

Revisión

Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes

S. Martínez-Flórez, J. González-Gallego, J. M. Culebras* y M.^a J. Tuñón

*Departamento de Fisiología, Universidad de León y *Hospital de León. España*

Resumen

Los flavonoides son compuestos fenólicos constituyentes de la parte no energética de la dieta humana. Se encuentran en vegetales, semillas, frutas y en bebidas como vino y cerveza. Se han identificado más de 5.000 flavonoides diferentes. Aunque los hábitos alimenticios son muy diversos en el mundo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día, siendo la quercetina el predominante con un valor medio de 16 mg/día.

En un principio, fueron consideradas sustancias sin acción beneficiosa para la salud humana, pero más tarde se demostraron múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres.

Aunque diversos estudios indican que algunos flavonoides poseen acciones prooxidantes, éstas se producen sólo a dosis altas, constatándose en la mayor parte de las investigaciones la existencia de efectos antiinflamatorios, antivirales o antialérgicos, y su papel protector frente a enfermedades cardiovasculares, cáncer y diversas patologías.

(*Nutr Hosp* 2002, 17:271-278)

Palabras clave: Antioxidantes. Carcinogénesis. Estrés oxidativo. Flavonoides.

FLAVONOIDS: PROPERTIES AND ANTI-OXIDIZING ACTION

Abstract

Flavonoids are phenolic compounds that represent substantial constituents of the non-energetic part of the human diet. They are naturally found in vegetables, berries, fruits, wine and beer. There are more than 5000 different flavonoids. The average intake depend on the country but the average intake is approximately 23 mg/day; quercetin is predominant at 16 mg/day.

Flavonoids were considered initially to be substances without any benefit for humans. Later, it has been reported that they exert multiple biological effects due to their antioxidant and free radical-scavenging abilities.

Although results from different studies have demonstrated that flavonoids can act as pro-oxidant at very high doses, most investigations have reported anti-inflammatory, antiviral, or anti-allergic effects and a protective role in heart diseases, cancer and different pathologies.

(*Nutr Hosp* 2002, 17:271-278)

Keywords: Antioxidants. Carcinogenesis. Flavonoids. Oxidative stress.

Introducción

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos, etc. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos. Están am-

pliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana¹.

Estos compuestos fueron descubiertos por el premio Nobel Szent-György, quien en 1930 aisló de la cáscara del limón una sustancia, la citrina, que regulaba la permeabilidad de los capilares. Los flavonoides se denominaron en un principio vitamina P (por permeabilidad) y también vitamina C₂ (porque se comprobó que algunos flavonoides tenían propiedades similares a la vitamina C)². Sin embargo, el hecho de que los flavonoides fueran vitaminas no pudo ser confirmado, y ambas denominaciones se abandonaron alrededor de 1950.

Los flavonoides contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos y excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran

Correspondencia: María Jesús Tuñón.

Departamento de Fisiología.

Universidad de León. España.

24071 León.

Correo electrónico: dfimgt@unileon.es

Recibido: 10-VII-2002.

Aceptado: 13-VIII-2002.

capacidad antioxidante^{3,4}. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer^{5,6}.

Sus propiedades anti-radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidroxilo y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el inicio de la cadena de peroxidación lipídica⁷ y se ha descrito su capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides (con respuestas anti-prostanoide y anti-inflamatoria), de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación (prevención de la placa de ateroma)^{5,8-10}.

Además de sus conocidos efectos antioxidantes, los flavonoides presentan otras propiedades que incluyen la estimulación de las comunicaciones a través de las uniones en hendidura, el impacto sobre la regulación del crecimiento celular y la inducción de enzimas de detoxificación tales como las monooxigenasas dependientes de citocromo P-450, entre otras¹¹.

Estructura química

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico). Los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 2 al 8, y los del anillo B desde el 2' al 6' (fig. 1). La actividad de los flavonoides como antioxidantes depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la relación estructural entre las diferentes partes de la estructura química

ca¹³. Esta estructura básica permite una multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C. En función de sus características estructurales se pueden clasificar en:

1. Flavanos, como la catequina, con un grupo -OH en posición 3 del anillo C.
2. Flavonoles, representados por la quercitina, que posee un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C.
3. Flavonas, como la diosmetina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.
4. Antocianidinas, que tienen unido el grupo -OH en posición 3 pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.

Tres características estructurales son importantes para su función: a) La presencia en el anillo B de la estructura catecol u O-dihidroxi; b) La presencia de un doble enlace en posición 2,3; c) La presencia de grupos hidroxilo en posición 3 y 5¹⁴. La quercitina presenta las tres características, mientras que la catequina solo presenta la segunda y la diosmetina la primera (fig. 2).

