

Mecanismos moleculares de los efectos benéficos de la alicina sobre la enfermedad cardiovascular

Molecular mechanisms of the beneficial effects of allicin on cardiovascular disease

Abraham S. Arellano-Buendía¹, Juan G. Juárez-Rojas², Fernando E. García-Arroyo¹,
Laura G. Sánchez-Lozada¹ y Horacio Osorio-Alonso^{1*}

¹Departamento de Fisiopatología Cardio-Renal; ²Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la afectación de vasos sanguíneos, corazón y ritmo cardíaco. El tratamiento de las ECV representa costos muy altos para los sistemas de salud y está enfocado en el control de los factores de riesgo. A pesar de existir una gran variedad de fármacos para el tratamiento de las ECV, estas continúan siendo las principales causas de mortalidad, posiblemente debido a que su origen es multifactorial y por ello se requiere de más de un fármaco. En este contexto, la alicina, un compuesto derivado del ajo, ha mostrado regular la expresión de vías de señalización y factores de riesgo asociados a la progresión de las ECV. Por ello el objetivo del presente trabajo es revisar los mecanismos celulares y moleculares por medio de los cuales la alicina ejerce sus efectos terapéuticos y describir las evidencias científicas del porqué la alicina podría representar un potencial candidato para coadyuvar en el tratamiento de las ECV.

Palabras clave: Alicina. Enfermedad cardiovascular. Factores de riesgo. Mecanismos moleculares.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) include a group of diseases whose common denominator is the affection of the blood vessels, heart, and heart rate. The treatment of CVD represents high costs to the health systems and is focused on the control of risk factors. Despite the existence of a great variety of treatments of the CVD, these continue as the main cause of mortality mainly due to the multifactorial origin, and therefore more than one drug is required. In this context, allicin, a compound derived from garlic, has shown regulate the expression of signaling pathways and risk factors associated with the progression of CVD. Therefore, the objective of this work is to review the cellular and molecular mechanisms through which allicin exert its therapeutic effects and to describe the scientific evidences why allicin represents a potential candidate to assist in the treatment of CVD.

Keywords: Allicin. Cardiovascular disease. Risk factors. Molecular mechanisms.

Correspondencia:

*Horacio Osorio-Alonso

E-mail: horacio.osorio@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción: 09-06-2021

Fecha de aceptación: 15-09-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000196

Disponible en internet: 21-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):362-370

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Enfermedad cardiovascular

El sistema cardiovascular (CV) suministra oxígeno y los nutrientes necesarios a todo el organismo. Está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos, y la alteración en la función de alguno de ellos conduce al desarrollo de un grupo de enfermedades que comparten características en cuanto a causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento, por ello se les denomina enfermedades cardiovasculares (ECV).

Las ECV son la principal causa de muerte en el mundo y se pronostica que esta tendencia se mantendrá en los próximos años^{1,2}. En nuestro país, las ECV son la primer causa de mortalidad (20.8%), seguida de las muertes por enfermedad por coronavirus 2019 (15%) y las muertes por diabetes *mellitus* (14.6%)²⁻⁴.

Independientemente de la etiología, la enfermedad inicia en distintas partes del sistema CV y afecta a vasos sanguíneos, corazón y ritmo cardiaco. El desarrollo de las ECV es multifactorial, complejo y crónico; y pueden desarrollarse por la interacción de diversos factores, secundarias a otra enfermedad o debidas a alteraciones genéticas o defectos congénitos^{5,6}. El origen genético representa el porcentaje más bajo como causa de las ECV (30%). Por otro lado, las ECV que se originan por la interacción de varios factores de riesgo representan la mayoría de los casos (70%)⁷. Para su estudio los factores de riesgo han sido agrupados en susceptibles de modificación o control (hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, alcohol, dieta y estilo de vida) y en no modificables (edad, sexo, etnia o raza y los factores hereditarios)^{8,9}.

La exposición crónica y la coexistencia de los factores de riesgo promueven respuestas celulares, procesos bioquímicos y mecanismos de defensa intracelular que a su vez desencadenan estrés oxidante (EO), disfunción endotelial, fibrosis, inflamación, apoptosis, remodelamiento vascular e hipertrofia. Este conjunto de eventos da lugar a la disfunción cardiaca y vascular, manifestándose clínicamente las ECV.

Debido a que las ECV representan una de las principales causas de mortalidad en el mundo, causando erogaciones financieras importantes por el tratamiento a corto, mediano y largo plazo, la prevención y el tratamiento se enfocan principalmente en el control de los factores de riesgo^{10,11}. En general, el tratamiento de los pacientes con ECV combina intervención farmacológica y modificación del estilo de vida^{9,12}. En este

contexto, varios estudios preclínicos y clínicos demuestran que la ingesta de alimentos de origen vegetal, como frutas, semillas y especias, aportan elementos cardioprotectores, ya que son ricos en compuestos con actividad biológica benéfica¹³.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es revisar los principales mecanismos celulares y moleculares por los que la alicina, un antioxidante derivado del ajo, ejerce sus efectos cardioprotectores y mostrar las evidencias científicas del porqué dicho compuesto podría representar un potencial candidato para coadyuvar en el tratamiento de las ECV.

