

Los Flavonoides como Promisorios Agentes Preventivos y Terapéuticos

Virginia MARTINO *

*Cátedra de Farmacognosia.
Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco IQUIMEFA (UBA-CONICET),
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,
Junín 956, 1113 Buenos Aires*

RESUMEN. Los flavonoides son importantes constituyentes de la dieta humana y se encuentran en vegetales, frutas y bebidas como el té y el vino. Son compuestos fenólicos de baja toxicidad, aunque se ha informado que poseen algunos efectos mutagénicos *in vitro*. Presentan numerosas actividades biológicas (antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiagregante plaquetaria, antiespasmódica, inmunomoduladora, hepatoprotectora, etc.) Pero el mayor interés en los últimos tiempos parece estar centrado en la actividad antiproliferativa, antioxidante y antiinflamatoria de estos compuestos y sus metabolitos. Por sus propiedades biológicas podrían cumplir una importante función protectora frente a las enfermedades cardiovasculares y coronarias y contra ciertas formas de cáncer.

SUMMARY. "Flavonoids as promising preventive and therapeutic agents". Flavonoids are important constituents of human diet and are commonly found in vegetables, fruits and beverages such as tea and wine. These are phenolic compounds with low toxicity, although some mutagenic *in vitro* effects have been reported. They present various biological activities such as antibacterial, antifungal, antiviral, platelet antiaggregation, antispasmodic, immunomodulatory, hepatoprotective, etc., but the major interest has been centered recently on the antiproliferative, antioxidant and antiinflammatory effects of these compounds and its metabolites. The flavonoids, due to their biological activities, could exert an important protective effect against cardiovascular and coronary diseases and against certain types of cancer.

Los flavonoides constituyen una clase de compuestos polifenólicos de amplia distribución en el reino vegetal. Son fenilbenzopironas de bajo peso molecular derivados de la unión de tres anillos (A, B, C), dos de ellos aromáticos. Presentan una gran variedad de estructuras básicas que dan lugar a una serie de compuestos que difieren en su grado de oxidación y sustitución (Figura 1).

Se encuentran en las plantas generalmente en forma de glicósidos y son los pigmentos amarillos, naranjas, azules y rojos de las flores. Actúan como atractores visuales para favorecer la polinización, como un mecanismo de defensa frente al ataque de insectos y microorganismos y como protectores de la radiación UV por sus propiedades antioxidantes.

Son importantes constituyentes de la dieta humana, si bien no son considerados nutrientes. Se encuentran en una gran variedad de vegetales, bebidas, frutas, cítricos, te, vino tinto, etc. Se calcula que la ingesta diaria de flavonoides aportados por la dieta es de entre 50-800 mg/día^{1,2}, aunque algunos autores³ dicen que puede ser hasta de 1 g. Una taza de té verde o un vaso de vino tinto puede proporcionar hasta 200 mg de flavonoides totales; una cebolla, 40 mg/100g; una ensalada verde, 1 mg/100g; una manzana, 6-10 mg; un durazno 1-2 mg; una naranja 10 mg¹. El hecho de que estén presentes en la dieta y que se les atribuya una gran variedad de actividades biológicas hace suponer que estos polifenoles podrían cumplir una función protectora frente a las enfermedades cardiovasculares y co-

PALABRAS CLAVES: Actividades biológicas, Agentes terapéuticos, Flavonoides.
KEYWORDS: Biological activities, Flavonoids, Therapeutic agents.

