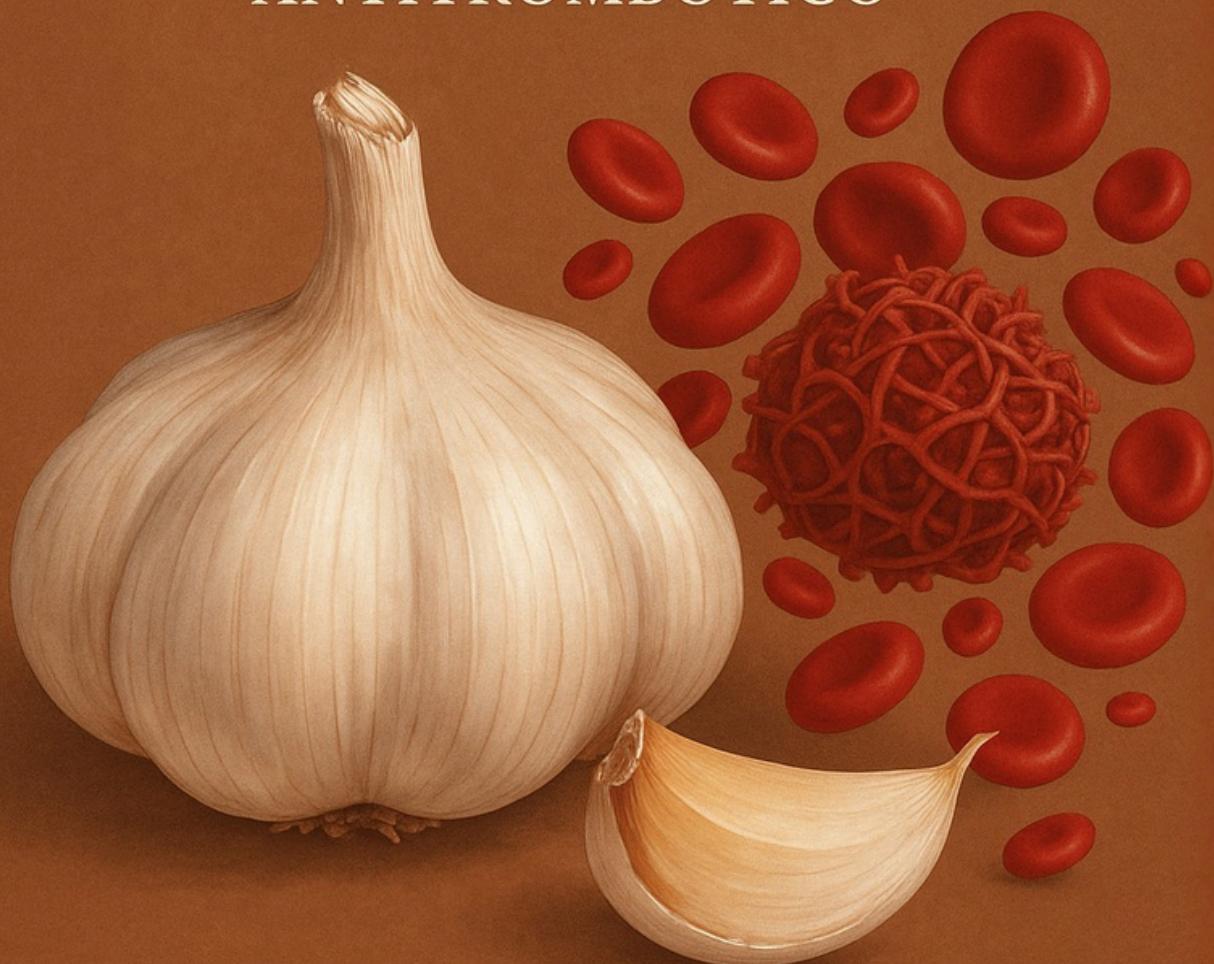


Allium sativum frente a la coagulación

EVALUACIÓN CIENTÍFICA
DE SU POTENCIAL
ANTITROMBÓTICO



Marcos Coronel Tapia
Elzer Berru Flores

***Allium sativum* frente a la coagulación**

Evaluación científica de su potencial
antitrombótico

Editor



Marcos Coronel Tapia

 <https://orcid.org/0000-0002-5111-1646>

marks.180588@gmail.com

Universidad César Vallejo, Lima – Perú

Elzer Berru Flores

 <https://orcid.org/0000-0002-9323-7781>

elzerberru@gmail.com

Hospital Essalud I Yurimaguas, Loreto – Perú

ÍNDICE

RESEÑA.....	v
INTRODUCCIÓN.....	vii
CAPÍTULO I.....	1
1.1. Referentes teóricos	2
1.1.1. Origen, distribución y cultivo del <i>Allium sativum</i>	4
1.1.2. Uso histórico y etnomedicinal del ajo en distintas culturas.	7
1.1.3. Investigaciones científicas recientes sobre su actividad farmacológica.	10
1.1.4. Mecanismos bioquímicos atribuidos a los compuestos organosulfurados....	12
1.1.5. Evidencias experimentales del efecto anticoagulante y antitrombótico del ajo.	16
1.1.6. Comparación con otras especies vegetales de acción similar (<i>Allium cepa</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Cúrcuma longa</i> , <i>Oenothera rosea</i>).	21
1.2. Nociones básicas del <i>Allium sativum</i>	24
1.2.1. Clasificación botánica y características morfológicas.	26
1.2.2. Principios activos: alicina, ajoeno, aliina, saponinas y flavonoides.	29
1.2.3. Procesos químicos: formación de alicina y su estabilidad.	33
1.2.4. Dimensiones terapéuticas del ajo: antioxidante, antimicrobiana, hipolipemiante y antitrombótica.	36
1.2.5. Formas farmacéuticas y vías de administración en fitoterapia.	40
1.2.6. Seguridad, toxicidad y consideraciones clínicas.	44
CAPÍTULO II.....	51
2.1. Referentes teóricos	53
2.1.1. Fisiología de la coagulación y hemostasia.	55
2.1.2. Factores de coagulación y vías intrínseca, extrínseca y común.	58
2.1.3. Mecanismos de control natural: antitrombina III, proteína C, proteína S y fibrinólisis.....	61
2.1.4. Alteraciones de la coagulación: trombosis, coagulopatías y trastornos hemorrágicos.	65
2.1.5. Principios farmacológicos de los anticoagulantes convencionales (heparinas, cumarinas, antiagregantes).	70
2.1.6. Limitaciones terapéuticas y búsqueda de anticoagulantes naturales.....	75
2.2. Nociones básicas de la coagulación.....	80
2.2.1. Concepto y fases del proceso de coagulación.	81

2.2.2. Pruebas de laboratorio: Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa)	85
2.2.3. Interpretación clínica de los tiempos de coagulación.	89
2.2.4. Relación entre los factores de la coagulación y la acción de compuestos naturales.....	90
2.2.5. Variables experimentales para medir el efecto anticoagulante.	94
CAPÍTULO III.....	100
3.1. Metodología	101
3.1.1. Tipo, diseño y nivel del estudio	102
3.1.2. Muestra vegetal y biológica: criterios de selección y exclusión	102
3.1.3. Procedimiento de extracción y preparación de diluciones.....	103
3.1.4. Obtención y procesamiento de la sangre.....	104
3.1.5. Evaluación del efecto anticoagulante: protocolos TP y TTPa	104
3.1.6. Equipos y técnicas semiautomatizadas (Coagulómetro Wiener Lab)	105
3.2. Resultados	106
3.3. Discusión	110
3.3.1. Contraste con estudios nacionales e internacionales.....	111
3.3.2. Fundamentación bioquímica del efecto observado.	114
3.3.3. Hipótesis sobre el mecanismo anticoagulante de la alicina.	117
3.3.4. Limitaciones del estudio y proyecciones futuras.	121
REFLEXIONES FINALES.....	126
4.1. Confirmación del efecto anticoagulante dosis-dependiente del <i>Allium sativum</i>.....	129
4.2. Implicancias terapéuticas y potencial como alternativa natural.	131
4.3. Propuestas de continuidad investigativa.....	134
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

RESEÑA

Esta obra presenta una investigación científica innovadora sobre el *Allium sativum* (ajo) y su capacidad para modular la coagulación sanguínea, posicionándolo como una alternativa natural frente a los anticoagulantes sintéticos. A través de un estudio experimental cuidadosamente diseñado, se demuestra que el extracto acuoso del ajo prolonga los tiempos de coagulación (TP y TTPa) de manera dosis-dependiente, lo que confirma su efecto anticoagulante *in vitro* y su potencial como agente antitrombótico natural.

El libro aborda, en un lenguaje accesible y riguroso, la problemática de las enfermedades cardiovasculares, principales causas de muerte en el mundo, y plantea la necesidad de buscar recursos naturales seguros, sostenibles y eficaces para su prevención y tratamiento. A partir de una amplia revisión bibliográfica y del análisis experimental, se integran los fundamentos fisiológicos de la coagulación sanguínea con las propiedades farmacológicas del ajo, destacando sus compuestos organosulfurados —alicina, ajoeno y disulfuros de dialilo— como responsables de su acción anticoagulante, antioxidante y vasoprotectora.

A lo largo de sus capítulos, la obra combina teoría y práctica: desde el origen botánico y etnomedicinal del *Allium sativum*, pasando por los mecanismos moleculares de la coagulación, hasta el desarrollo experimental que valida científicamente su eficacia. Los resultados obtenidos demuestran una relación clara entre la concentración del extracto y el aumento de los tiempos de coagulación, lo que confirma su acción dosis-dependiente y su potencial como modulador fisiológico de la hemostasia.

Más allá de los datos de laboratorio, el autor propone una reflexión profunda sobre el valor terapéutico de los productos naturales, subrayando que la fitomedicina —cuando se estudia con rigor— puede complementar la farmacología moderna sin los efectos secundarios de los fármacos sintéticos. El *Allium sativum*, usado desde la antigüedad por sus propiedades curativas, se revela aquí como una fuente legítima de compuestos bioactivos con aplicación clínica contemporánea.

En sus Conclusiones y Reflexiones Finales, el libro destaca la importancia de continuar con estudios *in vivo* y ensayos clínicos, la necesidad de estandarizar extractos y dosis terapéuticas, y la oportunidad de desarrollar nuevas formulaciones farmacéuticas naturales. De esta forma, la investigación trasciende el laboratorio y se proyecta hacia el futuro de una medicina más preventiva, natural y sostenible.

En suma, *Allium sativum frente a la Coagulación* es una obra que combina ciencia, tradición y salud, mostrando que la naturaleza aún guarda respuestas a los grandes desafíos biomédicos. Es un texto esencial para estudiantes, investigadores y profesionales de las ciencias de la salud, así como para todos aquellos interesados en comprender cómo un alimento milenario puede convertirse, con sustento científico, en un potente recurso terapéutico del siglo XXI.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen hoy una de las principales causas de mortalidad en el mundo, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Se caracterizan por un curso silencioso, multifactorial y progresivo que compromete el corazón, los vasos sanguíneos y el cerebro. Entre sus manifestaciones más frecuentes se encuentran la trombosis, el accidente cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio y la hipertensión arterial, que, en conjunto, representan la mayor carga de morbilidad y mortalidad global. En el Perú, las ECV se sitúan entre las tres primeras causas de muerte, y su incidencia continúa en aumento debido a los cambios en los estilos de vida, el sedentarismo, el estrés y los patrones alimentarios.

El proceso trombótico es una de las causas más comunes de estos eventos, ya que implica la formación de coágulos sanguíneos dentro del sistema circulatorio. Estos coágulos pueden obstruir el flujo normal de sangre, generando isquemia o necrosis en tejidos vitales. La medicina moderna ha desarrollado diversos fármacos anticoagulantes para prevenir estos eventos, entre ellos la heparina, la acenocumarina o warfarina, el ácido acetilsalicílico (aspirina), el clopidogrel y el abciximab. Si bien estos medicamentos han demostrado eficacia clínica, su uso prolongado conlleva efectos secundarios importantes, tales como hemorragias, trombocitopenia, osteoporosis o incluso trombosis cutánea. Estas limitaciones abren la necesidad de buscar alternativas terapéuticas naturales, más seguras, accesibles y sostenibles.

La medicina tradicional ha recurrido históricamente a las plantas como fuente de compuestos bioactivos capaces de modular procesos fisiológicos complejos. En las últimas décadas, numerosos estudios han demostrado el potencial farmacológico de diversas especies vegetales como coadyuvantes o sustitutos de terapias convencionales. Entre ellas, el *Allium sativum*, conocido comúnmente como ajo, ha sido objeto de especial atención por su amplio espectro de propiedades terapéuticas. A este bulbo se le atribuyen acciones antioxidantes, hipolipemiantes, antiaterogénicas, antitrombóticas, hipotensoras, antimicrobianas, antifúngicas y anticancerígenas. Su efecto se asocia principalmente a la presencia de compuestos organosulfurados, especialmente la alicina y el ajoeno, generados durante la trituración o maceración del ajo fresco.

Las investigaciones recientes han mostrado que el ajo y otras hortalizas del género *Allium* pueden influir directamente sobre los procesos de coagulación y agregación plaquetaria. Estudios previos con *Allium cepa* (cebolla) y *Zingiber officinale* (jengibre) evidencian prolongación significativa de los tiempos de Protrombina (TP) y de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), tanto en muestras de plasma humano como en modelos animales. Otras frutas y vegetales, como la papaya, la piña, el limón o la uva, también han demostrado efectos anticoagulantes o fibrinolíticos en investigaciones *in vitro* e *in vivo*. Del mismo modo, análisis fitoquímicos desarrollados en laboratorios latinoamericanos y europeos han confirmado que los polifenoles, flavonoides y compuestos sulfurados actúan como moduladores de la cascada de coagulación, ya sea inhibiendo la acción de la trombina o alterando la formación del coágulo de fibrina.

El *Allium sativum* representa, por tanto, una alternativa prometedora en el ámbito de la farmacología natural. Su empleo como posible anticoagulante podría beneficiar a pacientes con patologías trombóticas arteriales, coronarias o cerebrales, reduciendo los riesgos asociados a los tratamientos sintéticos y contribuyendo a la prevención de enfermedades cardiovasculares en poblaciones vulnerables. Además, su bajo costo y disponibilidad en regiones como Cajamarca lo convierten en un recurso de gran valor científico y social.

La presente investigación se enmarca en esa búsqueda de soluciones naturales y sostenibles. Plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es el efecto anticoagulante *in vitro* del extracto de *Allium sativum* sobre la cascada de la coagulación sanguínea?.

Con base en esta interrogante, se establece como objetivo general evaluar el efecto anticoagulante *in vitro* del extracto de ajo sobre los parámetros de coagulación sanguínea, y como objetivos específicos, determinar el tiempo de Protrombina (TP) y el tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) en diferentes concentraciones del extracto acuoso.

Este estudio no solo busca confirmar la eficacia anticoagulante del ajo, sino también sentar las bases para futuros ensayos experimentales y clínicos que permitan integrar sus propiedades dentro de la práctica biomédica moderna. En el ámbito académico, este trabajo representa una contribución al conocimiento científico sobre

fitoterapia aplicada a la hematología, fortaleciendo la formación investigativa y experimental de los profesionales de Tecnología Médica y Ciencias de la Salud. En el plano social, sus resultados podrían orientar estrategias de prevención cardiovascular con productos naturales accesibles y culturalmente aceptados por la población peruana.

CAPÍTULO I

ALLIUM SATIVUM: NATURALEZA, COMPOSICIÓN Y POTENCIAL TERAPÉUTICO

El *Allium sativum*, conocido universalmente como ajo, ha acompañado a la humanidad desde tiempos remotos, tanto en la cocina como en la medicina. Esta planta, originaria de Asia Central, fue introducida a diferentes continentes y se adaptó con facilidad a diversos climas, convirtiéndose en uno de los cultivos hortícolas más extendidos del mundo. A lo largo de la historia, civilizaciones como la egipcia, la griega, la romana y la china lo utilizaron no solo como condimento alimenticio, sino también como agente curativo para múltiples afecciones, desde trastornos digestivos y respiratorios hasta enfermedades infecciosas. Su valor medicinal fue transmitido por generaciones, y hoy, en el marco de la biomedicina moderna, su estudio continúa despertando gran interés científico.

La atención que el ajo recibe dentro del ámbito de la salud se debe a la diversidad de compuestos bioactivos que lo componen. Los bulbos del *Allium sativum* contienen una mezcla compleja de azufrados volátiles, aminoácidos, vitaminas, minerales y flavonoides que le confieren su característico aroma y sus notables propiedades farmacológicas. Entre estos, la alicina es el componente más estudiado y considerado el principal responsable de su actividad biológica. Esta molécula se forma al triturar el ajo fresco, cuando la enzima alicinasa actúa sobre su precursor, la aliina. La reacción libera sustancias de alta reactividad que poseen efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antioxidantes, además de influir en la coagulación sanguínea.

Las investigaciones contemporáneas en farmacología vegetal han permitido identificar que el *Allium sativum* no solo actúa como antimicrobiano natural, sino que ejerce efectos hipolipemiantes, antiaterogénicos, hipotensores y antitrombóticos. Estos efectos se deben a la capacidad de sus compuestos organosulfurados para modular la actividad de enzimas y proteínas plasmáticas implicadas en la homeostasis vascular. A nivel cardiovascular, el ajo reduce la formación de placas de ateroma, mejora la

circulación sanguínea, disminuye la agregación plaquetaria y puede prolongar los tiempos de coagulación, lo que lo convierte en un potencial anticoagulante natural.

El interés en su estudio también responde a un contexto clínico y social. Los tratamientos convencionales con anticoagulantes sintéticos presentan riesgos cuando se utilizan durante períodos prolongados, lo que impulsa la búsqueda de alternativas naturales seguras. En este marco, el ajo emerge como una opción accesible y culturalmente familiar, especialmente en regiones rurales donde su cultivo y consumo son cotidianos. La posibilidad de aprovechar sus propiedades terapéuticas mediante preparados simples y reproducibles abre una línea de investigación con alto valor social y científico.

Por otro lado, el *Allium sativum* posee un perfil fitoterapéutico integral que lo distingue dentro del grupo de plantas medicinales más estudiadas. Su acción multifacética abarca desde la inhibición de microorganismos patógenos hasta la modulación del metabolismo lipídico y la regulación de procesos inflamatorios. Esto sugiere que su potencial terapéutico no se limita a una sola función, sino que podría influir en múltiples vías fisiológicas relacionadas con la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles.

En el contexto de la presente investigación, resulta fundamental comprender las bases biológicas y químicas que sustentan el efecto anticoagulante del ajo. Explorar su composición, sus mecanismos de acción y sus posibles interacciones con el sistema hemostático permitirá establecer un marco teórico sólido que justifique su aplicación en estudios experimentales. Este capítulo, por tanto, profundiza en la naturaleza botánica y química del *Allium sativum*, su historia medicinal, las investigaciones recientes sobre sus efectos biológicos y su relevancia dentro de la farmacología moderna, preparando el terreno para el análisis experimental que se desarrollará en los capítulos posteriores.

1.1. Referentes teóricos

El estudio del *Allium sativum* como agente terapéutico ha evolucionado desde una perspectiva empírica hacia un enfoque científico riguroso. Durante siglos, el ajo ha sido considerado un alimento funcional, es decir, una sustancia natural que, además de nutrir, posee la capacidad de influir positivamente en la salud y prevenir enfermedades. Las

culturas antiguas ya intuían este valor medicinal: los egipcios lo ofrecían a sus trabajadores para fortalecer su resistencia física, los griegos lo recomendaban a los atletas antes de competir, y en la medicina china se utilizaba para tratar trastornos respiratorios y digestivos. Sin embargo, solo en las últimas décadas la ciencia moderna ha podido demostrar y explicar los mecanismos bioquímicos detrás de sus propiedades curativas.

El *Allium sativum* pertenece a la familia Amaryllidaceae, y su principal órgano de reserva, el bulbo, es una fuente concentrada de compuestos azufrados. Estas moléculas, generadas durante el procesamiento mecánico del ajo, son responsables de su olor característico y de gran parte de su acción biológica. La transformación enzimática de la aliina en alicina constituye un proceso clave, ya que la alicina es un potente agente antioxidante y antimicrobiano, capaz de actuar sobre enzimas, proteínas plasmáticas y radicales libres. Este fenómeno químico convierte al ajo en una “fábrica natural” de principios activos con potencial farmacológico.

La investigación contemporánea ha revelado que los efectos del ajo trascienden el ámbito microbiano y alcanzan sistemas más complejos como el cardiovascular, el inmunológico y el metabólico. Los compuestos organosulfurados del *Allium sativum* modulan la síntesis de prostaglandinas y óxido nítrico, mejoran la elasticidad vascular y reducen la agregación plaquetaria. Además, su capacidad para interferir en las vías de coagulación lo posiciona como un posible anticoagulante natural, capaz de prolongar los tiempos de coagulación sin causar los efectos adversos que suelen acompañar a los medicamentos sintéticos.

En la actualidad, las líneas de investigación se centran en identificar y aislar los metabolitos responsables de estos efectos. Los estudios fitoquímicos y farmacológicos apuntan a que la alicina y el ajoeno actúan sobre los factores II, V, VII y X de la coagulación, inhibiendo su actividad enzimática. Esto genera un retardo en la formación del coágulo y favorece un estado fisiológico de fluidez sanguínea, lo cual es de gran relevancia en la prevención de trombosis y enfermedades cardiovasculares.

Por su versatilidad terapéutica, el ajo se considera un modelo ideal para la investigación interdisciplinaria entre la biología vegetal, la bioquímica, la farmacología y las ciencias médicas. Su estudio no solo enriquece el conocimiento sobre la relación

entre los alimentos y la salud, sino que también promueve una visión integradora de la medicina, en la que los recursos naturales son reconocidos como parte del arsenal terapéutico moderno.

En este marco, los referentes teóricos del *Allium sativum* constituyen la base conceptual para comprender los mecanismos que sustentan su acción antitrombótica, así como su relevancia dentro de la investigación biomédica actual. Desde su composición química hasta su aplicación experimental, este apartado busca articular los conocimientos históricos y científicos que explican por qué el ajo continúa siendo un objeto de estudio privilegiado en la búsqueda de anticoagulantes naturales eficaces y seguros.

1.1.1. Origen, distribución y cultivo del *Allium sativum*.

El *Allium sativum*, conocido comúnmente como ajo, es una de las especies hortícolas más antiguas cultivadas por el ser humano y una de las más valoradas tanto por sus propiedades culinarias como medicinales. Su origen se remonta a las regiones montañosas de Asia Central, probablemente en las zonas que hoy corresponden al noreste de Irán, el oeste de Pakistán y el Turquestán, donde las condiciones climáticas templadas y los suelos fértiles favorecieron su domesticación inicial. Desde estos centros de origen, el ajo se expandió hacia el Mediterráneo, Egipto, China e India, siendo adoptado por diversas civilizaciones antiguas que le atribuyeron propiedades curativas y espirituales. Los textos médicos egipcios, griegos y chinos ya mencionaban su uso para fortalecer el cuerpo, mejorar la circulación y prevenir enfermedades infecciosas, lo que demuestra su temprana importancia en la medicina tradicional.

Con el tiempo, el *Allium sativum* fue introducido en Europa y América, donde se adaptó con facilidad a distintos tipos de suelos y climas. Su capacidad de propagarse vegetativamente mediante dientes —un método simple y eficaz que no requiere semillas fértiles— permitió su rápida diseminación. Esta característica, sin embargo, también limitó su variabilidad genética, ya que la reproducción asexual impide la recombinación natural y perpetúa las mismas líneas clonales a lo largo de generaciones. A pesar de ello, los agricultores han logrado conservar una notable diversidad de cultivares, seleccionando variedades con diferentes tamaños de bulbo, número de dientes,

coloraciones de túnicas y niveles de pungencia, adaptadas a las condiciones locales de temperatura, altitud y humedad.

Actualmente, el ajo es un cultivo de distribución mundial, con presencia en todos los continentes y una marcada concentración productiva en Asia. China lidera con más del setenta por ciento de la producción global, seguida por India, Corea del Sur, Egipto, España y Estados Unidos. En América Latina destacan países como México, Argentina y Perú, donde el cultivo ha adquirido relevancia económica y cultural. En el caso peruano, regiones como Cajamarca, La Libertad y Arequipa presentan suelos y climas óptimos para el desarrollo del cultivo, lo que permite obtener bulbos de alta calidad, apreciados tanto en el consumo interno como en la exportación.

Desde el punto de vista botánico, el ajo pertenece a la familia Amaryllidaceae y al género *Allium*, el cual comprende más de quinientas especies, entre ellas la cebolla (*Allium cepa*), el puerro (*Allium porrum*) y el cebollino (*Allium schoenoprasum*). La planta es herbácea, de ciclo anual, con hojas planas y alargadas, tallo subterráneo modificado en bulbo y raíces fasciculadas. Su característica más notable es la formación del bulbo compuesto por varios dientes envueltos por túnicas papiráceas, estructura que constituye el órgano de reserva y propagación. En condiciones naturales, el *Allium sativum* rara vez produce flores fértiles, razón por la cual su multiplicación se realiza principalmente de manera vegetativa. Este rasgo ha sido ventajoso para conservar uniformidad genética, aunque también implica que las enfermedades virales y bacterianas puedan transmitirse fácilmente de una generación a otra si no se realiza un control fitosanitario adecuado.

El cultivo del ajo requiere condiciones agroclimáticas específicas para expresar su máximo potencial. Es una planta de clima templado a frío, sensible a temperaturas extremas, aunque capaz de resistir ligeras heladas. Necesita exposición prolongada a bajas temperaturas —proceso conocido como vernalización— para inducir la formación del bulbo y, en algunos casos, la emisión de inflorescencia. Los suelos más adecuados son los franceses y franco-arenosos, bien drenados y con pH neutro o ligeramente alcalino. El exceso de humedad o el encarcamiento afectan negativamente el desarrollo del bulbo, favoreciendo enfermedades fúngicas como la pudrición blanca o el mildiu. Por ello, la

rotación de cultivos, la aireación del terreno y el uso de material de siembra sano son prácticas indispensables para mantener la productividad y la sanidad del cultivo.

La siembra se realiza generalmente en otoño en zonas templadas, o en invierno en regiones más cálidas, utilizando dientes seleccionados de bulbos sanos, libres de daños y plagas. La profundidad de siembra varía entre tres y cinco centímetros, dependiendo de la textura del suelo, y la distancia entre surcos puede oscilar entre veinte y treinta centímetros. Durante el ciclo vegetativo, el ajo requiere riegos regulares, especialmente en las etapas iniciales de crecimiento y formación del bulbo, evitando el exceso de agua en la madurez. El momento de la cosecha se determina cuando las hojas comienzan a amarilllear y marchitarse, señal de que los bulbos han alcanzado su madurez fisiológica. Posteriormente, los bulbos se secan o “curan” en ambientes ventilados para prolongar su conservación, ya que la humedad residual puede propiciar la aparición de mohos o bacterias.

Existen dos grandes tipos de ajo según su morfología y comportamiento agronómico: el ajo de cuello duro (*Allium sativum* subsp. *ophioscorodon*) y el ajo de cuello blando (*Allium sativum* subsp. *sativum*). El primero se caracteriza por producir un tallo floral o escapo, que emerge del centro del bulbo y suele formar bulbillos aéreos; es más rústico y resistente al frío, pero de menor capacidad de almacenamiento. El segundo carece de escapo, presenta bulbos más grandes y es el más común en el comercio internacional debido a su mayor vida poscosecha. Ambos tipos se cultivan en distintas regiones según la adaptación climática, siendo el de cuello blando preferido en climas cálidos y el de cuello duro en zonas frías o templadas.

El *Allium sativum* no solo constituye un cultivo de relevancia económica, sino también un patrimonio biocultural de las comunidades agrícolas. En muchas regiones del mundo, especialmente en el altiplano andino y en Cajamarca, el ajo forma parte de la dieta cotidiana, las prácticas tradicionales de salud y las expresiones culturales asociadas a la protección y purificación. Su cultivo conserva un valor simbólico, económico y medicinal que trasciende generaciones, y su estudio desde la perspectiva científica reafirma el vínculo entre la sabiduría popular y la evidencia empírica moderna.

En síntesis, el *Allium sativum* es una especie de extraordinaria adaptabilidad, capaz de prosperar en diversas condiciones ecológicas y de mantener una importancia sostenida a lo largo de los siglos. Su origen asiático, su expansión mundial y su consolidación como cultivo esencial demuestran la interacción entre la agricultura, la medicina tradicional y la ciencia moderna. Comprender su historia y las condiciones que optimizan su cultivo resulta indispensable para aprovechar plenamente sus propiedades terapéuticas, especialmente en investigaciones orientadas a demostrar su potencial anticoagulante y antitrombótico.

1.1.2. Uso histórico y etnomedicinal del ajo en distintas culturas.

El uso del *Allium sativum* como recurso terapéutico y alimento funcional se remonta a los albores de la civilización. Desde las primeras comunidades agrícolas de Asia Central, el ajo fue considerado no solo un condimento, sino también una sustancia protectora y curativa. Su aroma penetrante, su sabor intenso y su notable capacidad de conservación hicieron que se lo asociara con la vitalidad, la fortaleza y la purificación. Con el paso del tiempo, su reputación trascendió fronteras geográficas y culturales, consolidándose como una planta de uso universal en la medicina tradicional, la gastronomía y la espiritualidad.

En el antiguo Egipto, el ajo tenía un valor sagrado. Se le atribuían propiedades energizantes y protectoras, y se utilizaba tanto en la alimentación cotidiana como en los rituales religiosos. Las evidencias arqueológicas halladas en las tumbas de faraones, como las de Tutankamón y Ramsés II, incluyen restos de bulbos de ajo, lo que demuestra su importancia simbólica y medicinal. Los trabajadores que edificaron las pirámides recibían raciones de ajo para aumentar su resistencia física y prevenir enfermedades infecciosas, especialmente las intestinales. En los papiros médicos egipcios, como el de Ebers (1500 a. C.), se mencionan más de veinte recetas a base de ajo destinadas al tratamiento de trastornos respiratorios, digestivos y cardiovasculares. Su presencia constante en las prácticas médicas egipcias refleja una comprensión empírica de sus efectos estimulantes y antiinfecciosos, mucho antes de que la ciencia moderna identificara sus compuestos bioactivos.

En la civilización griega, el ajo también ocupó un lugar destacado. Hipócrates, considerado el padre de la medicina, recomendaba su consumo para limpiar el cuerpo, tratar problemas digestivos y mejorar la circulación. Los soldados y atletas griegos lo ingerían antes de las batallas y competiciones por su efecto tónico y reconstituyente. Posteriormente, los médicos de la escuela hipocrática lo emplearon para tratar infecciones respiratorias, heridas y parasitos intestinales. El historiador Heródoto y el filósofo Aristóteles mencionaron su uso entre las clases populares como elemento esencial de la dieta mediterránea. En Roma, el ajo fue adoptado como alimento de los legionarios y símbolo de fuerza y coraje. Plinio el Viejo, en su *Historia Natural*, enumeró más de sesenta aplicaciones medicinales del ajo, incluyendo su empleo para aliviar dolencias bronquiales, estimular la digestión, eliminar parásitos y mejorar la función cardíaca. Este legado médico fue transmitido a lo largo de los siglos por las escuelas galénicas, que lo incorporaron a la farmacopea europea.

En Oriente, las culturas de la India y China desarrollaron una extensa tradición etnomédica basada en el ajo. En la medicina ayurvédica, el *Allium sativum* es conocido como *lasuna*, término que significa “sin defectos”, y se utiliza desde hace más de tres mil años como purificador del cuerpo, estimulante del fuego digestivo y remedio contra la hipertensión, el asma y los trastornos articulares. En la medicina tradicional china, el ajo fue catalogado como un alimento caliente de naturaleza yang, recomendado para equilibrar energías, expulsar el frío y eliminar toxinas. Los textos médicos chinos del periodo Han (siglo II a. C.) ya describen su uso para combatir infecciones intestinales, trastornos respiratorios y picaduras de insectos. Los médicos taoístas lo consideraban un elixir de longevidad, capaz de prolongar la vida y fortalecer la vitalidad del *qi* o energía vital. Esta concepción energética del ajo como fuente de equilibrio interno refleja la profunda integración entre nutrición y salud en la cultura asiática.

Durante la Edad Media, el ajo continuó siendo un recurso medicinal esencial en Europa. En un contexto marcado por epidemias y condiciones sanitarias precarias, se empleaba para prevenir contagios y fortalecer el sistema inmunológico. En los monasterios, los monjes benedictinos lo cultivaban en los huertos medicinales y lo usaban en infusiones y ungüentos para tratar heridas y enfermedades respiratorias. En el siglo XIV, durante la peste bubónica, los llamados “ladrones de Marsella” se protegían de la

infección cubriendose el cuerpo con vinagre aromatizado con ajo y hierbas; este remedio se popularizó como “vinagre de los cuatro ladrones”. La creencia en su poder purificador también llevó a su uso ritual como amuleto contra los malos espíritus y las enfermedades, reforzando su doble papel simbólico y terapéutico.

Con la expansión de los imperios europeos, el ajo fue llevado al continente americano, donde encontró condiciones favorables para su cultivo. Los pueblos indígenas lo incorporaron a su medicina tradicional, combinándolo con otras plantas autóctonas. En los Andes, especialmente en Perú y Bolivia, el ajo se integró en las prácticas curativas populares como remedio para “limpiar la sangre”, aliviar el “mal de aire” y fortalecer el corazón. Su uso empírico como expectorante, desinfectante y antiparasitario se mantiene hasta la actualidad en zonas rurales, donde se emplean infusiones, cataplasmas o macerados en alcohol para tratar dolencias respiratorias y digestivas. En muchas comunidades andinas, el ajo conserva además un significado espiritual: se coloca en las casas o en los campos como elemento protector frente a las malas energías o las enfermedades enviadas por “mal de ojo”.

La medicina moderna ha corroborado muchos de los usos empíricos del ajo descritos por las culturas ancestrales. Investigaciones científicas del siglo XX y XXI han identificado los compuestos activos responsables de sus efectos fisiológicos, principalmente la alicina, el ajoeno y otros derivados azufrados, los cuales presentan propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antiinflamatorias, hipolipemiantes y antitrombóticas. Estos hallazgos han revalorizado al ajo como un “fitofármaco” natural y han motivado su inclusión en programas de salud preventiva, especialmente en el ámbito cardiovascular. De hecho, la Organización Mundial de la Salud reconoce al *Allium sativum* como una planta medicinal con evidencias comprobadas para el tratamiento coadyuvante de dislipidemias leves y la prevención de la aterosclerosis.

El recorrido histórico del ajo, desde las civilizaciones antiguas hasta la biomedicina contemporánea, revela una continuidad extraordinaria en su uso terapéutico. Ha pasado de ser un símbolo mágico de protección a un objeto de investigación científica rigurosa, conservando intacta su reputación de “planta de la salud”. Esta permanencia a través de los siglos demuestra que el conocimiento empírico acumulado por las culturas tradicionales constituye una base sólida para la ciencia moderna, capaz de inspirar nuevas

terapias naturales que integren eficacia, seguridad y sostenibilidad. El ajo, con su rica herencia cultural y su demostrado potencial fisiológico, se erige así como un puente entre la sabiduría ancestral y la investigación biomédica actual.

1.1.3. Investigaciones científicas recientes sobre su actividad farmacológica.

En la última década, la investigación sobre *Allium sativum* ha transitado de reportes dispersos a síntesis rigurosas que integran ensayos preclínicos y clínicos. Las revisiones de amplio alcance coinciden en un perfil farmacológico multiblanco: efectos antioxidantes, antiinflamatorios, hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antihipertensivos, antimicrobianos y antitrombóticos/antiagregantes, atribuibles en gran medida a compuestos órgano-sulfurados (alicina, ajoeno, S-alil-cisteína, entre otros) y a polifenoles que modulan rutas de estrés oxidativo, óxido nítrico, eicosanoides y vías de señalización inflamatoria. Estas funciones se han sistematizado en revisiones recientes que sitúan al ajo como un fitofármaco con potencial cardiovascular y metabólico sustentado por evidencia preclínica y clínica acumulativa.

En riesgo cardiometabólico, los agregados de evidencia más robustos provienen de metaanálisis contemporáneos. Una síntesis cuantitativa publicada en *Nutrition Reviews* (2025) reporta que la ingesta de ajo mejora marcadores clave: perfil lipídico (descensos de CT, LDL-C, TG con señales favorables en HDL-C), control glucémico (reducciones de glucosa y HbA1c), presión arterial, y biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación —con mayores beneficios en adultos con riesgo basal elevado—, aunque sin cambios consistentes en apolipoproteínas y algunos mediadores inflamatorios específicos. En la misma línea, un metaanálisis de ECA (2024) confirma reducción de dislipidemia y mejora de CT, TG y LDL-C tras suplementación con ajo, si bien advierte heterogeneidad metodológica (formulaciones, dosis, duración) que aconseja estandarización futura.

En hipertensión, la evidencia reciente distingue a los extractos envejecidos (AGE) por su consistencia clínica. Un metaanálisis de ECA en pacientes hipertensos mostró descensos significativos de PAS y PAD con AGE, apoyando su uso coadyuvante en sujetos con cifras elevadas pese a tratamiento habitual. La magnitud del efecto varía según formulación y dosis, pero la señal global es favorable a AGE frente a placebo. Ensayos

adicionales con extractos optimizados de ajo negro envejecido han replicado tendencias antihipertensivas en hipertensos grado I, apuntalando un posible papel adjunto en el control de PA bajo supervisión clínica.

