitivos, se recomienda no administrar a mujeres con cáncer de mama, al igual que en el caso de afecciones tiroideas.

Recomendaciones y posología

Lecitina de soja: en ausencia de recomendaciones por parte de las instituciones sanitarias, se emplea como emulgente de las grasas. Se comercializa como complemento alimenticio para adultos. La dosis diaria se encuentra comprendida entre 7,5 y 15 g, repartida en dos tomas en este último caso. Se recomienda administrar preferentemente con las principales comidas.

Proteína de soja: Coadyuvante en el tratamiento de dislipemias. De acuerdo con los datos procedentes de distintos ensayos clínicos y con las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón, la dosis recomendada es de 25g/día, distribuida en las principales comidas

Isoflavonas de soja: De acuerdo con los resultados de distintos ensayos clínicos, como coadyuvante en el mantenimiento de la salud cardiovascular. La dosis recomendada es de 50 mg/día, en una o dos tomas.

Referencias bibliográficas

1. **Anderson JW, Johnstone BM, Cook N.** Meta-analysis of the effects of soy protein intake in serum lipids. *New Engl J Med* 1995, 333, 276-282
2. **Hasler CM.** The cardiovascular effects of soy products. *J Cardiovasc Nurs* 2002, 16, 50-63
3. **Gianazza E, Eberini I, Arnoldi A, Wait R, Sirtori CR.** A proteomic investigation of isolated soy proteins with variable effects in experimental and clinical studies. *J Nutr* 2003, 133, 9-14
4. **Consensus Conference:** Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985, 253, 2080-2086
5. **Jimenez M A, Scarino M L, Vignolini E, Mengheri E.** Evidence that polyunsaturated lecithin induces a reduction in plasma cholesterol level and favourable changes in lipoprotein composition in hypercholesterolemic rats. *J Nutr* 1990, 120: 659-667

6. **Juwiak S, Wójcicki J, Machoy-Mokrzyńska A, Samochowiec L, Bialecka M, Juzyszyn Z, Barcew-Wiszniewska B, Skowron J, Rózewicka L, Kadlubowska D.** Effect of lecithin on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Phytomedicine* . 1996, 2, 199-204
7. **Brook JG, Linn S, Aviram M.** Dietary soya lecithin decreases plasma triglyceride levels and inhibits collagen- and ADP-induced platelet aggregation. *Biochem Med Metab Biol.* 1986,35,, 31-39
8. **Hodges RE, Krehl WA, Stone DB, Lopez A.** Dietary carbohydrates and low cholesterol diets: effects on serum lipids on man. *Am J Clin Nutr* 1967, 20, 198-208
9. **Xiao CW.** Health effects of soy protein and isoflavones in humans. *J Nutr* 2008, 138, 1244S-1249S
10. **Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR.** Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nut Biochem* 2006, 17, 365-373
11. **Jassi HK, Jain A, Arora S, Chitra R.** Effect of soy proteins vs soy isoflavones on lipid profile in postmenopausal women. *Indian J Clin Biochem* 2010, 25, 201-207
12. **Merritt JC.** Metabolic syndrome: soybean foods and serum lipids. *J Nat Med Assoc* 2004, 96, 1032-1040
13. **Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S, Valladares L.** Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturitas* 2006, 54, 270-276
14. **Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Mazzaferro S, D'Anna R, Cannata ML, Gaudio A, Frisina A, Frisina N, Corrado F, Cancellieri F, Lubrano C, Bonaiuto M, Adamo EB, Squadrito F.** Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92, 3068-3075.
15. **Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di Stefano V, Minutoli L, Atteritano M, Levy RM, Frisina N, Mazzaferro S, Frisina A, D'Anna R, Cancellieri F, Cannata ML, Corrado F, Lubrano C, Marini R, Adamo EB, Squadrito F.** Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: A follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, 20, 332-340

M^a Concepción Navarro Moll

Presidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

TE (*Camellia sinensis*)



Descripción

El árbol del té (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, Theaceae (= *Thea sinensis* L.; = *C. thea* Link.), originario de los bosques lluviosos de la India y del este de China, es ampliamente cultivado en Ceylan (Sri Lanka), India, China, distintos países del Sudeste Asiático y en el este de la zona tropical de África. En estado espontáneo, se trata de un árbol de 5 - 10 metros de altura, cuando es cultivado no sobrepasa los 150 cm para facilitar la recolección. Es una especie de hoja perenne, con flores blancas cuyos sépalos están ligeramente soldados en la base. El fruto es una pequeña cápsula redondeada. La hoja del té presenta un peciolo corto y un limbo oval, acuminado y dentado en las tres cuartas partes superiores. Estos dientes presentan una especie de almohadilla con un pequeño punto negro incurvado en forma de gancho.