* E-mail: vmartino@ffyba.uba.ar

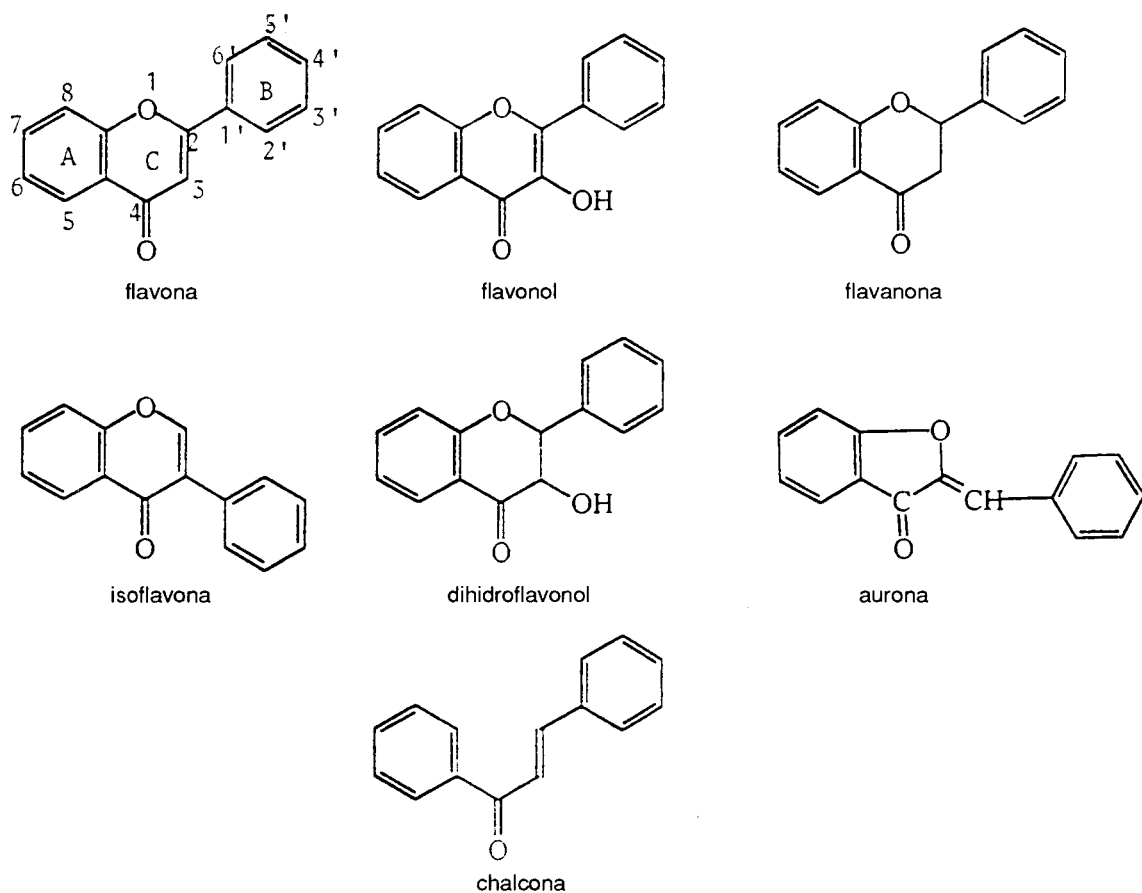
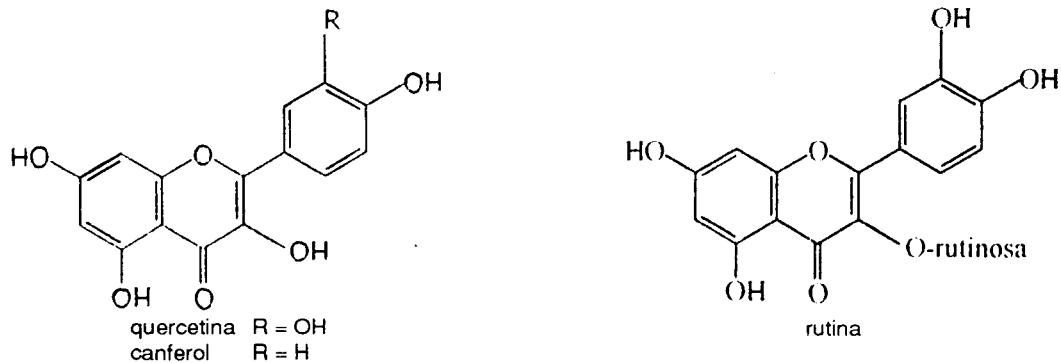


Figura 1. Principales estructuras básicas de los flavonoides.

ronarias y contra ciertas formas de cáncer. Existen algunos estudios epidemiológicos que sustentan esta hipótesis ².

