

# Cálculos biliares en el jámster dorado (*Mesocricetus auratus*).

## XXXIV. Acción preventiva del ajo (*Allium sativum*) en la colelitiasis pigmentaria producida por la vitamina A.

Humberto Granados, René Cárdenas, Mario Soriano, Jorge Villa

Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, UNAM

### RESUMEN

En éste trabajo se presentan los resultados de dos experimentos realizados en el jámster dorado (*Mesocricetus auratus*), Cepa ChCM, en los cuales se estudió la posible acción preventiva de dos formas dietéticas de ajo (*Allium sativum*): 4% de un extracto hidroalcohólico de bulbos y 10% de bulbos desecados a 35°C durante 72 horas, contra la colelitiasis pigmentaria producida por la vitamina A. En el primer estudio, que duró 70 días, se usaron 60 jámsters, y en el segundo experimento, con una duración de 72 días, se utilizaron 44 animales. La dieta básica fue el "Alimento para ratones de Laboratorio" (Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M.), y la dieta litogénica consistió en la dieta básica adicionada con 25 000 UI de vitamina A (Acetato de retinol). Los resultados permiten concluir que el ajo desecado, adicionado al 10% en la dieta litogénica, previene en un elevado porcentaje (72.8) dicha colelitiasis. Por otra parte, a este nivel (10%) el ajo disminuye considerablemente el crecimiento de los jámsters, exhibiendo así un efecto tóxico, el cual, sin embargo, no se expresó macroscópicamente en las necropsias.

### SUMMARY

In this work the results of two experiments performed in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*), strain ChCM, are presented, in which the possible preventive action of two dietetic forms of garlic (*Allium sativum*) was studied: 4% of a hidroalcoholic extract of bulbs and 10% of bulbs desiccated at 35°C for 72 hours were tested against the pigment cholelithiasis produced by vitamin A. In the first study, which lasted 70 days, 60 hamsters were used, and in the second experiment lasting 72 days, 44 animals were used. The basic diet was "Alimento para ratones de Laboratorio" (Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M.), and the lithogenic diet consisted of the basic diet plus 25 000 IU of vitamin A (Retinol acetate). The results allow us to conclude that desiccated garlic, at 10%, in the diet prevents, in a high percentage (72.8), cholelithiasis. At this dosage, garlic reduces considerably the growth of the hamsters, implying a toxic effect, which, was not however shown macroscopically in the necropsies.

### INTRODUCCION

En relación con la prevención de los cálculos biliares pigmentarios del jámster dorado, en éste laboratorio venimos realizando desde hace años una serie de investigaciones en las cuales se ha puesto a prueba la posible acción preventiva de varios productos naturales, principalmente vegetales; de estos hemos informado que el POLIFAT KA-02, un derivado del aceite de cártamo<sup>9</sup>,

previene completamente esta colelitiasis sin producir efectos secundarios indeseables.

Por otra parte, también hemos estudiado la posible acción preventiva de un extracto desecado de hojas de "Gobernadora" (*Larrea tridentata*), que según la tradición popular mexicana, previene los cálculos biliares humanos, habiéndose encontrado que en realidad también previene totalmente, en el jámster, los cálculos

de pigmentos, pero exhibe una alta toxicidad en éstos animale<sup>10</sup>.

Con el objeto de estudiar otros productos vegetales que puedan prevenir la coleditiasis pigmentaria, sin que produzcan efectos colaterales tóxicos, hemos estudiado la acción del ajo (*Allium sativum*), el cual, según la tradición popular en América Latina y España, principalmente, previene y cura una variedad de enfermedades gastrointestinales<sup>7,13,15</sup>; además, como es del conocimiento general, el ajo es un condimento importante y de uso muy generalizado en nuestra alimentación. En el presente trabajo se publican los resultados de dos experimentos realizados con dos niveles dietéticos de ajo (4% y 10%).