Existen numerosas clases de té comerciales, en función de las variedades botánicas, edad de las hojas, procesados, origen geográfico, etc. Desde el punto de vista comercial en España se distinguen los siguientes tipos de té:

- **Té verde**, estabilizado por calor seco o mediante vapor, liado, secado rápidamente. En ocasiones conocido con el nombre de "camilina".
- **Té negro**, marchitado durante un día, liado, fermentado en atmósfera húmeda y secado a continuación con aire caliente.

- **Té oolong (te rojo)**, sometido tan solo a una fermentación parcial.

- **Té blanco**, elaborado con los brotes jóvenes y únicamente sometido a desecación.

Hay que tener en cuenta que la fermentación a la que se someten el té negro y, en parte el té oolong, modifica parcialmente su composición, su olor y sabor, así como su aspecto, debido a la actuación de las polifenoloxidasas, si bien el contenido en cafeína no sufre alteración.

Las hojas de té contienen distintos tipos de componentes tales como proteínas, ácidos aminados, azúcares, ácido ascórbico y vitaminas de grupo B y, heterósidos de alcoholes terpénicos, responsables en gran medida del aroma de la infusión; los principios activos más importantes pertenecen al grupo de las bases xánticas (principalmente cafeína, cuyo contenido se encuentra entre un 2-4% según las distintas variedades) y de los polifenoles (aprox. 20%) con cantidades variables dependiendo del tipo de té, edad de las hojas, más abundantes en las más jóvenes, y la estación del año en que hayan sido recolectadas.

El grupo de polifenoles del té está constituido por ácidos fenólicos (ácidos clorogénico y caféico), taninos gálicos, flavonoides, proantocianidol y, como componentes polifenólicos predominantes, derivados flavánicos tales como galato de epigallocatecol (epigallocatequina 3-galato [EGCG]), el más abundante; (-)-epigallocatequina (EGC); (-)-epicatequina 3-galato (ECG); (-)-epicatequina (EC); (+)-galocatequina y (+)-catequina. Ahora bien, el proceso de fermentación a que se someten el té negro y el oolong origina la oxidación de los polifenoles, dando lugar a compuestos derivados de las benzotropolonas que prestan a la infusión una coloración pardo rojiza (1).

Acciones farmacológicas

Son numerosas las actividades biológicas atribuidas al té que han sido confirmadas mediante estudios científicos tanto en animales como en el hombre. Las más importantes están relacionadas con la presencia de bases xánticas (cafeína) por sus efectos estimulantes y diuréticos y, con la abundancia de polifenoles de potente actividad antioxidante y captadora de radicales libres (2).

Mediante ensayos experimentales en animales y ensayos clínicos se ha demostrado su eficacia para reducir el peso corporal, así como para mantener niveles adecuados de lípidos. En la mayoría de ellos se constata la eficacia de esta planta medicinal para reducir el colesterol total y el LDL-colesterol y en menor medida la trigliceridemia (3). También se ha evidenciado que los preparados de té verde son capaces de reducir la oxidación de LDL-colesterol. Estos efectos hipolipemiantes parecen estar relacionados con la presencia de polifenoles (EGCG) (4) pues se ha demostrado que preparados de té descafeinados son eficaces, no solo para reducir las concentraciones de colesterol

total y LDL-colesterol, sino también para reducir la presión arterial (efecto relacionado igualmente con la presencia del aminoácido L-teanina) y para disminuir la presencia de determinados marcadores de la inflamación, tras tres meses de tratamiento (5). La disminución de estos parámetros conduce a pensar que el consumo habitual de té verde, o de preparados elaborados a partir del mismo, llevaría a un descenso del riesgo de aterosclerosis y de las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la misma (6).