A los flavonoles y las flavonas se unen azúcares, preferentemente a la posición C3 y con menor frecuencia al C7 del anillo A, de forma que estos compuestos se encuentran comúnmente como O-glicósidos, siendo la D-glucosa el residuo azúcar más frecuente. Otros residuos de azúcares son la D-galactosa, la L-ramnosa, la L-arabinosa, la D-xilosa, así como el ácido D-glucurónico. La parte sin azúcares de la molécula flavonoide se llama aglicona. Los glicósidos son más solubles en agua y menos reactivos frente a radicales libres que su aglicona o flavonoide respectivo.

Las propiedades ácido-base muestran que los radicales flavonoides son neutros en un medio ácido (por

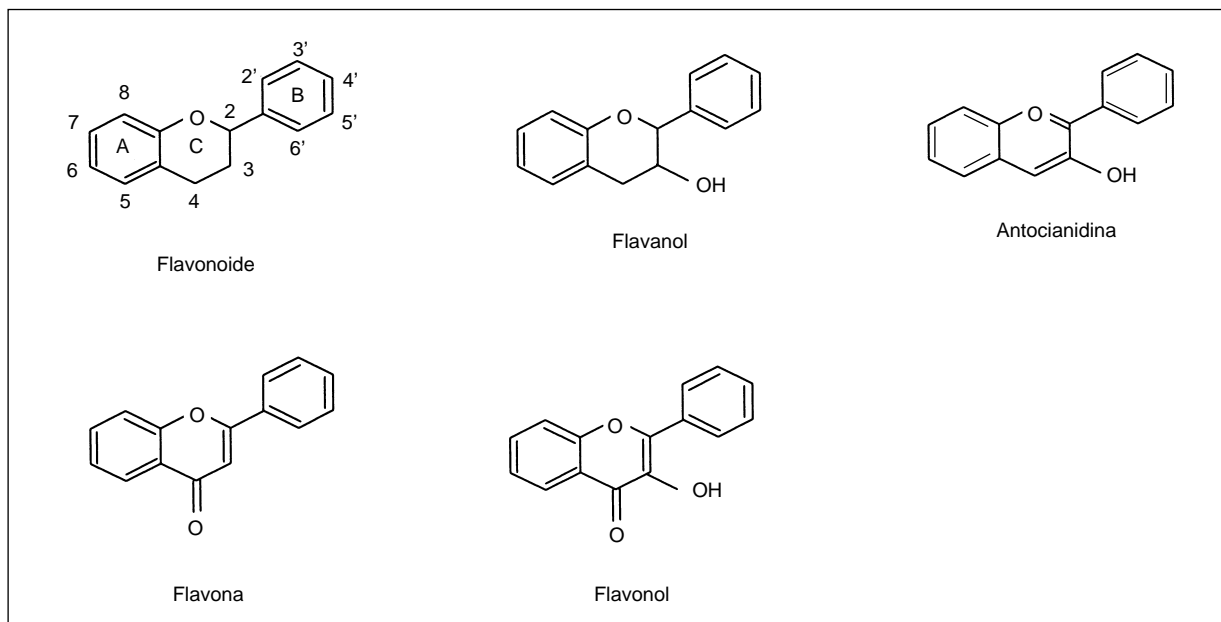


Fig. 1.—Flavonoides. Estructura básica y tipos.

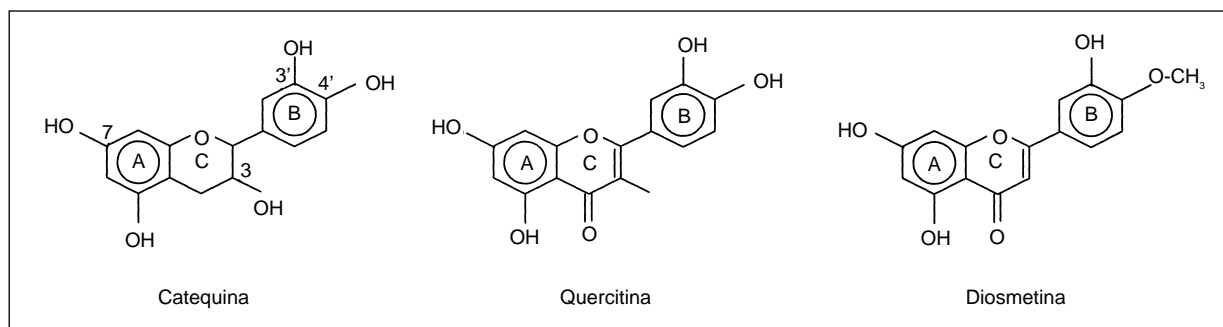


Fig. 2. Características estructurales de los principales tipos de flavonoides.