## MATERIAL Y METODOS

Se realizaron dos experimentos con jámsters dorados machos de la Cepa ChCM, los cuales fueron alimentados con las respectivas dietas experimentales y agua ad libitum; todos los animales fueron pesados semanalmente para determinar sus curvas de crecimiento. Al final de los experimentos, los animales fueron sacrificados por fractura de la nuca, y las necropsias se practicaron inmediatamente después. El hígado fue disecado y pesado, y su contenido de vitamina A se determinó por el método espectrofotométrico de Olson<sup>14</sup>. Los cálculos biliares de cada grupo fueron colectados juntos, lavados con agua destilada, secados y pesados. *Primer experimento*: se usaron 60 jámsters de 38 días de edad promedio, los cuales fueron divididos en dos grupos iguales y alimentados durante 70 días experimentales con las siguientes dietas: Grupo A, "alimento para ratones de Laboratorio" (Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M.) pulverizado + 25 000 UI de vitamina A (Acetato de retinol, Tipo 500, de productos Roche, S.A., México, D.F.); esta ración constituye la dieta litogénica (DL). Grupo B, DL + 4% de extracto hidroalcohólico (50:50) de bulbo de ajo comercial, desecado y pulverizado.

*Segundo experimento*: Se utilizaron 44 jámsters de 30 días de edad promedio, los cuales fueron divididos en dos grupos iguales y alimentados durante 72 días con las siguientes raciones experimentales: Grupo 1, DL; Grupo 2, DL + 10% de bulbo de ajo comercial finamente picado y desecado a 35°C durante 72 horas, y pulverizado. Los resultados se analizaron por las pruebas de  $X^2$  y t de Student.

## RESULTADOS

El cuadro I resume los resultados de los dos experimentos, los cuales se describen primero por separado en los dos estudios, para después discutirlos en su conjunto.

CUADRO I  
FRECUENCIA DE CALCULOS BILIARES PIGMENTARIOS EN EL JAMSTER, EN LOS 2 EXPERIMENTOS  
CON AJO (*Allium sativum*)

GRUPOS	DIETAS	Número total de jámsters	Números de jámsters con cálculos	Porcentaje de jámsters con cálculos	Peso promedio de los cálculos en cada grupo, en mg
<b>PRIMER EXPERIMENTO</b>					
A	Dieta litogénica (DL): dieta básica + 25 000 UI% de acetato de retinol (vitamina A)	30	19	63.3	0.360
B	DL + 4% de ajo	30	14	46.6	0.242
<b>SEGUNDO EXPERIMENTO</b>					
1	DL	22	20	90.9	0.381
2	DL + 10% de ajo	22	4	18.1	0.310

*Primer experimento*: En ésta sección del Cuadro I vemos que los jámsters que recibieron la dieta litogénica adicionada con 4% del extracto hidroalcohólico de ajo (Grupo B) presentaron menor frecuencia (17%) de cálculos que el control litogénico (Grupo A); esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P); sin embargo, el peso promedio de los cálculos en el grupo que recibió ajo (Grupo B) fue apreciablemente menor (0.242 mg) que el del control litogénico (Grupo A), que fue de 0.360 mg.

Respecto al contenido de vitamina A hepática, puede verse en el Cuadro II que el ajo no afectó apreciablemente la acumulación de ésta en el hígado. Asimismo, en relación con el peso porcentual del hígado, el ajo tampoco afectó la masa relativa de éste. En relación con el crecimiento, la figura 1 muestra que la curva de los jámsters que recibieron ajo (Grupo B) fue sólo ligeramente inferior a la de los animales controles (Grupo A); la diferencia en el incremento de crecimiento de los dos grupos no es estadísticamente significativa (Grupo A = 50.5 9.1; Grupo B = 49.5 8.3). Por otra parte, en las necropsias del Grupo B no se encontraron cambios patológicos macroscópicos, atribuibles a la ingestión de ajo, al compararse con el resultado de las necropsias practicadas al Grupo A (Control litogénico).

CUADRO II

VITAMINA A HEPÁTICA EN EL JÁMSTER, EN LOS 2 EXPERIMENTOS CON AJO (*Allium sativum*)

GRUPOS	DIETAS	Número total de jámsteres	Peso porcentual del hígado	Vitamina A (µg hígado)
<b>PRIMER EXPERIMENTO</b>				
A	Dieta litogénica (DL); dieta básica + 25 000 UI% de acetato de retinol (vitamina A)	10	3.95 0.28	2 017 235
B	DL + 4% de ajo	12	4.21 0.37	1 993 162
<b>SEGUNDO EXPERIMENTO</b>				
1	DL	22	4.39 0.40	1 699 148
2	DL + 10% de ajo	22	4.16 0.36	1 773 170

En resumen, éste primer experimento demuestra que un extracto hidroalcohólico de ajo, adicionado a la dieta litogénica a un nivel de 4%, tiende a disminuir (previene muy ligeramente) la frecuencia de colelitiasis pigmentaria en el jámster sin que se produzcan cambios patológicos apreciables macroscópicamente. Así, estos resultados sugieren la conveniencia de estudiar niveles más elevados de ajo, ya que posiblemente éstos podrían incrementar el grado de prevención de esta colelitiasis.