Alicina

El ajo es una especia utilizada ampliamente como condimento y se le han atribuido múltiples efectos cardioprotectores¹⁴. El ajo crudo es inoloro y contiene más de la mitad de su peso en agua, el resto lo componen carbohidratos, proteínas, lípidos, fibra, vitaminas, aminoácidos, minerales y es rico en compuestos azufrados¹⁵⁻¹⁷, de los cuales L- γ -glutamyl-S-(2-propenil)-l-cisteína (GSAC) representa el mayor porcentaje. La GSAC es transformada a sulfóxido de S-alilcisteína (aliína)¹⁵, la cual es utilizada como sustrato en la reacción de síntesis de la alicina mediante hidrólisis por la enzima alinasa, resultando en ácido alilsulfénico y dehidroalanina. La alicina se forma mediante una reacción espontánea a partir de dos equivalentes de ácido alilsulfénico, originando una molécula de alicina y una de agua (Fig. 1). La alicina formada representa del 60 al 80% de los compuestos azufrados presentes en el ajo y es el que le otorga su olor característico, por ello se cree que es el compuesto activo¹⁶.

Efectos de la alicina sobre algunos factores de riesgo cardiovascular

DISLIPIDEMIA Y OBESIDAD

La alteración en los valores de lípidos en sangre es comúnmente conocida como dislipidemia (hiperlipidemia) y se asocia con la obesidad. La dislipidemia incrementa el riesgo de la formación de la placa de ateroma compuesta de lípidos, tejido fibroso y células inmunocompetentes en las arterias (aterosclerosis). En modelos experimentales de hiperlipidemia, la alicina mostró un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. Además, redujo los valores de glucosa plasmática y la hipertensión arterial¹⁷⁻²⁰. Otros estudios experimentales reportaron

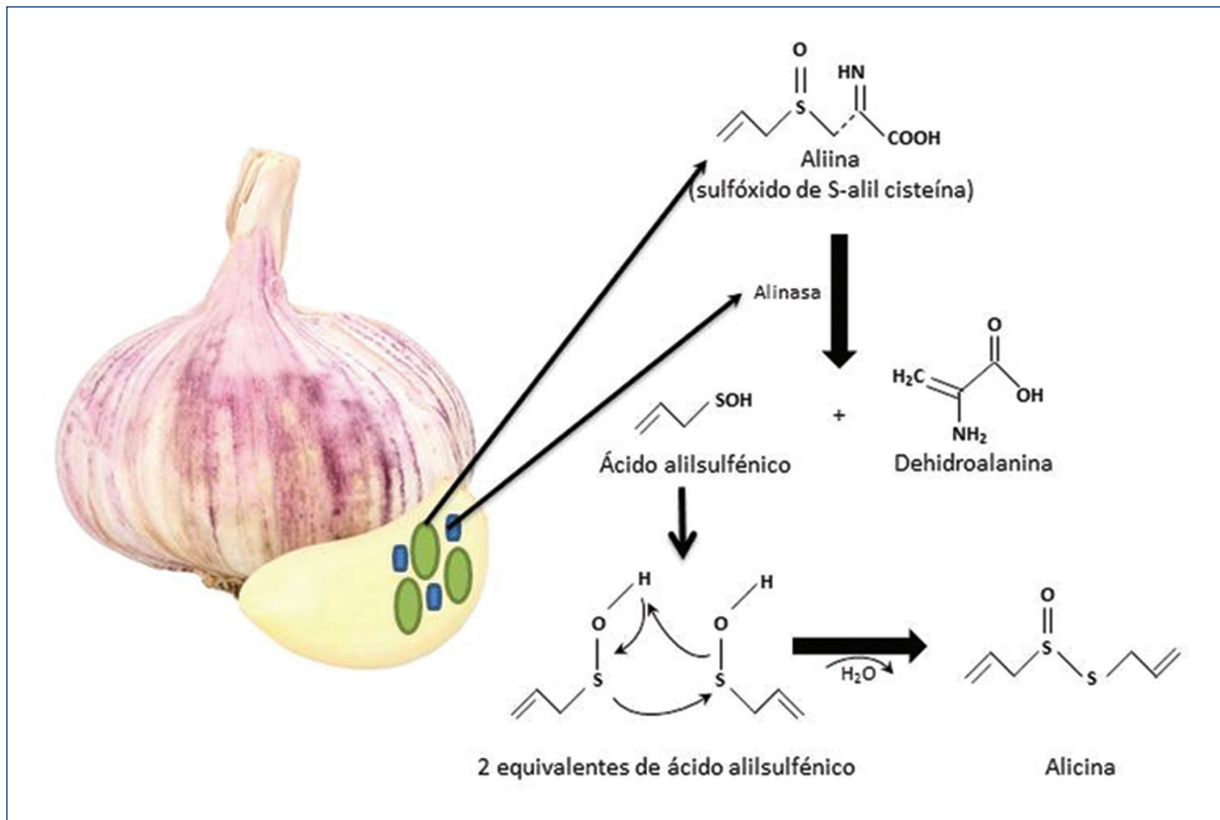


Figura 1. Biosíntesis de alicina, sustratos y productos de la reacción.

que la alicina previene la ganancia de peso, reduce el colesterol sérico, triglicéridos y la hipertensión^{21,22}. En estudios en humanos la alicina también ha demostrado potencial terapéutico. Así, en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, los valores de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos disminuyeron después del tratamiento con la alicina^{23,24}, por el contrario, los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementaron con el tratamiento con la alicina²⁵.

Los mecanismos por los que la alicina produce sus efectos benéficos han sido analizados en más detalle en cultivos celulares. Se observó que la alicina aumentó la fosforilación de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP), la proteína cinasa A y la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP. Además, disminuyó la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP-1) y SREBP-2²⁶, las cuales participan en el metabolismo de lípidos y en la resistencia a la insulina (RI).