debajo de pH 3) y con una carga negativa a pH 7. Las repercusiones de la carga negativa son sumamente importantes en la evaluación del potencial antioxidante de los flavonoides. Primero, el radical cargado negativamente no es probable que pase a través de la membrana celular con carga negativa. Segundo, la reacción de los radicales flavonoides con la vitamina E, que es termodinámicamente factible para algunos radicales flavonoides, tiene un obstáculo adicional a causa de la repulsión electrostática entre el anión del radical flavonoide y la membrana fosfolipídica cargada negativamente, donde la vitamina E se incrusta. Tercero, la oxidación de un sólo electrón de los flavonoides por cualquier oxidante tendrá una barrera entrópica, porque por lo menos dos protones se intercambian en la reacción. Los protones pueden intercambiarse entre los reactantes o con el solvente en el estado de transición, en este caso, la interfase del enlace con hidrógeno debe tenerse en cuenta¹⁵.

Tipos y fuentes de flavonoides

Los flavonoides se encuentran en frutas, verduras, semillas y flores, así como en cerveza, vino, té verde, té negro y soja, los cuales son consumidos en la dieta humana de forma habitual y también pueden utilizarse en forma de suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales. Los flavonoides se encuentran también en extractos de plantas como arándano, ginkgo biloba, cardo, mariano o crataegus. Desempeñan un papel importante en la biología vegetal; así, responden a la luz y controlan los niveles de las auxinas reguladoras del crecimiento y diferenciación de las plantas. Otras funciones incluyen un papel antifúngico y bactericida, confieren coloración, lo que puede contribuir a los fenómenos de polinización y tienen una importante capacidad para fijar metales como el hierro y el cobre¹⁶.

Los flavonoides se ubican principalmente en las hojas y en el exterior de las plantas, apareciendo sólo rastros de ellos en las partes de la planta por encima de la superficie del suelo. Una excepción son los tubérculos de cebolla, que contienen una gran cantidad de quercitina 4'-D-glucósidos¹⁷.

El vino tiene un alto contenido en compuestos polifenólicos, aproximadamente se conocen unos 500, la mayoría de los cuales provienen de la uva y del proceso fermentativo. En la uva estas moléculas se localizan en la piel, especialmente en las células epidérmicas, y en las pepitas. Su cantidad y tipo depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo¹⁸. La cerveza también contiene importantes cantidades de flavonoides entre los que destacan los polihidroxiflavanos (catequina y epicatequina), los antocianógenos (leucocianidina o leucopelargonidina) y los flavonoles (grupo de quercitinas: kaempferol o mirecitina¹⁹).

Se han identificado más de 5.000 flavonoides²⁰, entre los que se pueden destacar:

1. **Citroflavonoides:** quercitina, hesperidina, rutina, naringina y limoneno. La quercitina es un flavonoide amarillo-verdoso presente en cebollas, manzanas, brócoles, cerezas, uvas o repollo rojo. La hesperidina se encuentra en los hollejos de las naranjas y limones. La naringina da el sabor amargo a frutas como la naranja, limón y toronja, y el limoneno se ha aislado del limón y la lima.
2. **Flavonoides de la soja o isoflavonoides:** están presentes en los alimentos con soja tales como porotos, tofu, tempeh, leche, proteína vegetal texturizada, harina, miso. Los dos más conocidos son la *genisteína* y la *daidzeína*.
3. **Proantocianidinas** se localizan en las semillas de uva, vino tinto y extracto de corteza del pino marino.
4. **Antocianidinas:** son pigmentos vegetales responsables de los colores rojo y rojo-azulado de las cerezas.
5. **Ácido elágico:** es un flavonoide que se encuentra en frutas como la uva y en verduras.
6. **Catequina:** el té verde y negro son buenas fuentes.
7. **Kaempferol:** aparece en puerros, brócoles, rábano, endibias y remolacha roja.

Dieta y flavonoides

Los flavonoides no poseen las características de las vitaminas: no son aminos y conforman otro grupo químico, pero por su acción protectora y la imposibilidad

del organismo humano de producirlos merecen ser incorporados al grupo de los nutrientes esenciales.

Aunque los hábitos alimenticios son muy diversos en el mundo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día¹⁷, siendo predominantes los flavonoles especialmente la quercitina. Las fuentes alimenticias principales de los flavonoles son, entre otras, el té negro, las cebollas, las manzanas, la pimienta negra —que contiene cerca de 4 g/kg de quercitina²¹—, y bebidas alcohólicas como vino y cerveza.

De los alimentos, el té es una de las fuentes principales de quercitina, principalmente en Japón y los Países Bajos, el vino tinto lo es en Italia y las cebollas en los Estados Unidos y Grecia. La ingesta promedio de flavonoles y flavonas se sitúa entre los 20 y 26 mg/día²²⁻²⁴. Excede, por tanto, a la de otros antioxidantes en la dieta, tales como el beta-caroteno (2-3 mg/día) y la vitamina E (7-10 mg/día) y es igual aproximadamente a un tercio de la vitamina C (70-100 mg/día). Los flavonoides representan, pues, una contribución importante al potencial antioxidante de la dieta humana²⁵.