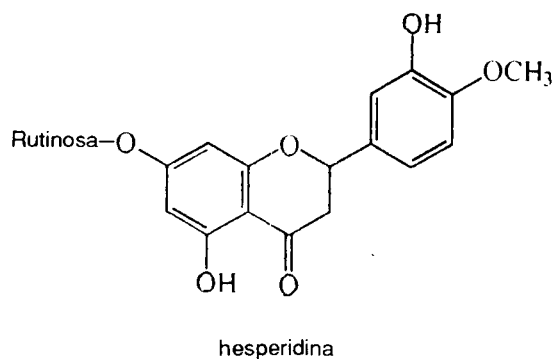
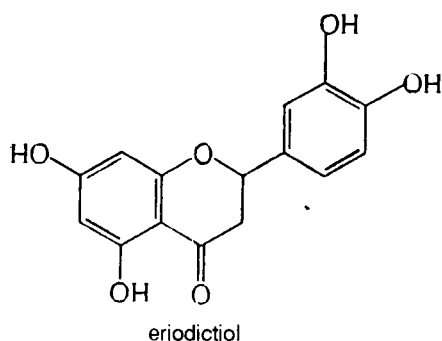
La toxicidad de los flavonoides es despreciable, ya que la DL₅₀ del etilrutósido, por ejemplo, es menor a 30 g/kg ⁴, aunque por otro lado se ha informado sobre las propiedades mutagénicas *in vitro* de algunos de estos compuestos sobre *Salmonella typhimurum*, especialmente la quercetina, el canferol y otros derivados flavonoides hidroxilados en la posición 3 o con hidroxilos en posición *orto* en el anillo B.

Algunos flavonoides y algunas de las drogas que los contienen han adquirido importancia terapéutica. Así, un derivado semisintético de la rutina, el etilrutósido, se emplea en el tratamiento de afecciones circulatorias al igual que la diosmina. Los extractos de *Ginkgo biloba* son empleados como anti edematosos en casos de accidentes cerebrovasculares y también como antioxidantes. La silimarina, una mezcla de flavolignanos del cardo mariano (*Sylibum marianum*) es utilizada como hepatoprotectora y los extractos de arándano (*Vaccinium myrtillus*) como mejoradores de la visión crepuscular.



Existen más de 4000 compuestos de este tipo descriptos por lo menos hasta 1994³. Sin duda alguna los investigadores que más aportaron al conocimiento de los flavonoides, sobre todo en cuanto a su química y distribución quimiosistemática, fueron el Prof. Dr. T.J. Mabry (Universidad de Texas, EE. UU.) y el Prof. Dr. J. Harborne (Universidad de Reading, Reino Unido) que publicaron una serie de libros sobre el tema⁵⁻⁹. Los flavonoides son considerados importantes marcadores quimiosistemáticos, ya que son compuestos muy estables, fácilmente detectables y tienen valor diagnóstico entre especies. Tal es el caso de la familia Asteraceae, en la que los flavonoides 6 y 8 sustituidos, que son de distribución más restringida, resultan de mucha importancia quimiotaxonómica¹⁰.

El interés en la actividad biológica de estos compuestos comenzó alrededor de 1949 cuando algunos investigadores señalaron que la citrina (que en realidad es una mezcla de 2 flavonoides: eriodictiol y hesperidina), presente en el jugo de ciertos *Citrus*, era el compuesto responsable de disminuir la permeabilidad y la fragilidad capilar y prolongar la vida de conejillos de India escorbúticos³. A esa actividad se la denominó inicialmente actividad de vitamina P, término que fue posteriormente abandonado porque estos compuestos no cumplían con los requisitos propios de una vitamina.



En 1969 Kupchan *et al.*¹¹ informaron sobre la actividad citotóxica de algunas 6-metoxiflavonas tales como la hispidulina, la eupafolina y la eupatorina sobre el cultivo celular de carcinoma nasofaríngeo humano (KB). Años más tarde, en 1979, otros investigadores¹² demostraron que si bien estos compuestos eran activos *in vitro* carecían de actividad *in vivo* y no se podía elaborar ninguna hipótesis sobre la relación estructura-actividad. Trabajos posteriores publicados entre 1988 y 1997 demostraron, sin embargo, que muchos de los flavonoides presentan actividad antiproliferativa *in vitro*. Así la quercetina, la genisteína y la apigenina resultaron ser activas en líneas celulares de colon, ovario, pecho y cáncer linfático, en tanto que otros flavonoides han demostrado inhibir el crecimiento de células promielocíticas HL60³. Asimismo, fue reconfirmada la actividad de la hispidulina en KB y en otras líneas celulares como L1210, fibrosarcoma, sarcoma 180, Ehrlich ascítico y carcinoma de pulmón de pequeñas células³.