Un efecto notable de la alicina es que previene la ganancia de peso. En ratones obesos, la alicina incrementó la expresión de genes relacionados con la

lipólisis (lipasa sensible a hormonas y lipasa de triglicéridos de tejido adiposo). Por el contrario, reprimió la expresión de genes asociados a la lipogénesis (sintasa de ácidos grasos, SREBP1, estearoil-coenzima A desaturasa 1 y el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas). Por otro lado, la alicina aumentó la expresión de proteínas involucradas en la termogénesis (coactivador 1 del receptor gamma 1 alfa activado por el proliferador de peroxisoma, proteína desacoplante 1 y el factor de transcripción con dominio PR 16) y la expresión de genes asociados con la vía de señalización de insulina (receptor del sustrato de insulina 1 [IRS¹, IRS2 e IRS3]²⁷). En conjunto, los efectos de la alicina previnieron la ganancia de peso y mejoraron la RI y la esteatosis hepática.

Otros estudios reportaron que la alicina promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco por medio de la vía de señalización del factor tipo Kruppel 15, lo que previno la ganancia de peso y tejido adiposo. Así mismo, mantuvo la homeostasis de glucosa y protegió al hígado²⁸. En ratones se observó que la alicina fue capaz de reducir la placa aterosclerótica y favoreció la resistencia de las LDL a la oxidación, posiblemente

debido a la inhibición en la captación y degradación de LDL por los macrófagos^{29,30}. Por otro lado se demostró que la alicina regula a la baja la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), la cual se expresa en la lesión aterosclerótica y promueve la formación de peroxinitrito³¹. En pacientes con enfermedad coronaria y en modelos de aterosclerosis, la alicina redujo la hiperhomocisteinemia, el colesterol total, los triglicéridos y el índice del grosor íntima-media de la arteria carótida, un marcador de aterosclerosis sistémica^{24,32}.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y ESTRÉS OXIDANTE

El endotelio vascular es una monocapa celular que recubre los vasos sanguíneos y se le considera como un órgano cuya función principal es regular el tono vascular y secretar sustancias vasoactivas. Se ha descrito que la disfunción endotelial puede ser un indicador temprano de aterosclerosis y un factor importante en la progresión de la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, el EO induce la oxidación de lipoproteínas, disfunción endotelial, RI y la activación de mecanismos inflamatorios. En este contexto, se ha demostrado que la alicina mejora la función endotelial, previene el desarrollo de la hipertrofia y reduce la presión del ventrículo derecho en ratas hipertensas³³. En células endoteliales de vena umbilical (HUVEC), la alicina previno el daño endotelial inducido por LDL oxidadas por medio de la reducción de la apoptosis y la inhibición de caspasa 3³⁴. En células endoteliales progenitoras (EPC) obtenidas de pacientes con enfermedad coronaria estable, la alicina incrementó la proliferación celular en forma dependiente de la dosis, lo que sugiere que la alicina mejora la función endotelial y promueve la neovascularización en pacientes con enfermedad arterial coronaria³⁵. Mediante ensayos de migración de células endoteliales *in vitro* se observó que la alicina estimula la migración celular en forma dependiente de la dosis³⁶. Las EPC participan en la reparación de la función endotelial mediante la neovasculogénesis y la regeneración de miocitos cardíacos.

Por otro lado, se ha demostrado que la alicina reduce los valores de malondialdehído (indicador de la oxidación de lípidos) e incrementa la superóxido dismutasa (SOD), la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y la liberación de óxido nítrico (ON). Además, protege de la muerte celular mediante la regulación a la baja de la polimerasa de ADP-ribosa, pro-caspasa 3 y Bax, las tres proteínas asociadas a apoptosis³⁷. En células HUVEC, la alicina protegió del EO al inhibir la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) y la producción de

especies reactivas de oxígeno (ERO)³⁴. En cardiomioblastos, la alicina inhibió la producción intracelular de ERO en forma dependiente de la dosis y esto protegió de la muerte celular³⁸. Además, la alicina reguló la expresión de enzimas desintoxicantes de fase II que participan en la biosíntesis de glutatión³⁹. Por otro lado, en eritrocitos de pacientes a los que se administró comprimidos de ajo durante dos meses (900 mg con contenido de aliína y alicina de 1.3 y 0.6%, respectivamente), se encontró aumentó en la concentración de glutatión reducido (GSH)⁴⁰. En conjunto, estas evidencias experimentales apoyan la hipótesis que la alicina puede mejorar la función endotelial al proteger del EO y promover la regeneración del endotelio vascular en las ECV.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo y una de las causas más comunes de las ECV. La cardiopatía hipertensiva se puede manifestar en disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias supraventriculares, ventriculares o muerte súbita. En la hipertensión arterial experimental, la alicina mostró un efecto antihipertensivo que fue dependiente de endotelio y de la producción de disulfuro de hidrógeno (H₂S) como agente vasodilatador. Además, involucró la participación de la vía óxido nítrico-guanilil ciclasa soluble-guanosina monofosfato cíclico, prostaciclina-adenilato ciclasa-AMP cíclico y la vía del factor hiperpolarizante derivado del endotelio^{41,42}. En un modelo de enfermedad renal crónica, la alicina redujo la hipertensión, el EO y mejoró la función renal por medio de la regulación del receptor a angiotensina II (Ang II) tipo II (AT2R), eNOS y la vía del factor nuclear eritroide-2/proteína 1 asociada al dominio ECH tipo Kelch (Nrf2/Keap1). Mediante el análisis *in silico* se concluyó que la alicina actúa en forma similar al losartán (antihipertensivo antagonista del AT1R)⁴³. En ratas diabéticas hipertensas, la alicina redujo la hipertensión por un mecanismo que implicó la apertura de un canal de potasio dependiente de trifosfato de adenosina y la participación del receptor de sulfonilurea tipo 2⁴⁴. En pacientes con hipertensión severa, la alicina demostró un efecto antihipertensivo 5 horas después de la administración y con una duración máxima de 5-14 horas⁴⁵.