La concentración total de compuestos polifenólicos en el vino varía entre 1,8 y 4,0 g/l, con un promedio de 2,57 g/l para el vino tinto y de 0,16 a 0,3 g/l, con un promedio de 0,24 g/l para el vino blanco. En muestras de cerveza embotelladas se han encontrado cantidades de hasta 29 nmol/l²⁶.

Síntesis, absorción y metabolismo

Los flavonoides se sintetizan en las plantas y participan en la fase dependiente de luz de la fotosíntesis, durante la cual catalizan el transporte de electrones²⁷. Su formación tiene lugar a partir de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina y también de unidades de acetato²⁸. La fenilalanina y la tirosina dan lugar al ácido cinámico y al ácido parahidroxicinámico²⁹, que al condensarse con unidades de acetato, originan la estructura cinamol de los flavonoides³⁰. Posteriormente se forman los derivados glicosilados o sulfatados.

El metabolismo de los flavonoides es intenso y una parte importante se excretan por la orina. La transformación de los flavonoides tiene lugar en dos localizaciones: en primer lugar en el hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I en las que se introducen o exponen grupos polares; en segundo lugar en el colon mediante reacciones de biotransformación de fase II, en las que los microorganismos degradan los flavonoides no absorbidos²². La conjugación con el ácido glucurónico, sulfatos, o glicina³¹, parecen tener lugar tanto para los flavonoides como para sus metabolitos procedentes del colon. Los conjugados, solubles en agua, pueden excretarse por la orina³².

Para evaluar los efectos biológicos de los flavonoides, así como de cualquier fármaco o componente alimenticio, uno de los más importantes aspectos es la biodisponibilidad³², en la que influyen factores tales

como estructura química, absorción, distribución y eliminación. Por ejemplo, existen diferencias de biodisponibilidad entre la quercitina y la catequina dependientes del metabolismo, habiéndose demostrado que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de quercitina presentan una vida media más larga que los metabolitos de la catequina. Esta diferencia es mayor en ratas adaptadas a una dieta rica en quercitina durante varios días, que en ratas adaptadas de igual forma con catequina³³. La quercitina experimenta una mayor metilación en plasma que la catequina; además los metabolitos de la catequina son únicamente glucuronizados, mientras que los metabolitos de la quercitina son también sulfatados. Estos factores podrían afectar a la solubilidad de los metabolitos en los fluidos orgánicos y ser responsables de la diferente vía de eliminación de ambos flavonoides, ya que la catequina se elimina principalmente por la orina mientras que la quercitina se elimina por la bilis³³.

Acción antioxidante de los flavonoides

La capacidad de los polifenoles vegetales para actuar como antioxidantes en los sistemas biológicos fue ya reconocida en los años treinta³⁴; sin embargo, el mecanismo antioxidante fue ignorado en gran medida hasta hace poco tiempo. El creciente interés en los flavonoides se debe a la apreciación de su amplia actividad farmacológica. Pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas, y ADN; quelar iones metálicos transitorios, tales como Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, catalizar el transporte de electrones, y depurar radicales libres³⁵. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones³⁵. Otras actividades que merecen ser destacadas son sus acciones antivirales y antialérgicas³⁶, así como sus propiedades antitrombótica y antiinflamatoria³⁷⁻⁴⁰.

Los criterios químicos para establecer la capacidad antioxidante de los flavonoides¹³, son:

- Presencia de estructura O-dihidroxi en el anillo B; que confiere una mayor estabilidad a la forma radical y participa en la deslocalización de los electrones.

- Doble ligadura, en conjunción con la función 4-oxo del anillo C⁴¹⁻⁴².

- Grupos 3- y 5-OH con función 4-oxo en los anillos A y C necesarios para ejercer el máximo potencial antioxidante.

Siguiendo estos criterios, el flavonoide quercitina es el que mejor reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante. Su capacidad antioxidante medida como Trolox es de 4,7 mM, lo que resulta 5 veces mayor al demostrado por las vitaminas E y C y tiene una hidrosolubilidad similar a la de la vitamina E⁴³.

La función antioxidante de la quercitina muestra efectos sinérgicos con la vitamina C. El ácido ascórbico

co reduce la oxidación de la quercitina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones antioxidantes durante más tiempo. Por otra parte, la quercitina protege de la oxidación a la vitamina E, con lo cual también presenta efectos sinérgicos. Así, se ha demostrado que el flavonoide inhibe la fotooxidación de la vitamina E en la membrana celular de las células sanguíneas en presencia de hematoporfirina como fotosensibilizador⁵.