La (-)- epigallocatequina 3-galato, componente mayoritario del té verde, presenta efectos antitumorales en varias líneas celulares, incluyendo líneas humanas de queratinocitos, lo cual implicaría una actividad quimioterápica en los cánceres de piel producidos por radiaciones¹³.

El centro de atención sobre los flavonoides ha estado dirigido últimamente a su actividad antioxidante, dada su reconocida capacidad de atrapar radicales libres, quelar metales y por poseer un bajo potencial rédox. Estos compuestos protegen contra las oxidaciones, ejerciendo un efecto atrapador de los radicales libres que se generan en procesos tales como la inflamación, la hipoxia o por efecto de las radiaciones. El radical superóxido O₂⁻ y el radical HO⁻ son el origen de fenómenos peroxidativos sobre los fosfolípidos que ocasionan - entre otros efectos - alteraciones de las membranas celulares que están ligadas a la aparición de los efectos anteriormente nombrados. Muchas publicaciones han aparecido acerca de la actividad antioxidante de los flavonoides y se han podido establecer correlaciones entre la estructura química y la actividad². Así la mayor actividad antioxidante está relacionada con la presencia de un grupo catecol en el anillo B y al doble enlace 2,3 conjugado con el grupo oxo en C4. La presencia de un OH en C3, en el anillo heterocíclico, aumenta la capacidad atrapadora de radicales libres, de tal forma que los flavonoles con un grupo catecol en B son más antioxidantes que las correspondientes flavonas. La glicosilación de los flavo-

noides disminuye la capacidad antioxidante, mientras que la presencia de un grupo pirogalol en el anillo B, la aumenta ².

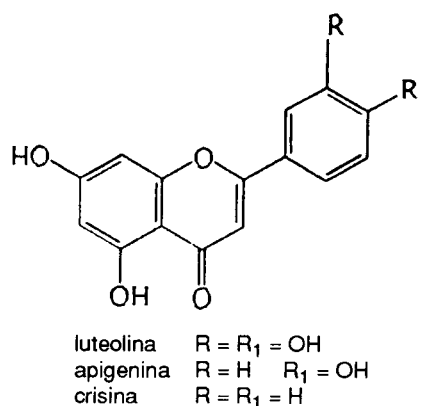
La silimarina, taxifolina y quercetina protegen las mitocondrias y los microsomas de la peroxidación lipídica ³. La catequina inhibe la peroxidación lipídica en hepatocitos de rata ³ y se pudo comprobar que este compuesto y el eriodictiol inhibían la quimioluminiscencia *in situ* producida por CCl₄ en microsomas hepáticos ¹⁴.

Se ha investigado mucho acerca de la capacidad antioxidante *in vitro* de los flavonoides, pero hay pocos datos en la bibliografía de lo que pasa *in vivo*, porque es poco lo que se sabe de su metabolismo. Hasta el momento se conoce que tanto los flavonoides intactos como sus metabolitos contribuyen a su actividad antioxidante ¹.

La actividad antiinflamatoria de muchos extractos obtenidos de plantas medicinales utilizadas como antirreumáticas, antiartríticas, y en el tratamiento de inflamaciones intestinales, de garganta y oído aparece ligada reiteradamente a la presencia de los flavonoides en sus extractos.

El interés en el desarrollo de nuevas drogas antiinflamatorias a partir de este tipo de compuestos radica en su alto margen de seguridad y en la ausencia de efectos ulcerogénicos. Además, los analgésicos no esteroideos (NSAID) presentan propiedades antiinflamatorias y analgésicas asociadas, mientras que los flavonoides poseen sólo actividad antiinflamatoria por inhibición de la peroxidación del ácido araquidónico. Inhiben la catecol O-metiltransferasa (COMT) y por consiguiente la duración de la acción de las catecolaminas (contracción de los vasos, elevación de la resistencia vascular) se encuentra prolongada; estimulan la prolinahidroxilasa, favorecen la solidez del colágeno y tienen actividad antielastasa ⁴.