Entre los mecanismos de acción implicados figura la reducción de la absorción del colesterol, el incremento en la expresión de receptores hepáticos de LDL y de la ácido graso sintasa, la estimulación del consumo energético en la mitocondria y la reducción de la oxidación del LDL-colesterol (7).

Se ha comprobado que las catequinas, en concreto la EGCG interfiere en la emulsificación, digestión y solubilización micelar de los lípidos, proceso imprescindible para la absorción de las sustancias lipídicas (grasas y colesterol). Además, en ensayos *in vitro* realizados con un extracto de té verde, con un contenido en catequinas del 25%, se ha demostrado en condiciones similares a las fisiológicas, su capacidad para inhibir drásticamente la lipasa gástrica y, en menor proporción, la lipasa pancreática, de tal forma que la lipólisis de los triglicéridos de cadena larga se reduce en un 37% (8,9).

La combinación de ambos efectos supone una ventaja cuando se utilizan los preparados de té verde ricos en catecoles para el tratamiento del sobrepeso, pues a diferencia de lo que ocurre con fármacos inhibidores de lipasas, no producen diarrea debido a que las grasas no absorbidas no sufren el proceso de emulsión.

También se ha verificado el efecto del té verde para estimular la termogénesis, y por ello la disminución del peso corporal, mediante la acción conjunta de la cafeína, inhibidor de fosfodiesterasa (10) y de las catequinas que actúan inhibiendo la COMT (catecol orto-metil-transferasa) (11).

Seguridad

De acuerdo con los ensayos realizados, los extractos de té verde ricos en catequinas presentan una baja toxicidad, estando prácticamente exentos de efectos secundarios. Diferentes meta-análisis descartan la relación entre el consumo habitual de té y enfermedades graves (12).

A pesar de su bajo contenido en cafeína, no es aconsejable su uso en personas especialmente sensibles a las bases xánticas. Debido a su efecto diurético es conveniente controlar las asociaciones de preparados de té verde con otros fármacos tales como los digitálicos. Durante el tratamiento de la obesidad es conveniente controlar la funcionalidad hepática pues la movilización de las grasas puede provocar su acumulación en hígado.

Recomendaciones y posología

Coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso y prevención de aterosclerosis.

Té verde en forma de polvo encapsulado, extracto rico en catequinas o infusión, en cantidades equivalentes a 600 mg/día de catequinas, repartidas en una o dos tomas (desayuno y almuerzo), durante un periodo de tres meses, preferentemente por la mañana y a mediodía para evitar que el efecto estimulante de la cafeína pueda producir insomnio. (3,4,6).

Referencias bibliográficas

1. **Carretero ME.** Fitoterapia en el tratamiento del sobrepeso y obesidad (IV). *Panorama Actual Med* 2006, 30(298): 1092-6.
2. **Ho CT, Chen Q, Shi H, Zhang KQ, Rosen RT.** Antioxidative effect of poly-phenol extract prepared from various Chinese teas. *Prev Med* 1992, 21: 520-525.
3. **Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A.** Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res* 2012, 32(6): 421-7.
4. **Kim A, Chiu A, Barone MK, Avino D, Wang F, Coleman CI, Phung OJ.** Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2011, 111(11): 1720-9.
5. **Nantz MP, Rowe CA, Bukowski JF, Percival SS.** Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition* 2009, 25(2): 147-54.
6. **Zheng XX, Xu YL, Li SH, Liu XX, Hui R, Huang XH.** Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2011, 94(2): 601-10.
7. **Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL, Cassidy A.** Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 38-50.
8. **Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermader J, Lairon D.** Green tea extract (AR25®) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium *in vitro*. *J Nut Biochem* 2000, 10: 45-51.
9. **Griffiths DW.** The inhibition of digestive enzymes by polyphenolic compounds. *Adv Exp Med Biol* 1986, 199: 509-16.
10. **Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermader J.** Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes* 2000, 24(2): 252-8.

- 11. Shixian Q, VanCrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y.** Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J Med Food* 2006; 9(4): 451-8.
- 12. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, Yao X, Du L, Wei M, Wu X.** Green tea and gastric cancer risk: meta-analysis of epidemiologic studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17(1): 159-65.

Teresa Ortega

Vicepresidenta de INFITO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid