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. De esta manera bloquean la acción deletérea de dichas sustancias sobre las células. Sus efectos citoprotectores son, por ejemplo, bien patentes en fibroblastos de la piel humana, queratinocitos, células endoteliales y ganglios sensoriales cultivados en presencia de sulfoxina-butionina, un inhibidor irreversible de la glutatión sintetasa⁴³. Diversos flavonoides han mostrado su eficiencia para eliminar los procesos de peroxidación lipídica del ácido linoleico o de los fosfolípidos de las membranas, la peroxidación de los glóbulos rojos o la autooxidación de los homogeneizados de cerebro^{44, 45}. Asimismo, se ha comprobado su potente capacidad de inhibir *in vitro* la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de las LDL oxidadas^{46, 47}. De hecho, las poblaciones que consumen productos ricos en flavonoides estadísticamente presentan menores riesgos de afecciones cardiovasculares^{10, 17}.

En ratas se ha podido observar que la quercitina mejora la función contráctil del ventrículo izquierdo y reduce la incidencia de trastornos de la conducción cardíaca. El proceso se limita al área isquémica, protegiendo la ultraestructura de las arterias coronarias, mejorando la circulación coronaria y previniendo la formación de trombos intravasculares. Por otra parte también se han demostrado efectos vasodilatadores en aorta aislada de ratas, efectos antitrombóticos y disminución de las lesiones de reperfusión del miocardio^{43, 48}. Además, evitan el daño producido al endotelio vascular al prevenir la sobreexpresión de mediadores inflamatorios (IL-8, MCP-1 y ICAM-1) a través de la citocina proinflamatoria TNF- α ^{49, 50}.

Asimismo, se ha puesto de manifiesto que inhibe la peroxidación lipídica producida por el hierro y aumenta la concentración de glutatión en la mucosa intestinal de ratas alimentadas durante tres días con este flavonoide⁴³.

En el hígado se ha descrito que la quercitina es capaz de inhibir la activación de las células estrelladas así como la producción de óxido nítrico, alterando vías de expresión de proteínas celulares⁵¹ y en estudios *in vitro* se ha comprobado que diversos flavonoides inhiben la expresión de la óxido nítrico sintetasa y la formación de óxido nítrico en macrófagos estimulados por LPS⁵². En ratas con obstrucción biliar en las que se produce estrés oxidativo y una reducción de las defensas antioxidantes⁵³⁻⁵⁵, nuestro grupo ha demostra-

do que el tratamiento con quercitina previene la peroxidación lipídica, atenúa los depósitos de colágeno y el proceso de fibrogenesis hepática, incluso cuando el tratamiento se inicia con la fibrosis claramente establecida⁵⁶.

En ensayos clínicos, se ha comprobado que la administración profiláctica de flavonoides disminuye la producción de radicales libres en la reperfusión después del bypass en cirugía de reemplazamiento vascular⁵⁷.

Además, flavonoides como la quercitina y el kaempferol son importantes para el control de las concentraciones intracelulares de glutatión. Actuando a nivel del gen de regulación, son capaces de aumentar el nivel en un 50%, induciendo el sistema antioxidante celular y contribuyendo así a la prevención de enfermedades⁵⁸.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que con el consumo incrementado de frutas y vegetales se experimenta una reducción del 50% en el riesgo de cánceres digestivos y de las vías respiratorias²³. Así, la genisteína bloquea el desarrollo de tumores al prevenir la formación de nuevos vasos impidiendo con ello la llegada del oxígeno y nutrientes a las células neoplásicas. También modula la reacción de los estrógenos ligándose a sus receptores con lo que disminuye el riesgo de cáncer de mama. De hecho, se ha puesto de manifiesto que diversos flavonoides pueden inhibir monooxigenasas dependientes del citocromo P-450, lo que indicaría un papel potencial en la regulación de la activación de carcinógenos⁵⁹ y que chalconas y flavononas en concreto son inductoras de las quinonas reductasas y podrían tener un papel preventivo en la progresión de los hepatomas⁶⁰.

Los flavonoides protoantocianídicos pueden ser absorbidos por las membranas celulares y protegerlas de la acción de los radicales libres. Tienen la ventaja de ser liposolubles e hidrosolubles: es decir, se disuelven en lípidos o en agua. Por eso, en contraste con otros antioxidantes que no poseen esa doble cualidad, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y pueden proteger a las células cerebrales, que son muy sensibles a las lesiones producidas por los radicales libres. Además combaten la inflamación^{61, 62} y las alergias y aumentan la efectividad de las células natural killer del sistema inmunológico⁶². De hecho, se ha demostrado que los flavonoides pertenecientes a plantas medicinales de Tafi del Valle, Tucumán (Argentina), tienen actividad antimicrobiana⁶³. Muchos de estos efectos antiinflamatorios y antialérgicos podrían explicarse a través de su acción inhibidora sobre el factor de transcripción nuclear kappa B, activador de muchas citocinas proinflamatorias^{64, 65}. También ejercerían su acción antiinflamatoria al inhibir las actividades enzimáticas del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipooxigenasa⁶⁶, así como por su actividad antiproteolítica al inhibir algunas proteasas de la matriz⁶⁷.

La capacidad antioxidante de los flavonoides depende, entre otros factores, de su capacidad de elimi-

nar el hierro, y de hecho se ha comprobado recientemente en células U937 tratadas con el agente tóxico terbutilhidroperóxido que aun a muy bajas concentraciones son capaces de evitar la rotura y la oxidación del ADN y que una parte importante de su potente acción protectora está relacionada directamente con su lipofilicidad⁶⁸.

Flavonoides y carcinogénesis

Un número creciente de sustancias naturales se han identificado como moduladoras del proceso de carcinogénesis; entre ellas se encuentran los flavonoides que han demostrado poseer efectos antimutagénicos y anticarcinogénicos. Diversos datos experimentales han demostrado la acción antiproliferativa y anticarcinogénica, así como el papel de agente quimiopreventivo de los flavonoides⁶⁹⁻⁷¹.

Entre los numerosos fenómenos que tienen lugar durante el proceso carcinogénico y que ofrecen opción para la modulación mediante factores externos, se encuentran la formación de metabolitos carcinógenos, que se forman por la acción de enzimas citosólicas y microsómicas. Estas enzimas controlan este paso crítico en el proceso carcinógeno. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los flavonoides pueden modular su actividad. En experimentos *in vitro* se ha confirmado el papel protector de la quercitina, la cual ejerce efectos de inhibición frente a células cancerígenas en humanos: en colon⁷², glándula mamaria y ovario⁷³, en región gastrointestinal⁷⁴ y en la leucemia⁷⁵⁻⁷⁷. Una posible explicación a estos efectos anticancerígenos podría derivarse del incremento que algunos flavonoides producen en las concentraciones intracelulares de glutatión a través de la regulación de la expresión de la enzima limitante en su síntesis⁵⁸. Asimismo, en lo que respecta a la prevención del cáncer de mama, podría deberse a su potente capacidad de inhibir la actividad de la aromataza evitando de esta forma la conversión de andrógenos en estrógenos⁷⁸.

No obstante, los flavonoides no constituyen un grupo homogéneo de compuestos y las mismas propiedades que caracterizan su actividad antioxidante, determinan que puedan presentar efectos prooxidantes. Los mecanismos moleculares que determinan la actividad de los flavonoides en ese sentido, se basan en la formación de un radical aroxilo lábil o de un complejo flavonoide hierro redox lábil. En el primer caso, la autotoxidación del radical aroxilo genera anión superóxido (O_2^-) que, siguiendo la secuencia conocida, genera el dañino radical hidroxilo (HO). Estos mecanismos pueden constituir la base de las acciones mutagénicas y citotóxicas descritas para algunos flavonoides⁷⁹.

Debe destacarse que las propiedades prooxidantes y mutagénicas de los flavonoides se hallan unidas a la acción de eliminar radicales libres que tienen estos compuestos. Sin embargo, lo que determina el carácter antioxidante o prooxidante de esta reacción inicial es, como ya se mencionó previamente, la

estabilidad/labilidad redox del compuesto radical formado a partir del flavonoide original. La autotoxidación del radical aroxilo o la formación de compuestos ternarios entre el ADN, el cobre y los flavonoides, son posibles explicaciones de la mutagenicidad mediada por los flavonoides⁸⁰; ahora bien, dichas acciones sólo parecen producirse cuando las dosis de flavonoides utilizadas son muy altas⁸¹⁻⁸².