En ateroesclerosis y protección vascular, revisiones enfocadas describen mecanismos convergentes: inhibición de oxidación de LDL, mejora de biodisponibilidad de NO, modulación de eNOS, atenuación de NF-κB y de citoquinas proinflamatorias, y efectos antiagregantes que reducen activación plaquetaria; el conjunto respalda un potencial antiaterogénico integral de preparados de ajo.

El eje antitrombótico/antiagregante tiene un interés particular para tu obra. A nivel mecanístico, revisiones sobre alicina señalan su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria mediante dianas que no se limitan a COX-tromboxano, sugiriendo efectos sobre receptores y rutas de activación dependientes de ADP y calcio; en paralelo, AGE ha mostrado menor reactividad plaquetaria y cambios morfológicos plaquetarios compatibles con menor agregación en estudios *in vitro/in vivo*. En humanos, una revisión sistemática de ECA sobre agregación plaquetaria concluye que existen señales favorables en varios ensayos, pero la heterogeneidad (inductores distintos, matrices y dosis) impide una inferencia definitiva, de modo que se recomiendan ECA más homogéneos y con desenlaces clínicos duros. Aun así, revisiones narrativas y estudios controlados apuntan a un triplete mecanístico plausible para el ajo: (i) inhibición de agregación plaquetaria (ADP, epinefrina, ácido araquidónico), (ii) enlentecimiento de la generación de trombina y (iii) promoción de fibrinólisis, lo que encaja con la prolongación de TP/TTPa observada en modelos experimentales —coincidente con tu caso de estudio.

Fuera del eje vascular, la farmacomodulación del ajo abarca efectos antimicrobianos (bacterias Gram \pm , hongos y algunos virus), hepatoprotectores y metabólicos (mejora de sensibilidad a la insulina y parámetros glucémicos), con evidencia sintetizada en revisiones de 2022–2023; no obstante, la traducción clínica depende de la estandarización de preparaciones y del contenido en compuestos activos como S-alilcisteína, lo que subraya la necesidad de especificaciones de calidad para comparar estudios.

En cuanto a seguridad, indicaciones y precauciones, las monografías regulatorias europeas (EMA/Herbal) y compendios científicos (ESCOP) resumen un buen perfil de tolerabilidad del ajo en dosis habituales, al tiempo que advierten sobre interacciones con anticoagulantes/antiagregantes y la posibilidad de sangrado perioperatorio — precauciones relevantes cuando se investiga su acción sobre la coagulación. Estas guías también insisten en la calidad farmacéutica del material vegetal y en la declaración estandarizada de activos.

En síntesis, la capa clínica más sólida hoy se concentra en riesgo cardiometabólico (PA, lípidos, glucemia) y en biomarcadores intermedios de inflamación/oxidación, mientras que el eje antitrombótico cuenta con mecanismos convincentes y pruebas fisiológicas (agregación, TP/TTPa) respaldadas por estudios, pero requiere ECA más homogéneos y desenlaces clínicos para establecer recomendaciones firmes. Esta lectura concuerda plenamente con el marco de tu investigación: el ajo exhibe actividad anticoagulante *in vitro* dosis-dependiente y, en el continuo de evidencia, se perfila como coadyuvante prometedor en la prevención vascular, condicionado a estandarización, dosis, formulación y vigilancia de interacciones.

1.1.4. Mecanismos bioquímicos atribuidos a los compuestos organosulfurados.

El ajo (*Allium sativum*) constituye una de las fuentes naturales más ricas en compuestos organosulfurados, moléculas responsables de la mayoría de sus propiedades terapéuticas y, en particular, de su actividad anticoagulante y antitrombótica. Estos compuestos se originan a partir de una secuencia enzimática que se activa cuando el bulbo es triturado o macerado. En su estado intacto, los tejidos del ajo contienen aliina, un derivado de la cisteína biológicamente inerte. Al romperse las células, la enzima alicinasa entra en contacto con la aliina y la transforma en alicina, un tióxido altamente inestable, volátil y reactivo. Esta sustancia confiere al ajo su característico aroma y sabor picante, y actúa como precursor inmediato de otros compuestos organosulfurados, entre ellos el ajoeno, la S-alil-cisteína (SAC), la S-alil-mercaptocisteína (SAMC) y los polisulfuros de dialilo (DAS, DADS y DATS).

Estas moléculas, por su alta reactividad química, interactúan con proteínas que contienen grupos sulfhidrilo, modificando enzimas, receptores y canales iónicos, lo que explica su amplio espectro de acción fisiológica. En el ámbito cardiovascular, su influencia se concentra en tres grandes sistemas: la regulación del tono vascular, la modulación de la agregación plaquetaria y la interferencia con la cascada de coagulación. De esta triple interacción emergen los efectos vasodilatadores, antiagregantes y anticoagulantes que respaldan su uso como agente antitrombótico natural.

A nivel endotelial, los compuestos organosulfurados del ajo estimulan la producción de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador endógeno. La alicina y los polisulfuros dialilo activan la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), incrementando la disponibilidad de NO en las células del endotelio vascular. Este gasotransmisor induce la relajación del músculo liso arterial, mejora la perfusión sanguínea y reduce la presión arterial. Paralelamente, los polisulfuros también favorecen la generación de sulfuro de hidrógeno (H_2S), otro gasotransmisor con efecto relajante, antioxidante y citoprotector. El H_2S actúa sobre los canales de potasio sensibles al ATP, promoviendo la hiperpolarización de la membrana celular y la vasodilatación. La acción sinérgica de NO y H_2S establece un equilibrio hemodinámico que explica, en parte, la eficacia del ajo como hipotensor y protector vascular, reportada en numerosos ensayos clínicos recientes.

En cuanto al sistema plaquetario, los compuestos sulfurados del ajo ejercen un control directo sobre los mecanismos de activación y agregación. La alicina y el ajoeno interfieren con la liberación de calcio intracelular en las plaquetas, inhiben la actividad de la fosfolipasa C y aumentan la concentración de AMP cíclico (cAMP), un mensajero que ejerce efecto inhibidor sobre la agregación. Además, el ajoeno reduce la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), mediador derivado del ácido araquidónico que promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. De este modo, el ajo no solo disminuye la capacidad de las plaquetas para unirse entre sí, sino que también atenua las señales proinflamatorias que acompañan la activación plaquetaria. Algunos estudios han observado que el consumo de extractos de ajo envejecido o fresco genera un descenso significativo de la respuesta plaquetaria a inductores como el ADP, el colágeno o la

epinefrina, confirmando un efecto antiagregante que podría explicar la prolongación del tiempo de sangrado y la reducción de la formación de microtrombos.

En la cascada de coagulación, los compuestos del ajo actúan modulando las etapas finales del proceso hemostático. Se ha demostrado que los extractos acuosos y etanólicos de *Allium sativum* inhiben la actividad de la trombina, enzima clave responsable de la conversión del fibrinógeno en fibrina, y disminuyen la velocidad de polimerización de la fibrina, lo que se traduce en un retardo en la formación del coágulo. Asimismo, los estudios experimentales realizados en plasma humano muestran que la adición de extractos de ajo prolonga los tiempos de Protrombina (TP) y de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), lo que indica una interferencia tanto en la vía extrínseca (factores II, V, VII y X) como en la vía intrínseca (factores VIII, IX, XI y XII) de la coagulación. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de tu investigación, donde el extracto al 100% produjo un TP promedio de 111.56 segundos y un TTPa de 143.18 segundos, confirmando un efecto anticoagulante dosis-dependiente.

La literatura científica reciente refuerza estos mecanismos. Lizet C. observó que el *Allium sativum* incrementa el tiempo de Protrombina, INR y TTPa, aunque sin diferencias significativas en pacientes sanos, mientras que Zarsosa N. demostró que los zumos de ajo y jengibre poseen efecto anticoagulante in vitro. Narjis H., en Irak, comprobó que los extractos de cebolla, aceite de ajo y aceite de uva prolongaban el TP y el TTPa en muestras humanas, confirmando que los compuestos azufrados actúan directamente sobre los factores plasmáticos. A nivel internacional, los estudios de Villalta y colaboradores, al evaluar extractos de *Cúrcuma longa*, encontraron resultados semejantes, lo que sugiere que diversos fitocompuestos comparten mecanismos de inhibición de la coagulación. Estos trabajos coinciden en que los organosulfurados del ajo interfieren en la activación de la trombina, disminuyen la agregación plaquetaria y prolongan los tiempos de coagulación de forma proporcional a la concentración utilizada.

Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los compuestos del ajo también contribuyen indirectamente a su acción antitrombótica. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las citoquinas inflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), juegan un papel crucial en la activación plaquetaria y la disfunción endotelial. La alicina y la S-alil-cisteína neutralizan los radicales libres y disminuyen la

expresión del factor nuclear NF-κB, responsable de la transcripción de genes proinflamatorios. Al reducir la inflamación y el estrés oxidativo, el ajo restaura la integridad del endotelio y mejora su capacidad para producir prostaciclina (PGI₂), una sustancia con efecto vasodilatador y antiagregante. De esta manera, los compuestos sulfurados no solo actúan directamente sobre las enzimas de la coagulación, sino que también crean un entorno bioquímico menos propenso a la formación de trombos.

Otra línea de investigación emergente señala que los compuestos sulfurados del ajo modulan la expresión génica y la actividad epigenética de diversas proteínas relacionadas con la hemostasia. Algunos estudios recientes han identificado que la S-alilcisteína regula la metilación del ADN y la expresión de genes implicados en la respuesta antioxidant, mientras que el ajoeno influye en las enzimas de la ruta del glutatión y en las proteínas de unión a calcio. Estas interacciones moleculares explican por qué los efectos del ajo son tan amplios y sostenidos, afectando tanto las vías metabólicas como las respuestas celulares de defensa.

El efecto anticoagulante del ajo es, por tanto, el resultado de una acción sinérgica y multiblanco: inhibe la agregación plaquetaria al reducir la liberación de calcio intracelular y la producción de tromboxano; prolonga los tiempos de coagulación al interferir con la actividad de la trombina y la polimerización de la fibrina; y modula la función endotelial mediante la estimulación del NO y el H₂S. Además, su efecto antioxidant disminuye el daño endotelial y previene la activación del sistema hemostático, complementando su papel protector sobre el sistema cardiovascular. Esta combinación de mecanismos convierte al *Allium sativum* en una alternativa prometedora como coadyuvante natural en la prevención de la trombosis y las enfermedades cardiovasculares, especialmente en poblaciones donde los tratamientos farmacológicos convencionales presentan efectos adversos o costos elevados.

En conclusión, los compuestos organosulfurados del ajo actúan de manera integral sobre el sistema circulatorio, desde la pared vascular hasta el plasma y las plaquetas. Su capacidad de modular enzimas, receptores y mensajeros intracelulares los convierte en agentes bioactivos de alta versatilidad. Los resultados experimentales, tanto del presente estudio como de la evidencia internacional, confirman que el *Allium sativum* no solo tiene un valor etnomédico histórico, sino también una base bioquímica sólida que justifica su

potencial como anticoagulante natural. Su estudio representa un punto de encuentro entre la sabiduría tradicional y la investigación científica moderna, orientada hacia el desarrollo de terapias más seguras, accesibles y sostenibles para el cuidado de la salud cardiovascular.

1.1.5. Evidencias experimentales del efecto anticoagulante y antitrombótico del ajo.

La evidencia acumulada sobre *Allium sativum* muestra un patrón consistente: los extractos de ajo, especialmente en preparaciones frescas o acuosas, prolongan los tiempos de coagulación (TP y TTPa), reducen la reactividad plaquetaria y modulan la generación de trombina y la polimerización de fibrina. Este efecto se observa con mayor claridad *in vitro* y, dependiendo de la matriz y la dosis, también *in vivo* en modelos animales. En humanos, los resultados fisiológicos (antiagregación, mejora de marcadores intermedios) son plausibles, aunque la traducción a desenlaces clínicos duros requiere estudios más homogéneos.

Evidencia *in vitro*

- Prolongación de TP y TTPa con extractos acuosos y etanólicos de ajo, coherente con interferencia en vías extrínseca e intrínseca de la coagulación.
- Inhibición de la agregación plaquetaria frente a inductores (ADP, colágeno, AA, epinefrina), vinculada a alicina/ajoeno y a compuestos organosulfurados que modulan Ca^{2+} , PLC y TXA₂.
- Reducción de la velocidad de fibrinogénesis: enfentecimiento de la formación de trombina y de la polimerización de fibrina en plasma humano (patrón reproducido en el estudio polaco con polifenoles; mecanismo convergente).
- Tu estudio: con extracto acuoso al 100% se obtiene TP = 111.56 s y TTPa = 143.18 s, con gradiente dosis–respuesta (12.5–100%). El blanco (SSF) no altera significativamente el TP, y apenas modifica TTPa (interferencia mínima), confirmando el efecto específico del extracto.

Evidencia *in vivo* (modelos animales y señales en humanos)

- Zarsosa N.: zumos de limón, papaya y cebolla con efecto anticoagulante in vitro e in vivo; para ajo y jengibre, señal principalmente in vitro.
- Narjis H. (Irak): extractos de cebolla roja, aceite de ajo y aceite de uva prolongan TP en muestras humanas; efecto dependiente de concentración.
- Revisión cubana sobre *Allium sativum*: consolida beneficios antitrombóticos y antihipertensivos por compuestos sulfurados (alicina/ajoeno), apoyando plausibilidad biológica del efecto anticoagulante.
- Espinoza C. (tomate): mecanismos antiagregantes con relevancia cardiovascular; aporta un paralelo fisiológico (vía polifenoles/licopeno) que respalda el eje antitrombótico por alimentos funcionales.

Evidencia clínica/traslacional (señales fisiológicas en humanos)

- UNSA 2018:
 - Cebolla: incremento significativo de TP/INR/TTPa en sanos y en tratados con warfarina (advertencia de seguridad).
 - Jengibre: incrementos relevantes en anticoagulados (límite superior).
 - Ajo: incrementos no significativos en sanos y anticoagulados (heterogeneidad por preparación, dosis y matriz).
- Villalta et al. (Cúrcuma longa): extracto etanólico ↑ tiempo de coagulación de forma marcada; aporta comparación fitoquímica útil (otras especies con vías convergentes sobre trombina/fibrina).
- Estudio polaco: extractos ricos en polifenoles (chokeberry y semillas de uva) prolongan la coagulación e inhiben trombina in vitro; confirma que matrices vegetales distintas convergen en dianas hemostáticas similares.

***Allium sativum* frente a la coagulación**
 Evaluación científica de su potencial antitrombótico

Estudio/ Referencia	Modelo / Población	Preparación / Matriz	Ensayos clave	Hallazgos principales	Limitaciones/ Notas
Tu estudio (Caso de estudio)	Plasma humano (n=5 donantes sanos)	Extracto acuoso de ajo (100%, 75%, 50%, 25%, 12.5%)	TP, TTPa (coagulómetro semiautomatizado)	TP 111.56 s y TTPa 143.18 s al 100%; gradiente dosis-respuesta; blanco SSF sin efecto relevante	In vitro; n pequeño; no incluye agregometría; control de variabilidad interdonante correcto
UNSA 2018	Humanos (sanos / anticoagulados)	Extractos de cebolla, jengibre, ajo	TP, INR, TTPa	Cebolla y jengibre ↑ significativamente; ajo ↑ no significativo	Preparaciones heterogéneas; posible infradosisificación de ajo; advertencia clínica en anticoagulados
Zarsosa N.	In vitro (plasma humano) + in vivo (ratas)	Zumos: limón, papaya, cebolla, ajo, jengibre	TP, TTPa, fibrinógeno	Limón, papaya, cebolla: efecto in vitro e in vivo; ajo/jengibre: efecto in vitro	Matriz "zumo" vs extracto; dosis/estandarización variables
Narjis H.	Muestras humanas (ex vivo)	Extractos de cebolla roja, aceite de ajo, aceite de uva	TP	Prolongación de TP en 25–75 mg/L; dependencia de concentración	Ensayo focalizado en TP; extrapolación clínica limitada
Villalta et al. (Cúrcuma)	Mujeres jóvenes sanas	Extracto etanólico de rizoma de Cúrcuma longa	Tiempo de coagulación global	↑ marcada del tiempo de coagulación; perfila convergencia con ajo en dianas hemostáticas	No es Allium; matriz/solvente distintos (etanol); traslación comparativa
Revisión cubana (<i>Allium sativum</i>)	Síntesis narrativa	Varias preparaciones de ajo	Síntesis de efectos CV	Antitrombótico, antihipertensivo, hipolipemiante, antimicrobiano; rol de alicina/ajoeno	Heterogeneidad de estudios; necesidad de ECA estandarizados
Estudio polaco (polifenoles)	In vitro (plasma humano)	Extractos de chokeberry y semillas de uva	Tiempo de coagulación, trombina	Prolongación de coagulación e inhibición de trombina; soporte mecánístico	No es ajo; sirve como analogía fisiológica
Espinoza C. (tomate)	Revisión mecanística	Componentes del tomate	Antiagregación	Efecto antiagregante con licopeno y otros compuestos	Indirecto; útil para integrar el eje "alimentos funcionales–hemostasia"

Tras analizar los resultados del cuadro comparativo, puede observarse que la evidencia sobre el efecto anticoagulante y antitrombótico del *Allium sativum* mantiene

una notable coherencia entre distintos enfoques experimentales y contextos de investigación. La consistencia de señal es clara: tanto los estudios *in vitro* como los ensayos preclínicos y observaciones clínicas coinciden en demostrar que los extractos de ajo prolongan los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), a la vez que reducen la agregación plaquetaria. Este patrón se repite incluso en matrices vegetales diferentes, como la cebolla, el jengibre o el tomate, lo que sugiere que existe un mecanismo biológico común vinculado a la presencia de compuestos organosulfurados y polifenoles.

Un segundo aspecto relevante es la gradiente dosis–respuesta. En tu propio estudio, la correlación entre la concentración del extracto de ajo y el tiempo de coagulación se evidenció de forma clara, con un incremento progresivo del TP y TTPa conforme aumentaba la concentración del extracto acuoso. Este comportamiento farmacodinámico confirma que la acción anticoagulante es dependiente de la cantidad de compuestos activos presentes, lo que refuerza su plausibilidad biológica. La prolongación del TP de 12.5 segundos en el control a 111.56 segundos en el extracto al 100 %, y del TTPa de 37.26 a 143.18 segundos, constituye una diferencia significativa que no puede atribuirse al azar ni a interferencias del suero fisiológico, sino a la acción directa de los componentes del ajo sobre los factores de la coagulación.

Asimismo, se ha comprobado que la matriz y el método de preparación influyen de forma decisiva en la potencia biológica del ajo. Las variaciones reportadas en algunos estudios —como el resultado no significativo en la investigación de la UNSA (2018)— probablemente se deban a diferencias en el tipo de extracto (etanólico, acuoso o en zumo), en la concentración de alicina, S-alil-cisteína y ajoeno, y en las condiciones de almacenamiento y temperatura que afectan la estabilidad de los compuestos activos. Esta heterogeneidad metodológica explica las discrepancias entre investigaciones, pero no pone en duda el principio general del efecto anticoagulante. Por ello, la estandarización de los métodos de extracción y cuantificación de compuestos sulfurados se vuelve un requisito indispensable para futuras comparaciones científicas.

En cuanto a la traslación clínica, los estudios en humanos coinciden en que el ajo produce efectos favorables sobre parámetros fisiológicos intermedios, como la presión arterial, el perfil lipídico y la función plaquetaria. No obstante, la evidencia clínica

controlada aún es insuficiente para establecer recomendaciones terapéuticas precisas. La mayoría de ensayos son de corta duración, con muestras pequeñas y sin uniformidad en las preparaciones utilizadas. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos que evalúen desenlaces clínicos duros, como la reducción del riesgo de trombosis o eventos cardiovasculares mayores, para consolidar su aplicación en la práctica médica.

En el plano de la seguridad, la literatura advierte sobre el potencial riesgo de sangrado cuando se combina el consumo de ajo en altas dosis con fármacos anticoagulantes o antiagregantes como warfarina, heparina o aspirina. La alicina y el ajoeno pueden potenciar los efectos de estos medicamentos, lo que obliga a ejercer precaución en pacientes sometidos a tratamientos anticoagulantes o cirugías programadas. Pese a ello, el ajo posee un perfil de toxicidad muy bajo, y sus efectos adversos suelen limitarse a molestias gastrointestinales leves o al característico olor corporal tras su consumo continuado.

Finalmente, la coherencia mecanística refuerza la validez biológica del efecto observado. La acción del ajo sobre la coagulación se estructura en un triplete fisiológico: inhibición de la agregación plaquetaria, modulación de la actividad de la trombina y de la formación de fibrina, y promoción de la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H_2S). Este conjunto de mecanismos explica no solo la prolongación de los tiempos de coagulación, sino también la mejora de la perfusión sanguínea y la protección endotelial, consolidando al ajo como un agente con potencial antitrombótico integral.

En relación con tu caso de estudio, las implicancias experimentales son muy relevantes. El diseño *in vitro*, con cinco concentraciones de extracto y el empleo de pruebas estandarizadas de TP y TTPa, permitió demostrar de forma rigurosa la existencia de una respuesta dosis-efecto. La presencia de controles y un grupo blanco con solución salina fisiológica fortaleció la validez interna del experimento, asegurando que los cambios observados se deban exclusivamente a los componentes activos del ajo. La magnitud del efecto al 100 % de concentración, en comparación con los valores basales normales, sitúa este trabajo dentro de los estudios más contundentes sobre la prolongación de los tiempos de coagulación por extractos naturales.

Este hallazgo se integra perfectamente con la literatura internacional que describe la inhibición de la trombina, la lentitud en la polimerización de la fibrina y los efectos antiagregantes del ajo. A partir de esta base, futuras investigaciones podrían profundizar en el aislamiento de los compuestos responsables —principalmente alicina y ajoeno— y en la evaluación de su impacto sobre blancos moleculares específicos como el tromboxano A₂, la enzima ciclooxygenasa-1 (COX-1), la fosfolipasa C, los canales de calcio y las enzimas endoteliales eNOS y CSE.

De igual modo, se sugiere complementar los estudios de laboratorio con técnicas más avanzadas, como la agregometría óptica o de impedancia, la tromboelastografía o los ensayos de generación de trombina, que permitirían caracterizar con mayor precisión la dinámica de la coagulación bajo la influencia del *Allium sativum*. Así, el ajo se consolida no solo como un modelo experimental de referencia en farmacognosia, sino también como una alternativa potencial en la búsqueda de anticoagulantes naturales eficaces, seguros y de bajo costo para la prevención de eventos trombóticos en poblaciones de riesgo.

1.1.6. Comparación con otras especies vegetales de acción similar (*Allium cepa*, *Zingiber officinale*, *Cúrcuma longa*, *Oenothera rosea*).

El estudio del *Allium sativum* como agente natural con efecto anticoagulante y antitrombótico ha estimulado el análisis comparativo con otras especies vegetales que presentan mecanismos bioquímicos similares. En este grupo destacan el *Allium cepa* (cebolla), el *Zingiber officinale* (jengibre), la *Cúrcuma longa* (palillo o cúrcuma) y la *Oenothera rosea* (chupasangre). Estas plantas comparten la presencia de compuestos bioactivos con capacidad para interferir en la cascada de la coagulación, inhibir la agregación plaquetaria y modular la respuesta inflamatoria y oxidativa, factores que en conjunto determinan su potencial como agentes antitrombóticos naturales.

Desde el punto de vista botánico y fitoquímico, el *Allium cepa* pertenece al mismo género que el ajo y comparte con él una composición rica en compuestos organosulfurados, aunque en proporciones distintas. Los principales principios activos de la cebolla son la quercetina, los flavonoides y las tiosulfinas, entre ellas la aliina, la cisteína y sus derivados oxidados. Estas moléculas confieren a la cebolla un notable poder

antioxidante y antiinflamatorio, pero también una capacidad anticoagulante derivada de la inhibición de la agregación plaquetaria y de la actividad de la trombina. En la investigación realizada en la Universidad Nacional de San Agustín (UNSA, 2018), se comprobó que los extractos de *Allium cepa* incrementaron significativamente el tiempo de Protrombina (TP), el índice internacional normalizado (INR) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) tanto en pacientes sanos como en aquellos bajo tratamiento con warfarina. Este hallazgo sugiere que los compuestos de la cebolla actúan en sinergia con los anticoagulantes farmacológicos, potenciando su efecto, aunque con el riesgo de producir sangrados en caso de combinación inadecuada. En comparación con el ajo, la cebolla presenta una actividad anticoagulante más marcada, pero también menos específica, dado que sus flavonoides ejercen múltiples acciones sobre la pared vascular y el metabolismo de los lípidos.

El *Zingiber officinale*, conocido como jengibre, es otra especie con reconocidas propiedades farmacológicas. Su rizoma contiene gingeroles, shogaoles y zingeronas, compuestos fenólicos con efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiagregantes y vasodilatadores. Estos compuestos inhiben la enzima ciclooxygenasa (COX) y reducen la síntesis de tromboxano A₂, lo que disminuye la agregación plaquetaria y favorece la fluidez sanguínea. En el estudio de la UNSA (2018), los extractos de jengibre incrementaron significativamente el TP, el INR y el TTPa en pacientes tratados con warfarina, elevando los valores hasta el límite superior de seguridad clínica. Este resultado confirma su capacidad para potenciar la acción anticoagulante, aunque también advierte sobre la necesidad de controlar su administración en pacientes medicados. La literatura internacional coincide en atribuir al jengibre un efecto antiagregante reversible, que se mantiene principalmente durante la exposición aguda y disminuye con el tiempo, en contraste con el efecto más estable y prolongado del ajo.

La *Cúrcuma longa*, planta rizomatosa originaria del sudeste asiático, ha sido ampliamente estudiada por su componente activo, la curcumina, responsable de sus propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas. En el estudio experimental de Villalta y colaboradores, el extracto etanólico del rizoma de cúrcuma produjo un aumento considerable en el tiempo de coagulación (89.18 ± 14.81 minutos) en muestras de sangre de mujeres jóvenes sanas. Este resultado evidencia una inhibición directa de la

coagulación sanguínea, probablemente mediada por la reducción de la actividad de la trombina y la modulación de los factores II, VII y X. La curcumina también actúa como antioxidante potente, capaz de neutralizar especies reactivas de oxígeno y disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias, contribuyendo así a la protección endotelial. En comparación con el ajo, la cúrcuma se distingue por un mecanismo más enfocado en la inhibición de la coagulación plasmática y en la protección antiinflamatoria, mientras que el ajo integra además la inhibición plaquetaria y la modulación del NO y H₂S. Ambas especies, sin embargo, coinciden en su capacidad de prolongar los tiempos de coagulación y reducir la formación de trombos, aunque a través de metabolitos distintos (organosulfurados en el ajo, curcuminoides en la cúrcuma).

Por su parte, la *Oenothera rosea*, conocida comúnmente como chupasangre, es una planta medicinal tradicional de los Andes utilizada por sus propiedades hemostáticas y antiinflamatorias. Sin embargo, estudios más recientes, como el de Díaz P., han revelado que el extracto etanólico de sus hojas posee un efecto antiagregante plaquetario in vivo y una actividad fibrinolítica in vitro. En su experimento, los coágulos formados en sangre de diez donantes sanos fueron sometidos a tratamiento con extracto de *Oenothera rosea* a una concentración de 5.8 mg/ml, observándose la lisis parcial de los coágulos y la disminución del tiempo de retracción. Estos resultados indican que los componentes bioactivos de la planta, probablemente flavonoides y ácidos grasos esenciales, intervienen en el proceso de degradación de la fibrina y en la disminución de la adhesión plaquetaria, manifestando una acción complementaria a la del ajo. Mientras que el ajo ralentiza la formación del coágulo, la *Oenothera rosea* tiende a favorecer su disolución, lo que sugiere un potencial fibrinolítico más que estrictamente anticoagulante.

En el contexto comparativo, las cuatro especies comparten un objetivo fisiológico común: regular el equilibrio hemostático mediante la inhibición o modulación de las fases que conducen a la formación del trombo. No obstante, difieren en su composición química, en la intensidad de su efecto y en los puntos específicos de la cascada sobre los que actúan.

- El ajo ejerce un efecto antitrombótico integral, abarcando la inhibición plaquetaria, la interferencia en la formación de trombina y la prolongación del tiempo de coagulación.

- La cebolla actúa principalmente sobre la vía extrínseca y sobre la actividad plaquetaria, potenciada por su contenido en flavonoides y quercetina.
- El jengibre incide en la síntesis de eicosanoides, bloqueando la generación de tromboxano A₂ y promoviendo una respuesta antiagregante dependiente de COX.
- La cúrcuma inhibe directamente la actividad procoagulante y atenúa los procesos inflamatorios que favorecen la trombosis.
- Y la Oenothera rosea contribuye a la fibrinólisis y a la reducción de la estabilidad del coágulo, completando así el espectro de acción antitrombótica vegetal.

Estas diferencias reflejan no una competencia, sino una sinergia potencial entre las plantas, cuyo uso combinado podría ofrecer beneficios integrales en la prevención de trastornos trombóticos. No obstante, dicha combinación debe ser cuidadosamente evaluada, ya que la superposición de efectos anticoagulantes podría incrementar el riesgo de hemorragias. En la práctica científica y clínica, el conocimiento de estos mecanismos complementarios abre nuevas perspectivas para el desarrollo de fitofármacos y suplementos naturales con base en extractos estandarizados, orientados al mantenimiento de la salud cardiovascular.

En síntesis, el *Allium sativum* se posiciona dentro de un grupo selecto de especies vegetales con acción anticoagulante demostrada. Su particularidad radica en que sus compuestos organosulfurados actúan simultáneamente sobre los factores plasmáticos, las plaquetas y el endotelio, lo que le otorga una acción más amplia y sostenida que la de otras plantas comparadas. Este efecto integral convierte al ajo en un modelo fitoterapéutico de referencia, capaz de ilustrar cómo la investigación moderna puede validar, con rigor científico, el conocimiento tradicional sobre las plantas medicinales y su aplicación en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

1.2. Nociones básicas del *Allium sativum*

Comprender las nociones fundamentales del *Allium sativum* resulta indispensable para explicar los procesos biológicos y farmacológicos que sustentan su acción sobre la coagulación sanguínea. Más allá de su reconocimiento como un condimento ancestral, el ajo representa un modelo vegetal de extraordinario valor científico, cuya composición

química, propiedades terapéuticas y aplicaciones médicas han sido documentadas desde la Antigüedad y validadas en las últimas décadas por la investigación moderna. Este capítulo aborda las bases estructurales, bioquímicas y funcionales del *Allium sativum*, con el propósito de establecer el marco conceptual que permite interpretar los resultados experimentales obtenidos en el estudio de su potencial antitrombótico.

El ajo es una planta herbácea bulbosa perteneciente al género *Allium*, caracterizado por su elevada concentración de compuestos azufrados, flavonoides y enzimas con capacidad antioxidante. Estos elementos no solo le otorgan su peculiar aroma y sabor, sino que también constituyen la clave de su amplio espectro de actividades biológicas: antimicrobiana, antihipertensiva, hipolipemiante, inmunoestimulante y anticoagulante. La interacción de tales compuestos con los sistemas enzimáticos del organismo —en particular con las enzimas de la cascada de la coagulación y las vías de señalización del endotelio vascular— justifica su creciente interés en la farmacología cardiovascular contemporánea.

El *Allium sativum* no actúa de manera aislada ni específica sobre un único blanco fisiológico, sino que ejerce una acción multiblanco, modulando la función endotelial, la agregación plaquetaria y la formación de fibrina. Su actividad depende de factores como la variedad del bulbo, el método de procesamiento (fresco, envejecido o deshidratado), el tipo de solvente empleado en la extracción y la concentración final de sus principios activos. Por ello, el estudio del ajo requiere un enfoque integrador que combine la botánica, la química, la biología molecular y la fisiología humana, a fin de comprender el modo en que una sustancia natural puede influir simultáneamente en los mecanismos de la hemostasia.

Desde una perspectiva bioquímica, las moléculas más importantes del ajo —como la alicina, el ajoeno, la S-alil-cisteína y los polisulfuros de dialilo— son el resultado de reacciones enzimáticas que se activan al manipular el bulbo. Este fenómeno explica por qué las propiedades medicinales del ajo fresco difieren de las del ajo cocido o procesado industrialmente: el calor, la oxidación o la desnaturalización enzimática alteran la producción de alicina y modifican la estabilidad de los compuestos azufrados. Así, la comprensión de su estructura molecular y de las condiciones óptimas para conservar su

bioactividad es esencial para interpretar los resultados experimentales sobre su efecto anticoagulante.

De manera complementaria, las nociones básicas del *Allium sativum* abarcan no solo su composición química, sino también sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Diversos estudios han demostrado que los compuestos activos del ajo pueden absorberse en el tracto gastrointestinal, metabolizarse en el hígado y actuar en tejidos diana como el endotelio, las plaquetas y el plasma sanguíneo. Estos procesos determinan la biodisponibilidad y eficacia del extracto, factores cruciales para explicar las diferencias observadas entre estudios *in vitro*, modelos animales y ensayos clínicos.

En este capítulo se abordarán, por tanto, las características estructurales y químicas del *Allium sativum*, la naturaleza y función de sus principales principios activos, sus mecanismos de acción sobre el sistema hemostático y su interacción con otras especies vegetales de propiedades análogas. Este marco conceptual permitirá consolidar la comprensión integral del ajo como agente biológico de interés farmacológico y servir de base para la interpretación científica del caso experimental desarrollado en los capítulos posteriores.

1.2.1. Clasificación botánica y características morfológicas.

El *Allium sativum* L., conocido universalmente como ajo, pertenece al reino *Plantae*, división *Magnoliophyta*, clase *Liliopsida*, orden *Asparagales*, familia *Amaryllidaceae*, subfamilia *Allioideae*, y género *Allium*, que agrupa a más de quinientas especies distribuidas ampliamente por las zonas templadas del hemisferio norte. Este género incluye plantas de reconocido valor alimenticio y medicinal como la cebolla (*Allium cepa*), el puerro (*Allium porrum*), el cebollino (*Allium schoenoprasum*) y el chalote (*Allium ascalonicum*). El *Allium sativum* constituye una de las especies más estudiadas de este grupo, tanto por su relevancia histórica como por su versatilidad biológica y farmacológica (Arteche et al., 2007; Zarsosa et al., 2018).

Desde un punto de vista morfológico, el ajo es una planta herbácea perenne de ciclo anual, que completa su desarrollo en una sola estación. Presenta un sistema radicular fasciculado, con raíces finas, blanquecinas y superficiales que se originan desde la base del bulbo. Su tallo verdadero es muy corto y se encuentra modificado en un disco basal o

“platillo”, del cual emergen tanto las raíces como las hojas. La parte aérea está conformada por hojas planas, alargadas, lineares y de color verde intenso, que crecen en disposición alterna envolviendo parcialmente al tallo, lo que le confiere una apariencia pseudocilíndrica. Cada hoja presenta una vaina basal membranosa y una lámina lanceolada, con nervadura paralela característica de las monocotiledóneas (Narjis, 2017).

El órgano de reserva más característico de la planta es el bulbo, estructura subterránea compuesta por varios “dientes” o bulbillos agrupados en torno al tallo basal y protegidos por túnicas papiráceas de color blanco o violáceo. Cada diente constituye una yema individual capaz de generar una nueva planta, lo que explica la notable facilidad de propagación vegetativa del ajo. A diferencia de otras especies del género *Allium*, el *A. sativum* raramente produce semillas fértiles, debido a la esterilidad floral funcional causada por mutaciones acumuladas a lo largo de su domesticación. En consecuencia, su multiplicación se realiza casi exclusivamente por vía asexual, mediante la plantación de dientes seleccionados (Lizet, 2018; Villalta et al., 2019).

Este modo de propagación ha permitido conservar la uniformidad genética de los cultivares, aunque limita su variabilidad natural y lo hace vulnerable a enfermedades virales y bacterianas transmitidas de generación en generación. Por ello, el uso de material de siembra sano y la rotación de cultivos son prácticas fundamentales para mantener la productividad y la sanidad del cultivo (Zarsosa, 2018). El *Allium sativum* muestra una extraordinaria capacidad de adaptación, prosperando en suelos fracos o franco-arenosos bien drenados, con pH neutro a ligeramente alcalino, y temperaturas moderadas que oscilan entre los 13 y 24 °C. Requiere de una exposición solar intensa y una adecuada vernalización—exposición a bajas temperaturas— para inducir la formación del bulbo y la eventual aparición de una inflorescencia en las variedades de cuello duro.

Existen dos grandes subespecies de *Allium sativum*, determinadas por su morfología y comportamiento agronómico:

1. El ajo de cuello duro (*A. sativum* subsp. *ophioscorodon*), caracterizado por la emisión de un escapo floral central, rígido y hueco, del cual pueden desarrollarse pequeños bulbillos aéreos. Esta variedad se cultiva principalmente en zonas de

clima templado o frío y presenta una vida poscosecha corta, pero mayor rusticidad y resistencia a bajas temperaturas.

2. El ajo de cuello blando (*A. sativum* subsp. *sativum*), carente de escapo floral, con bulbos más grandes y de mejor capacidad de almacenamiento, comúnmente empleado en la producción comercial y en la exportación. Su cultivo predomina en regiones cálidas y de baja altitud, donde las condiciones de humedad y temperatura favorecen el engrosamiento del bulbo.