*Segundo experimento:* Los resultados de este experimento se presentan en la segunda sección del Cuadro I. Aquí podemos ver que los jámsters que recibieron la dieta litogénica adicionada de 10% de ajo desecado y pulverizado (Grupo 2) tuvieron una prevención de colelitiasis de un 72.8%, ya que el grupo control litogénico (Grupo 1) tuvo una frecuencia de cálculos de 90.9%, mientras que el que recibió la dieta con 10% de ajo (Grupo 2) sólo presentó una frecuencia del 18.1%; esta diferencia sí fue estadísticamente significativa (P). Sin embargo, el peso promedio de los cálculos en los dos grupos fue similar, ya que los jámsters que recibieron ajo (Grupo 2) tuvieron sólo una pequeña disminución del peso promedio de sus cálculos (0.310 mg) al compararse con el peso promedio de los cálculos del Grupo 1 (control litogénico), que fue de 0.381 mg (Fig. 1).

En este experimento, como puede verse en la segunda sección del Cuadro II, el ajo desecado tampoco afectó la concentración de vitamina A hepática ni el peso porcentual del hígado.

En cuanto al crecimiento, la figura 2 muestra que la curva de los animales que recibieron ajo (Grupo 2) exhibe una apreciable disminución del crecimiento al compararse con la curva del control litogénico (Grupo 1); la diferencia en el incremento de crecimiento de los 2

grupos sí es estadísticamente significativa (Grupo 1 = 62.0 10.3 g; Grupo 2 = 52.2 8.7 g; P).

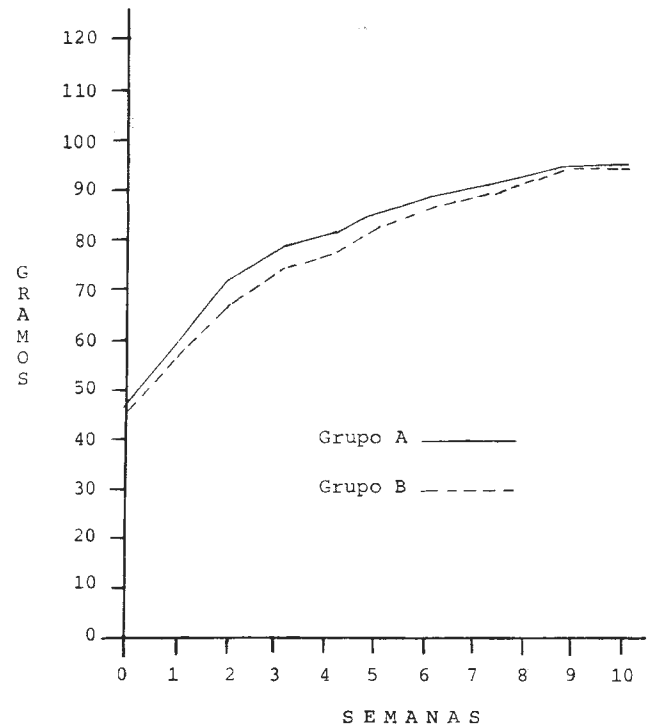


Fig. 1. Curvas de crecimiento de los 2 grupos del primer experimento: Grupo A, dieta litogénica (DL); grupo B, DL + 4% de ajo (*Allium sativum*).

Por otra parte, en las necropsias del Grupo 2 no se observaron cambios patológicos macroscópicos, atribuibles a la ingestión del ajo, al compararse con el resultado de las necropsias practicadas al Grupo 1 (Control litogénico).

Así, este segundo experimento demuestra que un nivel de 10% de ajo desecado adicionado a la dieta litogénica previene en un elevado porcentaje (72.8%) la colelitiasis pigmentaria en el jámster, pero inhibe considerablemente el incremento del crecimiento de éstos animales. Sin embargo, estos jámsters al practicárseles sus necropsias no presentaron cambios patológicos macroscópicos.