Referencias

1. Aherne SA y O'Brien NM.: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18:75-81.
2. Singleton VL: Flavonoids. En: Childester CO, Mraak EM, Stewart Gf (eds.): *Advances in Food Research*. New York: Academic Press, 1981, 149-242.
3. Havsteen B: Flavonoids. A class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem Pharmacol*, 1983, 32:1141-1148.
4. Peres W: *Radicais Livres em níveis biológicos*. Ed. Universidade Católica de Pelotas, Brasil, 1994, 49-81.
5. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G y Goldberg DM.: The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta*, 1995, 235:207-219.
6. Jang M, Cai L, Udeani GO y cols.: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997, 275:218-221.
7. Jovanovic SV, Steenken S, Simic MG y Hara Y: Antioxidant properties of flavonoids: reduction potentials and electron transfer reactions of flavonoid radicals. En: Rice Evans C, Parker L (eds.): *Flavonoids in health and disease*. Marcel Dekker, Nueva York, 1998, 137-161.
8. Yang K, Lamprecht SA, Liu Y y cols.: Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon. *Carcinogenesis*, 2000, 21:1655-1660.
9. Iqura K, Ohta T, Kuroda Y y Kaji K.: Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis *in vitro*. *Cancer Letts*, 2001, 171:11-16.
10. Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A y Witteman JC.: Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75:880-886.
11. Stahl W, Ale-Agha N y Polidori MC: Non-antioxidant properties of carotenoids. *Biol Chem*, 2002, 383:553-558.
12. Kühnau J: The Flavonoids: a class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet*, 1976, 24:117-190.
13. Bors W, Heller W, Christa M y cols. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol*, 1990, 186:343-355.
14. Letan A: The relation of structure to antioxidant activity of quercetin and some of its derivatives. *J Food Sci*, 1966, 31:518-523.
15. Neta P, Huie RE, Maruthamuthy P y Steenken S.: Solvent effects in the reactions of alkyl peroxy radical with organic reductants. Evidence for proton-transfer-mediated electron transfer. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 93:7654.
16. Formica JV y Regelson W.: Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 1995, 33:1061-1080.
17. Hertog MGL, Hollman PCH y Putte van de B: Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea, infusions, wines, and fruit juices. *J Agric Food Chem*, 1996, 41:1242-1246.
18. Infante R: Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas ¿Blanco o tinto? *Clin Invest Arteriosclerosis*, 1997, 9:19-22.
19. Charalambous G y Bruckner KJ: Analysis of metalions in brewing materials, wort, beer and wine by inductively coupled