INFARTO DE MIOCARDIO

El infarto de miocardio es la muerte del músculo cardíaco, producto de la obstrucción arterial, flujo

sanguíneo y el aporte de oxígeno, lo que lleva a la muerte de las células musculares. En un modelo de infarto de miocardio (isquemia-reperfusión) la alicina mejoró la función sistólica y diastólica del corazón. Además, redujo los valores de troponina I cardiaca, creatina cinasa (CK-MB), interleucina (IL) 6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en suero. Por el contrario, las actividades de SOD, catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) aumentaron⁴⁶. Otro estudio reportó que la alicina mejora la viabilidad celular, reduce apoptosis y disminuye IL-6, TNF- α , Bax, caspasa 3, citocromo C, endotelina 1, factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1 α) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β); en contraste, se observó que la alicina incrementa la expresión de la proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (Bcl-2) y eNOS⁴⁷.

HIPERTROFIA CARDIACA

La hipertrofia cardiaca es el incremento anormal de la masa cardiaca y/o el engrosamiento de la pared o el septo interventricular, en respuesta compensatoria a estímulos mecánicos y neurohormonales, que de mantenerse en forma crónica pueden ocasionar insuficiencia cardiaca. La hipertrofia cardiaca es uno de los principales factores de riesgo CV. Mediante ensayos *in vivo* e *in vitro* la alicina mejoró la función cardiaca y previno el crecimiento de los cardiomiocitos al regular la expresión del péptido natriurético cerebral y la cadena β de la miosina pesada. Además, reguló la autofagia vía fosfatidilinositol 3 cinasa/serina treonina cinasa/blanco de rapamicina en mamíferos y la vía proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señal extracelular/mTOR⁴⁸. Por otro lado, en células de endotelio microvascular cardiaco la alicina indujo la expresión de la molécula de adhesión celular endotelial y plaquetaria-1, la angiopoietina-2, el receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas, la migración y la angiopoyesis. Además, la alicina redujo la apoptosis y la expresión de caspasa 3⁴⁹. Otros estudios reportaron que la alicina mejora la función cardiaca y disminuye la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el espesor de la pared posterior. Así mismo, el tratamiento con alicina disminuyó la acumulación de colágeno intersticial y colágena I/III en el corazón. Adicionalmente, la alicina redujo el EO e incrementó la expresión de proteínas antioxidantes reguladas por la vía Nrf2/Keap1 (NADPH: quinona óxido-reductasa 1, hemooxigenasa 1, γ -glutamil cisteína sintetasa, CAT, GPx y SOD-1)^{50,51}.

CARDIOPATÍA DIABÉTICA

La diabetes es una de las principales causas de insuficiencia cardiaca en ausencia de hipertensión, valvulopatías y enfermedad arterial coronaria. En animales diabéticos, la alicina mejoró la función hemodinámica del corazón y redujo la apoptosis de los cardiomiocitos al incrementar la expresión de Bcl-2 y disminuir Fas. Además, la alicina redujo la fibrosis miocárdica al bloquear la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo y el TGF- β ⁵². En cultivo celular primario de endotelio de aorta sometido a condiciones de glucosa elevada e hipoxia, la alicina incrementó la viabilidad celular, redujo el EO, la expresión del factor nuclear kappa B (NF- κ B), la subunidad Nox4 de la NADPH oxidasa, HIF-1 α y la actividad de la proteína cinasa C, lo que disminuyó el daño⁵³. En la nefropatía diabética, la alicina protegió al riñón al modular la presión arterial, EO, fibrosis, hipoxia y algunas proteínas de respuesta a hipoxia (HIF-1 α , factor de crecimiento de endotelio vascular, eritropoyetina [EPO] y receptor de EPO [EPO-R]) y la inflamación^{54,55}. Es posible que la protección al riñón inducida por la alicina se extienda al corazón, ya que está ampliamente descrito que el deterioro en la función renal inevitablemente afectará al riñón y viceversa.

ARRITMIA

Las alteraciones del ritmo cardiaco sinusal normal es lo que se denomina arritmia y son causantes de infarto cerebral e insuficiencia cardiaca. Una propiedad de la alicina que apoya su utilidad en las ECV son sus efectos antiarrítmicos y esto se demostró en ensayos *in vitro* analizando sus efectos sobre canales iónicos y sobre la duración del potencial de acción. En miocitos ventriculares aislados, la alicina inhibió la corriente transitoria de potasio hacia el medio extracelular (exterior) en forma dependiente de la dosis⁵⁶. En cultivo celular primario de cardiomiocitos la alicina inhibió la translocación del canal de calcio tipo L del retículo endoplásmico a la membrana celular. Estas evidencias sugieren que la alicina puede ser útil en el tratamiento de arritmias cardiacas, ya que regula la expresión y función de canales iónicos en células cardiacas. Se sabe que la pérdida o ganancia en la función de canales iónicos en pacientes se asocia con eventos de arritmia cardiaca⁵⁷.