Hay muchos trabajos científicos sobre la actividad antiinflamatoria de estos compuestos *in vitro*, pero pocos sobre su actividad *in vivo*. Se hace referencia a la actividad antiinflamatoria de la apigenina y la luteolina aisladas de la manzanilla (*Chamomilla recutita*); se ha señalado a la quercetina 3-metil éter y a la apigenina-7,4'-dimetil éter como los compuestos responsables de la actividad antiinflamatoria de los extractos de *Achyrocline satureioides* y de *Rhus undulata*. Se encuentran citados en la literatura otros flavonoides con esta actividad: baicaleina, baicalina, wogonina, hipoaletina-8- glucósido, quercetina, canferol y rutina ¹⁵.



A partir del descubrimiento de la actividad de vitamina P de los flavonoides se han descrito muchas más actividades para estos compuestos: antioxidante, antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiespasmódica, antiinflamatoria, inmunomoduladora, hepatoprotectora, antiagregante plaquetaria, etc. El trabajo de Middleton & Kandaswami ³ constituye una buena revisión sobre el tema.

Día a día aparecen más y más publicaciones sobre la actividad farmacológica de estos compuestos. Recientemente ¹⁶ se ha informado acerca del aislamiento de apigenina de los extractos acuosos de *Matricaria recutita*, compuesto que demostró un claro efecto ansiolítico en ratones, sin producir sedación ni actividad relajante muscular, ni actividad anticonvulsivante a las dosis similares de las clásicas benzodiazepinas. Su mecanismo de acción está relacionado con la afinidad por los receptores benzodiazepínicos. El mismo grupo de investigación había demostrado previamente la misma actividad para la crisina, aislada de *Passiflora coerulea* ¹⁷.

El mecanismo de acción de los flavonoides, que podría justificar todas estas actividades, aún no sido completamente dilucidado, pero en la mayoría de los casos se ha podido demostrar que los flavonoides pueden afectar la actividad de numerosas enzimas, actuando tanto como inhibidores o como inductores. Se ha probado que estos compuestos poseen actividad atrapadora de radicales libres, tienen la propiedad de quelar ciertos metales y afectar la fosforilación de las proteínas celulares ³.

La hipótesis más reciente sobre su mecanismo de acción es que el mismo transcurriría a través de la inhibición de enzimas claves, tales como las proteína-quinasas, tirosín-quinasas y lípido-quinasas, que participan en la transducción de señales entre las células ¹⁸.

En 1998, en el transcurso de un Simposio de la American Psychiatric Association se citó el hecho que estos compuestos, presentes en los suplementos dietarios y en medicamentos herbarios, podrían afectar algunas enzimas hepáticas. Se comprobó que la quercetina, presente en hipérico, kava, ginkgo y valeriana, podría reducir el metabolismo de drogas tales como cafeína, teofilina, haloperidol y antidepresivos tricíclicos, cuando se administran concomitantemente ¹⁹.

Es poco lo que se sabe del metabolismo de los flavonoides. Se ha comprobado que sólo una pequeña proporción de los flavonoides de la ingesta diaria se absorbe en forma de glicósido o aglucón. La mayor parte se degradaría (ruptura del heterociclo, dehidroxilación y decarboxilación) por acción de la microflora intestinal dando origen a diferentes ácidos fenólicos. Recientes investigaciones han demostrado que cuando se incuba quercitrina (quercetina 3-glicósido) con bacterias intestinales anaeróbicas, los metabolitos formados son el ácido 3,4-hidroxifenilacético y el ácido 3-hidroxibenzoico y la quercetina como componente mayoritario. El primero de los metabolitos mencionados y el ácido 3-fenilacético poseen mayor actividad antiagregante plaquetaria y mayor efecto citotóxico (en las líneas celulares P388, L1210, SNUC4W) que la quercitrina de la cual se originan ²⁰. Algunos de estos ácidos, por su estructura de cate-

col, tienen una actividad antioxidante comparable con la de sus precursores intactos ². Esto demostraría que los metabolitos de los flavonoides también pueden contribuir a la actividad antioxidante *in vivo*.