**DISCUSION**

Para discutir los resultados de estos dos experimentos en su conjunto, debemos mencionar, ante todo, que la composición química de los cálculos pigmentarios producidos por la vitamina A aún no ha sido determinada; sin embargo, su tamaño, morfología y

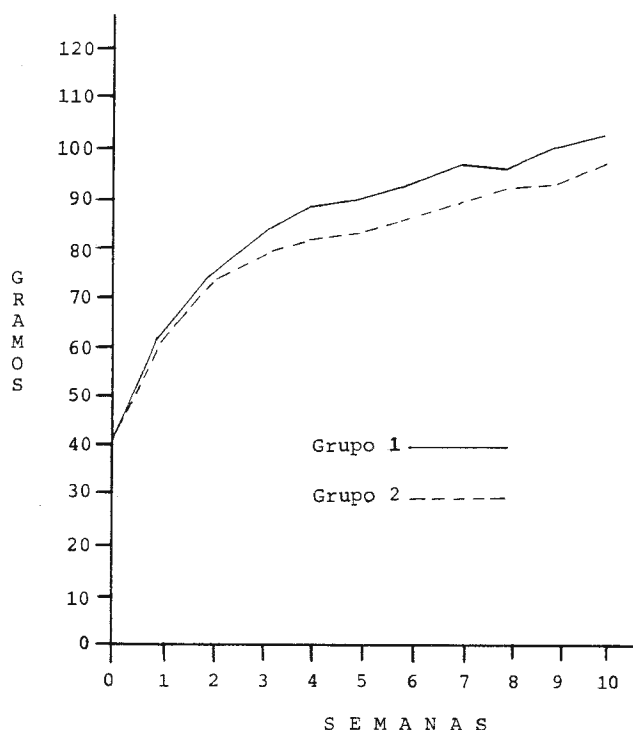


Fig. 2. Curvas de crecimiento de los 2 grupos del segundo experimento: grupo 1, dieta Litogénica (DL); grupo 2, DL + 10% de ajo (*Allium sativum*).

estructura interna macroscópica son idénticos a los cálculos pigmentarios producidos en el jámster por Dam y cols.<sup>5</sup>. Estos cálculos están compuestos principalmente por calcio, fosfato, ácidos biliares conjugados con glicina y un bajo contenido de pigmento, y no contienen colesterol. Asimismo, cálculos pigmentarios producidos por Granados con una dieta no purificada, de las mismas características a los producidos por la vitamina A, demostraron que tampoco contienen colesterol pero sí fosfato de calcio en forma de hidroxapatita<sup>8</sup>. A continuación comentaremos los principales aspectos que se derivan de los dos experimentos que conforman esta investigación:

1. En el primer experimento, el hecho de que la adición de 4% de extracto hidroalcohólico de ajo, a la dieta litogénica, haya producido sólo un 17% de menor frecuencia de cálculos, quiere decir que el nivel del extracto fue muy bajo, o que el tratamiento hidroalcohólico eliminó apreciablemente, en alguna forma, la sustancia (s) preventiva (s) de la colelitiasis.

2. En el segundo experimento, la adición de un 10% de ajo desecado produjo una elevada prevención (72.8%) de la colelitiasis, con una diferencia estadísticamente significativa; esto pudo ser debido a que cuantitativamente el nivel de ajo fue lo suficientemente

elevado como para prevenir notablemente la colelitiasis, o a que el tratamiento al cual fue sometido el ajo (desección a 35°C durante 72 horas) no eliminó la (s) sustancia (s) preventiva (s) de la colelitiasis. Así, analizando los resultados estos dos experimentos en su conjunto, no cabe duda de que en el jámster el ajo previene, en menor o mayor grado, la colelitiasis pigmentaria.

Si se extrapolan los resultados del presente estudio a los seres humanos, podríamos decir que la tradición popular es acertada en cuanto a que el ajo previene los cálculos biliares. Sin embargo, esta sugerencia, que hasta hoy sólo tiene el carácter de una posibilidad, debe ponerse a prueba experimentalmente mediante estudios técnicamente planificados con pacientes que hayan tenido cálculos biliares, y que por lo tanto puedan tener propensión a recidivas, o que los padezcan al comenzar los estudios. Por otra parte, en relación con los cambios bioquímicos favorables resultantes de la ingestión de ajo, debemos mencionar que en seres humanos se ha informado una disminución de los niveles sanguíneos de colesterol<sup>2</sup>, y que en pollos se ha encontrado una reducción de la biosíntesis de colesterol y ácidos grasos por inhibición de las enzimas hepáticas<sup>16</sup>.