Discusión

El abordaje de las ECV está enfocado en controlar, disminuir o revertir los factores de riesgo que son

Tabla 1. Efectos de la alicina sobre los factores de riesgo cardiovascular

Factor de riesgo	Efectos de la alicina
Dislipidemia y obesidad	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuye obesidad, triglicéridos, colesterol total, LDL, placa aterosclerótica, grosor íntima-media carotídea, hiperhomocisteinemia, hiperinsulinemia e hipertensión – Aumenta los valores de HDL y la resistencia de LDL a la oxidación – Disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias y proteínas que estimulan la síntesis de ácidos grasos, por el contrario incrementa la expresión de proteínas involucradas en la lipólisis, oxidación de lípidos y termogénesis
Disfunción endotelial y estrés oxidante (EO)	<ul style="list-style-type: none"> – Mejora la función endotelial, incrementa la concentración de GSH y ON. Además, aumenta la expresión de SOD, eNOS y promueve la neovascularización – Disminuye el estrés oxidante, la actividad de NADPH oxidasa, la presión del ventrículo derecho y la apoptosis
Hipertensión arterial	<ul style="list-style-type: none"> – Incrementa la producción de vasodilatadores (ON y H₂S) – Disminuye el estrés oxidante y la hipertensión al regular la expresión de los receptores a angiotensina II (AT1R y AT2R)
Infarto de miocardio	<ul style="list-style-type: none"> – Mejora la función sistólica y diastólica del corazón, reduce la apoptosis y los valores de troponina I cardíaca, CK-MB, IL-6, IL-8 y TNF-α en suero. También disminuye el estrés oxidante y la expresión de Bax, caspasa 3, citocromo C, ET-1, HIF-1α y TGF-β
Hipertrofia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> – Mejora la función cardíaca, disminuye la hipertrofia cardíaca y la hipertrofia de la pared del ventrículo izquierdo, apoptosis y estrés oxidante, y regula la autofagia
Cardiopatía diabética	<ul style="list-style-type: none"> – Mejora la función hemodinámica del corazón, disminuye la hiperglucemia, hipertensión, estrés oxidante, apoptosis y fibrosis
Arritmia	<ul style="list-style-type: none"> – Regula la función y expresión de canales iónicos en miocitos cardíacos (canal de potasio y canal de calcio)

susceptibles de modificación^{10,11} y comúnmente combina tratamiento farmacológico con recomendaciones en cambio del estilo de vida^{9,12}. Hasta el momento este tipo de intervenciones han resultado poco exitosas, principalmente debido a que se requiere más de un tratamiento para el control de los factores de riesgo. Por ello, aún continúa la búsqueda de opciones terapéuticas que coadyuven a retrasar el desarrollo y progresión de las ECV, así como también que controlen los factores de riesgo que contribuyen a la enfermedad. La alicina es un compuesto derivado del ajo que ha demostrado efectos benéficos sobre dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial, EO, hipertensión, infarto, cardiopatías e incluso sobre la arritmia cardíaca (Tabla 1). Estos efectos de la alicina son a nivel funcional y molecular e involucran la participación de mecanismos intracelulares y vías de señalización que protegen a varios componentes del sistema CV, como al corazón, vasos sanguíneos, pulmón, riñón e incluso al hígado, el cual juega un papel clave en el síndrome metabólico y en las dislipidemias (Fig. 2). Así, los efectos de la alicina se pueden resumir principalmente como efectos sobre la hiperglucemia, dislipidemia, EO, inflamación, fibrosis, agregación plaquetaria, ritmo cardíaco, apoptosis e hipertensión.

El efecto primario de la alicina parece ser como antioxidante y los múltiples efectos descritos pudieran deberse a un efecto indirecto, ya que puede actuar como un antioxidante bifuncional. Como antioxidante directo, la alicina puede reaccionar directamente con las ERO, radicales libres o actuar como sustrato para la síntesis de glutatión y/o reaccionar y ser conjugada con otras moléculas que de igual forma actúan como antioxidantes. Esto es apoyado por los estudios *in vivo*, que reportaron que la alicina reacciona con el glutatión para producir S-alil-mercaptoglutatión, aunque también describieron que puede reaccionar con l-cisteína para producir S-alil-mercaptocisteína⁵⁸. Como antioxidante indirecto, la alicina puede actuar por medio de la regulación de la vía Nrf2/keap1 y la vía NF- κ B/inhibidor del factor NF- κ B^{39,50,51,55}, incrementando la expresión de enzimas antioxidantes y disminuyendo la expresión de citocinas proinflamatorias las cuales inducen la generación de ERO.

Una posible desventaja de la alicina es que su estabilidad es de corto plazo. Por ello mediante una reacción química utilizando la alicina y el captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) fue sintetizado el S-alil-mercaptocaptopril (CPSSA), un compuesto estable que acopla la alicina y captopril, lo que