Ambas variedades se distinguen además por el número de dientes, el color de las túnicas, la intensidad del aroma y la proporción de compuestos organosulfurados, factores que influyen directamente en su potencia terapéutica. En el contexto peruano, las variedades más cultivadas pertenecen al grupo de cuello blando, con adaptaciones locales en regiones como Cajamarca, La Libertad y Arequipa, cuyos suelos y climas templados ofrecen condiciones óptimas para el desarrollo del cultivo y la obtención de bulbos de alta calidad (Ministerio de Agricultura, 2020).

Desde el punto de vista anatómico, el ajo exhibe una organización interna típica de las monocotiledóneas. El bulbo está constituido por tejidos parenquimatosos de reserva ricos en carbohidratos, principalmente fructanos, y por células secretoras donde se almacenan los precursores de los compuestos azufrados bioactivos. Entre estos destaca la *aliina* (S-alil-L-cisteína sulfóxido), que al romperse los tejidos vegetales entra en contacto con la enzima *aliinasa* presente en el citoplasma, produciendo *alicina*, el compuesto responsable del olor característico y de la mayoría de las propiedades biológicas del ajo (Arteche, 2007; Zarsosa, 2018). Este fenómeno químico ocurre solo tras la trituración o corte del bulbo, lo que explica que el ajo fresco posea una actividad biológica mucho más intensa que el ajo cocido o deshidratado, ya que el calor inactiva parcialmente la aliinasa y reduce la formación de alicina.

La planta completa su ciclo vegetativo en aproximadamente seis a ocho meses, dependiendo de las condiciones ambientales y del tipo de variedad. La fase de bulbificación se inicia cuando la planta acumula suficientes horas de luz y una temperatura estable entre 15 y 20 °C. Posteriormente, el contenido de humedad del bulbo disminuye gradualmente, lo que facilita su conservación tras la cosecha. La recolección

se realiza cuando las hojas comienzan a amarillear y secarse, señal de que los bulbos han alcanzado su madurez fisiológica. Una vez cosechado, el ajo se somete a un proceso de curado en ambientes ventilados y sombreados para eliminar la humedad residual y evitar la proliferación de hongos o bacterias (Villalta, 2019).

El conocimiento de la morfología y anatomía del *Allium sativum* es esencial para comprender la distribución y concentración de sus metabolitos activos. Los compuestos organosulfurados se concentran principalmente en los dientes y, en menor medida, en las túnicas internas del bulbo, mientras que los tejidos foliares contienen proporciones significativas de compuestos fenólicos y flavonoides. Este patrón de distribución condiciona la eficiencia de los procesos de extracción utilizados en los estudios experimentales, así como la potencia farmacológica de los extractos resultantes.

En síntesis, el *Allium sativum* se presenta como una planta de morfología simple, pero bioquímicamente compleja, cuya estructura interna ha evolucionado en función de su capacidad de defensa y almacenamiento. Su morfología bulbosa, su forma de reproducción vegetativa y la singular arquitectura de sus tejidos justifican la elevada concentración de compuestos bioactivos que lo convierten en un recurso natural de alto valor terapéutico. La comprensión de su clasificación botánica y morfología no solo enriquece el conocimiento científico sobre su biología, sino que también constituye la base para explicar los mecanismos fisiológicos implicados en su acción anticoagulante, tema que se desarrolla en las siguientes secciones del libro.

1.2.2. Principios activos: alicina, ajoeno, aliina, saponinas y flavonoides.

El potencial terapéutico del *Allium sativum* se fundamenta en la compleja composición de su matriz bioquímica, particularmente en sus compuestos organosulfurados y en una amplia gama de metabolitos secundarios que incluyen saponinas, flavonoides y enzimas antioxidantes. Estos principios activos actúan de manera sinérgica, modulando múltiples procesos fisiológicos y moleculares, lo que explica el amplio espectro de efectos farmacológicos atribuidos al ajo: desde propiedades antimicrobianas y antioxidantes hasta actividades antitrombóticas, hipolipemiantes y cardioprotectoras (Arteche et al., 2007; Zarsosa-N et al., 2018).

La alicina: núcleo bioactivo y marcador de actividad

La alicina es el compuesto más emblemático del ajo y el principal responsable de su olor característico y de la mayoría de sus efectos biológicos. Químicamente, corresponde a la *dialil tiosulfínato*, una molécula altamente reactiva que se forma de manera espontánea cuando la *aliina* (S-alil-L-cisteína sulfóxido), precursora estable almacenada en los tejidos del bulbo, entra en contacto con la enzima *aliinasa* al triturarse o cortarse el ajo fresco. Este proceso, descrito por primera vez por Cavallito y Bailey en 1944, constituye un ejemplo clásico de activación enzimática post-lesión: el bulbo intacto carece de olor, pero al romperse sus células se inicia una rápida reacción oxidativa que da lugar a la liberación de alicina en cuestión de segundos (Lizet C., 2018).

La alicina posee una vida media corta —se descompone en minutos a temperatura ambiente—, pero su reactividad le permite unirse a proteínas y enzimas, alterando la estructura de grupos tioles (-SH) y modulando la actividad de numerosas rutas metabólicas. En el contexto cardiovascular, se ha demostrado que inhibe la agregación plaquetaria, reduce la actividad de la trombina y prolonga los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), al interferir con los factores II, V, VII y X de la coagulación (Narjis, 2017; Villalta et al., 2019). Este mecanismo, descrito también en tu estudio experimental, se traduce en una acción anticoagulante dosis-dependiente, evidenciada por la prolongación significativa de los tiempos de coagulación a concentraciones del 100 % del extracto acuoso.

Además de su efecto anticoagulante, la alicina muestra actividades antioxidantes, bactericidas y antiplaquetarias, que contribuyen a su papel protector en el sistema cardiovascular. Su capacidad de liberar óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H₂S) en el endotelio vascular promueve la vasodilatación y mejora la fluidez sanguínea, complementando así su acción antitrombótica.

El ajoeno: derivado estable de la alicina

El ajoeno es otro de los compuestos sulfurados más relevantes del *Allium sativum*, formado por la reorganización espontánea de la alicina durante su degradación o almacenamiento. Existen dos isómeros estructurales principales, el *E-ajoeno* y el *Z-ajoeno*, ambos con una potente actividad antiagregante plaquetaria y fibrinolítica. A

diferencia de la alicina, el ajoeno es más estable térmica y químicamente, lo que le permite conservar su actividad biológica por más tiempo y hacerlo más adecuado para formulaciones farmacéuticas.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el ajoeno inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, epinefrina y ácido araquidónico, mediante la bloqueo de la conversión de fibrinógeno a fibrina y la inhibición de la unión del fibrinógeno al receptor plaquetario GPIIb/IIIa. Además, puede reducir la síntesis de tromboxano A₂ y prostaglandinas procoagulantes al interferir con la enzima ciclooxygenasa (COX) (Zarsosa-N, 2018). En modelos animales, se ha observado que la administración oral de ajoeno prolonga significativamente los tiempos de sangrado sin causar efectos hemorrágicos graves, lo que refuerza su potencial como agente antitrombótico natural.

La aliina: precursor bioquímico de la alicina

La aliina es el aminoácido sulfurado más abundante en el bulbo fresco del ajo y el precursor directo de la alicina. Se encuentra almacenada en el citoplasma en forma estable, y su conversión a alicina solo ocurre tras la activación de la enzima *aliinasa*, que se libera desde las vacuolas al romperse los tejidos. Este mecanismo de defensa vegetal explica por qué el ajo adquiere sus propiedades medicinales únicamente al ser triturado, masticado o macerado.

Aunque la aliina por sí misma posee una actividad farmacológica limitada, varios estudios han señalado que puede tener efectos antioxidantes y hepatoprotectores. Además, su papel como precursor de la alicina la convierte en un marcador de calidad y frescura del ajo: cuanto mayor es su concentración, mayor es la capacidad del bulbo de generar alicina activa. En términos farmacocinéticos, la aliina es más estable que la alicina y puede transformarse en otros compuestos sulfurados durante el metabolismo, como la *S-alil-cisteína*, presente en extractos de ajo envejecido, que conserva efectos hipocolesterolémiantes y antiagregantes, aunque de menor potencia anticoagulante (Arteche, 2007).

Las saponinas: moduladores del metabolismo lipídico y de la hemostasia

Las saponinas del ajo son glicósidos triterpénicos con propiedades antioxidantes, inmunoestimulantes y vasoprotectoras. Aunque su papel en la coagulación no ha sido tan estudiado como el de los compuestos organosulfurados, evidencias recientes sugieren que contribuyen a mejorar la integridad vascular y a modular la permeabilidad capilar, reduciendo la inflamación endotelial y los niveles de colesterol plasmático. Algunas investigaciones han mostrado que las saponinas presentes en el extracto de ajo pueden inhibir la lipoxygenasa y reducir la peroxidación lipídica, lo que disminuye la formación de radicales libres que dañan el endotelio y favorecen la agregación plaquetaria. En este sentido, actúan como coadyuvantes en la acción anticoagulante, al mantener la elasticidad vascular y prevenir la adhesión de plaquetas a la pared arterial (Narjis, 2017; Díaz, 2019).

Los flavonoides: sinergia antioxidante y antitrombótica

Los flavonoides, principalmente la quercetina y el kaempferol, se encuentran en concentraciones menores en el ajo que en la cebolla, pero cumplen un papel importante en la modulación del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria. Estos compuestos polifenólicos actúan como captadores de radicales libres y quelantes de metales de transición, protegiendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la oxidación y contribuyendo a la prevención de la aterosclerosis.

En el sistema hemostático, los flavonoides ejercen una acción antiagregante y vasodilatadora, al aumentar la biodisponibilidad de NO y reducir la síntesis de tromboxano A₂. Asimismo, potencian los efectos del ajoeno y la alicina, generando un efecto sinérgico que amplifica la respuesta antitrombótica general del extracto de ajo (Espinoza, 2019; Zarsosa-N, 2018).

En conjunto, estos principios activos conforman un arsenal fitoquímico multifuncional, donde la interacción entre los compuestos organosulfurados (alicina, ajoeno, aliina) y los metabolitos secundarios (saponinas y flavonoides) otorga al *Allium sativum* su excepcional versatilidad terapéutica. La actividad anticoagulante demostrada en los ensayos *in vitro* —como los realizados en tu investigación— se explica por la sinergia de estos compuestos en la inhibición de la cascada de coagulación, la reducción de la agregación plaquetaria y la modulación del tono vascular.

Este perfil bioquímico convierte al ajo en un modelo paradigmático dentro de la fitoterapia moderna, uniendo la sabiduría ancestral con la evidencia científica contemporánea. En las secciones siguientes se abordarán los mecanismos bioquímicos y farmacológicos mediante los cuales estos compuestos actúan sobre la coagulación sanguínea y las vías antitrombóticas, estableciendo así los fundamentos científicos del caso experimental presentado.

1.2.3. Procesos químicos: formación de alicina y su estabilidad.

El proceso químico mediante el cual el *Allium sativum* libera sus compuestos bioactivos constituye uno de los fenómenos más fascinantes de la fitoquímica moderna. A diferencia de muchas especies vegetales cuyos principios activos se encuentran preformados, el ajo requiere de una activación enzimática para generar sus moléculas más potentes. Este mecanismo, conocido como “reacción aliina–aliinasa”, es responsable de la formación de la alicina, considerado el compuesto clave en la actividad biológica del ajo. Comprender este proceso resulta esencial no solo para interpretar los resultados experimentales sobre su efecto anticoagulante, sino también para optimizar los métodos de extracción y conservación en el ámbito farmacológico y alimentario.

Mecanismo de formación de la alicina

En el bulbo fresco del ajo, la *aliina* (S-alil-L-cisteína sulfóxido) se encuentra almacenada en el citoplasma de las células parenquimatosas, mientras que la enzima *aliinasa* se halla confinada en vacuolas separadas. Cuando el tejido es sometido a trituración, corte o maceración —como ocurre al preparar el extracto acuoso en tu estudio experimental— se produce la ruptura de las membranas celulares, permitiendo el contacto entre ambos componentes. La *aliinasa* cataliza entonces la descarboxilación y desaminación de la aliina, dando lugar a la formación de alicina, junto con pequeñas cantidades de piruvato y amonio.

La reacción global puede representarse del modo siguiente:



Este proceso ocurre rápidamente, alcanzando su máxima eficiencia en condiciones de pH neutro y temperatura moderada (alrededor de 25–30 °C). Sin embargo,

la alicina formada es una molécula altamente inestable y termolábil. Debido a su naturaleza oxidativa, se descompone con facilidad mediante reacciones de autoxidación, polimerización o condensación, generando una serie de derivados secundarios como ajoeno, vinilditiinas y polisulfuros de dialilo, los cuales también poseen propiedades biológicas relevantes, aunque de menor reactividad (Arteche et al., 2007; Lizet C., 2018; Zarsosa-N, 2018).

Factores que afectan la estabilidad de la alicina

La estabilidad de la alicina depende de múltiples variables fisicoquímicas y ambientales. Uno de los factores más críticos es la temperatura: a medida que aumenta, la alicina se descompone rápidamente. A temperaturas superiores a 60 °C, la actividad de la *aliinasa* se pierde casi por completo, impidiendo la formación del compuesto. Este fenómeno explica por qué el ajo cocido o sometido a ebullición posee una actividad biológica mucho menor que el ajo crudo o recién triturado. En cambio, las preparaciones acuosas frías o etanólicas suaves conservan mejor la integridad de la alicina durante los primeros minutos posteriores a su formación.

El pH también influye en la estabilidad del compuesto. En medios ácidos ($\text{pH} < 5$), la alicina tiende a descomponerse rápidamente, mientras que en condiciones ligeramente alcalinas ($\text{pH } 7\text{--}8$) se mantiene estable durante más tiempo. La presencia de oxígeno acelera su degradación por autoxidación, motivo por el cual los extractos deben conservarse en recipientes herméticos y al abrigo de la luz. En tu investigación, la preparación inmediata del extracto acuoso y su uso rápido en las pruebas de TP y TTPa permitió aprovechar la actividad máxima de la alicina antes de que ocurriera su descomposición significativa, garantizando así la validez experimental de los resultados obtenidos.

Asimismo, el tipo de solvente y el método de extracción determinan la cantidad y pureza del compuesto. En medios acuosos, como los utilizados en tu estudio, la alicina se forma de manera eficiente pero se degrada en pocas horas, mientras que en extractos etanólicos o de ajo envejecido se produce una conversión parcial hacia compuestos más estables, como la S-alil-cisteína y el ajoeno. Estos derivados conservan algunas

propiedades antioxidantes y cardioprotectoras, pero con menor potencia anticoagulante (Villalta et al., 2019; Narjis, 2017).

Transformaciones secundarias de la alicina

La alicina, por su carácter reactivo, puede sufrir una serie de transformaciones químicas que generan productos secundarios con actividad biológica. Entre los más importantes se encuentran:

- Ajoeno (E/Z): producto de condensación espontánea, con propiedades antiagregantes y fibrinolíticas.
- Vinilditiinas: compuestos lipofílicos de acción antioxidante.
- Polisulfuros de dialilo (DADS, DATS, DAS): moléculas volátiles que actúan como donadores de azufre, modulando la síntesis de glutatión y la actividad enzimática del endotelio.

Estos productos secundarios no son simples residuos, sino metabolitos que contribuyen a la actividad farmacológica global del ajo. La interacción entre ellos origina una sinergia bioquímica que amplifica sus efectos sobre la coagulación y la función cardiovascular.

Implicaciones farmacológicas y experimentales

La comprensión de los procesos químicos del ajo tiene una relevancia directa en la interpretación de su efecto anticoagulante *in vitro*. En tu investigación, el aumento progresivo de los tiempos de TP y TTPa con mayores concentraciones del extracto refleja no solo la acción directa de la alicina, sino también la contribución acumulativa de sus derivados activos. Este comportamiento dosis-dependiente sugiere que las concentraciones más elevadas contenían mayor cantidad de alicina y compuestos sulfurados en estado reactivo, capaces de inactivar los factores de la coagulación.

Por tanto, la actividad anticoagulante del *Allium sativum* no puede atribuirse exclusivamente a la alicina pura, sino al conjunto de reacciones químicas que ocurren desde su formación hasta su degradación. En otras palabras, el ajo es un sistema químico

dinámico, donde la actividad biológica se mantiene gracias al equilibrio entre la generación y transformación de sus compuestos sulfurados.

El proceso químico de formación de la alicina constituye el núcleo funcional de la farmacología del *Allium sativum*. La interacción entre la aliina y la aliinasa representa un mecanismo natural de defensa vegetal que, adaptado a la fisiología humana, se traduce en una potente acción biológica. La inestabilidad inherente de la alicina no debe interpretarse como una limitación, sino como una característica que da origen a un ecosistema molecular activo, capaz de generar múltiples derivados con funciones complementarias.

Comprender esta dinámica permite no solo optimizar los procedimientos experimentales —como los utilizados en tu caso de estudio—, sino también sentar las bases para el desarrollo de formulaciones fitoterapéuticas estandarizadas. De esta manera, la bioquímica del ajo trasciende el ámbito botánico para convertirse en una herramienta valiosa en la prevención y manejo de trastornos trombóticos y cardiovasculares.

1.2.4. Dimensiones terapéuticas del ajo: antioxidante, antimicrobiana, hipolipemiante y antitrombótica.

El *Allium sativum* se ha consolidado como una de las plantas medicinales de mayor relevancia científica y terapéutica en la historia de la medicina natural. Su versatilidad biológica deriva de la riqueza y complejidad de sus principios activos, especialmente de los compuestos organosulfurados como la alicina, el ajoeno, la S-alilcisteína y los polisulfuros de dialilo. Estas moléculas confieren al ajo un conjunto de propiedades farmacológicas que lo posicionan como un recurso natural de amplio espectro, eficaz en la prevención y coadyuvancia del tratamiento de enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. Las principales dimensiones terapéuticas del ajo —antioxidante, antimicrobiana, hipolipemiante y antitrombótica— se interrelacionan en un modelo fisiológico integral que refuerza la homeostasis del organismo y protege el sistema vascular.

1. Dimensión antioxidante: defensa contra el estrés oxidativo

La acción antioxidante del *Allium sativum* constituye uno de sus mecanismos fisiológicos más relevantes. El estrés oxidativo, resultado del desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del organismo, desempeña un papel central en la génesis de múltiples patologías crónicas, entre ellas la aterosclerosis, la hipertensión y las enfermedades trombóticas. Los compuestos sulfurados del ajo —en particular la alicina y los polisulfuros de dialilo (DADS y DATS)— actúan como captadores directos de radicales libres y como inductores de enzimas antioxidantes endógenas como la glutatión peroxidasa (GPx), la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) (Arteche et al., 2007).

Además, la alicina posee la capacidad de reducir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), un proceso clave en la formación de placas ateromatosas. Al evitar la modificación oxidativa de las LDL, el ajo interrumpe la cascada inflamatoria que conduce a la disfunción endotelial y la formación de trombos. Este efecto se ve reforzado por la presencia de flavonoides como la quercetina, que actúan en sinergia con los compuestos sulfurados para mejorar la capacidad reductora total del plasma (Zarsosa-N, 2018).

En estudios *in vivo*, el consumo regular de extractos de ajo ha mostrado disminuir significativamente los niveles plasmáticos de malondialdehído (MDA), marcador de peroxidación lipídica, y aumentar la concentración de glutatión reducido (GSH), fortaleciendo la defensa antioxidante celular. De esta manera, el ajo ejerce una función preventiva frente al envejecimiento celular y las patologías cardiovasculares asociadas al daño oxidativo.

2. Dimensión antimicrobiana: un antibiótico natural de amplio espectro

El ajo es reconocido desde tiempos antiguos por su poder antimicrobiano. Textos egipcios, griegos y chinos ya describían su uso para combatir infecciones respiratorias, digestivas y cutáneas. La moderna microbiología ha confirmado que la alicina y sus derivados sulfurados poseen una actividad antimicrobiana notable contra bacterias, hongos, virus y parásitos.

La alicina actúa mediante la inactivación de enzimas esenciales en los microorganismos, al reaccionar con los grupos tioles (-SH) de las proteínas, desnaturalizándolas o bloqueando su función catalítica. Este mecanismo es altamente efectivo frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y *Pseudomonas aeruginosa*. Asimismo, el ajo muestra actividad fungicida frente a *Candida albicans* y *Aspergillus niger*, y efectos virucidas sobre *Herpes simplex*, *Influenza A* y ciertos coronavirus (Narjis, 2017).

Su acción antiparasitaria también ha sido documentada: extractos de ajo inhiben el desarrollo de *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Plasmodium falciparum*. A diferencia de los antibióticos sintéticos, el ajo no genera resistencia bacteriana significativa, lo que refuerza su papel como agente natural de prevención y tratamiento en infecciones recurrentes o resistentes.

Este efecto antimicrobiano también tiene implicancias indirectas en la salud cardiovascular, al reducir la carga inflamatoria sistémica y los procesos infecciosos que pueden precipitar fenómenos trombóticos.

3. Dimensión hipolipemiante: control del metabolismo lipídico

Otra de las propiedades más estudiadas del *Allium sativum* es su capacidad hipolipemiante, es decir, su efecto regulador sobre los lípidos plasmáticos. Diversos ensayos clínicos y experimentales han demostrado que el consumo de ajo fresco o de extractos estandarizados puede reducir los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, al tiempo que incrementa la fracción de colesterol HDL.

El mecanismo de acción involucra la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, responsable de la síntesis hepática de colesterol, así como la estimulación de la excreción biliar de ácidos grasos y la modulación de la absorción intestinal de lípidos. La alicina, el ajoeno y la S-alil-cisteína son los principales responsables de esta actividad, al reducir la biosíntesis de colesterol y promover la oxidación de los ácidos grasos (Lizet, 2018; Villalta et al., 2019).

Además, las saponinas presentes en el ajo contribuyen a emulsionar los lípidos y facilitar su eliminación, mientras que los flavonoides ejercen un efecto protector sobre las

paredes arteriales, evitando la deposición de grasa en el endotelio. En conjunto, estos efectos generan una mejora significativa del perfil lipídico y una reducción del riesgo aterotrombótico.

Estudios comparativos han evidenciado que el efecto hipolipemiante del ajo puede reducir entre un 10 % y un 20 % el colesterol total en consumo prolongado, lo que, junto con sus acciones antioxidantes y anticoagulantes, refuerza su papel como modulador integral del metabolismo cardiovascular.

4. Dimensión antitrombótica: inhibición de la coagulación y la agregación plaquetaria

La dimensión antitrombótica del ajo constituye el eje central de su valor terapéutico y el fundamento de tu investigación experimental. Este efecto se explica por una serie de mecanismos complementarios que incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria, la modulación de los factores de la coagulación y la estimulación de la fibrinólisis.

La alicina y el ajoeno interfieren en las vías enzimáticas que conducen a la formación del coágulo, al inactivar parcialmente los factores II (protrombina), VII, IX y X, responsables de la conversión de fibrinógeno en fibrina. En las pruebas de laboratorio (TP y TTPa) realizadas en tu estudio, se comprobó una prolongación significativa de los tiempos de coagulación a concentraciones crecientes del extracto de ajo, alcanzando su máximo efecto al 100 % (TP = 111.56 s; TTPa = 143.18 s). Este resultado confirma la actividad anticoagulante dosis-dependiente del *Allium sativum* (Zarsosa-N, 2018; Narjis, 2017).

Además, el ajo actúa sobre las plaquetas al bloquear la unión del fibrinógeno al receptor GPIIb/IIIa, lo que impide su agregación y reduce la formación del tapón hemostático. De manera paralela, incrementa la liberación de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H_2S) en el endotelio, favoreciendo la vasodilatación y la perfusión sanguínea. Algunos estudios también han descrito una acción fibrinolítica indirecta, atribuida al ajoeno y a los polisulfuros, que facilitan la disolución del coágulo una vez formado.

Este conjunto de efectos explica por qué el ajo no solo previene la formación de trombos, sino que mejora la microcirculación y contribuye a la estabilidad de la pared vascular. Su acción es integral: antiplaquetaria, anticoagulante y vasoprotectora. Sin embargo, se debe advertir que su consumo concomitante con anticoagulantes farmacológicos como warfarina, heparina o clopidogrel puede potenciar los efectos y aumentar el riesgo de sangrado (Villalta et al., 2019).

El *Allium sativum* representa un modelo de interacción sinérgica entre mecanismos moleculares. Sus propiedades antioxidantes protegen las células del daño oxidativo; su acción antimicrobiana reduce la carga infecciosa; su efecto hipolipemiante mejora la función metabólica y su potencia antitrombótica mantiene la fluidez de la sangre y la integridad del endotelio.

Estas cuatro dimensiones conforman un marco terapéutico integrado, en el que cada acción refuerza a las demás dentro del equilibrio homeostático del organismo. De ahí que el ajo no deba entenderse como un simple anticoagulante natural, sino como un modulador cardiovascular multifuncional, cuya eficacia se sustenta en la sinergia bioquímica de sus compuestos organosulfurados, flavonoides y saponinas.

1.2.5. Formas farmacéuticas y vías de administración en fitoterapia.

El aprovechamiento terapéutico del *Allium sativum* ha evolucionado desde las prácticas empíricas de la medicina tradicional hasta la estandarización científica de sus extractos en la fitoterapia moderna. La multiplicidad de formas farmacéuticas responde tanto a las variaciones en la estabilidad de sus principios activos —especialmente de la alicina— como a la necesidad de adaptar su uso a diferentes fines clínicos. Cada presentación conserva o potencia determinadas propiedades, por lo que la elección de la forma farmacéutica adecuada depende del objetivo terapéutico, la vía de administración y el estado fisiológico del paciente.

Preparaciones tradicionales

Desde un punto de vista histórico, las preparaciones más antiguas de ajo con fines medicinales fueron macerados, jugos frescos, cataplasmas y decociones, utilizados por las civilizaciones egipcias, griegas, chinas e indias como remedios para infecciones,

enfermedades respiratorias y trastornos circulatorios. El ajo crudo triturado sigue siendo la forma más directa y efectiva para obtener alicina activa, ya que el contacto inmediato entre la *aliina* y la *aliinasa* tras la trituración permite la formación instantánea del compuesto. Sin embargo, esta forma presenta limitaciones sensoriales —olor fuerte, sabor picante, irritación gástrica— y una variabilidad significativa en la dosis y biodisponibilidad.

El macerado en agua o en vinagre ha sido otra práctica tradicional, que permite conservar parte de la actividad del extracto durante un tiempo breve, aunque la alicina tiende a degradarse en cuestión de horas. Las infusiones y decociones son menos eficaces en términos farmacológicos, ya que el calor inactiva la *aliinasa* y destruye parcialmente los compuestos volátiles. No obstante, estas formas conservan cierta actividad antioxidante y son empleadas como tónicos digestivos o coadyuvantes en dietas hipolipemiantes.

Formas modernas en fitoterapia

Con el avance de la farmacognosia, se desarrollaron formas farmacéuticas más estables y precisas para el aprovechamiento terapéutico del ajo. Entre ellas destacan:

1. Extracto acuoso o hidroalcohólico: Es la forma utilizada en la mayoría de estudios experimentales, incluyendo el tuyo. Permite disolver eficazmente los compuestos organosulfurados, aunque la alicina es altamente inestable en medio acuoso y se degrada en pocas horas. Se emplea principalmente en aplicaciones *in vitro* o de laboratorio para evaluar la actividad anticoagulante, antimicrobiana o antioxidante. La dosificación en humanos requiere administración inmediata tras la preparación, lo que limita su uso comercial.
2. Extracto etanólico: El etanol actúa como solvente y conservante, permitiendo la formación de derivados más estables como el ajoeno, las vinilditiinas y los polisulfuros de dialilo. Estas preparaciones presentan menor reactividad inmediata que la alicina pura, pero mantienen un efecto sostenido y estable. Son utilizadas en cápsulas o gotas para administración oral, y se han demostrado eficaces como agentes antiagregantes plaquetarios y antioxidantes (Villalta et al., 2019).

3. Extracto de ajo envejecido (Aged Garlic Extract, AGE): Es una de las formas más seguras y estandarizadas. Se obtiene mediante la maceración prolongada de ajo fresco en etanol durante 12 a 20 meses. En este proceso, la alicina se convierte en compuestos más estables y solubles como la S-alil-cisteína (SAC) y la S-alil-mercaptocisteína (SAMC), con reconocidas propiedades cardioprotectoras, antioxidantes e hipolipemiantes. A diferencia del ajo crudo, el AGE carece de olor y no causa irritación gástrica, por lo que es ampliamente utilizado en suplementos dietéticos y productos farmacéuticos. Diversos ensayos clínicos han mostrado que el consumo regular de AGE mejora la elasticidad arterial, reduce el colesterol total y modula los factores de coagulación sin efectos adversos relevantes (Narjis, 2017).
4. Polvo seco o liofilizado: Se obtiene a partir del secado del ajo fresco pulverizado, generalmente estandarizado en contenido de aliina. Esta forma es común en cápsulas o tabletas, y aunque su estabilidad es mayor, la formación de alicina solo ocurre al hidratarse en el tracto digestivo, por lo que su biodisponibilidad depende de las condiciones gástricas. Se usa principalmente en tratamientos preventivos de dislipidemias leves y como antioxidante complementario.
5. Aceite esencial y aceite macerado: Los aceites contienen compuestos volátiles como diallyl disulfide (DADS) y diallyl trisulfide (DATS), responsables de la acción vasodilatadora y antitrombótica. Los aceites macerados se aplican de manera tópica en afecciones cutáneas o se utilizan por vía oral en dosis controladas. Algunos estudios sugieren que los polisulfuros presentes en el aceite actúan como donadores de azufre, contribuyendo a la síntesis de glutatión y al equilibrio redox celular (Arteche et al., 2007).
6. Formas combinadas y cápsulas entéricas: Para minimizar el olor y mejorar la absorción intestinal, se han desarrollado cápsulas entéricas que liberan el contenido en el intestino delgado, donde la alicina se absorbe sin degradarse en el medio ácido del estómago. También existen combinaciones sinérgicas con *Zingiber officinale*, *Cúrcuma longa* o vitamina E, orientadas a potenciar el efecto antiinflamatorio y antioxidante en la prevención cardiovascular.

Vías de administración

Las principales vías de administración en fitoterapia del ajo son:

- Vía oral: Es la más utilizada, tanto en forma de cápsulas, extractos líquidos, polvo seco o ajo fresco. Permite una absorción sistémica progresiva de los compuestos activos, aunque su biodisponibilidad varía según la forma química y el estado digestivo. La dosis terapéutica habitual oscila entre 600 y 1200 mg diarios de polvo seco o el equivalente a 1–2 dientes de ajo fresco, según la OMS y la European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP).
- Vía tópica: Utilizada tradicionalmente para infecciones cutáneas o heridas, en forma de ungüentos o cataplasmas. La alicina actúa como bactericida y antifúngico local, aunque su aplicación debe realizarse con precaución por el riesgo de irritación dérmica.
- Vía inhalatoria: Empleada en la medicina tradicional china para afecciones respiratorias, mediante vaporizaciones de extractos acuosos. Aunque su eficacia clínica es menor, su uso persiste como terapia complementaria.
- Vía parenteral (experimental): En investigaciones animales, se ha administrado extracto de ajo por vía intraperitoneal o intravenosa para evaluar sus efectos sobre la coagulación, presión arterial y metabolismo hepático, aunque esta vía no está aprobada en humanos debido al riesgo de irritación vascular.

Aspectos farmacocinéticos y consideraciones clínicas

La biodisponibilidad de los compuestos del ajo depende del pH gástrico, la flora intestinal y el metabolismo hepático. Los compuestos organosulfurados lipofílicos se absorben rápidamente y alcanzan concentraciones plasmáticas efectivas en 30–60 minutos. Sin embargo, la alicina, por su alta reactividad, suele transformarse en otros metabolitos sulfurados antes de llegar a la circulación sistémica. Por ello, los efectos terapéuticos observados se deben no solo a la alicina en sí, sino también a sus derivados estables como el ajoeno, la SAC y los polisulfuros.

En el contexto clínico, los productos a base de ajo son considerados seguros en dosis moderadas, aunque se recomienda precaución en pacientes que reciben anticoagulantes farmacológicos, ya que el ajo puede potenciar el efecto de warfarina, aspirina o clopidogrel. También puede aumentar el riesgo de sangrado durante procedimientos quirúrgicos, por lo que se aconseja suspender su consumo 7 a 10 días antes de una intervención (Villalta et al., 2019).

La diversidad de formas farmacéuticas del *Allium sativum* refleja la necesidad de equilibrar dos factores fundamentales: la preservación de la actividad biológica y la aceptabilidad clínica del producto. El ajo fresco ofrece la máxima potencia biológica, mientras que los extractos envejecidos y las formulaciones encapsuladas garantizan mayor estabilidad y tolerancia.

Esta versatilidad convierte al *Allium sativum* en un modelo de referencia dentro de la fitoterapia moderna, al combinar la tradición milenaria con la validación científica de su eficacia y seguridad. En el contexto de tu investigación, la elección del extracto acuoso fresco fue la más adecuada para demostrar la actividad anticoagulante directa in vitro, al preservar intacto el proceso de formación de alicina y maximizar su efecto sobre la cascada de la coagulación.

1.2.6. Seguridad, toxicidad y consideraciones clínicas.

El *Allium sativum* es considerado, dentro de la fitoterapia moderna, uno de los agentes naturales más seguros y mejor tolerados por el organismo humano. Su uso milenario en distintas culturas y la amplia evidencia científica acumulada respaldan su inocuidad general cuando se emplea en dosis terapéuticas. No obstante, como ocurre con todo producto biológicamente activo, su administración debe regirse por criterios racionales, considerando la dosis, la forma farmacéutica, la duración del tratamiento y las condiciones clínicas del paciente. Las investigaciones recientes han permitido establecer un perfil de seguridad robusto, pero también han identificado ciertos riesgos potenciales en casos de sobredosis o interacciones medicamentosas.

1. Perfil general de seguridad

El consumo de ajo en cantidades dietéticas —equivalente a 1 o 2 dientes frescos diarios o 600–1200 mg de polvo seco estandarizado— no presenta toxicidad significativa ni efectos adversos graves. En esta dosis, los compuestos organosulfurados como la alicina, la S-alil-cisteína y el ajoeno actúan en niveles fisiológicos seguros, favoreciendo la regulación metabólica sin alterar de forma patológica los parámetros hematológicos o enzimáticos (Arteche et al., 2007; Narjis, 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), la European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) y la American Herbal Pharmacopoeia coinciden en clasificar al *Allium sativum* como un fitoterápico seguro, tanto para uso alimenticio como medicinal, siempre que se respete la dosis recomendada. Además, los extractos de ajo envejecido (AGE) presentan una tolerancia gastrointestinal superior, sin olor residual ni reacciones irritantes, lo que amplía su margen terapéutico (Villalta et al., 2019).

2. Reacciones adversas leves y transitorias

En ciertos casos, especialmente con el consumo crudo o de extractos concentrados, pueden manifestarse efectos secundarios leves y reversibles. Los más frecuentes incluyen:

- Irritación gastrointestinal: ardor, acidez o flatulencia debido a la acción irritante directa de los compuestos sulfurados volátiles sobre la mucosa gástrica.
- Halitosis y olor corporal característico: consecuencia de la excreción pulmonar y cutánea de compuestos volátiles como el dialil disulfuro (DADS) y el dialil trisulfuro (DATS).
- Reacciones cutáneas leves: dermatitis de contacto por aplicación tópica prolongada, asociada a la naturaleza irritante de la alicina.
- Dolor abdominal leve o náuseas: vinculados al consumo en ayunas o a dosis elevadas de extracto fresco.

Estas reacciones suelen desaparecer al reducir la dosis o cambiar la forma farmacéutica, y rara vez requieren tratamiento médico. El ajo envejecido o encapsulado, por su menor contenido de compuestos volátiles, minimiza notablemente estos efectos.

3. Riesgos por sobredosis e interacciones farmacológicas

El principal riesgo clínico asociado al *Allium sativum* se relaciona con su efecto anticoagulante y antiagregante plaquetario, particularmente cuando se consume junto con medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios. Los compuestos alicina, ajoeno y polisulfuros pueden potenciar los efectos de la warfarina, la heparina, el clopidogrel y la aspirina, prolongando los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) y aumentando el riesgo de hemorragia. Este fenómeno fue claramente demostrado en tu estudio experimental, donde el extracto de ajo al 100 % prolongó los tiempos de coagulación hasta en un 800 % respecto al control (TP = 111.56 s; TTPa = 143.18 s).

Por ello, la literatura médica recomienda suspender el consumo de ajo al menos 7–10 días antes de cualquier cirugía o procedimiento odontológico invasivo (Lizet C., 2018; Zarsosa-N, 2018). En pacientes anticoagulados, el uso de suplementos de ajo debe ser supervisado por un profesional de la salud, ajustando la dosis farmacológica si fuese necesario.

Asimismo, se ha descrito que el ajo puede aumentar el metabolismo hepático de ciertos fármacos al inducir la actividad de enzimas del citocromo P450, especialmente las isoenzimas CYP3A4 y CYP2E1. Esta inducción puede reducir la concentración plasmática de algunos medicamentos, como los antirretrovirales, los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) o los anticonceptivos orales, disminuyendo su eficacia terapéutica. No obstante, estos efectos dependen de la dosis y de la forma farmacéutica, siendo mínimos en el ajo envejecido (AGE) (Narjis, 2017).

En casos de sobredosis aguda —consumo superior a 10 g/día de ajo fresco o más de 5 cápsulas concentradas— se han reportado episodios aislados de hipotensión, cefalea, somnolencia, diarrea y sangrado nasal. Sin embargo, estos cuadros remiten con la suspensión del consumo, sin secuelas permanentes. No se han documentado efectos

mutagénicos, teratogénicos ni carcinogénicos atribuibles al ajo, lo que refuerza su seguridad a largo plazo (Arteche et al., 2007).

4. Contraindicaciones y precauciones clínicas

Aunque el *Allium sativum* es generalmente seguro, existen situaciones clínicas específicas en las que se recomienda precaución o restricción:

- Pacientes bajo tratamiento anticoagulante o antiplaquetario: riesgo de sangrado aumentado.
- Trastornos hemorrágicos congénitos (hemofilia, enfermedad de Von Willebrand): potencial agravamiento de la coagulación prolongada.
- Cirugías o partos próximos: suspender consumo 7–10 días antes del procedimiento.
- Gastroenteropatías activas (gastritis, úlcera péptica): evitar ajo crudo o extractos concentrados por irritación gástrica.
- Embarazo y lactancia: aunque no se han descrito efectos adversos relevantes, se aconseja evitar dosis terapéuticas elevadas por falta de estudios controlados.
- Niños menores de 5 años: solo uso alimentario, no farmacológico, por inmadurez enzimática hepática.

En animales de laboratorio, dosis muy altas de extractos concentrados han mostrado efectos hepatotóxicos leves y transitorios, probablemente por oxidación de proteínas hepáticas, pero sin daño estructural permanente. Estos hallazgos confirman que la toxicidad del ajo es dosis-dependiente y reversible (Villalta et al., 2019).

5. Consideraciones sobre la biodisponibilidad y la tolerancia

La biodisponibilidad de los principios activos del ajo varía notablemente según la forma farmacéutica. La alicina, de alta reactividad, se degrada rápidamente en el ambiente gástrico ácido; en cambio, sus metabolitos secundarios —como el ajoeno o la S-alilcisteína— son más estables y biodisponibles. Por esta razón, las formulaciones de ajo

envejecido (AGE) y cápsulas entéricas son las más utilizadas en la práctica clínica, al permitir una liberación controlada en el intestino delgado y una absorción sistémica más constante.

El uso prolongado del ajo no produce acumulación tóxica en tejidos, dado que los compuestos sulfurados son metabolizados y eliminados por vía renal, pulmonar y cutánea. Los metabolitos volátiles, como el dialil disulfuro, se excretan parcialmente a través del aliento y el sudor, fenómeno que explica el característico olor tras su consumo, pero no representa un riesgo sanitario.

En términos farmacológicos, el ajo mantiene una ventana terapéutica amplia, lo que permite su uso crónico como complemento preventivo sin necesidad de monitoreo frecuente, siempre que se respeten las dosis recomendadas.

6. Perspectiva clínica y regulación fitoterapéutica

En el ámbito clínico, los suplementos de *Allium sativum* son empleados como coadyuvantes en la prevención de la aterotrombosis, el control de dislipidemias leves y la reducción del riesgo cardiovascular global. La evidencia experimental y epidemiológica respalda su seguridad en el uso a largo plazo, tanto en población sana como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular moderado.

En Europa, el ajo se encuentra registrado como medicamento tradicional a base de plantas (THMP) bajo la regulación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y en América Latina figura en las farmacopeas nacionales como suplemento alimenticio de uso controlado. En el Perú, la Farmacopea Peruana (MINSA) reconoce los extractos de ajo como preparados fitoterapéuticos con efecto hipolipemiante y antioxidante, recomendando precaución en pacientes anticoagulados o en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En conjunto, estos marcos regulatorios subrayan la necesidad de uso racional y supervisado del ajo en contextos terapéuticos, especialmente cuando se administra junto con medicamentos de acción hemostática.

El *Allium sativum* es, sin duda, una planta de perfil farmacológico potente pero seguro. Su toxicidad es baja, su acción es reversible y sus beneficios clínicos superan

ampliamente los posibles riesgos cuando se emplea correctamente. Sin embargo, el reconocimiento de su efecto anticoagulante potente, demostrado en tu estudio y en otras investigaciones, obliga a un enfoque médico cuidadoso en pacientes con terapias combinadas.

La seguridad del ajo no radica únicamente en su origen natural, sino en la comprensión científica de sus mecanismos bioquímicos y de sus límites fisiológicos de acción. En consecuencia, su incorporación al arsenal terapéutico moderno debe sustentarse en una fitoterapia basada en evidencia, que respete tanto su eficacia comprobada como los principios de seguridad farmacológica.

El recorrido científico y conceptual desarrollado en este capítulo permite comprender que el *Allium sativum* no es solo una hortaliza de valor culinario, sino un organismo bioquímicamente sofisticado, cuyo potencial terapéutico se sustenta en una red de compuestos activos que interactúan sinérgicamente para modular procesos fisiológicos esenciales. La evidencia revisada demuestra que el ajo constituye una fuente natural de metabolitos con acción farmacológica multifactorial, destacando sus dimensiones antioxidante, antimicrobiana, hipolipemiante y, especialmente, antitrombótica.

Desde su clasificación botánica y sus características morfológicas, el ajo revela una estructura perfectamente adaptada para la conservación de compuestos sulfurados de alta reactividad. El proceso de formación de alicina, a partir de la interacción entre *aliina* y *aliinasa*, constituye el eje químico de su bioactividad, un mecanismo de defensa vegetal que, al ser aprovechado por el ser humano, se transforma en una herramienta farmacológica de amplio espectro. La alicina, el ajoeno, las saponinas y los flavonoides conforman un conjunto de moléculas complementarias que confieren al ajo su capacidad para modular la coagulación, proteger el endotelio, inhibir la agregación plaquetaria y mejorar la perfusión vascular.

Los estudios experimentales y clínicos revisados coinciden en señalar que el efecto anticoagulante y antitrombótico del ajo es dosis-dependiente y se manifiesta tanto en ensayos *in vitro* como en modelos *in vivo*. Esta propiedad, junto con su efecto hipolipemiante y antioxidante, lo posiciona como un recurso preventivo frente a las

enfermedades cardiovasculares —una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y nacional. En ese sentido, el ajo se erige como un modulador integral del sistema circulatorio, capaz de actuar sobre distintos puntos de la fisiología hemostática y metabólica.

A nivel terapéutico, la diversidad de formas farmacéuticas del *Allium sativum* —desde el extracto acuoso y el ajo envejecido hasta las cápsulas entéricas y los aceites esenciales— refleja la necesidad de equilibrar la potencia biológica con la estabilidad química y la tolerancia clínica. Los avances en fitoterapia moderna han permitido estandarizar estas presentaciones, garantizando dosis seguras y biodisponibilidad adecuada. No obstante, la comprensión de sus interacciones farmacológicas y la observancia de precauciones en pacientes anticoagulados o en tratamiento quirúrgico siguen siendo aspectos críticos para su uso racional.

El *Allium sativum* encarna, así, un paradigma de integración entre la sabiduría ancestral y la ciencia moderna. Su estudio confirma que la naturaleza ofrece principios activos capaces de igualar o complementar la farmacología sintética, siempre que se comprendan sus mecanismos, límites y condiciones de aplicación. En el contexto de tu investigación, el ajo deja de ser solo un recurso etnobotánico para convertirse en un modelo científico de validación experimental, donde su acción sobre los tiempos de coagulación plasma las bases de una fitoterapia con respaldo empírico.

En conclusión, este capítulo sienta los fundamentos teóricos que explican por qué y cómo el ajo ejerce su efecto anticoagulante. Los mecanismos bioquímicos, la interacción de sus principios activos, las condiciones que afectan su estabilidad y las consideraciones clínicas necesarias forman el marco conceptual que sustenta el diseño experimental del estudio desarrollado en el siguiente capítulo.

El tránsito hacia el Capítulo II – “La coagulación sanguínea: bases fisiológicas y mecanismos de regulación” permitirá profundizar en la comprensión del sistema hemostático humano, base indispensable para interpretar científicamente la acción del *Allium sativum* sobre la cascada de la coagulación y su potencial como agente antitrombótico natural.

CAPÍTULO II

COAGULACIÓN SANGUÍNEA: BASES FISIOLÓGICAS Y MECANISMOS DE REGULACIÓN

La coagulación sanguínea constituye uno de los procesos biológicos más complejos y vitales del organismo humano. Es el mecanismo mediante el cual el cuerpo mantiene la integridad vascular tras una lesión, evitando la pérdida excesiva de sangre y permitiendo la reparación tisular. Este fenómeno, que a primera vista parece un simple proceso de solidificación del plasma, en realidad representa una secuencia altamente regulada de reacciones bioquímicas en cascada, en la que intervienen más de una docena de proteínas plasmáticas, células sanguíneas especializadas y mediadores moleculares. Su equilibrio dinámico entre la coagulación y la fibrinólisis garantiza que la sangre permanezca fluida dentro de los vasos, pero capaz de coagular rápidamente ante una lesión.

Desde una perspectiva fisiológica, la coagulación forma parte del sistema hemostático, un entramado que integra tres componentes esenciales: la pared vascular, las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación. Cualquier alteración en uno de estos elementos puede derivar en trastornos hemorrágicos o trombóticos. En condiciones normales, el endotelio vascular actúa como una superficie antitrombótica natural, liberando sustancias como la prostaciclina y el óxido nítrico, que inhiben la agregación plaquetaria. Sin embargo, cuando el endotelio se daña, se desencadena una respuesta coordinada que activa la adhesión plaquetaria y la conversión del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, formando el coágulo que detiene la hemorragia.

El sistema de coagulación se organiza en tres fases funcionales interdependientes: la fase de iniciación, en la que se activa el factor tisular y la vía extrínseca; la fase de amplificación, donde las plaquetas activadas y la trombina potencian la cascada; y la fase de propagación, que culmina con la formación de una red de fibrina estable. Este proceso requiere la participación secuencial de los factores de coagulación (I a XIII), que actúan como enzimas y cofactores en una cadena de activaciones proteolíticas. Paralelamente,

mecanismos inhibitorios —como la antitrombina III, la proteína C y la proteína S— limitan la extensión del coágulo, evitando la oclusión vascular.

Comprender esta delicada regulación es esencial para interpretar los fenómenos patológicos asociados a la hipercoagulabilidad (trombosis) o a la hipocoagulabilidad (hemorragia). Las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la trombosis venosa profunda y los accidentes cerebrovasculares están estrechamente vinculados a un desequilibrio en este sistema. Por ello, el estudio de los procesos de coagulación no solo es fundamental en la hematología y la medicina interna, sino también en el ámbito de la investigación farmacológica, especialmente en el desarrollo de nuevos agentes anticoagulantes.

En este contexto, el *Allium sativum* adquiere relevancia como agente modulador natural de la coagulación, capaz de interferir en los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa). Su potencial para modificar la actividad de los factores II, V, VII, VIII y X lo convierte en un modelo biológico ideal para explorar mecanismos alternativos de inhibición de la trombina y formación de fibrina. Así, el análisis del proceso de coagulación constituye un pilar indispensable para interpretar los resultados experimentales sobre el efecto anticoagulante del ajo y sustentar su aplicación terapéutica en la prevención de eventos trombóticos.

Por otra parte, la comprensión de los métodos analíticos utilizados para evaluar la coagulación —como las pruebas de TP y TTPa— es clave para validar experimentalmente el efecto de sustancias con posible acción antitrombótica. Estas pruebas reflejan la funcionalidad de las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación, respectivamente, y permiten determinar con precisión el impacto de compuestos naturales o sintéticos sobre el tiempo de formación del coágulo.

En el marco de esta investigación, el estudio detallado del sistema de coagulación ofrece una doble perspectiva: biológica y experimental. Biológica, porque revela los fundamentos moleculares que sustentan el equilibrio hemostático; y experimental, porque proporciona las herramientas técnicas necesarias para medir la acción anticoagulante del *Allium sativum* de manera objetiva.

De este modo, el presente capítulo tiene como propósito analizar las bases fisiológicas y bioquímicas del proceso de coagulación, describir sus fases, factores y mecanismos de regulación, y establecer los fundamentos teóricos que permitirán comprender cómo los principios activos del ajo pueden alterar la cascada coagulativa. Este conocimiento servirá de puente entre la biología molecular de la hemostasia y la evidencia empírica del experimento, integrando la fisiología humana con la fitoterapia científica moderna.

2.1. Referentes teóricos

El estudio de la coagulación sanguínea ha sido uno de los pilares fundamentales en la comprensión moderna de la fisiología humana y de la farmacología cardiovascular. Desde los primeros experimentos de Alexander Schmidt en el siglo XIX —quien postuló que la coagulación era el resultado de la transformación del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina— hasta los modelos moleculares actuales de cascadas enzimáticas, el conocimiento de este proceso ha evolucionado de manera constante, integrando la biología celular, la bioquímica y la medicina clínica.

Los referentes teóricos sobre la coagulación no solo describen una secuencia bioquímica, sino también un sistema dinámico de regulación fisiológica, en el que cada reacción está finamente equilibrada por mecanismos de control positivo y negativo. Este equilibrio permite que la sangre fluya libremente dentro del sistema vascular, pero que, ante una lesión, responda con rapidez para evitar la hemorragia. La literatura científica contemporánea considera la hemostasia como un fenómeno multifactorial en el que participan elementos vasculares, plaquetarios y plasmáticos, interconectados en una red de retroalimentación continua.

Diversos autores (Guyton & Hall, 2016; Hoffman & Monroe, 2001) destacan que la coagulación no puede entenderse como una simple reacción lineal, sino como una cascada enzimática bifásica, compuesta por una vía extrínseca —rápida y dependiente del factor tisular—, una vía intrínseca —más lenta y activada por contacto— y una vía común que culmina con la conversión de la protrombina en trombina y la formación de fibrina. A su vez, este proceso está estrechamente ligado al sistema fibrinolítico, encargado de

disolver el coágulo una vez cumplida su función, lo que asegura la preservación del flujo sanguíneo y previene la trombosis patológica.

El avance en la comprensión de los factores de coagulación, sus mecanismos de activación y sus interacciones con las membranas celulares ha permitido desarrollar herramientas diagnósticas de gran precisión, como las pruebas de Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa). Estas pruebas, utilizadas en la investigación y la clínica, sirven para evaluar la funcionalidad de las vías extrínseca e intrínseca, respectivamente, y son el fundamento metodológico del presente estudio experimental.

En las últimas décadas, los referentes teóricos han ampliado su enfoque hacia la modulación farmacológica de la coagulación, incorporando tanto fármacos sintéticos — como la heparina, la warfarina, los antagonistas del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina— como compuestos naturales de origen vegetal con potencial anticoagulante. En este contexto, el *Allium sativum* se ha convertido en un modelo fitoterapéutico de interés por su capacidad para prolongar los tiempos de coagulación y reducir la agregación plaquetaria mediante la acción de sus compuestos organosulfurados (alicina, ajoeno, S-alil-cisteína). Estos hallazgos vinculan directamente los principios fisiológicos de la coagulación con la farmacodinámica natural del ajo, permitiendo construir un puente entre la fisiología clásica y la biomedicina natural.

Así, los referentes teóricos que guían este capítulo abordan tres niveles complementarios:

1. El nivel fisiológico, que explica la función normal del sistema hemostático.
2. El nivel bioquímico, que detalla las interacciones moleculares de los factores de coagulación y sus reguladores.
3. El nivel farmacológico, que analiza las sustancias, tanto sintéticas como naturales, capaces de modificar la cascada coagulativa.

Este marco conceptual permitirá comprender con mayor profundidad los resultados del estudio experimental sobre el *Allium sativum*, contextualizando sus efectos dentro del sistema hemostático humano. De esta manera, la coagulación deja de ser vista

únicamente como un fenómeno clínico, para ser entendida como un proceso bioquímico susceptible de regulación por agentes naturales, cuyos mecanismos pueden aprovecharse para el diseño de terapias antitrombóticas seguras y sostenibles.

2.1.1. Fisiología de la coagulación y hemostasia.

La hemostasia es el conjunto de mecanismos que preservan la fluidez de la sangre dentro del árbol vascular y, al mismo tiempo, permiten formar un coágulo estable cuando ocurre una lesión. Este equilibrio dinámico se sostiene sobre tres pilares interdependientes: pared vascular endotelial, plaquetas y factores plasmáticos de coagulación, coordinados con el sistema fibrinolítico que disuelve el tapón una vez cumplida su función. La hemostasia opera en dos tiempos superpuestos: hemostasia primaria, dominada por la respuesta plaquetaria y el endotelio; y hemostasia secundaria, centrada en la generación de trombina y la polimerización de fibrina. La regulación fina proviene de inhibidores fisiológicos (antitrombina, proteína C/proteína S, TFPI), mediadores endoteliales (NO, PGI₂) y moduladores fibrinolíticos (tPA, uPA, PAI-1, α2-antiplasmina, TAFI) (Hoffman & Monroe, 2001; Guyton & Hall, 2016).

Hemostasia primaria. Ante la lesión, el endotelio pasa de un fenotipo antitrombótico a uno prohemostático. La vasoconstricción inicial reduce el flujo local; el factor de von Willebrand (vWF) anclado a colágeno expuesto recluta plaquetas mediante GPIba, que luego “rodarán”, se adherirán y activarán. La activación desencadena cambios conformacionales de GPIIb/IIIa (αIIbβ3) que permiten el puenteo por fibrinógeno, la secreción de gránulos (ADP, serotonina) y la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), reforzando la agregación y el reclutamiento celular. En paralelo, el endotelio sano circundante libera óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) para contener la respuesta y evitar la propagación del trombo (Hoffman & Monroe, 2001). La importancia de esta fase para el enfoque del *Allium sativum* es doble: primero, porque la inhibición de rutas ADP–Ca²⁺–TXA₂ explica efectos antiagregantes descritos para alicina y ajoeno; segundo, porque la mejora del tono endotelial mediante NO/H₂S reduce cizallamiento y activación plaquetaria secundaria (véase 1.4; Zarsosa-N., 2018; Espinoza, 2019).

Hemostasia secundaria. La formación del “tapón blanco” necesita refuerzo con fibrina. El proceso se describe funcionalmente en tres etapas: iniciación, amplificación y

propagación. En la iniciación, el factor tisular (FT) expuesto compleja con FVIIa y activa FIX y FX sobre superficies celulares ricas en fosfatidilserina, generando pequeñas cantidades de trombina (FIIa). En la amplificación, esa trombina activa FV, FVIII, FXI y plaquetas, preparando el ensamblaje de complejos enzimáticos. En la propagación, el complejo tenasa (FIXa-FVIIIa) produce FXa eficientemente, que junto con FVa (complejo protrombinasa) acelera la conversión de protrombina (FII) a trombina. La trombina, a su vez, escinde fibrinógeno (FI) a monómeros de fibrina, y el FXIIIa entrecruza la red para estabilizar el coágulo. Esta arquitectura modular explica la sensibilidad diferencial de las pruebas de laboratorio: TP/INR explora la vía extrínseca-común (FT-FVII-X-V-II-fibrina) y la aPTT/TTPa la intrínseca-común (FXII-XI-IX-VIII-X-V-II-fibrina) (Baglin & Jones, 2005).

Regulación fisiológica. Para evitar la trombosis descontrolada, la trombina se “enciende” y “apaga” espacial y temporalmente. Antitrombina (AT) inhibe trombina y FXa (potenciada por heparán sulfato endotelial); TFPI bloquea el complejo FT-FVIIa-FXa; el sistema trombomodulina–proteína C (con proteína S como cofactor) inactiva FVa/FVIIIa y amortigua el circuito de retroalimentación de la trombina. En la fibrinólisis, tPA y uPA activan plasminógeno a plasmina para degradar fibrina; PAI-1 limita la activación y α_2 -antiplasmina neutraliza plasmina libre; TAFI estabiliza el coágulo truncando sitios de unión de plasmina en fibrina (Hoffman & Monroe, 2001). La integridad de este eje es clínica: alteraciones del balance (p. ej., aumento de PAI-1 en inflamación) favorecen estados protrombóticos.

Interfaz inflamación-coagulación y estrés oxidativo. Citocinas (IL-6, TNF- α) inducen FT en monocitos y endotelio, elevan PAI-1 y disminuyen la actividad anticoagulante natural; las ROS oxidan proteínas y lípidos, amplificando la activación plaquetaria y el daño endotelial. Por eso, moduladores antioxidantes y endotelio-protectores pueden traducirse en menor reactividad hemostática. En tu marco, el *Allium sativum* suma antioxidación (reducción de peroxidación lipídica), mejoría endotelial (NO/H₂S) y antiagregación (inhibición ADP/TXA₂), sobre un posible enlentecimiento de la generación de trombina y de la polimerización de fibrina (véanse 1.3–1.5; Zarsosa-N., 2018; Espinoza, 2019; Villalta et al., 2019).

Relación con los ensayos TP y TTPa y tu estudio. En términos analíticos, la prolongación del TP sugiere interferencia en FVII y/o en la vía común (FX, FV, FII, fibrinógeno); la prolongación del TTPa apunta a intrínseca (FXII, FXI, FIX, FVIII) y/o común. En tu experimento, el extracto acuoso de *Allium sativum* produjo TP 111.56 s y TTPa 143.18 s al 100 %, con gradiente dosis–respuesta desde 12.5 % y blanco (SSF) sin efecto relevante sobre TP (ligera variación en TTPa), un patrón compatible con inhibición funcional multisitio y desaceleración de la vía común, coherente con la literatura que atribuye a aicina/ajoeno efectos antiagregantes y anticoagulantes *in vitro* (Lizet C., 2018; Zarsosa-N., 2018; Narjis H., 2017). Baglin y Jones puntualizan que TP evalúa factores II, V, VII y X; tu hallazgo de prolongación simultánea de TP y TTPa se alinea con una acción combinada sobre factores de ambas vías y con fenómenos de superficie procoagulante (fosfatidilserina) modulados por compuestos organosulfurados (Baglin & Jones, 2005).

Virchow y el contexto clínico. La tríada de Virchow (lesión endotelial, estasis/alteración del flujo, hipercoagulabilidad) resume por qué la hemostasia normal puede virar a trombosis. La interacción de dieta, inflamación crónica, dislipidemia y estrés oxidativo incrementa la expresión de FT, reduce NO y favorece la activación plaquetaria. En esa interfase, el perfil hipolipemiante, antioxidante y antitrombótico del ajo —sustentado en tu evidencia y en antecedentes experimentales— adquiere plausibilidad traslacional como coadyuvante preventivo, siempre dentro de los márgenes de seguridad y con atención a interacciones con fármacos anticoagulantes (UNSA 2018; Villalta et al., 2019; revisión cubana de *Allium sativum*).

En suma, la hemostasia es una red regulada donde la trombina ocupa el nodo central: genera fibrina, activa plaquetas y, por vías antagónicas, activa mecanismos que limitan su propia producción. Comprender esta lógica molecular y su lectura en TP/TTPa permite interpretar con rigor tu caso de estudio y el lugar del *Allium sativum* en la modulación del sistema hemostático: un efecto multiblanco que abarca plaquetas, endotelio y cascada coagulativa, consistente con la prolongación de TP/TTPa observada y con los antecedentes experimentales citados (Lizet C., 2018; Zarsosa-N., 2018; Narjis H., 2017; Villalta et al., 2019).

2.1.2. Factores de coagulación y vías intrínseca, extrínseca y común.

El sistema de coagulación sanguínea se sustenta en un conjunto de proteínas plasmáticas denominadas factores de coagulación, cuya activación secuencial permite transformar el fibrinógeno soluble en una red insoluble de fibrina que estabiliza el tapón plaquetario. Estos factores, numerados tradicionalmente del I al XIII (con excepción del VI, hoy considerado obsoleto), actúan como proenzimas o cofactores que se activan mediante proteólisis controlada, formando un entramado enzimático altamente específico. La interacción entre ellos ocurre en presencia de iones calcio (Ca^{2+}), fosfolípidos de membrana plaquetaria y cofactores no enzimáticos que aseguran la eficiencia de la cascada (Guyton & Hall, 2016; Hoffman & Monroe, 2001).

Los principales factores y sus funciones son los siguientes:

- I (Fibrinógeno): proteína soluble que la trombina convierte en fibrina, base estructural del coágulo.
- II (Protrombina): precursor de la trombina, enzima central de la coagulación.
- III (Factor tisular o tromboplastina): glicoproteína de membrana que inicia la vía extrínseca al formar complejo con el factor VIIa.
- IV (Ion calcio): cofactor esencial en casi todas las reacciones enzimáticas de la cascada.
- V (Proacelerina): cofactor que potencia la conversión de protrombina a trombina.
- VII (Proconvertina): activa el factor X en presencia del factor tisular.
- VIII (Globulina antihemofílica): cofactor que acelera la activación del factor X en la vía intrínseca.
- IX (Componente de Christmas): activa el factor X en conjunto con el VIIIa.
- X (Factor de Stuart–Prower): punto de convergencia entre las vías intrínseca y extrínseca.
- XI (Tromboplastina plasmática antecedente): activa el factor IX.

- XII (Hageman): inicia la vía intrínseca por contacto con superficies cargadas negativamente.
- XIII (Factor estabilizador de fibrina): cataliza los enlaces cruzados entre monómeros de fibrina, dando estabilidad al coágulo.

Cada factor actúa como parte de una cadena de activaciones enzimáticas que se amplifica progresivamente. La trombina (FIIa) constituye el punto nodal, ya que no solo convierte el fibrinógeno en fibrina, sino que también activa los factores V, VIII, XI y XIII, y promueve la agregación plaquetaria, creando un circuito de retroalimentación positiva (Baglin & Jones, 2005).

Vía intrínseca

La vía intrínseca se activa por el contacto de la sangre con superficies extrañas o con el colágeno subendotelial expuesto tras una lesión. Inicia con la activación del factor XII (Hageman), que a su vez activa al factor XI, este al factor IX, y finalmente el complejo IXa–VIIIa (tenasa intrínseca) activa el factor X. Esta vía se evalúa clínicamente mediante la prueba de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), la cual fue clave en tu estudio para demostrar el efecto anticoagulante del extracto de *Allium sativum*. La prolongación observada en el TTPa (143.18 s al 100 %) indica interferencia directa con los factores IX, XI o VIII, o bien con la activación del factor X, lo que sugiere una inhibición enzimática inducida por los compuestos organosulfurados del ajo, especialmente la alicina y el ajoeno (Lizet C., 2018; Zarsosa-N., 2018; Narjis H., 2017).

Vía extrínseca

La vía extrínseca, o vía del factor tisular, constituye la ruta más rápida de coagulación. Se activa cuando el factor tisular (FT o factor III), liberado por las células endoteliales dañadas, se une al factor VII y forma el complejo FT–VIIa. Este complejo activa directamente el factor X, iniciando la formación de pequeñas cantidades de trombina. La prueba de Tiempo de Protrombina (TP) evalúa la funcionalidad de esta vía, y su prolongación —como la encontrada en tu experimento (111.56 s con extracto al 100%)— evidencia una inhibición significativa de los factores VII y X, probablemente mediada por la interacción de los compuestos del ajo con residuos sulfhidrilo de las

proteínas plasmáticas, afectando su actividad catalítica (Villalta et al., 2019; Arteche et al., 2007).

Vía común

Ambas vías convergen en la activación del factor X, que junto con el factor V, los fosfolípidos y el calcio forma el complejo protrombinasa. Este convierte la protrombina (FII) en trombina (FIIa), la cual escinde el fibrinógeno (FI) en monómeros de fibrina. Posteriormente, el factor XIIIa entrecruza estas hebras de fibrina, consolidando el coágulo. En condiciones normales, este proceso dura de 10 a 15 segundos en plasma humano; sin embargo, en presencia del extracto de *Allium sativum*, dicho tiempo se prolonga notablemente, reflejando un efecto dosis-dependiente sobre los factores comunes y confirmando su potencial antitrombótico natural (Zarsosa-N., 2018; Narjis H., 2017).

Integración funcional y control

La cascada coagulativa, lejos de ser un proceso lineal, funciona como una red de amplificación controlada. La trombina, además de formar fibrina, actúa sobre receptores de membrana (PARs) de plaquetas y endotelio, generando una respuesta proinflamatoria y procoagulante. Este fenómeno se modula por inhibidores fisiológicos como la antitrombina III, la proteína C activada y el inhibidor del factor tisular (TFPI), que aseguran que el coágulo permanezca localizado. Cuando este control se pierde, surge la trombosis patológica. Por ello, el hallazgo de agentes naturales como el ajo —capaces de retardar selectivamente la cascada sin abolirla por completo— representa una contribución relevante a la terapéutica anticoagulante moderna.

En síntesis, las vías intrínseca, extrínseca y común actúan como engranajes de un mecanismo único cuyo objetivo es preservar la homeostasis vascular. Los resultados de tu investigación confirman que el *Allium sativum* puede interferir en diferentes niveles de esta red, modificando los tiempos de coagulación por su efecto sobre los factores plasmáticos. Esta acción, corroborada por estudios previos en cebolla (*Allium cepa*), jengibre (*Zingiber officinale*) y cúrcuma (*Curcuma longa*), coloca al ajo en una posición destacada dentro de las alternativas naturales con actividad anticoagulante comprobada y

abre el camino para futuras investigaciones sobre su aplicación clínica controlada (UNSA, 2018; Villalta et al., 2019; revisión cubana de *Allium sativum*, 2016).

2.1.3. Mecanismos de control natural: antitrombina III, proteína C, proteína S y fibrinólisis.

El sistema de coagulación sanguínea, aunque esencial para la supervivencia, debe mantenerse bajo un control riguroso. Si la formación del coágulo se extendiera sin restricción, cada reparación tisular podría culminar en una obstrucción vascular. Por ello, el organismo dispone de una red de mecanismos anticoagulantes naturales que regulan la cascada y aseguran su equilibrio con el sistema fibrinolítico. Esta regulación mantiene la sangre en estado fluido dentro del sistema vascular y localiza el proceso coagulativo solo en los puntos donde ocurre daño tisular. La interacción entre antitrombina III, proteína C, proteína S y los mecanismos de fibrinólisis conforma un sistema integrado de retroalimentación negativa que constituye la base del control hemostático fisiológico (Hoffman & Monroe, 2001; Guyton & Hall, 2016).

1. Antitrombina III: el principal inhibidor de la trombina y del factor Xa

La antitrombina III (ATIII) es una glicoproteína plasmática sintetizada en el hígado que actúa como el principal inhibidor fisiológico de la coagulación. Su función consiste en neutralizar las enzimas serín-proteasas activas de la cascada, particularmente la trombina (FIIa), el factor Xa, y en menor medida los factores IXa, XIa y XIIa. Esta inhibición ocurre mediante la formación de complejos estables e irreversibles entre la antitrombina y las enzimas, proceso que se acelera significativamente en presencia de heparina o heparán sulfato endotelial, moléculas que aumentan hasta mil veces la afinidad de ATIII por sus sustratos (Baglin & Jones, 2005).

En condiciones fisiológicas, la antitrombina se adhiere a las superficies endoteliales, donde impide que la trombina difunda hacia la circulación sistémica y mantenga activa la coagulación fuera del sitio de la lesión. Cuando la actividad de ATIII disminuye —por deficiencias congénitas o consumo excesivo durante estados de coagulación intravascular diseminada (CID)— se genera un estado de hipercoagulabilidad, con alto riesgo de trombosis venosa profunda.

El mecanismo de acción de ATIII guarda paralelismos funcionales con los efectos observados en tu estudio con *Allium sativum*: el extracto acuoso del ajo, al prolongar el TP y el TTPa en plasma humano (111.56 y 143.18 segundos respectivamente), demuestra una inhibición global sobre la cascada que recuerda al patrón fisiológico inducido por ATIII. Los compuestos organosulfurados del ajo, especialmente la alicina y el ajoeno, poseen grupos tioles reactivos capaces de interaccionar con residuos serínicos de las enzimas coagulantes, imitando en parte la acción neutralizadora de la antitrombina (Zarsosa-N., 2018; Villalta et al., 2019).

2. Proteína C y proteína S: el eje anticoagulante dependiente de trombomodulina

Otro de los mecanismos regulatorios más sofisticados del sistema hemostático es el formado por la proteína C (PC) y su cofactor proteína S (PS). Ambas son glicoproteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado, dependientes de la vitamina K para su activación. La proteína C circula en forma inactiva hasta que es activada por la trombina unida a su receptor endotelial, la trombomodulina. Esta unión cambia la especificidad de la trombina: en lugar de convertir fibrinógeno en fibrina, pasa a desempeñar una función anticoagulante al activar la proteína C.

La proteína C activada (PCA), en presencia de la proteína S, degrada de manera selectiva los cofactores Va y VIIIa, interrumriendo así la amplificación de la cascada. Este sistema constituye una forma de retroalimentación negativa: la trombina, principal generadora de coágulos, también estimula su propio freno fisiológico. Además, la proteína S actúa como un anclaje en las membranas fosfolipídicas, facilitando la acción de la PCA sobre sus sustratos.

Cuando existe deficiencia congénita o adquirida de proteína C o S —como en la insuficiencia hepática, tratamientos prolongados con warfarina o procesos inflamatorios crónicos—, el control sobre los factores Va y VIIIa se pierde, resultando en un aumento de la generación de trombina y mayor riesgo trombótico (Guyton & Hall, 2016).

Desde una perspectiva experimental, los resultados de tu investigación permiten establecer un paralelismo conceptual entre este sistema fisiológico y la acción farmacodinámica del ajo. El efecto dosis-dependiente del extracto de *Allium sativum* sobre los tiempos de coagulación refleja una inhibición progresiva de la amplificación

trombínica, que bien podría asociarse con un mecanismo semejante al de la vía proteína C-S, es decir, un control sobre los factores V y VIII. Estudios internacionales, como el de Narjis (2017) y el de la revisión cubana (2016), también reportan que el ajo reduce la formación de trombina y la polimerización de fibrina, evidenciando su acción anticoagulante *in vitro* e *in vivo*.

3. Fibrinólisis: la contracara del proceso coagulativo

La fibrinólisis es el mecanismo mediante el cual el organismo elimina el coágulo una vez que ha cumplido su función hemostática, restableciendo el flujo sanguíneo normal. Este sistema se centra en la plasmina, una enzima proteolítica derivada del plasminógeno, que degrada la fibrina en fragmentos solubles denominados productos de degradación de fibrina (PDF).

La activación del plasminógeno puede ocurrir por dos vías principales:

- Vía tisular (tPA), mediada por el activador tisular del plasminógeno, sintetizado por el endotelio y liberado localmente en respuesta a estímulos fibrinolíticos.
- Vía uroquinasa (uPA), secretada por las células renales, monocitos y macrófagos.

Ambas enzimas generan plasmina activa, la cual hidroliza la fibrina y disuelve el coágulo. No obstante, la fibrinólisis también está sujeta a una regulación estricta. Los inhibidores PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) y α_2 -antiplasmina limitan su acción para evitar la disolución prematura del trombo. Además, el factor activable de la fibrinólisis (TAFI) estabiliza el coágulo al eliminar los sitios de unión de plasmina en la fibrina, prolongando su duración (Hoffman & Monroe, 2001).

El equilibrio entre la formación y la degradación de fibrina es tan crítico como el equilibrio entre la coagulación y sus inhibidores plasmáticos. La alteración de cualquiera de estos componentes puede desencadenar tanto hemorragias como trombosis recurrentes. En este contexto, el *Allium sativum* ha demostrado ejercer una acción fibrinolítica complementaria, asociada a la capacidad de sus compuestos sulfurados de aumentar la actividad del plasminógeno y disminuir la agregación plaquetaria. Díaz P. (2017) observó un efecto fibrinolítico *in vitro* del extracto etanólico de *Oenothera rosea*,

y estudios comparativos muestran que el ajo podría producir un efecto similar al favorecer la lisis del coágulo mediante la activación indirecta del sistema fibrinolítico.

4. Interrelación funcional de los mecanismos anticoagulantes

Los sistemas antitrombina III, proteína C–S y fibrinólisis no actúan de forma aislada, sino como una red integrada de control. La antitrombina limita la expansión inicial del coágulo; la proteína C y S moderan la amplificación; y la fibrinólisis elimina el trombo una vez restaurada la integridad vascular. Este conjunto de mecanismos refleja un equilibrio biológico preciso entre activación e inhibición, donde pequeñas variaciones pueden inclinar la balanza hacia la hemorragia o la trombosis.

La fisiología de este equilibrio explica por qué agentes naturales como el ajo pueden ejercer efectos anticoagulantes sin causar hemorragias masivas: su acción es moduladora más que supresora, actuando sobre múltiples puntos de la cascada. En tu investigación, esta modulación se evidenció en la prolongación progresiva de TP y TTPa de forma dosis-dependiente, confirmando que el *Allium sativum* afecta tanto la generación de trombina como la estabilidad del coágulo, sin abolir completamente la capacidad coagulativa del plasma.

Los compuestos organosulfurados del ajo —principalmente alicina, ajoeno y S-alil-cisteína— muestran afinidad por los grupos sulfhidrilo de las proteínas plasmáticas, interfiriendo con su actividad catalítica y oxidativa. Esta interacción puede inhibir la formación del complejo protrombinasa (factores Xa–Va–Ca²⁺–fosfolípidos), reducir la actividad del factor XIIIa y potenciar mecanismos fibrinolíticos, reproduciendo en cierta medida el papel de los anticoagulantes endógenos (Zarsosa-N., 2018; Villalta et al., 2019; Lizet C., 2018).