Además, respecto al mecanismo de prevención de la colelitiasis por el ajo, hasta ahora sólo podemos decir que este debe ser diferente al de inhibir la absorción y/o asimilación de la vitamina A, puesto que las reservas hepáticas de esta vitamina no se vieron afectadas (Cuadro II). Asimismo, no hubo diferencias en los niveles de vitamina A hepática entre los animales con y sin cálculos que recibieron la misma dieta, lo cual coincide con los resultados de varios experimentos anteriores realizados en este laboratorio, pero que aún no habían sido comentados.

Podría ser más probable que esta acción preventiva del ajo sea debida a un efecto sobre el metabolismo de las sales biliares y/o del colesterol, ya que, como se mencionó anteriormente, el ajo tiene un efecto hipocolesterolémico<sup>2</sup>, e inhibe las enzimas hidroximetil-glutaril-CoA reductasa y la colesterol 7 hidroxilasa<sup>16</sup>, que son las enzimas que regulan la biosíntesis de estos lípidos<sup>6</sup>; las alteraciones en el metabolismo de estos lípidos pueden producir cambios en la secreción y/o composición biliar, ya sea por alteración del flujo biliar dependiente de las sales biliares, o por un efecto más general sobre la fluidez de las membranas y los procesos de transporte, los cuales pueden verse afectados por cambios en el contenido de colesterol y fosfolípidos de las membranas del hepatocito<sup>1</sup>. Además, como ya lo mencionamos, los

cálculos pigmentarios del jámster contienen un alto nivel de sales biliares conjugadas con glicina.

Por otra parte, el presente estudio demuestra que el ajo a determinados niveles, e.g., 10%, disminuye apreciablemente el crecimiento en el jámster, lo cual es un signo de que el ajo a estos niveles, por una u otra razón, es tóxico, ya que el crecimiento, como es sabido, es uno de los parámetros más importantes para evaluar el estado de salud de un animal o del hombre. En relación con la posible causa de esta toxicidad, hasta hoy sólo podemos decir que el ajo contiene un importante compuesto sulfurado volátil, el disulfuro de alilo, el cual da olor característico a éste condimento; este disulfuro es derivado de la sustancia inodora la aliina, la cual bajo la acción de la enzima aliinasa se convierte primero en alicina y luego en disulfuro de alilo. Se ha demostrado que algunos disulfuros y alcoholes de alilo derivados de la cebolla, a elevados niveles, producen signos de toxicidad en la rata, e.g., actividad antitiroidea<sup>4</sup>. En el caso del presente experimento, es posible que en el jámster el alto nivel de ajo suministrado (10%), por su contenido en compuestos sulfurados de alilo, haya producido la disminución en el incremento de crecimiento observado; sin embargo, tratándose de seres humanos, a este respecto, VanEtten y Wolf<sup>17</sup> anotan que no existen observaciones directas que demuestren que los compuestos sulfurados contenidos en el ajo y la cebolla, ingeridos a los niveles de las dietas comunes y corrientes, produzcan efectos tóxicos.

Futuras investigaciones, con modelos experimentales y con pacientes, podrán dilucidar tanto el (los) proceso (s) bioquímico (s) responsable (s) de la posible acción benéfica del ajo contra la colelitiasis humana cuando este condimento se ingiere con los alimentos en cantidad moderada, como la (s) causa (s) de la disminución del crecimiento en el jámster. A este respecto, podemos

mencionar que en el presente estudio se ha planteado, como ya se ha hecho en muchas otras investigaciones científicas, un interesante problema de dialéctica biológica y médica (Unidad y lucha de los contrarios), en el cual por una parte una (s) sustancia (s) produce un efecto benéfico en ciertos procesos orgánicos, mientras que, por otra, la misma sustancia produce efectos perjudiciales en el mismo organismo<sup>12</sup>. En nuestro caso concreto, el hecho de que haya un número de sustancias importantes que previenen la colelitiasis pigmentaria<sup>3,10,11</sup>, pero que producen efectos secundarios perjudiciales, tales como la disminución del crecimiento, no quiere decir, en ninguna forma, que tales sustancias no ameriten una continuación de sus estudios a este respecto, ya que futuras investigaciones bien podrían, entre otras cosas, llegar a anular sus efectos orgánicos perjudiciales pero conservando su acción benéfica contra la colelitiasis.