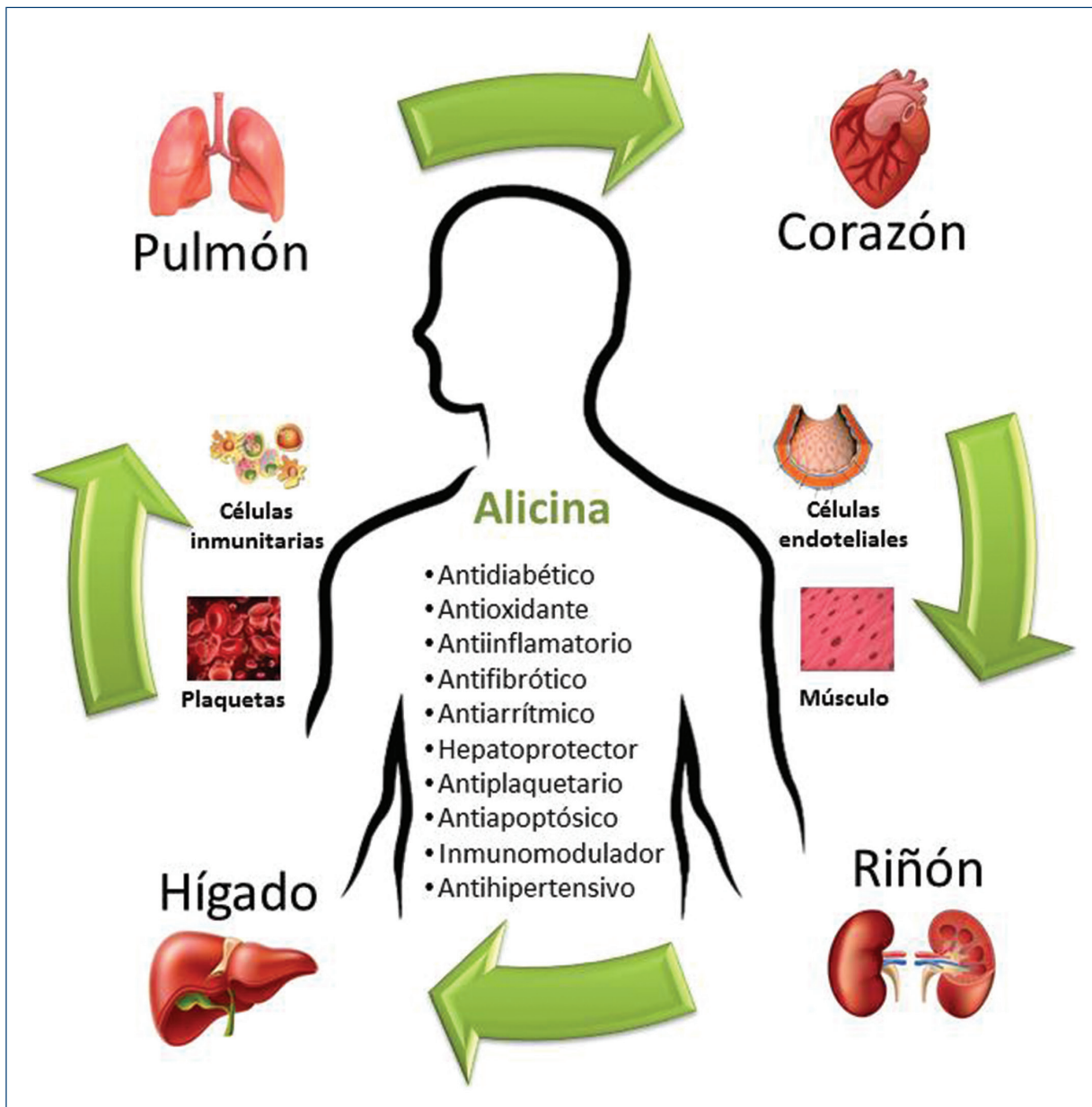


Figura 2. La alicina protege al pulmón, corazón, endotelio, riñón e hígado, mediante sus diversos efectos sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

aumenta la vida media de la alicina. La actividad de el CPSSA fue evaluada en un modelo de síndrome metabólico y observaron disminución en la hipertensión, triglicéridos y en la homocisteína, lo que llevó a proponer el uso de esta nueva molécula conjugada, como un candidato para el tratamiento de las ECV^{59,60}. Sin embargo, actualmente hay varios estudios que continúan utilizando la alicina en distintos grados de pureza y es probable que por ello aún exista controversia respecto a cuál es la dosis o concentración óptima de la alicina

capaz de inducir efectos benéficos. A este respecto, la dosis de la alicina reportada para obtener efectos cardioprotectores en modelos experimentales es a dosis tan bajas como 8 mg/kg⁴⁴. En pacientes, las dosis utilizadas para obtener un efecto terapéutico está en un rango más amplio, el cual va de los 10 a los 40 mg/día y no se han documentado o descrito efectos adversos, ni mal olor, tanto en estudios a corto como a largo plazo^{24,25,45}. Considerando que las dosis utilizadas en modelos experimentales y en pacientes son muy similares,

han demostrado efectos cardioprotectores y hasta el momento no se han descrito efectos adversos, se recomienda realizar más estudios controlados con el objeto de documentar y buscar más evidencias científicas que apoyen el uso de la alicina como una opción farmacológica para el tratamiento de los factores de riesgo y los mecanismos patogénicos de las ECV.

Conclusión

La patogénesis y progresión de las ECV es multifactorial y compleja, razón por la cual se requiere de más de un tratamiento farmacológico y recomendaciones en cambio en el estilo de vida. La alicina es una molécula que ha mostrado diversos efectos benéficos sobre varios de los factores de riesgo de las ECV, por medio de la regulación de mecanismos y vías de señalización intracelular que mejoran la función CV y retrasan la progresión de las enfermedades. A pesar de ser limitados los estudios que demuestran su utilidad en clínica, las evidencias científicas disponibles hasta el momento sugieren que la alicina puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de las ECV y sus factores de riesgo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Badour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
- Pereira-Rodríguez J, Peñaranda-Flores D, Reyes-Saenz A, Caceres-Arevalo K, Cañizares-Perez Y. Prevalence of cardiovascular risk factors in Latin America: a review of the published evidence 2010-2015. *Rev Mex Cardiol.* 2015;26(3):125-39.

- INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. Comunicado de prensa INEGI, Núm. 61/21 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 27 de enero de 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf
- Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Mex.* 2018;34(6):910-23.
- Cui Z, Dewey S, Gomes AV. Cardioproteomics: advancing the discovery of signaling mechanisms involved in cardiovascular diseases. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(3):274-92.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Executive Summary [Internet]. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2016.
- Cruz Robles D, de la Peña Díaz A, Arce Fonseca M, García Trejo JJ, Pérez Méndez OA, Vargas Alarcón G. Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Arch Cardiol Mex.* 2005;75(4):467-82.
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
- Gooding HC, Gidding S, Moran AE, Redmond N, Allen NB, Bacha F, et al. Challenges and Opportunities for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease Among Young Adults: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):e016115.
- Timmis A, Townsend N, Gale P, Torbica A, Lettino M, Petersen S, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85.
- Jorge-Galarza E, Martínez-Sánchez F, Javier-Montiel CI, Medina-Urrutia AX, Posadas-Romero C, González-Salazar MC, et al. Control of blood pressure levels in patients with premature coronary artery disease: Results from the GEA Disease study. *J Clin Hypertens.* 2020;22(7):1253-62.
- Medina-Urrutia AX, Martínez-Sánchez F, Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Martínez-Alvarado MDR, González-Salazar MC, et al. Metabolic control achievement in a population with premature coronary artery disease: results of the genetics of atherosclerotic disease study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820943374.
- Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules.* 2016;21(5):559.
- Suleria HAR, Butt MS, Khalid N, Sultan S, Raza A, Aleem M, et al. Garlic (*Allium sativum*): diet based therapy of 21st century-a review. *Asian Pac J Trop Dis.* 2015;5(4):271-8.
- Lawson LD, Hunsaker SM. Alicin bioavailability and bioequivalence from garlic supplements and garlic foods. *Nutrients.* 2018;10(7):812.
- Cardelle-Cobas A, Soria A, Corzo N, Villamiel M. A comprehensive survey of garlic functionality. *Garlic Consumption and Health.* 2010;5:642-9.
- Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, et al. Comparison of the effects of alicin and enalapril on blood pressure, insulin and triglycerides levels in fructose-induced hyperinsulinemic-hyperlipidemic hypertensive rats. *Am J Hyper.* 2000;14:377-81.
- Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, et al. The effects of alicin and enalapril in fructose-induced hyperinsulinemic hyperlipidemic hypertensive rats. *Am J Hyper.* 2001;14(4):377-81.
- Lu Y, He Z, Shen X, Xu X, Fan J, Wu S, et al. Cholesterol-lowering effect of alicin on hypercholesterolemic ICR mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:489690.
- Eilat S, Oestraicher Y, Rabinkov A, Ohad D, Mirelman D, Battler A, et al. Alteration of lipid profile in hyperlipidemic rabbits by alicin, an active constituent of garlic. *Coron Artery Dis.* 1995;6(12):985-90.
- Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, et al. The effects of alicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats. *Am J Hyper.* 2003;16:1053-6.
- Ali M, Al-Qattan KK, Al-Enezi F, Khanafer RMA, Mustafa T. Effect of alicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000;62(4):253-9.
- Saradeth T, Seidl S, Resch KL, Ernst E. Does garlic alter the lipid pattern in normal volunteers? *Phytomedicine.* 1994;1(3):183-5.
- Liu DS, Wang SL, Li JM, Liang ES, Yan MZ, Gao W. Alicin improves carotid artery intima-media thickness in coronary artery disease patients with hyperhomocysteinemia. *Exp Ther Med.* 2017;14(2):1722-6.
- Ashraf R, Amir K, Shaikh AR, Ahmed T. Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2005;17(3):60-4.
- Lu J, Cheng B, Fang B, Meng Z, Zheng Y, Tian X, et al. Protective effects of alicin on 1, 3-DGP-induced lipid metabolism disorder in HepG2 cells. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:1411-7.
- Shi X, Zhou X, Chu X, Wang J, Xie B, Ge J, et al. Alicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(12):2909.
- Lee CG, Rhee DK, Kim BO, Um SH, Pyo S. Alicin induces beige-like adipocytes via KLF15 signal cascade. *J Nutr Biochem.* 2019;64:13-24.