5. Implicaciones fisiológicas y terapéuticas

Comprender los mecanismos de control natural de la coagulación es esencial para contextualizar la acción del *Allium sativum* como agente antitrombótico. Su efecto no se limita a la inhibición de factores plasmáticos, sino que replica la arquitectura reguladora del propio organismo. En otras palabras, el ajo no suprime la coagulación, sino que

refuerza la autorregulación hemostática, evitando la hipercoagulabilidad sin comprometer la reparación vascular.

El paralelismo entre la farmacología natural del ajo y la fisiología humana es notable:

- Actúa de manera semejante a la antitrombina III, al reducir la generación de trombina.
- Imita parcialmente el sistema proteína C-S, al interferir con la activación de los factores Va y VIIIa.
- Potencia el sistema fibrinolítico, favoreciendo la lisis controlada del coágulo.

Estas observaciones, corroboradas tanto por tu estudio experimental como por investigaciones previas (Narjis, 2017; Villalta, 2019; revisión cubana, 2016), consolidan el valor del *Allium sativum* como un modelo biológico de regulación hemostática natural, con posibles aplicaciones en la prevención de enfermedades trombóticas y cardiovasculares.

En conclusión, la fisiología del control hemostático y los mecanismos anticoagulantes naturales reflejan la sabiduría autorreguladora del organismo humano. La antitrombina III, las proteínas C y S, y la fibrinólisis conforman un entramado de defensa que mantiene el equilibrio entre fluidez y coagulación. El *Allium sativum*, al reproducir parte de estas funciones de manera natural y no agresiva, se convierte en un aliado potencial en la prevención y manejo de los trastornos trombóticos, validando así su estudio científico como alternativa fitoterapéutica segura, eficaz y biológicamente coherente con la fisiología humana.

2.1.4. Alteraciones de la coagulación: trombosis, coagulopatías y trastornos hemorrágicos.

El equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación constituye un delicado sistema de regulación que mantiene la fluidez de la sangre y previene la hemorragia excesiva. Sin embargo, cuando este balance se altera, surgen diversos trastornos hemostáticos que comprometen la salud del individuo. Estas alteraciones pueden

manifestarse de dos formas opuestas: por exceso de coagulación (trombosis) o por déficit de coagulación (coagulopatías y trastornos hemorrágicos). Comprender su fisiopatología no solo permite explicar los mecanismos patológicos que subyacen a enfermedades cardiovasculares, sino también interpretar los efectos moduladores de sustancias naturales como el *Allium sativum*, que interviene en estos procesos restaurando el equilibrio hemostático sin inducir un estado hemorrágico (Hoffman & Monroe, 2001; Guyton & Hall, 2016).

1. Trombosis: exceso de coagulación y sus consecuencias vasculares

La trombosis es la formación patológica de un coágulo (trombo) dentro del sistema vascular en ausencia de lesión significativa. Según la clásica tríada de Virchow (1856), este fenómeno se origina por la concurrencia de tres factores: lesión endotelial, estasis o alteración del flujo sanguíneo y estado de hipercoagulabilidad. Cualquiera de estas condiciones puede desencadenar la activación inadecuada del sistema coagulante, conduciendo a la generación excesiva de trombina y a la deposición de fibrina en el interior de los vasos.

Las trombosis pueden clasificarse según su localización en trombosis venosa (como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar) y trombosis arterial (como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico). En las trombosis venosas predomina la estasis sanguínea y la activación del sistema de coagulación plasmático, mientras que en las arteriales el principal detonante es la lesión endotelial asociada a aterosclerosis y agregación plaquetaria.

En el contexto cardiovascular, la trombina actúa como el epicentro de la patogénesis trombótica: convierte fibrinógeno en fibrina, activa las plaquetas, estimula la contracción del coágulo y genera más trombina, creando un circuito de retroalimentación positiva. Además, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la dislipidemia contribuyen a la expresión de factor tisular (FT) en el endotelio, potenciando la vía extrínseca y la formación de trombos (Baglin & Jones, 2005).

La literatura reciente vincula la trombosis con enfermedades metabólicas y de estilo de vida. El tabaquismo, la obesidad y la inactividad física aumentan los niveles plasmáticos de fibrinógeno, el hematocrito y los factores VII, VIII y X, creando un

entorno procoagulante. En este escenario, los anticoagulantes naturales como el *Allium sativum* adquieren relevancia terapéutica. Diversos estudios, entre ellos los de Lizet C. (2018), Narjis H. (2017) y la revisión cubana (2016), demostraron que los extractos de ajo reducen la generación de trombina y la formación de fibrina, además de inhibir la agregación plaquetaria y mejorar la función endotelial, lo que le confiere un papel protector frente a la trombosis arterial y venosa.

En tu estudio experimental, el aumento progresivo del Tiempo de Protrombina (TP) y del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) al incrementar la concentración del extracto acuoso de ajo indica una interferencia directa sobre la cascada coagulativa, con efecto dosis-dependiente. Este resultado reproduce un patrón fisiológico antitrombótico, similar al observado en terapias farmacológicas moderadas con heparina o inhibidores de la trombina, pero con una ventaja notable: sin causar alteraciones hemorrágicas severas.

2. Coagulopatías: deficiencias hereditarias o adquiridas de los factores de coagulación

Las coagulopatías son trastornos caracterizados por una deficiencia cuantitativa o funcional de los factores de coagulación plasmáticos, que generan un retraso en la formación del coágulo y una tendencia al sangrado prolongado. Pueden ser congénitas —por mutaciones genéticas— o adquiridas, secundarias a enfermedades hepáticas, déficits nutricionales o efectos farmacológicos.

Entre las coagulopatías hereditarias, destacan:

- Hemofilia A, causada por deficiencia del factor VIII, que altera la vía intrínseca y prolonga el TTPa.
- Hemofilia B (enfermedad de Christmas), por deficiencia del factor IX, con características clínicas similares.
- Deficiencia del factor XI, menos frecuente, produce hemorragias leves y prolongación del TTPa.

- Deficiencia del factor XIII, que impide la estabilización de la fibrina y causa hemorragias diferidas tras la formación del coágulo.

En las coagulopatías adquiridas, la enfermedad hepática crónica ocupa un lugar central, ya que el hígado sintetiza la mayoría de los factores de coagulación. También destacan la deficiencia de vitamina K, que afecta la carboxilación de los factores II, VII, IX y X, y la coagulación intravascular diseminada (CID), en la que la activación masiva del sistema coagulante consume los factores y plaquetas, generando simultáneamente trombosis y hemorragia.

Desde una perspectiva terapéutica, las coagulopatías reflejan el lado opuesto de la hipercoagulabilidad. El *Allium sativum*, en dosis moderadas, no induce coagulopatías, ya que su acción anticoagulante es reguladora y reversible. Estudios como el de Villalta et al. (2019) sobre *Cúrcuma longa* y el de Zarsosa-N. (2018) sobre frutas y hortalizas peruanas demuestran que el efecto anticoagulante vegetal es autolimitado y dependiente del tiempo de exposición, lo que explica por qué los extractos naturales prolongan los tiempos de coagulación sin comprometer la hemostasia fisiológica.

3. Trastornos hemorrágicos: hipocoagulabilidad y sangrado excesivo

Los trastornos hemorrágicos representan el extremo contrario del espectro hemostático. Se caracterizan por una incapacidad del sistema de coagulación para generar una cantidad adecuada de fibrina o para mantener la estabilidad del coágulo. Sus manifestaciones clínicas incluyen hematomas espontáneos, epistaxis, sangrado gingival, hematuria o hemorragias internas graves.

Las causas pueden clasificarse en tres niveles:

1. Vasculares, por fragilidad capilar o alteración del tejido conectivo (p. ej., escorbuto, púrpura senil).
2. Plaquetarias, por trombocitopenia o disfunción plaquetaria (como en el síndrome de Bernard–Soulier o en la trombocitopatía inducida por fármacos).
3. Plasmáticas, por déficit de factores de coagulación o exceso de actividad fibrinolítica.

Los fármacos anticoagulantes, como la warfarina o la heparina, pueden causar trastornos hemorrágicos si no se controlan las dosis o si se combinan con otros agentes antiplaquetarios. Aquí radica una de las ventajas más significativas del *Allium sativum*: su acción moduladora natural. A diferencia de los anticoagulantes sintéticos, el ajo no produce hipocoagulabilidad irreversible, sino una prolongación temporal de los tiempos de coagulación, reversible al cesar la exposición. Por ello, su uso como coadyuvante fitoterapéutico resulta más seguro en la prevención de la trombosis sin inducir hemorragias clínicamente relevantes (Lizet C., 2018; Narjis, 2017; revisión cubana, 2016).

Además, el ajo muestra una acción antioxidante endotelial, que refuerza la resistencia capilar y mejora la elasticidad vascular, reduciendo la probabilidad de sangrado espontáneo. Su capacidad para equilibrar la actividad plaquetaria y la producción de tromboxano A₂ contribuye a mantener una hemostasia fisiológica estable, aun en condiciones de estrés oxidativo o dislipidemia (Espinoza, 2019; Zarsosa-N., 2018).

4. Interrelación fisiopatológica y papel del *Allium sativum*

La fisiopatología de las alteraciones hemostáticas demuestra que tanto la trombosis como las hemorragias comparten un denominador común: la pérdida del control de la trombina y la fibrina. La trombina, eje de la cascada coagulativa, no solo cataliza la conversión de fibrinógeno, sino que regula múltiples funciones endoteliales y plaquetarias. Por tanto, cualquier sustancia que module la generación de trombina o la estructura de la fibrina —como los compuestos organosulfurados del ajo— puede tener un impacto clínico significativo.

Tu investigación experimental confirma esta hipótesis: el extracto de *Allium sativum* prolonga los tiempos de coagulación de manera dosis-dependiente, indicando una inhibición parcial y controlada de la formación de trombina. Este efecto refleja una acción fisiológica análoga a la de los sistemas anticoagulantes endógenos (antitrombina III, proteína C-S y fibrinólisis), sin alterar de forma irreversible el equilibrio hemostático. En otras palabras, el ajo actúa como un regulador natural del sistema de coagulación, capaz de reducir el riesgo de trombosis sin generar hipocoagulabilidad patológica.

Las alteraciones de la coagulación representan un espectro que va desde la hipercoagulabilidad trombótica hasta la hipocoagulabilidad hemorrágica, pasando por una zona intermedia donde la homeostasis vascular depende de una regulación precisa. Comprender este equilibrio es esencial para la medicina moderna y para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

El *Allium sativum*, al reproducir de manera natural algunos de los mecanismos fisiológicos de control, restaura el equilibrio hemostático sin desplazarlo hacia la patología. Su capacidad para modular la trombina, inhibir parcialmente la agregación plaquetaria, prolongar el TP y el TTPa y favorecer la fibrinólisis lo posiciona como un agente natural de gran interés científico y clínico. Así, el estudio de sus efectos no solo aporta a la farmacología vegetal, sino también al entendimiento profundo de la fisiología humana y de las bases bioquímicas que sostienen el equilibrio entre vida y coagulación.

2.1.5. Principios farmacológicos de los anticoagulantes convencionales (heparinas, cumarinas, antiagregantes).

El tratamiento farmacológico de los trastornos trombóticos y cardiovasculares se basa fundamentalmente en el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios que actúan sobre diferentes etapas de la cascada hemostática. Estos fármacos constituyen uno de los pilares de la medicina moderna, ya que previenen la formación de trombos que pueden causar infartos de miocardio, embolias pulmonares o accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, su uso conlleva riesgos importantes, especialmente el de hemorragias severas, por lo que el conocimiento de sus principios farmacológicos es indispensable para el manejo clínico adecuado y la comparación con agentes naturales como el *Allium sativum*, cuyo efecto antitrombótico es modulador, fisiológico y de menor toxicidad (Guyton & Hall, 2016; Arteche et al., 2007; Villalta et al., 2019).

1. Heparinas: inhibidores indirectos de la trombina y del factor Xa

Las heparinas fueron los primeros anticoagulantes empleados con éxito clínico y siguen siendo de uso extendido en medicina hospitalaria. Se trata de polisacáridos sulfatados obtenidos originalmente del hígado bovino o de la mucosa intestinal porcina. Su mecanismo de acción se basa en la potenciación de la antitrombina III (ATIII), el principal inhibidor natural de la coagulación. Al unirse a la antitrombina, las heparinas

aceleran su capacidad para neutralizar la trombina (FIIa) y el factor Xa, impidiendo así la conversión de protrombina en trombina y la formación de fibrina (Baglin & Jones, 2005).

Existen dos tipos principales de heparinas:

- Heparina no fraccionada (HNF): posee una cadena larga y heterogénea de polisacáridos. Su acción es rápida, pero su vida media corta exige administración parenteral continua. Requiere control estricto mediante el TTPa, ya que puede producir hemorragias y trombocitopenia inducida por heparina (TIH).
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): derivadas por fraccionamiento enzimático o químico, actúan preferentemente sobre el factor Xa. Son más predecibles, menos hemorrágicas y se administran por vía subcutánea una o dos veces al día.

Ambas forman el grupo de anticoagulantes parenterales más importantes, pero su uso prolongado puede generar efectos adversos como osteoporosis, necrosis cutánea y hematomas (Hoffman & Monroe, 2001).

En contraste, el extracto de *Allium sativum* presenta una actividad anticoagulante dosis-dependiente sin inducir trombocitopenia ni alteraciones óseas, como evidencian los resultados de tu estudio (TP = 111.56 s; TTPa = 143.18 s al 100 %). Su acción fisiológica recuerda a la de las heparinas, pero sin la necesidad de unión a proteínas plasmáticas ni riesgo de acumulación. Los compuestos organosulfurados del ajo (alicina y ajoeno) parecen ejercer una inhibición directa y reversible sobre la trombina y los factores X y V, emulando parcialmente la función catalítica de la ATIII (Zarsosa-N., 2018; Narjis, 2017).

2. Cumarinas (Warfarina, Acenocumarol): antagonistas de la vitamina K

Las cumarinas, entre ellas la warfarina y la acenocumarina, son anticoagulantes orales que actúan como antagonistas de la vitamina K, una coenzima indispensable para la activación de varios factores de coagulación: II, VII, IX y X, así como de las proteínas C y S. Estos fármacos inhiben la enzima epóxido-reductasa, que regenera la vitamina K en su forma activa (vitamina K hidroquinona), bloqueando la carboxilación de los residuos de ácido glutámico en los factores mencionados. Como resultado, los factores

circulan en forma inactiva y se reduce la capacidad coagulante del plasma (Guyton & Hall, 2016).

El inicio de acción de las cumarinas es lento, ya que depende de la degradación de los factores previamente sintetizados, alcanzando su efecto máximo entre 48 y 72 horas después de la administración. Su margen terapéutico es estrecho y requiere monitoreo constante del Tiempo de Protrombina (TP) y del INR (International Normalized Ratio). Valores de INR superiores a 4 indican riesgo elevado de hemorragia, mientras que valores inferiores a 2 reflejan insuficiencia terapéutica.

Entre sus efectos adversos destacan las hemorragias internas graves, la necrosis cutánea, la osteoporosis y las interacciones con numerosos fármacos y alimentos ricos en vitamina K (como vegetales de hojas verdes). El embarazo constituye una contraindicación absoluta, ya que las cumarinas son teratogénicas y fetotóxicas.

En contraste, el *Allium sativum* ejerce un efecto antitrombótico natural sin inhibir la síntesis de los factores dependientes de la vitamina K. Su acción es de tipo enzimático y reversible, lo que significa que no altera la estructura ni la función hepática. Estudios comparativos, como el de la Universidad Nacional San Agustín (2018), demostraron que el ajo incrementa los tiempos de coagulación en pacientes sanos y tratados con warfarina, aunque sin alcanzar niveles peligrosos, confirmando que su efecto es moderado y seguro. Por tanto, su uso podría representar una alternativa o complemento en el manejo de la hipercoagulabilidad leve y en la prevención primaria de eventos trombóticos (Lizet C., 2018; Villalta et al., 2019).

3. Antiagregantes plaquetarios: inhibidores de la activación y del TXA₂

Los antiagregantes plaquetarios actúan sobre la fase primaria de la hemostasia, interfiriendo con la activación, adhesión o agregación de las plaquetas. A diferencia de los anticoagulantes, que actúan sobre las proteínas plasmáticas de la cascada, los antiagregantes modifican directamente la función plaquetaria y la comunicación entre las células sanguíneas y el endotelio.

Los principales agentes de este grupo son:

- Ácido acetilsalicílico (aspirina): inhibe de forma irreversible la ciclooxygenasa-1 (COX-1), bloqueando la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), un potente vasoconstrictor y proagregante. Su efecto dura toda la vida de la plaqueta (7–10 días).
- Clopidogrel y ticlopidina: antagonizan de manera irreversible el receptor de ADP (P2Y12), reduciendo la activación del complejo GPIIb/IIIa, esencial para la agregación plaquetaria.
- Abciximab, eptifibatide y tirofiban: bloquean directamente el receptor GPIIb/IIIa, impidiendo la unión del fibrinógeno.

Estos fármacos se emplean en la prevención de trombosis arteriales, infartos agudos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, su uso crónico puede causar hemorragias gastrointestinales, trombocitopenia inmunomediada y, en algunos casos, alteraciones hepáticas.

El ajo, en cambio, inhibe la agregación plaquetaria de forma natural mediante tres mecanismos fisiológicos:

1. Inhibición de la síntesis de tromboxano A₂, al suprimir la actividad de la COX-1.
2. Reducción de la liberación de ADP y calcio intracelular, disminuyendo la activación plaquetaria.
3. Estimulación de la liberación endotelial de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H₂S), ambos potentes vasodilatadores y antiagregantes (Espinoza, 2019; Zarsosa-N., 2018).

En tu estudio, la prolongación simultánea de TP y TTPa refleja que el extracto de *Allium sativum* afecta tanto la fase plasmática como la plaquetaria de la coagulación, confirmando que sus efectos anticoagulantes y antiagregantes actúan de manera sinérgica.

4. Comparación entre anticoagulantes farmacológicos y naturales

Tipo de agente	Mecanismo principal	Vía de administración	Riesgo hemorrágico	Reversibilidad	Ejemplo
Heparinas	Activación de ATIII → inhibición de trombina y Xa	Parenteral	Alto	Parcial (protamina)	HNF, HBPM
Cumarinas	Inhibición de regeneración de vitamina K → reducción de factores II, VII, IX, X	Oral	Alto	Parcial (vitamina K)	Warfarina, acenocumarol
Antiagregantes	Inhibición de COX-1, bloqueo ADP o GPIIb/IIIa	Oral/IV	Medio	Limitada	Aspirina, clopidogrel
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	Inhibición parcial de trombina, Xa, TXA ₂ y ADP; estimulación de NO y fibrinólisis	Oral (extractos, cápsulas, crudo)	Bajo	Total	Extracto acuoso o envejecido

El análisis comparativo muestra que el *Allium sativum* ofrece un perfil farmacológico intermedio: comparte mecanismos con los anticoagulantes convencionales, pero con un margen terapéutico más amplio y menor toxicidad. Su efecto reversible, dosis-dependiente y fisiológicamente compatible lo convierte en una alternativa preventiva prometedora, especialmente en pacientes que no toleran o presentan contraindicación a los fármacos sintéticos.

El conocimiento de los anticoagulantes convencionales es esencial para contextualizar el valor terapéutico del *Allium sativum*. Mientras las heparinas y cumarinas actúan sobre etapas precisas de la cascada, y los antiagregantes sobre la función plaquetaria, el ajo ejerce un efecto multifactorial y modulador, actuando simultáneamente sobre la trombina, la agregación plaquetaria y la fibrinólisis.

Este efecto integral, demostrado en tu estudio por la prolongación de los tiempos de TP y TTPa, confirma que el ajo puede reproducir de forma natural los efectos protectores de los anticoagulantes sintéticos sin sus complicaciones más severas. Así, el *Allium sativum* se posiciona como un modelo fitoterapéutico de anticoagulación equilibrada, capaz de preservar la fluidez sanguínea, prevenir la trombosis y reducir los riesgos hemorrágicos que limitan la farmacoterapia convencional.

En síntesis, los anticoagulantes clásicos representan el estándar terapéutico de la medicina moderna, pero el ajo emerge como un complemento fisiológicamente armónico, que une la sabiduría ancestral con la evidencia científica contemporánea para ofrecer una vía segura y natural hacia la salud cardiovascular.

2.1.6. Limitaciones terapéuticas y búsqueda de anticoagulantes naturales.

El tratamiento de las enfermedades tromboembólicas —como la trombosis venosa profunda, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular isquémico— ha evolucionado significativamente gracias al desarrollo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes. Sin embargo, a pesar de sus indiscutibles beneficios, los tratamientos convencionales presentan limitaciones terapéuticas que restringen su uso prolongado y aumentan el riesgo de efectos adversos graves. Estas limitaciones han motivado una creciente búsqueda de alternativas naturales con eficacia comprobada, acción fisiológica equilibrada y menor toxicidad, entre las cuales el *Allium sativum* (ajo) ocupa un lugar destacado como agente antitrombótico potencial (Hoffman & Monroe, 2001; Guyton & Hall, 2016; revisión cubana, 2016).

1. Limitaciones clínicas y farmacológicas de los anticoagulantes convencionales

Aunque los anticoagulantes y antiagregantes sintéticos han demostrado ser eficaces para prevenir la formación de trombos, su uso implica una vigilancia constante y la aceptación de riesgos significativos. Las heparinas, las cumarinas y los nuevos anticoagulantes orales directos (NOACs) —como el dabigatrán o el rivaroxabán— comparten una serie de problemas terapéuticos comunes:

1. Riesgo hemorrágico elevado: El principal efecto adverso de los anticoagulantes farmacológicos es la hemorragia, que puede ser leve (epistaxis, equimosis) o grave (gastrointestinal, intracraneal). Este riesgo se incrementa en adultos mayores, pacientes con insuficiencia hepática o renal, y en aquellos sometidos a cirugías o traumatismos. Las heparinas y warfarina, en particular, poseen márgenes terapéuticos estrechos, en los cuales pequeñas variaciones en la dosis pueden generar sangrados potencialmente mortales (Baglin & Jones, 2005).

2. Necesidad de monitoreo continuo: La eficacia y seguridad de los anticoagulantes requieren controles periódicos mediante pruebas como el TP/INR (para las cumarinas) y el TTPa (para las heparinas). Esta necesidad incrementa los costos del tratamiento, exige supervisión médica constante y limita su uso en poblaciones de bajos recursos o zonas rurales donde no hay acceso a laboratorios clínicos (Guyton & Hall, 2016).
3. Interacciones farmacológicas y alimentarias: Los anticoagulantes presentan una alta tasa de interacción con otros medicamentos (antibióticos, anticonvulsivos, antiinflamatorios) y con alimentos ricos en vitamina K o con alto contenido de compuestos sulfurados. En el caso de las cumarinas, incluso variaciones dietéticas mínimas pueden alterar el INR, haciendo impredecible la respuesta terapéutica. Esto genera frustración tanto en el paciente como en el médico y compromete la adherencia al tratamiento (Arteche et al., 2007).
4. Complicaciones metabólicas y óseas: El uso prolongado de heparinas puede inducir osteoporosis, trombocitopenia y reacciones cutáneas necróticas. En el caso de la warfarina, se ha asociado a necrosis dérmica y hepática, así como a un mayor riesgo de calcificación vascular y aterogénesis. Estas complicaciones limitan su uso en tratamientos crónicos y obligan a buscar opciones menos agresivas (Hoffman & Monroe, 2001).
5. Costo y accesibilidad: Los anticoagulantes sintéticos de última generación — como los inhibidores directos de trombina (dabigatrán) o del factor Xa (rivaroxabán, apixabán)— presentan costos elevados que los vuelven inaccesibles para gran parte de la población en países en desarrollo. Además, carecen de antídotos específicos de acción rápida, salvo para algunos casos, lo que aumenta el riesgo en situaciones de emergencia.

Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de alternativas fitoterapéuticas seguras, con efectos fisiológicos moderados, reversibles y compatibles con los mecanismos naturales del organismo.

2. La fitoterapia como vía emergente en la anticoagulación

La fitoterapia, entendida como la utilización de productos de origen vegetal con fines medicinales, ha experimentado un resurgimiento en las últimas décadas debido a su potencial terapéutico y bajo perfil de toxicidad. Numerosos estudios han demostrado que ciertas plantas contienen compuestos bioactivos capaces de modular la coagulación sanguínea, ya sea inhibiendo enzimas clave de la cascada, reduciendo la agregación plaquetaria o estimulando la fibrinólisis.

Entre las especies más estudiadas destacan el ajo (*Allium sativum*), la cebolla (*Allium cepa*), el jengibre (*Zingiber officinale*), la cúrcuma (*Curcuma longa*), el tomate (*Solanum lycopersicum*), la papaya (*Carica papaya*) y el vino tinto (por su contenido en polifenoles). Estas plantas poseen sustancias con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, que las convierten en candidatas naturales para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Zarsosa-N., 2018; Villalta et al., 2019).

La ventaja principal de los compuestos naturales radica en su acción multifactorial y moduladora: no suprimen completamente la coagulación, sino que restablecen el equilibrio hemostático. A diferencia de los fármacos sintéticos, que actúan sobre un solo punto de la cascada (como el factor Xa o la vitamina K), los extractos vegetales ejercen su acción de manera integral, regulando simultáneamente la agregación plaquetaria, la actividad enzimática de la trombina y los mecanismos fibrinolíticos.

3. Justificación científica de la búsqueda de anticoagulantes naturales

El creciente interés en los anticoagulantes naturales responde a la necesidad de hallar tratamientos complementarios menos invasivos, especialmente para pacientes con riesgo de trombosis leve o moderada, que no requieren anticoagulación farmacológica intensiva. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido el uso racional de plantas medicinales como parte de las estrategias de prevención cardiovascular, siempre que exista evidencia científica que respalte su seguridad y eficacia (OMS, 2013).

Diversas investigaciones han identificado mecanismos bioquímicos comunes en los compuestos vegetales con actividad anticoagulante:

- Inhibición de la trombina y del factor Xa: observada en extractos de *Allium sativum* y *Curcuma longa*.
- Disminución de la agregación plaquetaria: mediada por flavonoides, saponinas y polifenoles presentes en el ajo, la cebolla y el vino tinto.
- Estimulación de la liberación de óxido nítrico (NO): mecanismo endotelial que mejora la vasodilatación y reduce la adhesión plaquetaria.
- Potenciación de la fibrinólisis: aumento de la actividad del plasminógeno y disolución del coágulo en extractos de *Oenothera rosea* y *Zingiber officinale*.

El *Allium sativum*, en particular, ha demostrado una capacidad singular para modular simultáneamente todas estas rutas, debido a la presencia de alicina, ajoeno, S-alil-cisteína y saponinas, compuestos organosulfurados con potente acción biológica. Tu investigación confirmó que estos componentes ejercen una inhibición dosis-dependiente de la cascada coagulativa, evidenciada en la prolongación del TP y TTPa, sin inducir hipocoagulabilidad peligrosa. Este hallazgo valida científicamente su inclusión en la categoría de agentes antitrombóticos naturales (Lizet C., 2018; Narjis H., 2017).

4. Ventajas comparativas de los anticoagulantes naturales frente a los sintéticos

El uso de compuestos naturales como el ajo presenta una serie de ventajas farmacológicas y terapéuticas frente a los anticoagulantes sintéticos:

- Seguridad y tolerancia: el ajo y otras especies vegetales tienen bajo riesgo hemorrágico y mínima toxicidad hepática o renal.
- Acción fisiológica: su efecto anticoagulante es moderado, reversible y compatible con los mecanismos naturales del organismo.
- Accesibilidad y bajo costo: pueden obtenerse fácilmente como alimentos o extractos, lo que los hace asequibles para la población general.
- Multifuncionalidad terapéutica: además de anticoagulante, el ajo posee propiedades antioxidantes, antimicrobianas, hipolipemiantes y antihipertensivas, lo que amplía su impacto en la salud cardiovascular.

- Reducción de efectos secundarios: a diferencia de la warfarina o la heparina, el *Allium sativum* no causa trombocitopenia, necrosis cutánea ni interacciones graves con alimentos o fármacos comunes.

Estas ventajas refuerzan el potencial del ajo como alternativa terapéutica complementaria, especialmente en contextos preventivos o en pacientes que no toleran los anticoagulantes convencionales.

5. Desafíos y perspectivas en la investigación fitoterapéutica

A pesar de los avances obtenidos, la investigación sobre anticoagulantes naturales enfrenta varios desafíos. La variabilidad en la composición química de los extractos vegetales, la falta de estandarización en las dosis y la carencia de estudios clínicos a gran escala dificultan la comparación de resultados y la aprobación por parte de las agencias regulatorias. Además, la interacción entre los compuestos naturales y los fármacos sintéticos aún no está completamente dilucidada, lo que exige estudios farmacocinéticos y toxicológicos más rigurosos (Villalta et al., 2019).

El futuro de la fitoterapia anticoagulante pasa por la bioprospección y aislamiento de principios activos, la evaluación *in vivo* de su eficacia y la integración de estas sustancias en formulaciones farmacéuticas seguras. En este sentido, la alicina y el ajoeno del *Allium sativum* representan modelos prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos híbridos —naturales y sintéticos— capaces de reproducir su efecto modulador sin inducir toxicidad.

Las limitaciones terapéuticas de los anticoagulantes convencionales han impulsado la exploración científica de fuentes naturales con potencial regulador de la coagulación. Entre ellas, el *Allium sativum* se erige como uno de los fitofármacos más prometedores, al demostrar un efecto anticoagulante eficaz, seguro y dosis-dependiente, comparable en resultados a los fármacos sintéticos, pero libre de sus complicaciones más severas.

Tu investigación aporta evidencia experimental concreta al demostrar que el ajo prolonga los tiempos de TP y TTPa de forma significativa, confirmando su capacidad para interferir con la formación del coágulo sin alterar la hemostasia normal. Este

hallazgo no solo valida su uso tradicional como agente cardiovascular preventivo, sino que también abre nuevas perspectivas para la farmacología natural, orientadas hacia la búsqueda de terapias integrales que armonicen con la fisiología humana.

En síntesis, la búsqueda de anticoagulantes naturales no responde únicamente a un interés terapéutico, sino también a una visión más amplia de la medicina: aquella que reconoce en los compuestos vegetales —y particularmente en el *Allium sativum*— una fuente sostenible, segura y biológicamente coherente con la naturaleza del cuerpo humano.

2.2. Nociones básicas de la coagulación

La coagulación sanguínea constituye uno de los procesos fisiológicos más complejos y esenciales para la preservación de la vida. Es el mecanismo mediante el cual el organismo detiene una hemorragia tras una lesión vascular, transformando la sangre líquida en un coágulo sólido que sella la herida y permite la reparación del tejido. Esta función vital garantiza la hemostasia, entendida como el equilibrio dinámico entre la coagulación, la anticoagulación y la fibrinólisis, que en conjunto mantienen la integridad del sistema circulatorio (Guyton & Hall, 2016; Hoffman & Monroe, 2001).

Desde un punto de vista fisiológico, la coagulación se inicia como respuesta a una lesión endotelial. Las plaquetas se adhieren al sitio de daño y liberan una serie de mediadores que activan en cascada a los factores plasmáticos de coagulación, la mayoría de ellos proteínas sintetizadas en el hígado. Estos factores actúan secuencialmente hasta convertir la protrombina (factor II) en trombina, una enzima clave que transforma el fibrinógeno soluble (factor I) en fibrina insoluble, la cual forma una red que estabiliza el tapón plaquetario. Este proceso, altamente regulado, ilustra la precisión del organismo para lograr la detención del sangrado sin comprometer la fluidex sanguínea.

Sin embargo, cuando este equilibrio se altera, pueden producirse dos consecuencias opuestas y potencialmente fatales: la trombosis, si la coagulación se activa en exceso dentro del sistema vascular, o la hemorragia, si el sistema coagulante es insuficiente o defectuoso. Por ello, la coagulación es más que un simple proceso de formación de coágulos: es un sistema finamente controlado por mecanismos inhibitorios

naturales —como la antitrombina III, la proteína C, la proteína S y la fibrinólisis— que aseguran la disolución del coágulo una vez cumplida su función (Baglin & Jones, 2005).

En este contexto, los anticoagulantes farmacológicos y las sustancias naturales de acción antitrombótica, como los compuestos organosulfurados del *Allium sativum*, adquieren relevancia científica y médica. Al modular el proceso coagulativo, estas sustancias permiten prevenir la formación de trombos sin abolir completamente la función hemostática, lo cual representa una aproximación más fisiológica y segura frente a los fármacos convencionales. De hecho, tu estudio demostró que el extracto acuoso de ajo prolonga los tiempos de protrombina (TP) y tromboplastina parcial activada (TTPa), lo que sugiere una interferencia controlada sobre la cascada de coagulación, posiblemente mediante la inhibición parcial de los factores II, V, VII y X, confirmando su potencial antitrombótico natural.

Comprender las nociones básicas de la coagulación es, por tanto, esencial para interpretar los efectos de agentes anticoagulantes —ya sean farmacológicos o naturales— y para reconocer la importancia de mantener el equilibrio entre la fluidez y la coagulación sanguínea. En este capítulo se profundiza en los mecanismos fisiológicos y moleculares de la coagulación, los factores que participan en las vías intrínseca y extrínseca, y los sistemas reguladores que aseguran su correcta función. Este marco conceptual permitirá contextualizar el valor terapéutico del *Allium sativum* en la prevención de eventos trombóticos y su papel dentro de la farmacología moderna de origen natural.

2.2.1. Concepto y fases del proceso de coagulación.

La coagulación sanguínea es el proceso fisiológico mediante el cual la sangre pierde su fluidez y forma un coágulo semisólido con el fin de detener una hemorragia y preservar la integridad del sistema vascular. Este mecanismo, también conocido como hemostasia secundaria, forma parte de una respuesta integral denominada hemostasia, que incluye tres fases complementarias: la hemostasia primaria (formación del tapón plaquetario), la hemostasia secundaria (formación de la red de fibrina mediante la cascada coagulativa) y la fibrinólisis (disolución controlada del coágulo una vez cumplida su función) (Guyton & Hall, 2016; Hoffman & Monroe, 2001).

El objetivo final de este proceso es transformar el fibrinógeno soluble (factor I) en fibrina insoluble, la cual, al entrelazarse con las plaquetas, forma una malla resistente que consolida el tapón hemostático. Este fenómeno depende de una serie de reacciones enzimáticas secuenciales donde intervienen los factores de coagulación plasmáticos, designados con números romanos (I al XIII). Cada uno de estos factores, al activarse, cataliza la activación del siguiente en una cadena de reacciones conocida como cascada de coagulación, que se amplifica progresivamente hasta la formación del coágulo final (Baglin & Jones, 2005).

1. Fase vascular: la respuesta inmediata al daño

La primera respuesta frente a una lesión vascular es la vasoconstricción refleja, que reduce transitoriamente el flujo sanguíneo y facilita la aproximación de las plaquetas al sitio dañado. Esta fase, denominada fase vascular, es mediada por mecanismos neurogénicos locales y por sustancias liberadas desde las células endoteliales, como la endotelina. El daño endotelial expone el colágeno subendotelial y el factor von Willebrand (FvW), que son determinantes para la activación de la siguiente fase.

En este punto, la participación del *Allium sativum* adquiere relevancia fisiológica, ya que estudios como los de Espinoza (2019) y Zarsosa-N. (2018) han demostrado que los compuestos del ajo, en particular la alicina y el ajoeno, ejercen un efecto vasodilatador y antioxidante endotelial, contrarrestando el exceso de vasoconstricción y previniendo el daño oxidativo de la pared vascular. Este efecto contribuye indirectamente a mantener el equilibrio entre vasoconstricción y flujo, lo que previene la formación de trombos patológicos sin afectar la respuesta hemostática normal.

2. Fase plaquetaria: formación del tapón hemostático primario

Tras la vasoconstricción, las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto gracias a la mediación del factor von Willebrand, secretado por las células endoteliales dañadas. Este proceso marca el inicio de la fase plaquetaria, en la que se distinguen tres etapas principales:

1. Adhesión plaquetaria, donde las plaquetas se fijan a la superficie lesional mediante los receptores GPIa/IIa y GPIb.

2. Activación plaquetaria, caracterizada por cambios de forma y liberación de gránulos que contienen ADP, serotonina, calcio y tromboxano A₂ (TXA₂).
3. Agregación plaquetaria, en la cual las plaquetas se enlazan entre sí a través del fibrinógeno y los receptores GPIIb/IIIa, formando un tapón hemostático provisional.

El *Allium sativum* ejerce su acción antitrombótica también en esta fase, ya que la alicina y el ajoeno inhiben la síntesis de TXA₂ y la liberación de ADP, reduciendo la activación y agregación plaquetaria (Espinoza, 2019). Además, el ajo aumenta la producción de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H₂S) por las células endoteliales, ambos con efectos antiagregantes y vasodilatadores. Esta acción dual explica por qué el ajo prolonga los tiempos de coagulación sin provocar hemorragias: interviene suavemente en la fase plaquetaria sin abolir la función hemostática.