## CONCLUSIONES

Los resultados de dos experimentos llevados a cabo en el jámster dorado, en los cuales se estudió la posible acción preventiva de dos niveles de ajo comercial (4% de un extracto hidroalcohólico de bulbo, y 10% de bulbo desecado y pulverizado) en la colelitiasis pigmentaria producida por la vitamina A, permiten concluir que el ajo desecado, incluido al 10% en la dieta litogénica, previene en un elevado porcentaje (72.8) dicha colelitiasis. A este nivel el ajo disminuye considerablemente el incremento del crecimiento de los jámsteres, exhibiendo así un efecto tóxico, el cual, sin embargo, no se expresa macroscópicamente en las necropsias.

## REFERENCIAS

1. Arias, I.M., Popper, H., Schachter, D. y Shafritz, D.A. (Editores): *The Liver: Biology and Pathobiology*. New York, Raver Press, pp. 411 y 790, 1982.
2. Bushan, S., Sharma, S.P., Agrawal, S., Indrayan, A. y Seth, P.: Effect of garlic on normal blood cholesterol level. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 23: 211-214, 1979.
3. Cárdenas, R., Galicia, M.A., Jaime, Ma. E. y Granados, H.: Cálculos biliares en el jámster dorado. XXXIX. Prevención por el hidroxitolueno butilado de la colelitiasis pigmentaria producida por la vitamina A. *Rev. Gastroenterol. Méx.*, 55: 341 (Resúmen), 1990.
4. Cowan, J.W., Saghir, A.R. y Salji, J.P.: Antithyroid activity of onion volatiles. *Aust. J. Biol. Sci.*, 20: 683-687, 1967.
5. Dam, H.: Nutritional aspects of gallstone formation with particular reference to alimentary production of gallstones in laboratory animals. *World Rev. Nutr. Diet.* 11: 199-239, 1969.
6. Danielsson, H. y Sjoval, J.: Bile Acid Metabolism. *Ann. Rev. Biochem.*, 44: 233-253, 1975.
7. Font Quer, P.: *Plantas medicinales*. 2a. ed., Barcelona, Editorial Labor, 887-890, 1973.
8. Granados, H.: Cálculos biliares en el jámster dorado (*Mesocricetus auratus*) alimentado con una dieta de mantenimiento. *Poeyana*, no. 93, 19 pp, 1971.

9. Granados, H. y Soriano, M.: Gallstones in the golden hamster. XXVI. Prevention of pigment cholelithiasis by "Polifat KA-02". Trienn. World Congr. Pathol., Jerusalem, Abstracts, p. 108, 1981.
10. Granados, H., Cárdenas, R. y Rodríguez, A.: Cálculos biliares en el jámster dorado. XXXII. Acción preventiva de "Gobernadora" (*Larrea tridentata*) en la colelitiasis pigmentaria producida por la Vitamina A. Rev. Sanid. Milit. (Méx.), 47: 264 (Resumen), 1987.
11. Granados, H. y Cárdenas, R.: Cálculos biliares en el jámster dorado. XXXIII. Acción preventiva del azul de metileno en la colelitiasis pigmentaria producida por la Vitamina A. Rev. Gastroenterol. Méx., 52: 302 (Resumen), 1987.
12. Levins, R. y Lewontin, R.: *The Dialectical Biologist*. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1985.
13. Martínez, M.: *Las Plantas Medicinales de México*. 5a. ed., México, D.F., Ediciones Botas, 32-33, 1969.
14. Olson, J.A.: A simple dual assay for Vitamin A and carotenoids in human liver. Nutr. Rep. Internat., 19: 807-813, 1979.
15. Pérez-Arbeláez, E.: *Plantas útiles de Colombia*. Bogotá, Librería Colombiana Camacho Roldán, 450, 1956.
16. Qureshi, A.A., Asaf, A., Abuirmeileh, N., Din, Z.Z., Elson, C.H.E. y Burgewr, W.C.: Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. Lipids, 18: 343-348, 1983.
17. VanEtten, C.H. y Wolff, I.A.: Natural sulfur compounds. En: *Toxicants occurring naturally in foods*. Washington, D.C., National Academy of Sciences, 210-234, 1973.