29. Abramovitz D, Gavri S, Harats D, Levkovitz H, Mirelman D, Miron T, et al. Allicin-induced decrease in formation of fatty streaks (atherosclerosis) in mice fed a cholesterol-rich diet. *Coron Artery Dis*. 1999;10(7):515-9.
30. Gonen A, Harats D, Rabinkov A, Miron T, Mirelman D, Wilchek M, et al. The antiatherogenic effect of allicin: Possible mode of action. *Pathobiology*. 2005;72(6):325-34.
31. Dirsch VM, Kierner A, Wagner H, Vollmar AM. Effect of allicin and ajoene, two compounds of garlic, on inducible nitric oxide synthase. *Atherosclerosis*. 1998;139(2):333-9.
32. Liu DS, Gao W, Liang ES, Wang SL, Lin WW, Zhang WD, et al. Effects of allicin on hyperhomocysteinemia-induced experimental vascular endothelial dysfunction. *Eur J Pharmacol*. 2013;714(1-3):163-9.
33. Sun X, Ku D. Allicin in garlic protects against coronary endothelial dysfunction and right heart hypertrophy in pulmonary hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5):H2431-8.
34. Chen X, Pang S, Lin J, Xia J, Wang Y. Allicin prevents oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1-6.
35. Oktaviono YH, Pikir B, Alzabra F, Al-Farabi MJ, Putri AY. Garlic extract (allicin) improves the proliferation of endothelial progenitor cell from patients with stable coronary artery disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(A):65-9.
36. Oktaviono YH, Amadis M, Al-Farabi MJ. High dose allicin with vitamin C improves EPC migration from the patient with coronary artery disease. *Pharmacognosy J*. 2020;12(2):232-5.
37. Chen S, Tang Y, Qian Y, Chen R, Zhang L, Wo L, et al. Allicin prevents H₂O₂-induced apoptosis of HUVECs by inhibiting an oxidative stress pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):1-8.
38. Chan JY, Tsui HT, Chung IY, Chan RY, Kwan YW, Chan SW. Allicin protects rat cardiomyoblasts (H9c2 cells) from hydrogen peroxide-induced oxidative injury through inhibiting the generation of intracellular reactive oxygen species. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(7):868-73.
39. Horev-Azaria L, Eliav S, Izigov N, Pri-Chen S, Mirelman D, Miron T, et al. Allicin up-regulates cellular glutathione level in vascular endothelial cells. *Eur J Nutr*. 2009;48(2):67-74.
40. Grune T, Scherat T, Behrend H, Conradi E, Brenke R, Siems W. Influence of *Allium sativum* on oxidative stress status a clinical investigation. *Phytomedicine*. 1996;2:205-7.
41. Cui T, Liu W, Chen S, Yu C, Li Y, Zhang JY. Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110240.
42. Li W, Wang D, Song G, Zuo C, Qiao X, Qin S. The effect of combination therapy of allicin and fenofibrate on high fat diet-induced vascular endothelium dysfunction and liver damage in rats. *Lipids Health Dis*. 2010;9(1):1-7.
43. García-Trejo EMA, Arellano-Buendía AS, Sánchez-Reyes O, García-Arroyo FE, Argüello-García R, Loredó-Mendoza ML, et al. The beneficial effects of allicin in chronic kidney disease are comparable to losartan. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1980.
44. Dubey H, Singh A, Patole AM, Tenpe CR, Ghule BV. Allicin, a SUR2 opener: possible mechanism for the treatment of diabetic hypertension in rats. *Rev Bras Farmacogn*. 2012;22(5):1053-9.
45. McMahon FG, Vargas R. Can garlic lower blood pressure? A pilot study. *Pharmacotherapy*. 1993;13(4):406-7.
46. Liu S, He Y, Shi J, Liu L, Ma H, He L, et al. Allicin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in rats by inhibition of inflammation and oxidative stress. *Transplant Proc*. 2019;51(6):2060-5.
47. Deng X, Yang P, Gao T, Liu M, Li X. Allicin attenuates myocardial apoptosis, inflammation and mitochondrial injury during hypoxia-reoxygenation: an in vitro study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1-9.
48. Ba L, Gao J, Chen Y, Qi H, Dong C, Pan H, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways. *Phytomedicine*. 2019;58:152765.
49. Shi P, Cao Y, Gao J, Fu B, Ren J, Ba L, et al. Allicin improves the function of cardiac microvascular endothelial cells by increasing PECAM-1 in rats with cardiac hypertrophy. *Phytomedicine*. 2018;51:241-54.
50. Li XH, Li C, Xiang ZG, Hu JJ, Lu JM, Tian RB, et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(6):457-65.
51. García-Trejo EM, Arellano-Buendía AS, Argüello-García R, Loredó-Mendoza ML, García-Arroyo FE, Arellano-Mendoza MG, et al. Effects of allicin on hypertension and cardiac function in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3850402.
52. Liu Y, Qi H, Wang Y, Wu M, Cao Y, Huang W, et al. Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 2012;19(8-9):693-8.
53. Wang SL, Liu D, Liang ES, Gao YH, Cui Y, Liu YZ, et al. Protective effect of allicin on high glucose/hypoxia-induced aortic endothelial cells via reduction of oxidative stress. *Exp Ther Med*. 2015;10(4):1394-400.
54. Arellano-Buendía AS, Tostado-González M, Sánchez-Reyes O, García-Arroyo FE, Argüello-García R, Tapia E, et al. Immunomodulatory effects of the nutraceutical garlic derivative allicin in the progression of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2018;2018(19):3107.
55. Arellano-Buendía AS, Castañeda-Lara LG, Loredó-Mendoza ML, García-Arroyo FE, Rojas-Morales P, Argüello-García R, et al. Effects of allicin on pathophysiological mechanisms during the progression of nephropathy associated to diabetes. *Antioxidants*. 2020;2020(9):1134.
56. Cao H, Huang C, Wang X. Allicin inhibits transient outward potassium currents in mouse ventricular myocytes. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1896-900.
57. Han D, Xu L, Liu P, Liu Y, Sun C, Yin Y. Allicin disrupts cardiac Cav1.2 channels via trafficking. *Pharm Biol*. 2019;57(1):245-9.
58. Trio PZ, You S, He X, He J, Sakao K, Hou DX. Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food Funct*. 2014;5(5):833-44.
59. Miron T, Rabinkov A, Peleg E, Rosenthal T, Mirelman D, Wilchek M. Allylmercaptocaptopril: A new antihypertensive drug. *Am J Hypertens*. 2004;17(1):71-3.
60. Oron-Herman M, Rosenthal T, Mirelman D, Miron T, Rabinkov A, Wilchek M, et al. The effects of S-allylmercaptocaptopril, the synthetic product of allicin and captopril, on cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2005;183:238-43.