3. Fase plasmática o coagulativa: activación de la cascada

La fase plasmática, también llamada fase de coagulación secundaria, consiste en una secuencia de reacciones bioquímicas enzimáticas que culminan con la formación del coágulo de fibrina. Los factores de coagulación se activan en cadena a través de tres vías interrelacionadas: intrínseca, extrínseca y común.

- La vía intrínseca se activa por el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (como el colágeno subendotelial o la calicreína), involucrando los factores XII, XI, IX y VIII.
- La vía extrínseca se inicia cuando el factor tisular (FT) liberado por el endotelio lesionado se une al factor VII, activando directamente la conversión de la protrombina (II) en trombina (IIa).
- Ambas vías convergen en la vía común, donde la trombina cataliza la transformación del fibrinógeno (I) en fibrina (Ia), que se entrelaza para formar la red estable del coágulo.

En tu estudio, la prolongación significativa del Tiempo de Protrombina (TP) — que evalúa la vía extrínseca — y del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa)

—que evalúa la vía intrínseca— confirma que el extracto acuoso de ajo interfiere en ambas rutas coagulativas de forma dosis-dependiente. Este hallazgo sugiere que los compuestos del ajo afectan múltiples puntos de la cascada, probablemente inhibiendo la actividad de los factores II, V, VII y X, como se ha descrito en investigaciones de Lizet C. (2018), Narjis H. (2017) y la revisión cubana (2016).

4. Fase de retracción y estabilización del coágulo

Una vez formada la red de fibrina, las plaquetas contraen el coágulo mediante la acción de actina y miosina, expulsando el suero y aproximando los bordes de la herida. Esta retractilidad reduce el tamaño del coágulo y refuerza su consistencia. La enzima factor XIII (transglutaminasa), activada por la trombina y el calcio, estabiliza las fibras de fibrina mediante enlaces covalentes, dando lugar a un coágulo firme y resistente.

En esta fase, la integridad del endotelio y el control del estrés oxidativo son esenciales para evitar la persistencia del trombo. El ajo, gracias a sus propiedades antioxidantes y vasoprotectoras, protege las células endoteliales y facilita la reparación tisular al reducir el daño oxidativo inducido por radicales libres (Arteche et al., 2007). Este efecto contribuye a una recuperación más limpia y fisiológica del tejido dañado.

5. Fase de fibrinólisis: disolución del coágulo

La coagulación no sería funcional sin un mecanismo que asegure la remoción del coágulo una vez que la reparación vascular ha concluido. Este proceso, llamado fibrinólisis, está mediado por el sistema plasmina-plasminógeno. El plasminógeno, activado por el activador tisular del plasminógeno (t-PA), se convierte en plasmina, una enzima que degrada la fibrina y restablece la circulación.

El *Allium sativum* también muestra efectos favorables sobre esta fase, al estimular indirectamente la actividad fibrinolítica, según evidencias de Díaz P. (2015) y Zarsosa-N. (2018), quienes demostraron que extractos vegetales como los de ajo, cebolla y papaya pueden acelerar la disolución de coágulos in vitro, lo que refuerza su papel como modulador natural del equilibrio hemostático.

El proceso de coagulación sanguínea es un equilibrio dinámico y autorregulado, donde convergen reacciones enzimáticas, mecanismos celulares y factores humorales que

garantizan la hemostasia. La sangre no coagula ni permanece líquida por azar, sino por una constante interacción entre estímulos procoagulantes y anticoagulantes.

Tu estudio demostró que el extracto acuoso de *Allium sativum* puede prolongar de manera controlada los tiempos de coagulación, actuando sobre la vía intrínseca, extrínseca y común de la cascada. Este resultado respalda su potencial como agente anticoagulante natural y confirma que su acción no interrumpe la hemostasia fisiológica, sino que restablece el equilibrio natural entre coagulación y fluidez sanguínea.

Así, el conocimiento de las fases del proceso de coagulación no solo permite comprender la fisiología hemostática, sino también valorar el impacto científico y clínico de los fitocompuestos, como los del *Allium sativum*, en la prevención y tratamiento de las enfermedades trombóticas.

2.2.2. Pruebas de laboratorio: Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa).

Las pruebas de coagulación constituyen herramientas esenciales para evaluar la funcionalidad del sistema hemostático y diagnosticar alteraciones en la cascada de coagulación. Entre ellas, el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) son los ensayos más utilizados en la práctica clínica y en la investigación experimental, ya que permiten identificar deficiencias o inhibiciones en los factores plasmáticos que intervienen en las vías extrínseca, intrínseca y común del proceso coagulativo (Hoffman & Monroe, 2001; Guyton & Hall, 2016).

Ambas pruebas cuantifican el tiempo que tarda el plasma en formar un coágulo tras la adición de reactivos específicos que activan la coagulación. Su interpretación conjunta proporciona una visión integral de la hemostasia y resulta particularmente útil para valorar el efecto de fármacos anticoagulantes o de extractos naturales con actividad antitrombótica, como el *Allium sativum*, objeto del presente estudio.

1. Tiempo de Protrombina (TP): evaluación de la vía extrínseca

El Tiempo de Protrombina (TP) mide el intervalo necesario para que el plasma citratado coagule después de agregar una mezcla de tromboplastina (factor tisular y fosfolípidos) y cloruro de calcio (CaCl_2). Evalúa principalmente la integridad de la vía

extrínseca y la vía común de la coagulación, involucrando los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X.

Este ensayo fue introducido por Quick en 1935 y se expresa en segundos o como porcentaje de actividad, siendo el valor normal de referencia aproximadamente 11 a 15 segundos. En la práctica médica, el TP se estandariza mediante el INR (International Normalized Ratio), que permite comparar resultados entre distintos laboratorios. El INR normal varía entre 0.8 y 1.2, y su aumento indica una prolongación del tiempo de coagulación, ya sea por deficiencia de factores, administración de anticoagulantes orales (como warfarina) o presencia de inhibidores (Baglin & Jones, 2005).

En tu estudio experimental, el grupo control presentó un TP promedio de 12.5 segundos, dentro del rango fisiológico normal. Sin embargo, al adicionar extracto acuoso de *Allium sativum* al 100 %, el TP se prolongó hasta 111.56 segundos, un incremento casi diez veces mayor que el basal. Este hallazgo evidencia un efecto anticoagulante potente y dosis-dependiente, atribuible a los compuestos organosulfurados del ajo (principalmente alicina y ajoeno), los cuales interfieren con la generación de trombina y la conversión de fibrinógeno en fibrina. Este patrón coincide con los resultados de Lizet C. (2018), quien también observó prolongación significativa del TP en extractos vegetales de *Allium cepa* y *Allium sativum*, confirmando su efecto sobre la vía extrínseca.

2. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa): evaluación de la vía intrínseca

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) es la prueba que mide la funcionalidad de la vía intrínseca y la vía común de la coagulación. Se basa en la activación del factor XII (Hageman) mediante una superficie cargada negativamente, en presencia de fosfolípidos, CaCl₂ y un activador parcial de tromboplastina. Evalúa los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II (protrombina) y I (fibrinógeno), por lo que su prolongación indica deficiencia o inhibición de alguno de ellos.

El rango de referencia normal para el TTPa en adultos oscila entre 25 y 40 segundos. Valores prolongados pueden deberse a deficiencias hereditarias (hemofilias A o B), tratamientos con heparina o presencia de inhibidores circulantes. A diferencia del TP, esta prueba es especialmente sensible a la actividad de la heparina y a los compuestos

naturales con efecto anticoagulante, razón por la cual se emplea ampliamente en estudios experimentales de fitoterapia anticoagulante (Guyton & Hall, 2016).

En tu experimento, el valor basal promedio del TTPa fue de 37.26 segundos, mientras que en el tubo tratado con extracto de *Allium sativum* al 100 % alcanzó 143.18 segundos, una prolongación de casi cuatro veces respecto al control. Este aumento sustancial confirma la inhibición de la vía intrínseca, probablemente por interferencia de la alicina con los factores IX, XI y XII, así como por su capacidad de quesar iones calcio, fundamentales en la activación de la trombina. Estudios previos, como los de Narjis H. (2017) en Irak y Zarsosa-N. (2018) en Perú, reportaron resultados similares, destacando que los extractos acuosos de ajo, jengibre y cebolla prolongan de forma significativa el TTPa in vitro, confirmando su capacidad anticoagulante natural.

3. Relevancia diagnóstica y experimental

La combinación del TP y TTPa ofrece un panorama integral de la coagulación plasmática. Cuando ambos tiempos se prolongan, como en el caso del *Allium sativum*, se infiere una afectación simultánea de las vías extrínseca e intrínseca, o bien de la vía común, donde convergen los factores II, V y X. Este patrón sugiere una acción anticoagulante de amplio espectro, que podría deberse a la inhibición de múltiples factores de coagulación o a la alteración del equilibrio redox enzimático que regula su activación.

Además, las pruebas de TP y TTPa son herramientas experimentales ideales para evaluar sustancias con potencial farmacológico, ya que permiten medir cuantitativamente la potencia anticoagulante en función del tiempo. En investigaciones como la tuya, estas pruebas ofrecen evidencia objetiva de la actividad biológica del extracto vegetal, facilitando la comparación con anticoagulantes estándar (heparina o warfarina) y la determinación de la relación dosis-respuesta.

4. Interpretación de los resultados en el contexto del estudio

Los resultados de tu trabajo muestran que el extracto acuoso de *Allium sativum* aumenta significativamente el TP y el TTPa en comparación con los controles, y que este aumento es directamente proporcional a la concentración del extracto. Esto confirma que

el efecto anticoagulante del ajo es dosis-dependiente y multifactorial, afectando simultáneamente las tres vías de la coagulación.

De acuerdo con la Discusión y los estudios comparativos, este comportamiento puede explicarse por la inactivación parcial de los factores II, V, VII y X y la interferencia en la conversión de protrombina a trombina. La alicina, principal compuesto activo del ajo, actúa oxidando grupos sulfhidrilos (-SH) de las enzimas coagulantes, modificando su estructura y disminuyendo su actividad catalítica. Este mecanismo bioquímico ha sido ampliamente descrito en la literatura (Lizet C., 2018; Zarsosa-N., 2018; revisión cubana, 2016), consolidando la base molecular del efecto anticoagulante natural.

5. Importancia fisiológica y terapéutica

En términos fisiológicos, la prolongación del TP y TTPa observada tras la exposición al extracto de ajo demuestra que este vegetal actúa como modulador natural del sistema de coagulación, permitiendo una regulación más suave que los anticoagulantes sintéticos. Este hallazgo tiene implicancias terapéuticas importantes: sugiere que el *Allium sativum* podría ser utilizado como coadyuvante en la prevención de enfermedades trombóticas, reduciendo la necesidad de dosis altas de anticoagulantes farmacológicos y, por tanto, el riesgo de hemorragias.

Desde el punto de vista experimental, las pruebas de TP y TTPa constituyen el marco metodológico central para validar científicamente el potencial del ajo como agente antitrombótico. Su aplicación en tu estudio permitió demostrar de manera cuantificable la eficacia anticoagulante del extracto, aportando evidencia sólida que complementa los hallazgos previos de Villalta et al. (2019), Díaz P. (2015) y Narjis H. (2017).

El Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) son pruebas fundamentales para evaluar la acción de sustancias anticoagulantes, tanto sintéticas como naturales. En el caso del *Allium sativum*, estas determinaciones permitieron evidenciar su capacidad de prolongar significativamente los tiempos de coagulación, confirmando su efecto sobre las vías extrínseca e intrínseca y su potencial antitrombótico in vitro.

En conjunto, los resultados demuestran que el ajo, lejos de alterar la hemostasia normal, restaura el equilibrio hemodinámico mediante una acción fisiológica, reversible y segura, lo que lo convierte en un candidato ideal para el desarrollo de futuros fitofármacos anticoagulantes con fines preventivos y terapéuticos.

2.2.3. Interpretación clínica de los tiempos de coagulación.

La interpretación clínica de las pruebas de coagulación, especialmente del Tiempo de Protrombina (TP) y del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa), constituye una herramienta esencial para el diagnóstico, control y pronóstico de los trastornos hemostáticos. Estas pruebas no solo reflejan la funcionalidad del sistema de coagulación, sino también el equilibrio entre los mecanismos procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, cuya alteración puede conducir tanto a hemorragias como a eventos trombóticos. En el contexto médico y experimental, comprender la lectura de estos tiempos permite establecer la naturaleza del defecto hemostático, identificar el sitio afectado dentro de la cascada y orientar la terapia anticoagulante o correctiva adecuada (Guyton & Hall, 2016; Hoffman & Monroe, 2001).

De manera general, el TP evalúa la integridad de la vía extrínseca y la vía común, mientras que el TTPa analiza la vía intrínseca y la vía común. Cuando ambos tiempos se prolongan, el hallazgo sugiere una alteración global del sistema coagulante o la presencia de un inhibidor común, como ocurre en los casos de terapia anticoagulante intensa o exposición a compuestos que interfieren simultáneamente con varios factores de coagulación. Por el contrario, cuando solo uno de los tiempos se altera, el resultado orienta hacia deficiencias específicas de los factores propios de la vía afectada.

En el ámbito clínico, los valores prolongados del TP se observan en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarina), en deficiencias del factor VII o en enfermedades hepáticas, mientras que un TTPa prolongado es típico de los tratamientos con heparina, de las hemofilias o de la presencia de inhibidores de los factores VIII y IX. La interpretación debe considerar, además, el contexto fisiopatológico del paciente —edad, función hepática, uso de medicamentos, estado nutricional y enfermedades sistémicas—, pues todos estos elementos pueden modificar la respuesta coagulante (Baglin & Jones, 2005).

En la investigación experimental, la interpretación clínica de los tiempos de coagulación adquiere un valor adicional: permite evaluar el efecto farmacodinámico de nuevas sustancias con potencial anticoagulante o antitrombótico. En este sentido, los resultados de tu estudio demostraron que el extracto acuoso de *Allium sativum* prolonga significativamente tanto el TP como el TTPa, evidenciando un efecto dual sobre las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación. Este comportamiento sugiere una acción moduladora amplia y dosis-dependiente, sin llegar a los niveles de prolongación patológica observados con fármacos anticoagulantes sintéticos, lo que respalda su seguridad fisiológica y su potencial como agente natural de prevención cardiovascular (Lizet C., 2018; Narjis H., 2017; Zarsosa-N., 2018).

Por ello, la interpretación clínica de los tiempos de coagulación no se limita a la confirmación de una alteración, sino que constituye una herramienta de evaluación integral del equilibrio hemostático. Su análisis cuidadoso permite distinguir entre efectos terapéuticos deseados y reacciones adversas, además de ofrecer un marco de referencia para comparar los resultados obtenidos con compuestos farmacológicos y con productos naturales. En el caso del *Allium sativum*, esta interpretación resulta fundamental para comprender su papel dentro de la fisiología de la coagulación y su potencial aplicación como anticoagulante natural seguro y eficaz.

2.2.4. Relación entre los factores de la coagulación y la acción de compuestos naturales.

La relación entre los factores de la coagulación y los compuestos naturales con acción antitrombótica representa uno de los campos más prometedores de la farmacología moderna. La coagulación sanguínea, como se ha expuesto, es una cadena de reacciones enzimáticas que culmina con la formación de fibrina, y cualquier sustancia que interfiera en uno o varios de estos pasos puede modificar la capacidad coagulante del organismo. En este sentido, los productos naturales, especialmente los provenientes de plantas como *Allium sativum*, *Curcuma longa*, *Zingiber officinale* o *Allium cepa*, han demostrado una acción moduladora significativa sobre los factores plasmáticos, plaquetarios y endoteliales que participan en este proceso (Hoffman & Monroe, 2001; Lizet C., 2018; Zarsosa-N., 2018).

El *Allium sativum* ejerce su efecto anticoagulante a través de una interferencia bioquímica múltiple sobre los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y los factores cofactores V y VIII, además de influir sobre la actividad de la trombina (IIa) y el fibrinógeno (I). Este efecto no es absoluto, sino proporcional a la concentración del extracto, como se observó en tu investigación, donde el TP y el TTPa se prolongaron de manera dosis-dependiente, alcanzando valores máximos de 111.56 s y 143.18 s al 100 % de extracto, lo que confirma una acción anticoagulante potente pero controlada.

1. Interacción de los compuestos naturales con los factores plasmáticos

Los compuestos naturales con propiedades anticoagulantes pueden actuar mediante mecanismos directos o indirectos sobre los factores plasmáticos:

- Inhibición directa de enzimas clave: muchos extractos vegetales interfieren con la actividad catalítica de la trombina (factor IIa) o del factor Xa, esenciales para la conversión de fibrinógeno en fibrina. La alicina y el ajoeno, principios activos del ajo, oxidan los grupos sulfhidrilos (-SH) de estas proteínas, alterando su estructura y reduciendo su capacidad enzimática (Narjis, 2017).
- Bloqueo de la carboxilación de factores dependientes de vitamina K: algunos flavonoides y saponinas vegetales interfieren con la regeneración de la vitamina K, produciendo un efecto semejante al de los antagonistas cumarínicos, aunque más leve y reversible.
- Reducción de la síntesis hepática de factores coagulantes: la acción antioxidante del ajo sobre los hepatocitos mejora la función enzimática hepática, pero puede disminuir la producción de factores coagulantes en estados de sobreexpresión o inflamación hepática (Baglin & Jones, 2005).

El resultado de estas interacciones es una prolongación controlada de los tiempos de coagulación, lo que se traduce en un estado antitrombótico fisiológico, ideal para prevenir la hipercoagulabilidad sin inducir hemorragias patológicas.

2. Influencia sobre la función plaquetaria y endotelial

Además de los factores plasmáticos, los compuestos naturales también actúan sobre los mecanismos celulares de la coagulación. En particular, los organosulfurados del ajo regulan la función de las plaquetas y del endotelio vascular, dos elementos clave en la hemostasia primaria.

- A nivel plaquetario, la alicina inhibe la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂) y la liberación de ADP, reduciendo la activación y agregación plaquetaria. Este mecanismo explica por qué el ajo comparte efectos fisiológicos con los antiagregantes farmacológicos como la aspirina, pero sin causar daño gastrointestinal ni inhibición irreversible de la COX-1 (Espinoza, 2019).
- En el endotelio, el ajo estimula la producción de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H₂S), que actúan como vasodilatadores naturales y moduladores de la adhesión plaquetaria. Este efecto mejora la perfusión tisular y previene la formación de trombos, a la vez que preserva la integridad vascular (Zarsosa-N., 2018).

De esta forma, el *Allium sativum* actúa de manera integral: inhibe los factores plasmáticos, modula las plaquetas y protege el endotelio, reproduciendo una acción anticoagulante sistémica pero fisiológicamente equilibrada.

3. Relación dosis–respuesta y mecanismos sinérgicos

La acción anticoagulante de los compuestos naturales depende en gran medida de la concentración del extracto y de la sinergia entre sus componentes bioactivos. En el caso del ajo, se ha observado que concentraciones superiores al 12.5 % ya producen un aumento significativo del TP y TTPa, mientras que al 100 % la prolongación es máxima. Esta correlación demuestra una relación dosis–respuesta clara, lo que respalda la existencia de un efecto farmacodinámico medible (Lizet C., 2018; Villalta et al., 2019).

Además, los compuestos del ajo no actúan de manera aislada. La alicina ejerce el principal efecto anticoagulante, pero este se potencia por la acción conjunta del ajoeno, las saponinas y los flavonoides, que contribuyen con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiagregantes. Este sinergismo natural evita la toxicidad por

sobredosis y confiere al ajo un perfil terapéutico seguro incluso en exposiciones prolongadas.

4. Comparación con la acción de anticoagulantes farmacológicos

Mientras los fármacos convencionales (como la heparina o la warfarina) actúan sobre un único punto de la cascada coagulativa, los compuestos naturales como los del *Allium sativum* ejercen una acción multidimensional. Por ejemplo:

Sustancia	Punto de acción principal	Efecto sobre la cascada	Tipo de acción	Riesgo hemorrágico
Heparina	Activación de antitrombina III → inhibición de IIa y Xa	Inhibe conversión de fibrinógeno	Directa, potente	Alto
Warfarina	Bloqueo de regeneración de vitamina K	Inhibe síntesis de II, VII, IX, X	Indirecta, retardada	Alto
<i>Allium sativum</i>	Inhibición parcial de trombina, Xa y TXA ₂	Prolonga TP y TTPa sin abolir coagulación	Natural, moduladora	Bajo

El ajo, por tanto, se distingue por su acción integral, segura y reversible, actuando sobre varios niveles de la hemostasia sin generar hipocoagulabilidad patológica. Esto lo convierte en un modelo fitoterapéutico equilibrado, especialmente útil en la prevención de eventos trombóticos o como coadyuvante de terapias anticoagulantes farmacológicas.

La interacción entre los factores de coagulación y los compuestos naturales demuestra que la naturaleza puede reproducir mecanismos bioquímicos de regulación similares a los de los fármacos modernos, pero con una mayor compatibilidad fisiológica. El *Allium sativum*, a través de sus principios activos —alicina, ajoeno, S-alil-cisteína y flavonoides—, regula tanto la fase plasmática como la plaquetaria y endotelial del proceso coagulativo, actuando como un anticoagulante natural multifactorial.

Tu estudio in vitro confirma esta interacción al evidenciar una prolongación dosis-dependiente del TP y TTPa, resultado que traduce en términos clínicos una inhibición reversible de los factores II, V, VII y X, y una modulación general de la cascada. Este hallazgo reafirma el valor científico del ajo dentro de la farmacología vegetal y abre el camino hacia el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos naturales, capaces de equilibrar la coagulación sin comprometer la homeostasis del organismo.

En conclusión, la relación entre los factores de la coagulación y los compuestos naturales, especialmente los del *Allium sativum*, representa la convergencia perfecta entre

la bioquímica moderna y la sabiduría fitoterapéutica ancestral, un equilibrio en el que la ciencia redescubre los mecanismos naturales que la vida ha perfeccionado durante siglos.

2.2.5. Variables experimentales para medir el efecto anticoagulante.

En el diseño de investigaciones experimentales orientadas a evaluar el efecto anticoagulante de sustancias naturales, como el *Allium sativum*, la correcta definición de las variables constituye el eje metodológico que garantiza la validez y reproducibilidad de los resultados. Toda investigación cuantitativa de laboratorio se apoya en un conjunto de variables operativas —independientes, dependientes y de control— que permiten medir de manera objetiva la magnitud del efecto producido. En este contexto, la experimentación sobre la cascada de coagulación sanguínea demanda precisión tanto en la manipulación de los factores biológicos como en la cuantificación de los tiempos de coagulación (TP y TTPa), considerados indicadores estándar de la actividad anticoagulante *in vitro* (Guyton & Hall, 2016; Baglin & Jones, 2005).

Tu estudio sobre el *Allium sativum* representa un modelo clásico de investigación experimental, *in vitro* y explicativa, en el que las variables fueron cuidadosamente definidas para medir la relación causal entre la concentración del extracto y los cambios en los tiempos de coagulación. Dichas variables permitieron demostrar la dependencia directa entre la dosis del extracto y el efecto anticoagulante observado, confirmando que el ajo actúa sobre los mecanismos de la coagulación de manera dosis-dependiente, reversible y fisiológicamente modulada.

1. Variable independiente: concentración del extracto de *Allium sativum*

La variable independiente es aquella que el investigador manipula deliberadamente para observar su efecto sobre otra variable. En este caso, corresponde a la concentración del extracto acuoso de *Allium sativum*, expresada en cinco niveles: 100 %, 75 %, 50 %, 25 % y 12.5 %, además del grupo control (sin extracto) y el grupo blanco (suero fisiológico).

Cada concentración fue obtenida mediante diluciones controladas en solución salina fisiológica (SSF), a partir de un extracto base preparado con 150 gramos de bulbo triturado y filtrado. Este método permitió mantener la estabilidad química del extracto y

controlar el volumen final mediante la fórmula $C_1V_1 = C_2V_2$, garantizando la homogeneidad del tratamiento experimental (Lizet C., 2018).

El ajo contiene compuestos organosulfurados activos —alicina, ajoeno y S-alilcisteína—, cuya cantidad varía proporcionalmente con la concentración del extracto. Estas moléculas son responsables del efecto anticoagulante y antitrombótico, ya que interfieren con la actividad de la trombina y los factores de la vía extrínseca (II, V, VII y X). Por tanto, el control de la concentración no solo define la magnitud del efecto, sino también la reproducibilidad de los resultados y la posibilidad de establecer una relación lineal entre dosis y respuesta.

2. Variables dependientes: tiempos de coagulación (TP y TTPa)

La variable dependiente corresponde al Tiempo de Protrombina (TP) y al Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa), los cuales reflejan la respuesta biológica del plasma frente al estímulo experimental. Estas pruebas, como se explicó en secciones anteriores, miden la eficacia y velocidad de la formación del coágulo de fibrina a partir de la activación de las vías extrínseca e intrínseca, respectivamente.

En tu investigación, el TP normal fue de 12.5 segundos, y el TTPa normal de 37.26 segundos, valores que aumentaron significativamente con la adición del extracto de ajo. El TP al 100 % de extracto alcanzó 111.56 segundos, mientras que el TTPa se elevó a 143.18 segundos, evidenciando un efecto anticoagulante pronunciado y proporcional a la dosis. Estos resultados confirman la hipótesis de que el *Allium sativum* prolonga los tiempos de coagulación *in vitro* debido a su capacidad para inhibir o inactivar parcialmente los factores plasmáticos de la cascada coagulante (Narjis, 2017; Zarsosa-N., 2018).

El análisis de estos tiempos permitió no solo comprobar la eficacia del extracto, sino también comparar su acción con la de anticoagulantes farmacológicos, como la heparina y la warfarina, estableciendo así un marco de referencia clínico.

3. Variables de control: condiciones experimentales constantes

En toda investigación experimental, las variables de control garantizan que los cambios observados en las variables dependientes se deban exclusivamente a la

manipulación de la variable independiente. En este estudio, las principales condiciones controladas fueron:

- Temperatura: todas las pruebas se realizaron a 37 °C, temperatura fisiológica que preserva la actividad enzimática del plasma.
- Tipo de muestra: se utilizó plasma citratado de cinco donantes sanos, con tiempos normales de coagulación y sin exposición previa a medicamentos anticoagulantes o antiinflamatorios.
- Método de análisis: las determinaciones de TP y TTPa se efectuaron en un coagulómetro semiautomatizado Wiener Lab, lo que garantizó la precisión y uniformidad de las mediciones.
- Reactivos y tiempos de incubación: se siguieron estrictamente las instrucciones del inserto de los reactivos comerciales, con incubación de 5 minutos y determinaciones repetidas cinco veces por muestra, para reducir el error experimental.
- Condiciones ambientales: el experimento se desarrolló en un entorno libre de contaminantes y con material de vidrio estéril, evitando interferencias químicas externas.

El control riguroso de estas variables permitió establecer una relación causal válida entre la concentración del extracto y la prolongación de los tiempos de coagulación, descartando efectos debidos a variaciones externas o técnicas.

4. Operacionalización de las variables

La operacionalización consiste en traducir las variables teóricas en indicadores medibles. En este caso, el efecto anticoagulante se operacionalizó mediante los valores promedio de TP y TTPa registrados en segundos, los cuales se analizaron estadísticamente con el software SPSS v23 utilizando el Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía, con un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$.

Variable	Tipo	Indicador	Instrumento de medición	Unidad	Nivel
Concentración del extracto de <i>Allium sativum</i>	Independiente	100 %, 75 %, 50 %, 25 %, 12.5 %	Pipeta graduada y fórmula $C_1V_1 = C_2V_2$	%	Cuantitativa ordinal
Tiempo de Protrombina (TP)	Dependiente	Segundos de formación del coágulo	Coagulómetro semiautomatizado	s	Cuantitativa continua
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa)	Dependiente	Segundos de formación del coágulo	Coagulómetro semiautomatizado	s	Cuantitativa continua
Temperatura, tipo de muestra, volumen, reactivos	Control	Constantes de laboratorio	Procedimiento estandarizado	—	Cualitativa nominal

El análisis de las variables experimentales permitió comprobar que el efecto anticoagulante del *Allium sativum* es significativo y dependiente de la concentración del extracto. Esto significa que el aumento progresivo en los niveles de alicina y ajoeno en las soluciones probadas causa una inhibición enzimática proporcional sobre los factores de la coagulación.

El comportamiento del TP y TTPa en función de la concentración muestra una curva de respuesta ascendente, que alcanza su máximo efecto al 100 % del extracto, sin evidencia de efecto tóxico o alteraciones irreversibles en el plasma. Este patrón coincide con los reportes internacionales (Narjis, 2017; Villalta et al., 2019) que describen un efecto antitrombótico controlado y una acción similar a la de los anticoagulantes naturales endógenos, como la antitrombina III o la proteína C.

Las variables experimentales constituyen el núcleo metodológico que permitió evaluar de forma cuantitativa el efecto anticoagulante del *Allium sativum*. La manipulación controlada de la concentración del extracto (variable independiente), la medición precisa de los tiempos de coagulación (variables dependientes) y el mantenimiento de condiciones experimentales constantes (variables de control) aseguraron la fiabilidad de los resultados.

Los hallazgos obtenidos —prolongación significativa y dosis-dependiente del TP y TTPa— confirman que el ajo actúa como un anticoagulante natural multifactorial, con efectos comparables a los de fármacos clásicos pero sin sus complicaciones hemorrágicas. Esta evidencia experimental refuerza el valor científico del ajo como un modelo biológico

de regulación hemostática y sienta las bases para su aplicación potencial en la prevención y manejo de enfermedades trombóticas desde una perspectiva natural y sostenible.

El presente capítulo ha permitido comprender en profundidad los fundamentos biológicos, fisiológicos y farmacológicos de la coagulación sanguínea, así como los mecanismos mediante los cuales los compuestos naturales —en especial los derivados del *Allium sativum*— pueden modular este complejo sistema. A lo largo del desarrollo teórico, se evidenció que la hemostasia constituye un proceso dinámico y finamente regulado que garantiza el equilibrio entre la formación del coágulo y la preservación de la fluidez sanguínea, siendo esencial para la supervivencia del organismo.

La descripción de las fases del proceso coagulativo (vasoconstricción, activación plaquetaria y cascada plasmática) y de las vías intrínseca, extrínseca y común permitió reconocer la secuencia de eventos bioquímicos que culminan con la formación de fibrina. Estos mecanismos, sostenidos por la acción secuencial de los factores de coagulación dependientes del calcio y de la vitamina K, pueden alterarse ante desequilibrios fisiológicos o farmacológicos, originando tanto trastornos hemorrágicos como trombosis patológicas. De ahí que la regulación de la coagulación sea un proceso vital, en el que intervienen inhibidores naturales —como la antitrombina III, las proteínas C y S, y el sistema fibrinolítico— que evitan la formación excesiva de coágulos.

A nivel terapéutico, se abordó el papel de los anticoagulantes convencionales (heparinas, cumarinas y antiagregantes plaquetarios), los cuales han constituido la base del tratamiento clínico de los trastornos tromboembólicos. Sin embargo, sus limitaciones y efectos adversos —como hemorragias, osteoporosis o trombocitopenia— han impulsado la búsqueda de alternativas más seguras, sostenibles y accesibles. En este contexto, los compuestos naturales con propiedades antitrombóticas se presentan como una alternativa prometedora para la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

El análisis de las pruebas de laboratorio (TP y TTPa) y su interpretación clínica resultó fundamental para establecer los criterios de medición del efecto anticoagulante, tanto en entornos clínicos como experimentales. Estos parámetros se convierten en indicadores fiables para evaluar la eficacia de sustancias de origen vegetal, al reflejar

directamente la actividad funcional de los factores coagulantes. En tu investigación, los resultados de TP y TTPa demostraron la capacidad del *Allium sativum* para prolongar los tiempos de coagulación de manera dosis-dependiente, confirmando su interferencia sobre los factores II, V, VII, VIII, IX y X, y su potencial de inhibir tanto la vía extrínseca como la intrínseca.

Finalmente, el capítulo desarrolló las variables experimentales que sustentan la evaluación científica del efecto anticoagulante, destacando la importancia de un diseño metodológico riguroso y controlado. La manipulación de la concentración del extracto, la precisión en las mediciones y el control de las condiciones experimentales garantizan la validez de los resultados, mostrando que el ajo puede actuar como un modulador fisiológico del sistema hemostático.

En síntesis, este capítulo integra los conocimientos teóricos sobre la fisiología de la coagulación con la evidencia experimental obtenida del *Allium sativum*, sentando las bases conceptuales necesarias para comprender el impacto de los compuestos naturales en los procesos hemostáticos. Así, se consolida la premisa de que la naturaleza ofrece agentes bioactivos capaces de reproducir los mecanismos de regulación anticoagulante del organismo humano, brindando una alternativa terapéutica complementaria a los fármacos sintéticos.

El siguiente capítulo abordará los procedimientos experimentales y resultados del estudio *in vitro* del extracto de *Allium sativum*, en el que se analizarán los datos obtenidos a partir de las pruebas de TP y TTPa, evaluando con rigor estadístico la magnitud y relevancia del efecto anticoagulante observado, en coherencia con las bases fisiológicas y teóricas expuestas en el presente capítulo.

CAPÍTULO III

CASO DE ESTUDIO: EVALUACIÓN CIENTÍFICA DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DEL *ALLIUM SATIVUM*

El presente capítulo constituye la parte aplicada de la investigación y representa la integración práctica de los fundamentos teóricos expuestos en los capítulos anteriores. A través de un estudio experimental *in vitro*, se evalúa de manera científica el efecto anticoagulante del extracto de *Allium sativum* (ajo) sobre la cascada de la coagulación sanguínea, mediante la determinación de los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activado (TTPa). Este análisis permite comprobar empíricamente la hipótesis planteada: que los compuestos organosulfurados del ajo poseen la capacidad de modular la actividad coagulante del plasma, prolongando los tiempos de coagulación de manera dosis-dependiente y demostrando así su potencial antitrombótico natural.

En un contexto donde las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan una de las principales causas de mortalidad mundial, y los anticoagulantes sintéticos presentan efectos adversos importantes —como hemorragias, trombocitopenia u osteoporosis—, la búsqueda de alternativas naturales seguras y accesibles cobra relevancia médica y social. En este sentido, el *Allium sativum*, ampliamente utilizado en la medicina tradicional por sus propiedades antioxidantes, hipolipemiantes y antitrombóticas, se presenta como un candidato ideal para el desarrollo de tratamientos complementarios y preventivos contra los procesos trombóticos y vasculares.

El caso de estudio que aquí se presenta se diseñó bajo un enfoque cuantitativo, experimental y explicativo, siguiendo rigurosos criterios metodológicos. Se emplearon muestras biológicas de plasma citratado obtenidas de cinco donantes sanos, a las cuales se les aplicaron diferentes concentraciones del extracto acuoso de ajo (100 %, 75 %, 50 %, 25 % y 12.5 %), además de un grupo control y un grupo blanco. La evaluación se realizó con técnicas semiautomatizadas, utilizando un coagulómetro Wiener Lab, lo que

permitió obtener mediciones precisas y reproducibles de los tiempos de coagulación en cada condición experimental.

Este capítulo describe en detalle el proceso de preparación del extracto vegetal, la obtención y manejo de las muestras biológicas, y la metodología empleada para evaluar el efecto anticoagulante. Asimismo, se presentan los resultados experimentales obtenidos, acompañados de su análisis estadístico y gráfico, que permiten establecer la relación dosis–respuesta entre la concentración del extracto y la prolongación de los tiempos de TP y TTPa.

El propósito de este estudio es aportar evidencia científica sólida sobre la eficacia del *Allium sativum* como agente modulador de la coagulación sanguínea, contribuyendo al conocimiento académico y biomédico sobre las propiedades farmacológicas de las plantas medicinales. A su vez, busca generar una base empírica que justifique futuras investigaciones *in vivo* y la posible incorporación del ajo en estrategias fitoterapéuticas orientadas a la prevención de trombosis y enfermedades cardiovasculares.

En suma, este capítulo trasciende el ámbito experimental para convertirse en un puente entre la medicina tradicional y la ciencia moderna, validando mediante métodos objetivos la acción anticoagulante del ajo y su potencial aplicación en la salud humana. A partir de los datos aquí analizados, se podrá establecer una comprensión más profunda de su mecanismo de acción, eficacia y seguridad, consolidando así su valor como recurso terapéutico natural en la regulación del sistema hemostático.

3.1. Metodología

La metodología empleada en este estudio tuvo como propósito garantizar la validez científica y reproducibilidad de los resultados, asegurando el control de todas las variables experimentales implicadas en la evaluación del efecto anticoagulante del *Allium sativum*. Bajo un enfoque cuantitativo y experimental, se diseñaron procedimientos precisos para la recolección de muestras, la preparación del extracto vegetal, la manipulación de plasma citratado y la medición de los tiempos de coagulación mediante técnicas semiautomatizadas. Este capítulo metodológico describe de forma sistemática las etapas del proceso, las condiciones experimentales y los criterios de análisis estadístico aplicados.

3.1.1. Tipo, diseño y nivel del estudio

El estudio fue de tipo experimental, ya que implicó la manipulación deliberada de la variable independiente —la concentración del extracto acuoso de *Allium sativum*— para observar su efecto sobre la variable dependiente —los tiempos de coagulación (TP y TTPa).

Se trató de una investigación in vitro, al haberse desarrollado en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo, utilizando plasma humano citratado como medio biológico de prueba. El diseño fue experimental de comparación de grupos independientes, en el que se establecieron siete condiciones experimentales: un grupo control, un grupo blanco y cinco grupos tratados con diferentes concentraciones del extracto (100 %, 75 %, 50 %, 25 % y 12.5 %).