El interés en el aprovechamiento de los datos etnofarmacológicos aportados por la medicina tradicional, junto con la incorporación de nuevas técnicas sencillas y rápidas de bioensayos asociados a las técnicas de separación e identificación de compuestos (UV, MS, RMN) han puesto en evidencia muchos de los efectos beneficiosos de los flavonoides y han reactivado el interés en ellos.

De ninguna manera esta presentación pretende ser exhaustiva. Permanentemente aparecen nuevas publicaciones sobre las actividades biológicas de los flavonoides, por lo que cualquier recopilación que se intente probablemente ya esté desactualizada al momento de su aparición. La pretensión de este artículo es solamente la de llamar la atención sobre la enorme potencialidad terapéutica de estos compuestos y remarcar la importante función que pueden cumplir como agentes preventivos de muchas enfermedades. Es de esperar que en un futuro, estos compuestos, que son tan importantes para el desarrollo de las plantas, puedan serlo también para la salud humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Pietta, P. G. (1999) "Natural-antioxidants in nutrition, health and disease" Proceedings "2nd International Conference on Natural Antioxidants and Anticarcinogens", Helsinki, págs. 137-140
- Pietta, P. G. (2000). *J. Nat. Prod.* **63**: 1035-42
- Middleton, E. y Kandaswami, C.H. (1994) "The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer". En: *The flavonoids. Advances in research since 1986*. Harborne, J.B. Chapman and Hall, London, págs. 619-52
- Bruneton, J. (1991) *Elementos de fitoquímica y farmacognosia*. Ed, Acribia, Zaragoza, págs. 65-166
- Mabry, T.J., Markham, K.R. & Thomas, M.B. (1970) "The systematic identification of flavonoids", Springer Verlag, New York
- Harborne, J., T.J. Mabry. & H. Mabry, eds. (1975) "The flavonoids". Part 1 and 2. Chapman and Hall, London
- Harborne, J. & T.J. Mabry, eds. (1982) "The flavonoids". Chapman and Hall, London
- Harborne, J. (1988) "The flavonoids Advances in research since 1980". Chapman and Hall, London
- Harborne, J. (1994) "The flavonoids Advances in research since 1986". Chapman and Hall, London
- Grayer, R. (1999). Jodrell Laboratories, Royal Botanic Gardens at Kew (comunicación personal)
- Kupchan, S., W. Sigel, J. Heminhway, J. Knox. & R. Udayamurthy (1969) *Tetrahedron* **25**: 1603-15
- Edwards, J., Raffauf, R. & Le Quesne P. (1979) *Journal of Natural Products* **42**: 85-91
- Barthelman, M., W.B. Blair, K. Kramer Stickland, W. Chew, B.N. Timmerman, S. Valeic,

- Z. Dong & G.T. Bowden (1998) *Carcinogenesis* **19**: 2201-4
14. Fraga, C.G., V. Martino, G. Ferraro, J. Coussio & A. Boveris (1987) *Biochem. Pharmacol.* **36**: 717
15. Alcaraz Tormo, M.J. & M.J. Jimenez. (1988) *Fitoterapia* **59**: 25-38
16. Viola, H., C. Wasoski, M. Levi de Stein, C. Wolfman, R. Silveira, F. Dajas, J. Medina & A. Paladini (1995) *Planta Med.* **61**: 213-6
17. Wolfman, C., H. Viola, A.C. Paladini, F. Dajas & J.H. Medina (1994) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **48**: 1-4
18. Gamet-Payrastre, L., S. Manenti, M.P. Gratacap, J. Tulliez, H. Chap H. & B. Payrastre (1999) *Gen. Phamacol.* **32**: 279-86.
19. Cott, J. (1998) Symposium 72: Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Junio de 1998
20. Kim, D.H., S.Y. Kim, S.Y. Park & M.J. Han. (1999) *Biol. Pharm. Bull.* **22**: 749-51