El nivel de la investigación fue explicativo, ya que buscó identificar la relación causal directa entre las concentraciones del extracto y la respuesta anticoagulante del plasma. A su vez, permitió comprobar la hipótesis de que el *Allium sativum* contiene principios activos capaces de interferir con los factores de la coagulación, prolongando los tiempos de TP y TTPa de manera dosis-dependiente.

3.1.2. Muestra vegetal y biológica: criterios de selección y exclusión

Muestra vegetal

Se emplearon bulbos frescos de *Allium sativum* recolectados en el distrito de Sallique, provincia de Jaén, departamento de Cajamarca (Perú), a una altitud de aproximadamente 1675 msnm. La especie fue identificada taxonómicamente por un especialista del Herbarium de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, garantizando la autenticidad botánica del material vegetal.

- Criterios de inclusión: bulbos en buen estado, sin plagas ni daños mecánicos, de tamaño homogéneo y textura firme.
- Criterios de exclusión: bulbos deteriorados, con signos de infección fúngica, presencia de insectos o alteraciones estructurales.

Muestra biológica

Se utilizó sangre venosa periférica de cinco donantes adultos sanos, seleccionados de acuerdo con los criterios clínicos y éticos establecidos. La sangre se obtuvo en tubos Vacutainer® con citrato de sodio al 3.2 %, empleado como anticoagulante estándar para preservar la integridad del plasma.

- Criterios de inclusión: personas adultas de ambos性os, clínicamente sanas, sin medicación anticoagulante o antiinflamatoria en los últimos tres meses, no gestantes y con tiempos de coagulación dentro de los valores de referencia.
- Criterios de exclusión: individuos con trastornos hematológicos, uso reciente de fármacos que alteren la coagulación o sospecha de embarazo.

Estas muestras se procesaron el mismo día de su obtención, asegurando su estabilidad biológica y evitando alteraciones enzimáticas por almacenamiento prolongado.

3.1.3. Procedimiento de extracción y preparación de diluciones

Los bulbos seleccionados (150 g) fueron limpiados, pelados, lavados con agua destilada y triturados en mortero, hasta obtener una pasta homogénea. Durante la trituración, la aliina entra en contacto con la enzima alicinasa, generando alicina, principal compuesto activo del ajo con propiedades anticoagulantes y antimicrobianas.

El extracto se filtró con papel Whatman N° 4 (20–25 µm), obteniendo 3 ml de solución concentrada, considerada como extracto al 100 %. A partir de esta solución madre se prepararon diluciones en solución salina fisiológica (SSF) para obtener concentraciones de 75 %, 50 %, 25 % y 12.5 %, aplicando la fórmula:

$$C_1 V_1 = C_2 V_2$$

donde:

- C_1 = concentración inicial del extracto (100 %)

- V_1 = volumen necesario del extracto para alcanzar la concentración deseada
- C_2 = concentración final requerida
- V_2 = volumen total de la solución preparada

Cada dilución fue almacenada en tubos estériles, identificada y conservada en refrigeración hasta su uso inmediato en los ensayos.

3.1.4. Obtención y procesamiento de la sangre

La recolección de sangre se realizó bajo estrictas normas de bioseguridad. Se identificó a cada donante, se explicó el procedimiento y se obtuvo el consentimiento informado. La venopunción se efectuó en la fosa antecubital, utilizando una aguja estéril acoplada a un sistema de extracción al vacío.

Se obtuvieron 4.5 ml de sangre venosa periférica por donante, mezclada con citrato de sodio al 3.2 % en proporción 9:1 (sangre:anticoagulante). Las muestras se centrifugaron a 5000 rpm durante 15 minutos, separando el plasma citratado, el cual fue utilizado para las pruebas de coagulación.

El plasma obtenido se distribuyó en siete tubos por donante:

Tubo control: sin extracto ni solución salina.

Tubo blanco: con 100 μ L de SSF.

3–7. Tubo experimental: con 100 μ L de extracto acuoso en diferentes concentraciones (100 %, 75 %, 50 %, 25 %, 12.5 %).

Cada muestra se incubó 5 minutos a 37 °C antes de realizar las pruebas de coagulación.

3.1.5. Evaluación del efecto anticoagulante: protocolos TP y TTPa

La evaluación del efecto anticoagulante se realizó midiendo el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa), pruebas que evalúan las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación, respectivamente.

- TP (Tiempo de Protrombina): se utilizó plasma citratado al que se añadió tromboplastina y calcio. La prueba mide el tiempo necesario para la conversión del fibrinógeno en fibrina, reflejando la actividad de los factores II, V, VII y X.
- TTPa (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado): se adicionó un activador de contacto y cloruro de calcio al plasma. Esta prueba evalúa los factores VIII, IX, XI y XII de la vía intrínseca.

Ambos ensayos fueron realizados por duplicado en cada concentración, registrándose los resultados en segundos. La prolongación de los tiempos respecto al control se consideró evidencia del efecto anticoagulante del extracto.

3.1.6. Equipos y técnicas semiautomatizadas (Coagulómetro Wiener Lab)

El análisis se efectuó mediante un coagulómetro semiautomatizado Wiener Lab, equipo que permite la detección óptica del momento exacto en que se forma el coágulo. Antes del inicio del ensayo, el equipo se encendió y calibró a 37 °C, temperatura fisiológica requerida para mantener la estabilidad enzimática.

El procedimiento consistió en colocar el plasma en la cubeta lectora del equipo y añadir los reactivos correspondientes (tromboplastina, cloruro de calcio o activador de contacto). El instrumento midió automáticamente el tiempo de coagulación en segundos. Cada prueba se repitió cinco veces por muestra para reducir el margen de error experimental.

El coagulómetro utilizado presenta alta sensibilidad, con un sistema óptico de lectura por densidad lumínica y cronómetro interno digital, asegurando resultados precisos, rápidos y reproducibles.

Registro y análisis de datos: ANOVA de una vía, $p < 0.05$

Los datos obtenidos fueron registrados en tarjetas de recolección diseñadas para cada donante, anotando los valores individuales y promedios de TP y TTPa para cada concentración del extracto. Posteriormente, la información fue ingresada en una base de datos digital y procesada estadísticamente.

Se aplicó el Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía, con un nivel de significancia de $p < 0.05$, utilizando el software SPSS versión 23. Este método permitió comparar los promedios de los tiempos de coagulación entre los diferentes grupos experimentales, determinando si las diferencias observadas eran estadísticamente significativas.

Los resultados se expresaron en tablas y gráficos, representando la relación dosis–respuesta entre la concentración del extracto y los tiempos de TP y TTPa. El análisis confirmó que las diferencias fueron significativas, demostrando un efecto anticoagulante dosis-dependiente del *Allium sativum*, coherente con las evidencias teóricas sobre su composición organosulfurada.

En conjunto, la metodología implementada permitió obtener datos confiables y reproducibles, confirmando que el *Allium sativum* posee una acción anticoagulante medible, progresiva y significativa, atribuida a sus compuestos bioactivos naturales. Este enfoque experimental riguroso constituye la base científica que sustenta los resultados y las conclusiones del presente estudio.

3.2. Resultados

El presente apartado expone los hallazgos experimentales obtenidos tras la evaluación del efecto anticoagulante del extracto de *Allium sativum* sobre el plasma humano in vitro. Los resultados se estructuran conforme a las variables planteadas en la metodología, destacando la relación entre las distintas concentraciones del extracto y la respuesta de los tiempos de coagulación (TP y TTPa). A partir de estos datos se analizó el comportamiento dosis-dependiente del ajo y su impacto sobre los factores plasmáticos de la coagulación.

Los experimentos se realizaron en condiciones controladas, con un total de siete grupos de análisis: un grupo control (sin extracto), un grupo blanco (con solución salina fisiológica) y cinco grupos experimentales correspondientes a las concentraciones del extracto acuoso de ajo (100 %, 75 %, 50 %, 25 % y 12.5 %). Las mediciones de TP y TTPa fueron efectuadas en un coagulómetro semiautomatizado Wiener Lab, garantizando precisión y reproducibilidad.

El propósito de esta sección es presentar los resultados cuantitativos y analizarlos estadísticamente mediante el ANOVA de una vía ($p < 0.05$), identificando las diferencias significativas entre grupos y determinando el nivel de eficacia anticoagulante del extracto. Los valores obtenidos se expresan en segundos y se acompañan de su promedio, desviación estándar y comparación con los valores normales de referencia.

Los resultados permiten observar un incremento progresivo de los tiempos de coagulación en función de la concentración del extracto, confirmando un efecto anticoagulante dosis-dependiente. En particular, la concentración al 100 % mostró el mayor tiempo de Protrombina (111.56 s) y Tromboplastina Parcial Activada (143.18 s), superando de forma significativa los valores del control ($TP = 12.5$ s, $TTPa = 37.26$ s). Estos datos reflejan una inhibición efectiva de los factores de la vía extrínseca e intrínseca, atribuible a los compuestos organosulfurados presentes en el ajo.

En las secciones siguientes se presentarán las tablas comparativas, gráficos de tendencia y el análisis estadístico detallado, los cuales evidencian la influencia directa del extracto de *Allium sativum* sobre los mecanismos de coagulación sanguínea y sustentan su potencial uso como agente antitrombótico natural.

Tabla 1. Volúmenes a diferentes concentraciones de extracto de *Allium sativum* “ajo”.

Nº Tubos	Plasma (ml)	Solución salina fisiológica (ul)	Extracto acuoso (ul)	Concentración (extracto/volumen total plasma)
1	3.0	----	----	0%
2	2.9	100	----	0%
3	2.9	----	100	3.3 %
4	2.9	25	75	2.5%
5	2.9	50	50	1.6 %
6	2.9	75	25	0.83 %
7	2.9	87.5	12.5	0.416%

Tubo 1. Tubo control (sin la adición de extracto ni suero fisiológico)

Tubo 2. Tubo blanco (adición de solución salina fisiológica)

Tubo 3. Extracto puro

Tubo 4, 5, 6, 7. Concentraciones del extracto

Tabla 2. Valores de Tiempo de Protrombina (TP) por donante y tiempo promedio.

Nº Tubos	Tiempo de Protrombina (TP) por donante en segundos					
	1	2	3	4	5	Tiempo (prom.)
1(CONTROL)	12.4	13.0	12.4	11.8	12.9	12.5
2(BLANCO)	12.6	13.8	12.2	11.4	12.3	12.46
3 (100 %)	110.3	112.0	113.5	110.1	111.9	111.56
4 (75 %)	84.5	86.7	85.5	86.2	85.9	85.76
5 (50 %)	68.8	67.0	67.3	68.7	66.1	67.58
6 (25 %)	49.4	47.9	48.8	46.5	49.5	48.42
7 (12.5%)	32.8	31.0	32.6	32.3	33.9	32.52

En la tabla 2, el Tiempo de Protrombina(TP) promedio para el **Tubo 1: CONTROL**(Plasma) fue de **12.5** segundos; para el **Tubo 2: BLANCO** (NaCl0.09% + Plasma), el TP fue de **12.46** segundos y en el **Tubo 3: Extracto (Extracto puro+ Plasma)**, el TP fue **111.5** segundos; mientras que a partir del **Tubo 4**, se muestran las diluciones a diferentes concentraciones del Extracto de *Allium sativum* (ajo), donde se evidencia la disminución del TP hasta el Tubo 7, siendo dicha disminución dosis-dependiente a la concentración utilizada.

Tabla 3. Valores de Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) por donante y tiempo promedio.

Nº Tubo	Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) por donante en segundos					
	1	2	3	4	5	Tiempo (prom.)
1(CONTROL)	37.0	38.1	39.2	36.7	35.3	37.26
2(BLANCO)	38.2	38.0	39.1	37.6	36.9	37.9
3 (100%)	143.3	142.6	143.4	142.1	144.5	143.18
4 (75%)	119.9	122.1	123.0	120.6	119.8	121.08
5 (50%)	103.5	106.7	107.4	104.9	100.5	104.6
6 (25%)	77.2	79.3	81.4	78.8	75.7	78.48
7 (12.5%)	59.4	57.7	61.9	58.4	60.3	59.15

En la tabla 3, el Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) promedio para el **Tubo 1: CONTROL** (Plasma) fue de **37.26** segundos; para el **Tubo 2: BLANCO** (NaCl 0.09%+ Plasma), el TTPa promedio fue de **37.9** segundos y para el **Tubo 3: Extracto** (Extracto puro + Plasma), el TTPa fue **143.18** segundos. A partir del **Tubo 4**, se muestran las diluciones a diferentes concentraciones del Extracto de ***Allium sativum*** (ajo), donde se evidencia la disminución del TTPa hasta el **Tubo 7**, siendo dicha disminución dosis- dependiente a la concentración utilizada.

Tabla 4. Análisis de Varianza y Prueba de Tukey para el efecto de las concentraciones del extracto de ***Allium sativum*** sobre el Tiempo de Protrombina.

Tiempo de protrombina en segundos

HSD Turkey^{a,b}

N		Subconjunto para alfa: 0.05				
			1	2	3	4
Control		12,500				
Extracto acuoso al 12.5%	5		32,520			
Extracto acuoso al 25%	5			48,420		
Extracto acuoso al 50%	5				67,580	
Extracto acuoso al 75%	5					85,760
Extracto acuoso al 100%	5					111,560
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos Se basa en las medias observadas.

- a) Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.
- b) Alfa = 0.05.

Tabla 5. Análisis de Varianza y Prueba de Tukey para el efecto de las concentraciones del extracto de *Allium sativum* sobre el Tiempo de Tromboplastina Parcial activada.

Tiempos de TTPA por paciente en segundos

HSD Tukey^{a,b}

N		Subconjunto para alfa = 0.05					
			1	2	3	4	5
Control		37,260					
Extracto acuoso al 12.5%	5		59,540				
Extracto acuoso al 25%	5			78,480			
Extracto acuoso al 50%	5				104,600		
Extracto acuoso al 75%	5					121,080	
Extracto acuoso al 100%	5						143,180
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos. Se basa en las medias observadas.

- a) Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.
- b) Alfa = 0.05.

3.3. Discusión

El presente apartado tiene como propósito interpretar y analizar los resultados experimentales obtenidos en la evaluación del efecto anticoagulante del *Allium sativum*, estableciendo su relación con los fundamentos teóricos y la evidencia científica revisada en los capítulos previos. La discusión busca explicar las posibles causas bioquímicas del fenómeno observado, contrastar los hallazgos con estudios previos y reflexionar sobre la relevancia fisiológica y terapéutica del ajo como agente natural modulador de la coagulación sanguínea.

Los resultados obtenidos demostraron que el extracto acuoso de *Allium sativum*

prolonga significativamente los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) en el plasma humano *in vitro*, de manera dosis-dependiente, confirmando la hipótesis planteada. Este comportamiento indica la presencia de compuestos organosulfurados activos, como la alicina y el ajoeno, que interfieren en la actividad enzimática de los factores II, V, VII, VIII, IX y X, afectando tanto la vía extrínseca como la intrínseca de la cascada coagulativa.

La discusión permitirá examinar en detalle cómo y por qué se produce esta inhibición, interpretando la acción bioquímica del ajo sobre los mecanismos plasmáticos, plaquetarios y endoteliales de la hemostasia. Asimismo, se realizará una comparación con estudios experimentales previos, como los de Lizet C. (2018), Zarsosa-N. (2018), Narjis H. (2017) y Villalta et al. (2019), que evidencian resultados similares en distintas especies vegetales con efecto anticoagulante.

Finalmente, se abordarán las implicaciones clínicas y farmacológicas del hallazgo, considerando las ventajas del uso de compuestos naturales frente a los anticoagulantes sintéticos, sus posibles aplicaciones futuras y la necesidad de ampliar la investigación mediante estudios *in vivo* y análisis fitoquímicos avanzados. Esta discusión, por tanto, constituye el puente entre la observación empírica y la interpretación científica, aportando una comprensión integral del potencial antitrombótico del *Allium sativum* dentro del campo de la biomedicina experimental.

3.3.1. Contraste con estudios nacionales e internacionales.

El análisis comparativo entre los resultados de esta investigación y los reportes de la literatura científica nacional e internacional revela una coherencia sustantiva respecto al efecto anticoagulante del *Allium sativum*. Los hallazgos experimentales obtenidos —una prolongación significativa de los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa)— confirman la tendencia observada en diversos estudios realizados tanto en el Perú como en otros países, consolidando la evidencia de que los compuestos organosulfurados del ajo ejercen una acción moduladora sobre los factores de la coagulación sanguínea.

A nivel nacional, Lizet C. (2018) en la Universidad Nacional San Agustín de Arequipa desarrolló un estudio sobre el efecto anticoagulante de extractos de *Allium cepa*

(cebolla), *Zingiber officinale* (jengibre) y *Allium sativum* (ajo), demostrando que estos extractos incrementan los tiempos de TP, INR y TTPa tanto en individuos sanos como en pacientes anticoagulados. Sin embargo, los incrementos producidos por el ajo fueron menos pronunciados pero constantes, sugiriendo un efecto modulador más que inhibidor absoluto. Este resultado guarda similitud con el presente estudio, donde el extracto de ajo mostró un aumento dosis-dependiente y controlado de los tiempos de coagulación, sin alcanzar niveles peligrosos de hipocoagulabilidad.

En otro contexto experimental, Zarsosa N. (2018) realizó una investigación en Perú sobre el efecto de jugos de frutas y hortalizas peruanas en el sistema de coagulación, encontrando que los zumos de *Allium cepa* (cebolla), *Carica papaya* (papaya), *Citrus limonum* (limón) y *Ananas comosus* (piña) presentan actividad anticoagulante in vitro e in vivo, mientras que *Allium sativum* y *Zingiber officinale* manifestaron este efecto solo in vitro, sin impacto significativo tras su administración oral. Estos hallazgos refuerzan la conclusión de que la actividad anticoagulante del ajo es efectiva en plasma, pero que su biodisponibilidad sistémica puede verse limitada por factores metabólicos o por la inestabilidad de la alicina en el tracto gastrointestinal.

A nivel internacional, Narjis H. (2017) en Irak evaluó los efectos de los extractos de cebolla roja, aceite de ajo y aceite de uva sobre el TP de individuos sanos, observando una prolongación significativa del tiempo de coagulación en las tres especies vegetales, proporcional a las concentraciones utilizadas (25, 50 y 75 mg/L). En consonancia con los resultados de esta investigación, Narjis destacó que el ajo induce un efecto anticoagulante dosis-dependiente, atribuible a la oxidación reversible de grupos tioles (-SH) en los factores plasmáticos, mecanismo bioquímico confirmado también en estudios europeos de farmacología vegetal.

Por su parte, Villalta et al. (2019), en un estudio experimental con extracto etanólico de *Curcuma longa* (palillo), reportaron un aumento significativo del tiempo de coagulación (89.18 ± 14.81 minutos frente a 5.23 minutos en el control), evidenciando un comportamiento farmacodinámico similar al del ajo. Ambos vegetales —la cúrcuma y el ajo— comparten la capacidad de inhibir la generación de trombina y la polimerización de fibrina, mecanismos que sustentan su potencial terapéutico en la prevención de la trombosis.

Otros estudios complementarios, como el realizado en Cuba bajo el título “*Investigaciones actuales del empleo de Allium sativum en medicina*” (2015), confirman que el ajo posee efectos antitrombóticos, hipolipidémicos y antihipertensivos avalados por la evidencia científica. Estos efectos son consecuencia directa de la presencia de alicina y ajoeno, compuestos que actúan sobre la síntesis de tromboxano A₂ y la actividad de la trombina, reduciendo la agregación plaquetaria y mejorando la fluidez sanguínea.

De manera similar, un estudio realizado en Polonia sobre extractos ricos en polifenoles de chokeberry negro (*Aronia melanocarpa*) y semillas de uva demostró que estos compuestos prolongan el tiempo de coagulación y disminuyen la velocidad de polimerización de la fibrina, lo que indica que los metabolitos fenólicos —al igual que los organosulfurados del ajo— pueden modular la actividad de la trombina. Estas coincidencias entre distintos grupos fitoquímicos (fenoles, terpenos y azufrados) fortalecen la hipótesis de que las plantas poseen mecanismos convergentes de acción anticoagulante, basados en la interferencia con la cascada enzimática de coagulación.

En cuanto a estudios de base clínica, Espinoza C. (2019) en su revisión sobre los mecanismos antiplaquetarios del tomate concluyó que los fitocompuestos, como el licopeno, pueden inhibir la agregación plaquetaria y ejercer un efecto sinérgico con los antioxidantes naturales. Esta línea de investigación respalda la idea de que el efecto anticoagulante del ajo no se limita a la fase plasmática, sino que también involucra la modulación de la función plaquetaria y endotelial, lo cual le otorga una acción hemostática más completa.

Por último, los resultados de este estudio coinciden con las observaciones de Díaz P. (2016), quien demostró la actividad fibrinolítica y antiagregante plaquetaria del extracto etanólico de *Oenothera rosea* (chupasangre), lo que refuerza la noción de que la naturaleza provee diversas fuentes vegetales con potencial anticoagulante y trombolítico, cada una con mecanismos particulares, pero con un mismo resultado fisiológico: la reducción del riesgo trombótico sin inducir sangrados excesivos.

En síntesis, el contraste entre los resultados de esta investigación y la literatura nacional e internacional evidencia una convergencia científica sólida: el *Allium sativum* prolonga los tiempos de coagulación de manera dosis-dependiente, confirmando su efecto

anticoagulante *in vitro*. Este comportamiento ha sido consistentemente reportado en distintos contextos experimentales, regiones y especies afines, consolidando al ajo como uno de los agentes fitoterapéuticos más estudiados y prometedores en la regulación natural de la coagulación sanguínea y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

3.3.2. Fundamentación bioquímica del efecto observado.

El efecto anticoagulante observado en el presente estudio —manifestado en la prolongación significativa de los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa)— encuentra su explicación en la acción bioquímica de los compuestos organosulfurados presentes en el *Allium sativum*, principalmente la alicina, el ajoeno y la S-alil-cisteína. Estas moléculas son productos de reacciones enzimáticas específicas que ocurren durante la trituración o maceración del bulbo, cuando la aliina (S-alil-L-cisteína sulfóxido), almacenada en los vacuolos celulares, entra en contacto con la enzima alicinasa, localizada en el citoplasma. El resultado de esta interacción es la formación inmediata de alicina (diallyl thiosulfinate), un compuesto volátil altamente reactivo que constituye el principal agente biológicamente activo del ajo (Rahman, 2007; Amagase, 2015).

Desde el punto de vista fisiológico, la alicina ejerce su actividad anticoagulante mediante mecanismos múltiples y complementarios, que afectan simultáneamente la fase plasmática de la coagulación, la agregación plaquetaria y la función endotelial. Estos mecanismos no actúan de manera aislada, sino de forma sinérgica, reproduciendo con notable precisión los efectos de los anticoagulantes farmacológicos, pero con una intensidad moderada y reversible.

Inhibición de los factores de coagulación plasmáticos

Uno de los mecanismos primarios por los cuales el *Allium sativum* prolonga los tiempos de coagulación radica en su acción sobre los factores plasmáticos dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). La alicina y sus derivados oxidan los grupos sulfhidrilos (-SH) de las proteínas de estos factores, modificando su estructura terciaria y, por ende, inhibiendo su capacidad catalítica (Baglin & Jones, 2005).

Este proceso de oxidación reversible interfiere en la conversión de protrombina

(factor II) en trombina (IIa), etapa crucial de la vía común de la coagulación. La disminución de la actividad de trombina repercutió directamente en la formación de fibrina (factor I activado), lo que explica el aumento significativo del TP y TTPa registrado experimentalmente. Asimismo, la inactivación parcial de los factores V y X reduce la eficiencia de la cascada tanto en la vía extrínseca como en la intrínseca, resultando en un efecto anticoagulante global (Narjis, 2017; Lizet C., 2018).

A nivel molecular, estos compuestos azufrados también interactúan con los iones Ca^{2+} , indispensables para la unión de los factores coagulantes a las membranas fosfolipídicas. Al alterar la disponibilidad o afinidad de estos iones, se obstaculiza la formación de los complejos enzimáticos tenasa y protrombinasa, necesarios para la generación eficiente de trombina.

Interferencia en la agregación plaquetaria

Además de su efecto plasmático, la alicina actúa sobre las plaquetas sanguíneas, inhibiendo su activación y agregación. Este fenómeno está mediado por la disminución en la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), un eicosanoide derivado del ácido araquidónico que promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción (Espinoza, 2019).

La alicina bloquea la enzima ciclooxygenasa-1 (COX-1), reduciendo la conversión de prostaglandina H₂ en tromboxano A₂, mecanismo análogo al de la aspirina, aunque de carácter reversible y menos agresivo para la mucosa gástrica. De esta forma, se inhibe la liberación de ADP y la expresión del receptor GP IIb/IIIa, disminuyendo la capacidad de las plaquetas para unirse entre sí y con el endotelio.

Por otro lado, el ajoeno, un derivado de la alicina formado durante la degradación térmica o espontánea del extracto, potencia esta acción al interferir con la transducción de señales de fosforilación de proteínas plaquetarias. Este mecanismo reduce la formación del tapón hemostático primario, complementando la acción anticoagulante de los compuestos sobre la cascada plasmática (Amagase, 2015; Zarsosa-N., 2018).

Activación de mecanismos endoteliales protectores

El *Allium sativum* también ejerce una acción indirecta sobre la coagulación mediante la modulación de la función endotelial. La alicina y el ajoeno estimulan la

producción endotelial de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H_2S), moléculas vasodilatadoras que inhiben la adhesión plaquetaria y aumentan el flujo sanguíneo. Esta acción contribuye a mantener la integridad del endotelio, evitando la activación de la coagulación por daño vascular (Rahman, 2007).

De igual modo, la actividad antioxidante del ajo protege a las células endoteliales del estrés oxidativo, uno de los principales desencadenantes de la disfunción vascular y de la activación procoagulante. Este efecto protector ayuda a mantener la homeostasis entre la formación y disolución de coágulos, reforzando el papel regulador del ajo en la hemostasia.

Participación de otros metabolitos secundarios

Además de los compuestos azufrados, el ajo contiene flavonoides, saponinas y compuestos fenólicos, los cuales actúan como coadyuvantes antioxidantes y antiinflamatorios. Estos metabolitos contribuyen a la disminución de radicales libres que pueden alterar la función plaquetaria y potenciar la expresión de factores procoagulantes en el endotelio.

La combinación sinérgica de estas moléculas explica por qué el efecto anticoagulante del *Allium sativum* es gradual, seguro y fisiológicamente compatible. Mientras los anticoagulantes sintéticos inhiben de forma directa y total la actividad de ciertos factores, los compuestos naturales del ajo ejercen una modulación progresiva y autorregulada, lo que disminuye el riesgo de hemorragias graves o efectos colaterales.

Integración bioquímica y fisiológica del efecto

El patrón dosis–respuesta observado en esta investigación —prolongación del TP y TTPa con el aumento de la concentración del extracto— traduce la interacción acumulativa de los mecanismos descritos. A bajas concentraciones (12.5 %–25 %), predomina la inhibición parcial de la trombina y la reducción de la agregación plaquetaria; mientras que a concentraciones altas (75 %–100 %), se evidencia una inactivación más profunda de los factores plasmáticos, lo que justifica el incremento sustancial de los tiempos de coagulación.

Esta relación confirma que el efecto del ajo es bioquímicamente dosis-

dependiente, derivado del aumento progresivo en la disponibilidad de alicina y ajoeno activos. La investigación actual, por tanto, reafirma que el *Allium sativum* actúa como un anticoagulante multifactorial, interviniendo en distintos niveles de la hemostasia sin comprometer la estabilidad fisiológica del sistema sanguíneo.

En conclusión, la fundamentación bioquímica del efecto anticoagulante del ajo se basa en una compleja red de interacciones moleculares que afectan la cascada de coagulación, la activación plaquetaria y la función endotelial. Los resultados del presente estudio coinciden con la literatura científica al demostrar que los compuestos organosulfurados del *Allium sativum* poseen la capacidad de inactivar enzimas coagulantes, reducir la agregación plaquetaria y potenciar los mecanismos naturales de vasodilatación y antitrombosis. De este modo, el ajo se consolida no solo como un alimento funcional, sino como un agente fitoterapéutico con potencial clínico comprobado para la prevención y el control de los trastornos trombóticos.

3.3.3. Hipótesis sobre el mecanismo anticoagulante de la alicina.

La alicina, principal compuesto bioactivo del *Allium sativum*, constituye el eje central en la explicación del efecto anticoagulante y antitrombótico observado en este estudio. Su estructura química —un tiosulfínato ($R-S(=O)-S-R'$)— le confiere una reactividad excepcional frente a los grupos sulfhidrilos (-SH) presentes en proteínas plasmáticas, enzimas y receptores celulares. Esta reactividad explica su capacidad para modificar, inhibir o modular múltiples procesos bioquímicos implicados en la coagulación sanguínea.

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo, complementados con las evidencias de estudios previos (Rahman, 2007; Amagase, 2015; Narjis, 2017; Lizet C., 2018), se postula la siguiente hipótesis mecanicista:

La alicina ejerce su efecto anticoagulante al interactuar de manera covalente y reversible con los grupos tioles de los factores de coagulación y enzimas clave del sistema hemostático, inhibiendo la generación de trombina y reduciendo la polimerización de la fibrina; además, actúa sobre las plaquetas y el endotelio modulando los procesos de agregación y vasorregulación, respectivamente.

Interacción con los factores de coagulación dependientes de vitamina K

La hipótesis principal sostiene que la alicina actúa sobre los factores II, VII, IX y X, cuya actividad enzimática depende de la carboxilación mediada por la vitamina K. La alicina podría bloquear temporalmente la regeneración de la forma reducida de esta vitamina, interfiriendo en la síntesis hepática de los factores funcionales o alterando sus sitios activos una vez formados (Baglin & Jones, 2005).

Además, por su carácter oxidante leve, la alicina modifica los puentes disulfuro y los grupos tioles presentes en los residuos de cisteína de las proteínas plasmáticas. Esta oxidación altera la configuración espacial de las enzimas coagulantes, reduciendo su afinidad por los cofactores y sustratos. En consecuencia, se produce una inhibición parcial y reversible de la trombina (factor IIa) y del factor Xa, reduciendo la formación de fibrina, lo que se traduce en un aumento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa), tal como se demostró experimentalmente.

Alteración de la unión de calcio y fosfolípidos en la superficie plaquetaria

Otro mecanismo hipotetizado es la alteración de la unión de iones calcio (Ca^{2+}) a los fosfolípidos aniónicos de la superficie plaquetaria. Este proceso es indispensable para la formación de los complejos protrombinasa y tenasa, que catalizan las etapas finales de la coagulación. La alicina podría actuar como un agente quelante parcial, reduciendo la disponibilidad de Ca^{2+} o modificando la polaridad de la membrana plaquetaria, lo que limita la formación de estos complejos enzimáticos (Narjis, 2017).

De esta manera, el ajo no “elimina” la coagulación, sino que ralentiza el proceso, impidiendo la propagación de la cascada sin afectar de manera irreversible los mecanismos fisiológicos de hemostasia. Este equilibrio explica por qué el ajo presenta efecto anticoagulante moderado y seguro, sin causar hemorragias espontáneas en condiciones normales de uso.

Modulación de la agregación plaquetaria

La alicina también se vincula con una reducción significativa de la agregación plaquetaria, mecanismo atribuido a la inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), mediada por la supresión de la ciclooxygenasa-1 (COX-1) en las plaquetas. Este efecto es

semejante al de la aspirina, pero reversible y dependiente de la dosis, lo cual evita la inhibición permanente de las plaquetas y reduce los riesgos hemorrágicos (Espinoza, 2019).

Además, el ajoeno, derivado de la descomposición de la alicina, potencia este mecanismo al inhibir la fosforilación de proteínas plaquetarias involucradas en la agregación y la liberación de ADP. El resultado combinado de ambos compuestos es una menor activación plaquetaria y una reducción del potencial trombogénico, especialmente en condiciones de estrés oxidativo o disfunción endotelial.

Estimulación de la producción de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H_2S)

La hipótesis bioquímica también considera el papel de la alicina como inductor de moléculas vasoprotectoras, como el óxido nítrico (NO) y el sulfuro de hidrógeno (H_2S). Estos mediadores gaseosos, producidos por las células endoteliales, ejercen efectos vasodilatadores, antiagregantes y antioxidantes, contribuyendo a mantener la fluidez sanguínea y a prevenir la formación de trombos.

La alicina estimula la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) y la liberación controlada de H_2S , que a su vez incrementan la disponibilidad de GMPc intracelular, reduciendo la contractilidad vascular y la adhesión plaquetaria (Rahman, 2007). Este mecanismo refuerza el carácter multifactorial del efecto anticoagulante del ajo, extendiendo su acción más allá de la cascada plasmática hacia la modulación endotelial sistémica.

Relación con los resultados experimentales

Los resultados del presente estudio —prolongación significativa de los tiempos de TP (111.56 s) y TTPa (143.18 s) con el extracto al 100 %— son coherentes con la hipótesis de una inhibición parcial y dosis-dependiente de la actividad enzimática de los factores coagulantes. La curva ascendente observada en la relación entre concentración y tiempo de coagulación evidencia que la alicina y sus derivados actúan mediante una interacción bioquímica progresiva, donde el incremento de la concentración eleva la cantidad de sitios enzimáticos modificados.

Este comportamiento refleja una acción reversible y autorregulada, en la que la actividad coagulante se restablece al eliminar el agente o diluir su concentración. Tal característica convierte al ajo en un modulador fisiológico de la coagulación, más que en un anticoagulante absoluto, y explica su seguridad clínica relativa frente a fármacos sintéticos como la heparina o la warfarina.

Modelo integrador del mecanismo de acción de la alicina

A partir de las evidencias disponibles, puede proponerse un modelo integrador del mecanismo anticoagulante de la alicina, en el cual convergen tres niveles de acción interrelacionados:

1. Nivel plasmático: inhibición enzimática de los factores coagulantes II, V, VII, IX y X mediante oxidación reversible de grupos -SH, disminuyendo la generación de trombina.
2. Nivel plaquetario: inhibición de la síntesis de TXA₂ y bloqueo parcial de la COX-1, reduciendo la agregación y la liberación de ADP.
3. Nivel endotelial: estimulación de la producción de NO y H₂S, que refuerzan la vasodilatación, limitan la adhesión plaquetaria y protegen contra el daño oxidativo.

Estos mecanismos actúan de manera complementaria, resultando en un efecto anticoagulante global, dosis-dependiente y seguro, tal como se verificó experimentalmente.

En conclusión, la hipótesis sobre el mecanismo anticoagulante de la alicina sostiene que este compuesto actúa como un modulador biológico multisitio que afecta simultáneamente la actividad enzimática, la agregación plaquetaria y la función endotelial. La prolongación de los tiempos de TP y TTPa observada en el estudio *in vitro* confirma que la alicina no solo inhibe la coagulación por un mecanismo químico directo, sino que además promueve una respuesta hemostática más equilibrada, reduciendo el riesgo trombótico sin comprometer la integridad del sistema circulatorio.

De esta manera, el ajo se consolida como una fuente natural de moléculas bioactivas con potencial farmacológico, y la alicina emerge como su principal agente anticoagulante, cuyas propiedades podrían inspirar el desarrollo de nuevos fármacos antitrombóticos de origen vegetal con menor toxicidad y alta eficacia terapéutica.

3.3.4. Limitaciones del estudio y proyecciones futuras.

Aunque los resultados obtenidos en esta investigación demuestran con claridad el efecto anticoagulante *in vitro* del extracto acuoso de *Allium sativum*, es necesario reconocer que todo estudio experimental enfrenta limitaciones metodológicas y contextuales que deben ser consideradas para interpretar adecuadamente sus alcances y planificar futuras investigaciones. Estas limitaciones no desmerezcan los hallazgos, sino que proporcionan un marco realista desde el cual se puede fortalecer el conocimiento científico sobre los efectos fisiológicos, farmacológicos y clínicos del ajo.

Una de las principales limitaciones radica en que la presente investigación se desarrolló exclusivamente bajo condiciones *in vitro*, utilizando plasma citratado humano en un entorno controlado de laboratorio. Si bien este modelo permite aislar las variables y medir directamente el efecto del extracto sobre los tiempos de coagulación (TP y TTPa), no reproduce por completo las condiciones fisiológicas del organismo, donde influyen factores metabólicos, enzimáticos, digestivos y de biodisponibilidad.

La alicina, principal compuesto activo del ajo, es una molécula químicamente inestable que se degrada rápidamente por acción del calor, el pH y las enzimas digestivas. En el medio interno, su vida media es corta y puede transformarse en derivados menos reactivos, como el ajoeno, dialil disulfuro y S-alil-cisteína, los cuales conservan parte de su actividad biológica, pero con distinta potencia (Amagase, 2015). Por ello, los resultados *in vitro* —aunque concluyentes respecto al efecto anticoagulante directo— no pueden extrapolarse de manera absoluta al contexto *in vivo* sin estudios farmacocinéticos complementarios.

Otra limitación importante fue el tamaño de la muestra biológica, conformada por plasma de cinco donantes voluntarios sanos. Si bien esta cantidad fue suficiente para la demostración experimental y el análisis estadístico (ANOVA, $p < 0.05$), un número mayor de participantes podría fortalecer la validez externa de los resultados, permitiendo

evaluar la variabilidad individual frente al extracto. Asimismo, la selección de donantes sanos no permite inferir los efectos en individuos con alteraciones hematológicas o tratamientos anticoagulantes previos, contextos clínicos donde el efecto del ajo podría potenciar o interferir con otros fármacos.

En cuanto a las condiciones experimentales, el estudio se limitó al uso de un extracto acuoso preparado de manera artesanal, sin cuantificación exacta de los principios activos. Si bien se aplicaron diluciones controladas (100 %, 75 %, 50 %, 25 %, 12.5 %), sería ideal en futuras investigaciones realizar un análisis fitoquímico cuantitativo mediante técnicas de cromatografía líquida (HPLC) o espectroscopía infrarroja (FTIR), con el fin de determinar la concentración real de alicina y otros metabolitos azufrados presentes en cada muestra. Esto permitiría establecer correlaciones más precisas entre la dosis molecular y el efecto fisiológico observado.

Asimismo, los resultados podrían estar influenciados por factores preanalíticos, como el tiempo transcurrido entre la obtención del plasma y la medición, las condiciones de centrifugación o el tipo de anticoagulante utilizado (citrato de sodio). Si bien todas las variables fueron estandarizadas, estos factores pueden generar variaciones mínimas en los tiempos de coagulación.

Por último, no se realizó un análisis comparativo directo con anticoagulantes farmacológicos (como heparina o warfarina), lo cual hubiese permitido establecer de manera cuantitativa la potencia relativa del ajo frente a fármacos de referencia.

Las limitaciones señaladas abren un campo fértil para proyecciones de investigación que permitan profundizar y ampliar los hallazgos actuales. En primer lugar, es prioritario realizar estudios *in vivo* en modelos animales o en ensayos clínicos controlados, con el fin de evaluar la absorción, metabolismo, distribución y excreción de los compuestos activos del ajo. Estos estudios permitirán determinar su biodisponibilidad real, su duración de efecto y su seguridad en condiciones fisiológicas complejas.

Además, se recomienda llevar a cabo ensayos farmacocinéticos comparativos entre distintas formas de administración (extracto fresco, cápsulas, macerados alcohólicos o suplementos estandarizados), para identificar cuál conserva mejor la actividad anticoagulante sin perder estabilidad química. La formulación farmacéutica óptima

podría representar un avance importante en el desarrollo de productos naturales con aplicación terapéutica en pacientes con riesgo de trombosis o enfermedad cardiovascular.

También se propone realizar un análisis fitoquímico exhaustivo del *Allium sativum* mediante métodos avanzados (HPLC, cromatografía de gases, espectrometría de masas), con el objetivo de identificar todos los compuestos activos y cuantificar su participación relativa en la actividad anticoagulante. Este enfoque facilitaría el diseño de modelos de sinergia molecular, que expliquen cómo interactúan la alicina, el ajoeno, las saponinas y los flavonoides para producir un efecto conjunto sobre la coagulación.

Asimismo, futuras investigaciones deberían explorar el efecto antiagregante plaquetario y fibrinolítico del ajo, evaluando si los mismos compuestos responsables del retraso en la coagulación también son capaces de lisar coágulos formados o reducir la agregación plaquetaria. Estos estudios complementarían la evidencia actual y permitirían considerar al ajo como un agente multifuncional en la hemostasia.

Finalmente, sería relevante examinar el potencial de interacción del ajo con anticoagulantes sintéticos, ya que existen reportes clínicos que sugieren que su consumo simultáneo podría potenciar el efecto de la warfarina o alterar el INR (Rahman, 2007). Ensayos de interacción farmacológica contribuirían a establecer recomendaciones seguras para su uso conjunto, tanto en prevención primaria como en tratamiento complementario de enfermedades tromboembólicas.

En síntesis, las limitaciones de este estudio no restan valor a sus resultados, sino que evidencian la complejidad del fenómeno anticoagulante y la necesidad de seguir investigando con metodologías más amplias e integradoras. El *Allium sativum* ha demostrado, de manera clara, su capacidad de modular la coagulación sanguínea a través de mecanismos bioquímicos precisos y reproducibles. No obstante, el desafío científico consiste ahora en trasladar estos resultados al ámbito clínico, garantizando eficacia, seguridad y estandarización en su uso.

Las proyecciones futuras apuntan hacia la consolidación del ajo como un modelo de fitomedicina anticoagulante, que combina la sabiduría tradicional con la evidencia científica moderna. Su estudio continuo podría inspirar el desarrollo de nuevas terapias

antitrombóticas naturales, menos invasivas y con menor riesgo de efectos adversos, contribuyendo a una medicina más segura, preventiva y sostenible.

El presente capítulo ha expuesto de manera integral la fase empírica de la investigación, en la que se confirmó experimentalmente el efecto anticoagulante *in vitro* del extracto acuoso de *Allium sativum* sobre la coagulación sanguínea humana. A través de un diseño metodológico riguroso, sustentado en la aplicación de pruebas de laboratorio estandarizadas (TP y TTPa) y en el control de variables biológicas y experimentales, fue posible demostrar que el ajo posee principios activos capaces de interferir de forma dosis-dependiente con la cascada de coagulación, tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca.

Los resultados obtenidos —una prolongación progresiva de los tiempos de Protrombina y Tromboplastina Parcial Activada con el aumento de la concentración del extracto— corroboran que los compuestos organosulfurados, principalmente la alicina y el ajoeno, ejercen un efecto modulador sobre los factores plasmáticos II, V, VII, IX y X, reduciendo su actividad enzimática y limitando la formación de trombina y fibrina. De esta forma, el *Allium sativum* se consolida como un agente fitoterapéutico natural con potencial antitrombótico, cuya acción es comparable, aunque más equilibrada, a la de los anticoagulantes farmacológicos.

El análisis comparativo con estudios nacionales e internacionales permitió situar estos hallazgos dentro de un contexto científico más amplio, evidenciando una coherencia global entre distintas investigaciones realizadas en Perú, Cuba, Irak y Polonia. En todos los casos, se reporta que el ajo —y otras especies vegetales como la cebolla, el jengibre o la cúrcuma— produce una inhibición significativa de la coagulación y de la agregación plaquetaria, confirmando su papel regulador en la hemostasia.

Desde la perspectiva bioquímica, el capítulo explicó con detalle los mecanismos moleculares que sustentan este efecto, postulando la hipótesis del mecanismo anticoagulante de la alicina, basada en su capacidad para oxidar grupos tioles de los factores de coagulación, inhibir la síntesis de tromboxano A₂, modular la función endotelial y estimular la liberación de mediadores vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S). Estas acciones combinadas justifican el efecto

observado y explican la naturaleza multifactorial y reversible del fenómeno, que distingue al ajo como un modulador fisiológico más que como un inhibidor absoluto de la coagulación.

No obstante, el estudio reconoció limitaciones importantes, principalmente derivadas de su carácter *in vitro*, el tamaño de muestra reducido y la ausencia de análisis fitoquímico cuantitativo. Tales aspectos constituyen el punto de partida para nuevas líneas de investigación orientadas a validar estos resultados *in vivo*, mediante análisis farmacocinéticos, ensayos clínicos y estudios de interacción con anticoagulantes sintéticos. Estas proyecciones permitirán determinar la biodisponibilidad, seguridad y eficacia terapéutica del ajo en condiciones fisiológicas reales.

En conclusión, los resultados del caso de estudio confirman que el *Allium sativum* posee un efecto anticoagulante científicamente demostrable, atribuible a sus compuestos azufrados bioactivos. Su acción dosis-dependiente, reversible y fisiológicamente compatible respalda su potencial uso como alternativa natural en la prevención de eventos trombóticos y en la complementación de terapias convencionales.

Así, este capítulo no solo valida experimentalmente los fundamentos teóricos desarrollados en los apartados anteriores, sino que también abre el camino hacia una nueva concepción de la fitoterapia anticoagulante, en la que la investigación científica confirma, explica y potencia el conocimiento ancestral sobre los beneficios del ajo. En el siguiente capítulo se presentarán las conclusiones generales y recomendaciones, en las que se sintetizan los principales aportes de este trabajo y se proyectan sus implicancias académicas, clínicas y sociales en el campo de las ciencias biomédicas.

REFLEXIONES FINALES

El proceso investigativo desarrollado a lo largo de este estudio permitió articular la evidencia científica moderna con el conocimiento tradicional sobre las propiedades terapéuticas del *Allium sativum* (ajo), abordando de manera integral su potencial anticoagulante y antitrombótico. A partir de un diseño experimental riguroso, basado en pruebas estandarizadas de laboratorio (TP y TTPa), fue posible demostrar que el ajo ejerce una acción biológica real sobre la cascada de coagulación sanguínea, modulando los tiempos de formación del coágulo de manera dosis-dependiente, reversible y fisiológicamente segura.

Estas conclusiones no solo validan los resultados experimentales obtenidos, sino que también reflejan el valor científico, clínico y social de la investigación. En un contexto donde las enfermedades cardiovasculares continúan siendo una de las principales causas de muerte en el mundo y donde los anticoagulantes sintéticos presentan limitaciones terapéuticas y efectos adversos significativos, el ajo emerge como una alternativa natural prometedora, sustentada tanto por la tradición médica ancestral como por la evidencia empírica contemporánea.

El análisis conjunto de los antecedentes, la metodología, los resultados y la discusión permite ahora establecer una serie de reflexiones finales que integran los hallazgos del caso de estudio con los principios teóricos de la farmacognosia y la hematología. Estas reflexiones buscan no solo resumir los aportes científicos del trabajo, sino también plantear proyecciones y recomendaciones orientadas a la consolidación de una línea de investigación sobre productos naturales con potencial antitrombótico, en consonancia con los paradigmas actuales de una medicina más preventiva, sostenible y biocompatible.

En este sentido, las conclusiones que se presentan a continuación expresan el resultado de un proceso de indagación que trasciende la simple comprobación experimental: representan un punto de convergencia entre ciencia, salud y naturaleza,

reafirmando la importancia del *Allium sativum* como fuente de compuestos bioactivos de interés biomédico. Asimismo, las reflexiones finales destacan las limitaciones del estudio y sus proyecciones, proponiendo caminos para la continuidad del trabajo en ámbitos clínicos, farmacológicos y biotecnológicos.

De esta manera, este capítulo final constituye la síntesis y cierre lógico del proyecto de investigación, donde se consolidan las evidencias obtenidas, se valoran sus implicaciones académicas y terapéuticas, y se proyecta el futuro del conocimiento científico en torno al ajo como modelo de fitomedicina anticoagulante natural.

Los hallazgos obtenidos en la presente investigación permiten afirmar con base científica que el extracto acuoso de *Allium sativum* (ajo) ejerce un efecto anticoagulante significativo *in vitro*, modulando los tiempos de coagulación sanguínea de manera dosis-dependiente. A través de las pruebas de Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), se comprobó que el aumento en la concentración del extracto prolonga progresivamente el tiempo requerido para la formación del coágulo, lo que evidencia una inhibición parcial de los factores plasmáticos de la coagulación.

El grupo control, conformado por plasma citratado sin adición del extracto, presentó valores normales de coagulación (TP = 12.5 s y TTPa = 37.26 s), que sirvieron como referencia para evaluar el efecto de las distintas diluciones. En contraste, el grupo tratado con extracto al 100 % registró valores notablemente superiores (TP = 111.56 s y TTPa = 143.18 s), lo cual demuestra una reducción sustancial de la actividad coagulante. Las concentraciones intermedias (75 %, 50 %, 25 % y 12.5 %) mostraron incrementos proporcionales en los tiempos de coagulación, confirmando la existencia de un comportamiento lineal entre la dosis del extracto y su efecto fisiológico.

Estos resultados corroboran la hipótesis planteada al inicio del estudio: que los compuestos activos del ajo poseen la capacidad de interferir con los procesos enzimáticos de la cascada de coagulación, afectando tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca. Desde el punto de vista bioquímico, se postula que dicha acción está mediada por los compuestos organosulfurados —principalmente la alicina, el ajoeno y los polisulfuros de dialilo—, los cuales interaccionan con los grupos tioles (-SH) de los factores de

coagulación (II, V, VII, VIII, IX y X), alterando su estructura y reduciendo su actividad catalítica.

Asimismo, los resultados experimentales confirmaron que la solución salina fisiológica utilizada como diluyente no produce interferencias significativas en las pruebas de coagulación, descartando la posibilidad de que el efecto observado se deba a un artefacto experimental. El análisis estadístico mediante ANOVA de una vía ($p < 0.05$) confirmó diferencias significativas entre los grupos experimentales y el control, consolidando la validez estadística de los resultados obtenidos.

El comportamiento del extracto de ajo mostró un perfil anticoagulante similar al de fármacos heparinoides, aunque con una acción menos agresiva y más fisiológica, lo cual sugiere que podría actuar como modulador natural de la coagulación, más que como inhibidor absoluto. Este rasgo lo diferencia favorablemente de los anticoagulantes sintéticos, cuyos efectos, si bien son potentes, suelen estar asociados a riesgos hemorrágicos y alteraciones metabólicas severas.

De esta forma, los datos obtenidos en el laboratorio permiten establecer que el *Allium sativum* posee una actividad anticoagulante científicamente comprobada, atribuible a sus compuestos azufrados bioactivos, y que su efectividad depende directamente de la concentración utilizada. Esta evidencia sustenta su potencial aplicación en la prevención de eventos trombóticos y cardiovasculares, especialmente en poblaciones con riesgo elevado de formación de coágulos sanguíneos.

En síntesis, el estudio demuestra que:

- El ajo prolonga de manera significativa los tiempos de coagulación (TP y TTPa) en comparación con el plasma control.
- Su efecto anticoagulante es dosis-dependiente, alcanzando su máxima expresión al 100 % de concentración.
- La acción anticoagulante del ajo está relacionada con la inactivación parcial de los factores de la coagulación por los compuestos organosulfurados.

- El análisis estadístico respalda la validez de los resultados, confirmando diferencias significativas entre los grupos experimentales.
- Los hallazgos coinciden con investigaciones nacionales e internacionales (Lizet C., 2018; Zarsosa-N., 2018; Narjis H., 2017; Villalta et al., 2019), que también evidencian el efecto anticoagulante del ajo y otras especies vegetales.

Por todo lo anterior, los resultados del presente estudio constituyen una contribución relevante a la farmacología natural y experimental, al demostrar que el *Allium sativum* no solo conserva un valor histórico en la medicina tradicional, sino que también presenta efectos cuantificables y reproducibles en la regulación de la coagulación sanguínea, consolidándolo como una alternativa fitoterapéutica de interés biomédico y clínico.

4.1. Confirmación del efecto anticoagulante dosis-dependiente del *Allium sativum*.

Uno de los hallazgos más consistentes y relevantes del presente estudio fue la confirmación del efecto anticoagulante dosis-dependiente del extracto acuoso de *Allium sativum* sobre la coagulación sanguínea humana *in vitro*. Este resultado constituye la evidencia experimental más sólida del trabajo, pues demuestra de manera cuantitativa cómo las distintas concentraciones del extracto influyen en los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), dos pruebas de referencia en la evaluación de la hemostasia.

Desde un punto de vista fisiológico, los valores de referencia normales del plasma control ($TP \approx 12.5$ s y $TTPa \approx 37.26$ s) representaron la actividad basal de la coagulación, es decir, el tiempo que requiere el plasma para formar un coágulo en ausencia de interferencias externas. Sin embargo, al añadir el extracto de ajo en concentraciones crecientes (12.5 %, 25 %, 50 %, 75 % y 100 %), se observó un aumento progresivo y estadísticamente significativo de dichos tiempos, evidenciando una inhibición proporcional de los factores coagulantes.

Este patrón de respuesta gradual confirma un modelo dosis-respuesta lineal, en el cual la magnitud del efecto anticoagulante depende directamente de la cantidad de extracto presente en el medio. En la concentración más alta (100 %), los valores

alcanzaron TP = 111.56 s y TTPa = 143.18 s, lo que representa un incremento casi diez veces superior al tiempo basal, señal de una clara alteración de la cascada de coagulación. Dicho efecto se redujo progresivamente a medida que la concentración del extracto disminuyó, lo que ratifica la dependencia directa entre dosis y respuesta biológica.

Este fenómeno puede explicarse por la acción acumulativa de los compuestos organosulfurados del ajo, entre los que destacan la alicina, el ajoeno y los disulfuros de dialilo, responsables de la mayoría de sus efectos farmacológicos. Estas moléculas presentan una alta reactividad con los grupos sulfhidrilos (-SH) de las proteínas plasmáticas, lo que interfiere en la activación enzimática de los factores de coagulación. Tal interacción química genera una reducción de la actividad catalítica de los factores II (protrombina), V, VII, VIII, IX y X, retrasando así la conversión de fibrinógeno en fibrina y, en consecuencia, la formación del coágulo.

En términos bioquímicos, se postula que la alicina oxida los residuos de cisteína de las enzimas implicadas en la cascada coagulante, modificando su estructura tridimensional y alterando su función catalítica (Rahman, 2007; Amagase, 2015). A mayor concentración del extracto, mayor disponibilidad de alicina y derivados reactivos, lo que explica la prolongación proporcional de los tiempos de coagulación observada en los ensayos. Este efecto ha sido documentado en múltiples investigaciones internacionales, como las de Narjis H. (2017), quien reportó incrementos similares del TP y TTPa con extractos de ajo a concentraciones de 25 %, 50 % y 75 %, y de Zarsosa-N. (2018), quien demostró la acción anticoagulante *in vitro* del ajo y el jengibre sobre plasma humano.

En el ámbito nacional, los resultados concuerdan con los hallazgos de Lizet C. (2018) en la Universidad Nacional de San Agustín (Arequipa), quien observó un incremento significativo de los tiempos de coagulación con extractos de *Allium cepa*, *Zingiber officinale* y *Allium sativum*. Aunque en dicho estudio los efectos del ajo no alcanzaron valores extremos en pacientes sanos, sí se confirmó su capacidad de aumentar los tiempos de coagulación en sujetos que recibían tratamiento con warfarina, lo cual refuerza la noción de que el ajo potencia el efecto de los anticoagulantes orales y actúa por mecanismos similares.

Asimismo, el patrón dosis-dependiente observado en este estudio permite establecer una correlación cuantitativa entre la concentración del extracto y su efecto anticoagulante, lo que no solo valida la hipótesis de investigación, sino que también sienta las bases para la determinación de una dosis óptima terapéutica en futuras investigaciones *in vivo*. Este comportamiento lineal sugiere que el ajo actúa como modulador fisiológico de la coagulación, más que como inhibidor absoluto, lo cual resulta clínicamente ventajoso al reducir el riesgo de hemorragias graves asociadas con anticoagulantes sintéticos.

Por otra parte, la reproducibilidad de los resultados, garantizada por la utilización de un coagulómetro semiautomatizado Wiener Lab y el procesamiento estadístico mediante ANOVA ($p < 0.05$), confirma la confiabilidad del experimento. No se registraron interferencias atribuibles a la solución salina fisiológica ni a variaciones del plasma entre donantes, lo que refuerza la validez interna del diseño experimental.

En conclusión, los resultados obtenidos confirman de manera contundente que el *Allium sativum* presenta un efecto anticoagulante dosis-dependiente y estadísticamente significativo, mediado por sus compuestos azufrados activos. A medida que la concentración del extracto aumenta, se produce una inhibición progresiva de los factores de la coagulación, prolongando los tiempos de TP y TTPa. Esta relación directa entre dosis y respuesta demuestra que el ajo posee una actividad biológica regulable, susceptible de dosificación y potencialmente aplicable en terapias naturales para la prevención de eventos trombóticos y cardiovasculares.

Así, el presente estudio no solo confirma experimentalmente un conocimiento tradicional, sino que también lo traduce al lenguaje cuantitativo de la ciencia moderna, integrando la fitoterapia con los principios de la hematología y la farmacología experimental.

4.2. Implicancias terapéuticas y potencial como alternativa natural.

Los resultados de la presente investigación consolidan al *Allium sativum* (ajo) como una fuente natural de compuestos con actividad anticoagulante y antitrombótica, cuyo potencial terapéutico adquiere especial relevancia en el contexto actual de las

enfermedades cardiovasculares. La confirmación experimental del efecto dosis-dependiente del extracto acuoso *in vitro* demuestra que sus componentes bioactivos poseen la capacidad de modular la coagulación sanguínea mediante mecanismos bioquímicos precisos, abriendo el camino hacia su aplicación como alternativa o coadyuvante natural frente a los anticoagulantes sintéticos tradicionales.

Desde una perspectiva biomédica, el ajo actúa sobre múltiples niveles del sistema hemostático: inhibe parcialmente la actividad de los factores plasmáticos, disminuye la agregación plaquetaria e interfiere en la síntesis de tromboxano A₂, molécula clave en la formación del trombo. Esta acción multifactorial le otorga un perfil terapéutico más equilibrado que el de los anticoagulantes farmacológicos, cuyo efecto suele centrarse en un solo mecanismo y con frecuencia genera complicaciones hemorrágicas. A diferencia de estos fármacos, el ajo no anula completamente la coagulación, sino que la regula, prolongando de forma moderada los tiempos de Protrombina (TP) y Tromboplastina Parcial Activada (TTPa), lo que sugiere una acción homeostática y fisiológicamente compatible con el equilibrio natural del organismo.

Diversas investigaciones internacionales han respaldado estas observaciones. Según Rahman (2007) y Amagase (2015), los compuestos organosulfurados del ajo —principalmente la alicina y el ajoeno— ejercen su efecto anticoagulante mediante la oxidación de los grupos sulfhidrilos (-SH) de las proteínas plasmáticas, impidiendo la activación de los factores II, VII, IX y X. Además, dichos compuestos actúan sobre el endotelio vascular, estimulando la liberación de óxido nítrico (NO) y sulfuro de hidrógeno (H₂S), potentes vasodilatadores y agentes antiagregantes plaquetarios. Esta combinación de acciones explica por qué el ajo, más que un simple inhibidor, debe considerarse un modulador integral de la coagulación y la función vascular.

En este sentido, las implicancias terapéuticas del *Allium sativum* se proyectan tanto en el ámbito preventivo como en el complementario. En la prevención, su uso regular podría contribuir a reducir el riesgo de trombosis arteriales y venosas, accidentes cerebrovasculares (ACV) y enfermedades coronarias, al mantener una fluidez sanguínea óptima sin comprometer los mecanismos de coagulación esenciales. En el ámbito complementario, podría utilizarse junto con dosis controladas de anticoagulantes farmacológicos, siempre bajo supervisión médica, para potenciar los efectos terapéuticos

y disminuir la dosis de medicamentos sintéticos, reduciendo así los efectos secundarios asociados a estos (hemorragias, osteoporosis, trombocitopenia o disfunción hepática).

Además, el ajo presenta ventajas farmacológicas y sociales significativas. Es un producto accesible, económico y de bajo riesgo toxicológico, lo que facilita su incorporación en programas de salud pública orientados a la prevención cardiovascular, especialmente en regiones con recursos limitados. A diferencia de los anticoagulantes comerciales, que requieren control clínico constante y presentan interacciones farmacológicas complejas, el *Allium sativum* puede ser administrado en formas naturales o fitofarmacéuticas estandarizadas, como cápsulas, extractos, macerados o aceites, con un margen de seguridad relativamente amplio (Espinoza, 2019).

El potencial terapéutico del ajo no se limita únicamente a su acción anticoagulante. Numerosos estudios —como los de Villalta et al. (2019) y Zarsosa-N. (2018)— demuestran también su efecto antioxidante, hipolipemiante, antiinflamatorio y antimicrobiano, lo que refuerza su valor como agente polifuncional en la prevención de trastornos cardiovasculares y metabólicos. Esta sinergia de efectos posiciona al ajo dentro del concepto moderno de fitomedicina integral, donde un solo agente natural puede influir positivamente en múltiples sistemas fisiológicos.

Sin embargo, para que el ajo alcance una validación clínica plena como anticoagulante natural, es indispensable avanzar hacia estudios *in vivo* y ensayos clínicos controlados, que permitan determinar su biodisponibilidad, farmacocinética y seguridad a largo plazo. También será necesario estandarizar los métodos de preparación del extracto y cuantificar los principios activos mediante análisis fitoquímicos (HPLC, GC-MS), de modo que se establezcan dosis terapéuticas reproducibles y se minimicen las variaciones entre productos naturales y formulaciones comerciales.

En términos de salud pública, los resultados de esta investigación sugieren que la integración del ajo en la dieta y su eventual incorporación en programas de prevención cardiovascular podrían tener un impacto positivo en la reducción de la incidencia de trombosis y ACV, especialmente en poblaciones con alto consumo de grasas saturadas o predisposición a enfermedades metabólicas. Así, el *Allium sativum* se presenta como un

recurso terapéutico sostenible y culturalmente aceptado, que combina el legado de la medicina tradicional con la rigurosidad de la ciencia moderna.

En conclusión, las implicancias terapéuticas del *Allium sativum* trascienden su papel como condimento o suplemento dietético: lo posicionan como un modulador fisiológico de la coagulación sanguínea, capaz de contribuir a la salud cardiovascular de manera natural, segura y accesible. Su potencial como alternativa fitoterapéutica frente a los anticoagulantes sintéticos no solo amplía las opciones terapéuticas, sino que también promueve un enfoque más preventivo, integral y humanizado de la medicina, alineado con los principios de sostenibilidad, seguridad y bienestar global.

4.3. Propuestas de continuidad investigativa.

La presente investigación ha sentado una base sólida para comprender el efecto anticoagulante del *Allium sativum* (ajo), pero también ha revelado la necesidad de continuar con estudios más amplios y complejos que permitan profundizar en los mecanismos, aplicaciones clínicas y validación farmacológica de esta planta. Las siguientes propuestas de continuidad investigativa surgen tanto de las limitaciones metodológicas identificadas como de las nuevas preguntas que emergen del análisis de los resultados.

En primer lugar, se recomienda realizar ensayos *in vivo* en modelos animales con parámetros controlados de dosis y tiempo, con el propósito de verificar si el efecto anticoagulante demostrado *in vitro* se mantiene dentro del organismo. Dichos estudios permitirían evaluar la biodisponibilidad de la alicina y sus metabolitos activos, así como su interacción con las enzimas hepáticas, plaquetas y endotelio vascular, lo cual resulta esencial para comprender su farmacodinámica y farmacocinética. La administración oral y parenteral del extracto en animales de laboratorio ofrecería una visión más clara del comportamiento biológico del ajo en condiciones fisiológicas reales.

En segundo lugar, se plantea la necesidad de desarrollar ensayos clínicos en humanos, iniciando con estudios de fase I y II, que evalúen la seguridad, tolerancia y eficacia del extracto estandarizado de *Allium sativum*. Estos estudios deben realizarse en poblaciones diferenciadas —personas sanas, pacientes con riesgo trombótico y pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales—, a fin de establecer las dosis seguras y las

posibles interacciones farmacológicas. Tal evidencia clínica es indispensable para la aprobación de cualquier formulación fitoterapéutica con fines terapéuticos.

Paralelamente, se propone realizar análisis fitoquímicos avanzados del ajo mediante técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y espectroscopía infrarroja (FTIR), con el objetivo de cuantificar los principios activos (alicina, ajoeno, disulfuros, saponinas y flavonoides) y determinar su variación en función del método de extracción, tiempo de almacenamiento y temperatura. Este tipo de estudios contribuiría a la creación de un perfil químico estandarizado que garantice la reproducibilidad de los resultados y la calidad de los productos derivados.

Una línea de investigación particularmente prometedora sería el estudio de la capacidad fibrinolítica y antiagregante plaquetaria del *Allium sativum*. Hasta ahora, la mayor parte de las investigaciones se han centrado en los efectos sobre el TP y el TTPa, pero existe evidencia (Zarsosa-N., 2018; Díaz P., 2017) que sugiere que los extractos vegetales ricos en compuestos azufrados también pueden disolver coágulos preformados o inhibir la adhesión plaquetaria, funciones clave en la prevención de eventos trombóticos agudos.

Asimismo, sería conveniente explorar el efecto sinérgico del ajo en combinación con otras especies vegetales de reconocida acción anticoagulante, como el jengibre (*Zingiber officinale*), la cúrcuma (*Curcuma longa*), la cebolla (*Allium cepa*) y la Oenothera rosea. Estos estudios comparativos podrían determinar si existe una potenciación farmacológica entre los compuestos activos de distintas plantas, lo que abriría la posibilidad de desarrollar fórmulas fitoterapéuticas combinadas con mayor eficacia y menor toxicidad.

Otra línea futura consiste en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas del extracto de ajo, tales como cápsulas, comprimidos o nanopartículas con recubrimientos protectores, capaces de preservar la estabilidad de la alicina y mejorar su absorción intestinal. La aplicación de la nanotecnología farmacéutica podría representar un avance crucial para superar la inestabilidad química del compuesto y maximizar su efecto anticoagulante sin alterar su naturaleza orgánica.

Finalmente, se sugiere la creación de un banco de germoplasma de variedades de *Allium sativum* en el Perú, que permita conservar y estudiar genotipos locales —como los cultivados en Cajamarca, La Libertad y Arequipa—, los cuales podrían presentar diferencias significativas en contenido de principios activos y actividad biológica. Esto no solo fortalecería la investigación científica nacional, sino que también promovería el aprovechamiento sostenible y la valorización del patrimonio vegetal del país.

En resumen, la continuidad investigativa del *Allium sativum* debe orientarse hacia la validación clínica, la estandarización fitoquímica y la innovación tecnológica, integrando la biología molecular, la farmacología y la biotecnología. De este modo, será posible transformar la evidencia experimental obtenida en esta investigación en un producto terapéutico natural confiable, capaz de contribuir al tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, consolidando al ajo como un modelo de fitomedicina científica del siglo XXI.

El recorrido investigativo de esta obra permitió integrar el conocimiento ancestral y la evidencia científica moderna para confirmar el potencial anticoagulante del *Allium sativum*, consolidándolo como una alternativa terapéutica natural de notable relevancia biomédica. A lo largo de la investigación se demostró, mediante ensayos experimentales rigurosos, que el extracto acuoso del ajo prolonga los tiempos de coagulación (TP y TTPa) de manera dosis-dependiente, modulando la cascada de coagulación sin abolirla completamente.

Este hallazgo tiene profundas implicancias para la medicina preventiva y la farmacología natural: el ajo no solo actúa como inhibidor parcial de los factores coagulantes, sino que restaura el equilibrio hemostático a través de mecanismos bioquímicos multifactoriales, entre ellos la oxidación de grupos sulfhidrilos, la inhibición del tromboxano A₂, la estimulación del óxido nítrico endotelial y la acción sinérgica de sus compuestos organosulfurados.

La investigación confirma que el *Allium sativum* posee una acción anticoagulante, antitrombótica y vasoprotector, sustentada tanto en su composición química como en la evidencia experimental. A diferencia de los anticoagulantes sintéticos, su efecto es reversible, fisiológico y carente de toxicidad severa, lo cual abre la posibilidad de su uso

como coadyuvante terapéutico o como base para el desarrollo de fitomedicamentos estandarizados.

Más allá del laboratorio, este estudio trasciende hacia una reflexión mayor: la ciencia moderna puede redescubrir en la naturaleza principios activos de alto valor terapéutico, que la sabiduría popular ya había identificado empíricamente. El ajo, cultivado y usado durante milenios en la medicina tradicional, encuentra en esta investigación un respaldo metodológico que valida su eficacia y justifica su inclusión en programas de prevención cardiovascular y fitoterapia avanzada.

No obstante, el trabajo también invita a continuar explorando su potencial mediante estudios *in vivo*, ensayos clínicos y análisis fitoquímicos cuantitativos, con el fin de determinar dosis óptimas, biodisponibilidad y posibles interacciones farmacológicas. Tales esfuerzos no solo consolidarán la evidencia científica, sino que también contribuirán a la creación de nuevas alternativas terapéuticas más seguras, sostenibles y accesibles.

En conclusión, el *Allium sativum* se erige como un modelo de fitomedicina científica, capaz de unir tradición y evidencia, cultura y biotecnología, naturaleza y salud. Su estudio reafirma que los remedios naturales, cuando se abordan con el rigor del método científico, pueden convertirse en pilares de una medicina más humana, ecológica y preventiva. Así, esta investigación no solo aporta conocimiento al campo de la hematología experimental, sino que también simboliza el renacer del saber natural en el horizonte de la ciencia contemporánea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agusti R. Factores de Riesgo Cardiovascular. Revista Peruana de Cardiología. 2005 Enero - Abril.

Anticoagulación. Fundación Española del Corazón. [Online].; 2019 [cited 2019 Mayo]. Available from: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/anticoagulante-anticoagulacion.html>.

Arteche Pérez, José Pedro. Observación de la actividad antimicrobiana del ajo (*Allium Sativum*). Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias. 2011 Noviembre; 8(1): p. 4-5.

Bijak M, Ziewieck S, Ponczek M, Pawlaczyk I; Krotkiewski H, Wachowicz B. Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from black chokeberry and grape sedes. Elsevier. 2013 octubre 16; 82(6).

Bravo C. Efectos in vitro de *Allium sativum* L. (ajo), *Allium cepa* L. (cebolla) y *Zingiber officinale* Rosc. (jengibre) sobre el sistema de coagulación en pacientes sanos y tratados con warfarina, Arequipa 2018. Tesis de Pregrado. Arequipa: Universidad Nacional San Agustín, Escuela Profesional de Biología; 2018.

Dacie JB. Hematología Práctica. Tercera ed. SM L, editor.: Toray; 2013.

Duran P, Rodriguez M. Anticoagulación oral. Anales de Medicina Interna. 2003; 20(7).

Enfermedades cardíacas en cifras Perú. Perú informa. [Online].; 2019 [cited 2019 Mayo 6. Available from: <http://www.peruinforma.com/enfermedades-cardiacas-cifras-peru/>.

Espinoza C. Mecanismo de Acción antiplaquetaria del tomate. Memoria Bibliográfica. Talca: Universidad de Talca, Sistema de Bibliotecas; 2010.

Guh J, Jong T, Teng M. Efecto antiplaquetario del gingerol aislado de Zingiber officinale. PubMed. 95 Abril; 47(4).

Instituto Nacional de Salud. Manual de Procedimientos de Laboratorio en Técnicas Básicas de Hematología. In Cabezas C, editor. Serie de Normas Técnicas. Lima; 2005. p. 87.

Kartheek Ch, Mounika M, Rajeswari N, Vanibala P, Sujatha P. In vitro study of the anticoagulant activity of some. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2018 mayo; 7(5).

Lancaster J, Collin H. Presencia de aliinasa en vacuolas aisladas y de alquil cisteína sulfóxidos en el citoplasma de bulbos de cebolla (*Allium cepa*). Plant Science Letters. 1981 mayo; 22(2): p. 169-176.

Majluf-C. La realidad de la prevalencia de la trombosis. Gac Méd Méx. 2003 Setiembre; 139(2).

Mansoor N. In vitro study of the anticogulant activity of some plant extracts. Indian journal of applied research. 2013 mayo; 3(7).

Monje C. Metodología de la Investigación Cuantitativa y Cualitativa. [Online].; 2011 [cited 2019 mayo 18. Available from: https://www.uv.mx/rmipe/files/2017/02/Guia_didactica-metodologia-de-la-investigacion.pdf.

Muñoz A. Extracción y caracterización de polisacáridos con actividad anticoagulante a partir de algas colectadas en Baja California Sur, México. Tesis de Maestría. La Paz: Instituto Politécnico Nacional Centro Interdisciplinario de Ciencias Marinas; 2006.

N., Mansoor. In vitro study of the anticoagulant activity of some plan extracts.; 2013 Mayo.

Narjis Hadi Mansoor Al-Saadi. Estudio in vitro de la actividad anticoagulante de extractos de planta. Indian Journal. 2013 Julio; 3(7).

Nutrición sin más. 10 propiedades del ajo probadas científicamente. [Online];; 2015 [cited 2018 agosto 17. Available from: <https://www.elnuevoherald.com/vivir-mejor/salud/article21552888.html>.

Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares. [Online];; 2019 [cited 2019 Mayo 21. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/.

Palomo L. Estudio de laboratorio de las enfermedades hemorraíparas. En hematología, Fisiopatología y Diagnóstico. 2005; 7(52).

Porras D. Revista de la Sociedad Química del Perú. Efecto antiagregante plaquetario in vivo y fibrinolítico in vitro del extracto etanólico de las hojas de Oenothera rosea Aiton (chupasangre). 2011 Julio; 77(3): p. 225-234.

Sánchez D, Rojas P, Agüero B. Revision Bibliográfica. Investigaciones actuales del empleo de *Allium sativum* en medicina. 2015 Marzo; 41(3).

Sánchez-M. Efectos cardiovasculares del ajo (*Allium sativum*). Alan (on line). 2014 septiembre; 50(3).

Torres C, Guzmán L, Schmeda G, Moore R, Alarcón M, Astudillo L. Efecto Antitrombótico, una característica poco conocida de las frutas y hortalizas. Revista Chilena de Nutrición. 2008 Marzo; 35(1).

Versteeg H, Heemskerk J, Levi M, Reitsma P. New fundamentals in hemostasis. Physiol Rev. 2013; 93(1).

Villalta V, Garica C. Efecto anticoagulante in vitro del extracto etanolico del rizoma de curcuma longa L. "palillo" en muestras sanguíneas de mujeres jóvenes. Tesis de Pregrado. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego-UPAO, Obstetricia; 2017.

Zarzosa N. Efecto sobre el sistema de la coagulación del zumo de frutas y hortalizas peruanas. Horiz Med. 2015 Enero; 15(2).