- argon plasma-atomic emission spectroscopy. *Technical Quarterly*, 1977, 14:197-208.
20. Ross JA y Kasum CM: Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22:19-34.
21. Vösgen B y Herrmann K.: Flavonolglykoside von Pfeffer (Piper nigrum L.), Gewürznelken (Syzygium aromaticum (L.) Merr. Et Perry) und Piment (Pimentadillo (L.) Merr.). *Z Lebensm Unters Forsch*, 1980, 170:204-207.
22. Rimm ER, Katan MB, Ascherio A, Stampfer M y Willet W.: Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med*, 1996, 125:384-389.
23. Hollman PCH y Katan MB: *Absorption, Metabolism, and Bioavailability of Flavonoids*. En: *Flavonoids in Health and Disease*. Ed. Marcel Dekker, INC. New York, 1998, 22:483-522.
24. Knekt P, Järvinen R, Reunanen A y Maatela J.: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *Br Med J*, 1996, 321:478-481.
25. Rice-Evans CA y Packer L: *Flavonoids in Health and Disease*. Ed Marcel Dekker, INC. New York, 1998, 20:447-467.
26. Lapcik O, Hill M, Hampl R, Wahala y Adlercreutz H.: Identification of isoflavonoids in beer. *Steroids*, 1998, 63:14-20.
27. Das DK: Naturally occurring flavonoids: Structure, chemistry, and high-performance liquid chromatography methods for separation and characterization. *Methods Enzymol*, 1994, 234:410-420.
28. Heller W y Forkmann G: Biosynthesis, in *The Flavonoids. Advances in Research since 1986* (Harborne JB). Chapman and Hall Ltd., London, 1993, 499-535.
29. Wagner H y Farkas L: Síntesis de flavonoides. En: *The Flavonoids*. Part I (Harborne JB, Mabry TJ y Mabry H eds). Academic Press, New York, 1975, 127-213.
30. Middleton E Jr, Kandaswami C y Theoharides TC: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*, 2000, 52:673-751.
31. Shargel L y Yu ABC.: Prentice Hall International (UK) Limited. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 3d Ed. London, 1992.
32. Rowland M y Tozer TN: *Concepts and Applications*. Pharmacokinetics. 3 Ed: Williams & Wilkins. Baltimore, 1995.
33. Manach C, Texier O, Morand C y cols.: Comparison of the bioavailability of quercetin and catechin in rats. *Free Rad Biol Med*, 1999, 27:1259-1266.
34. Benthath A, Rusznayk S y Szent-György A: Vitamin nature of flavona. Nature; 798. En: *Flavonoids in Health and Disease*. Ed Marcel Dekker, INC. New York, 1936, 5:137-161.
35. Saskia ABE, van Accker y Bast AALT: Structural Aspects of Antioxidant Activity of Flavonoids. En: *Flavonoids in health and Disease*. Ed Marcel Dekker, INC. New York, 1998, 9:221-251.
36. Vrijnsen R, Everaert L y Boeté A.: Antiviral activity of flavones and potentiation by ascorbate. *J Gen Virol*, 1988, 69:1749-1751.
37. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J y Swies J: On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36:317-322.
38. Swies J, Robak J, Dabrowski L, Duniec Z, Michalska Z y Gryglewski RJ: Aggregatory effects of flavonoids in vivo and their influence on lipoxygenase and cyclooxygenase in vitro. *Pol J Pharmacol Pharm*, 1984, 36:455-463.
39. Alcázar MJ y Jiménez MJ: Flavonoids as antiinflammatory agents. *Fitoterapia*, 1988, 59:25-38.
40. Brasseur T: Propriétés anti-inflammatoires de flavonoides. *J Pharmacol Bel*, 1989, 44:235-241.
41. Rice-Evans CA, Miller NJ y Paganga J: Structure antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad Biol Med*, 1996, 20:933-956.
42. Cody V, Middleton E, Harborne JB y cols.: *Plant flavonoids in biology and medicine. Biochemical, pharmacological and structure-activity relationships*. Alan R Liss, New York, 1998.
43. Merck, S.A. Industrias Químicas: *Bioflavonoides: Quercetina y Rutina. Informe a Profesionales*, 2000.
44. Ursini F, Maiorino M, Morazzoni P y cols.: A novel antioxidant flavonoid (IdB 1031) affecting molecular mechanisms of cellular activation. *Free Rad Biol Med*, 1994, 16:547-553.
45. Laughton MJ, Halliwell B, Evans PJ y cols.: Antioxidant and prooxidant actions of the plant phenolic quercetin, gossypol and myricetin. Effect on lipid peroxidation, hydroxyl radical generation, and bleomycin-dependent damage to DNA. *Biochem Pharmacol*, 1989, 38:2859-286.
46. Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O y Kondo K: Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. Internal Medicine I, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japan. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo), 2001, 47:357-362.
47. Terao J, Yamaguchi S, Shirai M y cols.: Protection by quercetin and quercetin 3-O-beta-D-glucuronide of peroxynitrite-induced antioxidant consumption in human plasma low-density lipoprotein. *Free Radic Res*, 2001, 35:925-931.
48. Benito S, López D, Saiz MP y cols.: A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *Br J Pharmacol*, 2002, 135:910-916.
49. Youdim KA, McDonald J, Kalt W y Joseph JA: Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults (small star, filled). *J Nutr Biochem*, 2002, 13:282-288.
50. Wang J y Mazza G: Effects of anthocyanins and other phenolic compounds on the production of tumor necrosis factor alpha in LPS/IFN-gamma-activated RAW 264.7 macrophages. *J Agric Food Chem*, 2002, 50:4183-4189.
51. Kawada N, Seki S, Inoue M y Kurobi T: Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin and N-acetylcysteine, on the function of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatology*, 1998, 27:1265-1274.
52. Autore G, Rastrelli L, Lauro MR y cols: Inhibition of nitric oxide synthase expression by a methanolic extract of *Crescentia alata* its derived flavonols. *Life Sci*, 2001, 70:523-534.
53. Singh S, Shackleton G, Ah Sing E, Chakraborty J y Bailey ME: Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology*, 1992, 103:1625-1629.
54. Krahenbuhl S, Talos C, Lautenburg BH y Reichen J: Reduced antioxidative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated rats. *Hepatology*, 1995, 22:607-612.
55. Pastor A, Collado PS, Almar M y González Gallego J: Microsomal function in biliary obstructed rats: effects of S-adenosylmethionine. *J Hepatol*, 1996, 24:353-359.
56. Peres W, Tuñón MJ, Collado PS, Herrmann S, Marroni N y González-Gallego J: The flavonoid quercetin ameliorates liver damage in rats with biliary obstruction. *J Hepatol*, 2000, 33:742-750.
57. Deby C, Hartstein G, Deby-Dupont G y Lamy M: Antioxidant Therapy. Bion J, Bouchardi H, Dellinger RP, Dobb GJ (eds.): *Currents topics in intensive care* n° 2. Edited by W. B. Sanders Co. London, 1995, 175-205.
58. Myhrstad MC, Carlsen H, Nordstrom O, Blomhoff R y Moskaug JJO: Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the gamma-glutamylcysteine synthetase catalytic subunit promoter. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32:386-393.
59. Herderson MC, Miranda CL, Stevens JF, Deinzer ML y Buhler DR: In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops. *Humulus lupulus*. *Xenobiotica*, 2000, 30:235-251.
60. Miranda CL, Apondo GL, Stevens JK, Deinzer ML y Buhler DR: Prenylated chalcones and flavanones as inducers of quinone reductases in mouse Hepa 1clc7 cells. *Cancer Letts*, 2000, 149:21-29.
61. Sen CK, Khanna S, Gordillo G, Bagchi D, Bagchi M y Roy S: Oxygen, Oxidants, and Antioxidants in Wound Healing: A Emerging Paradigm. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 957:239-249.
62. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Ray SD, Sen CK y Preuss HG: Cellular Protection with Proanthocyanidins Derived from Seeds. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 957:260-270.
63. Hernández NE, Tereschuk ML y Abdala LR: Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafi del Valle

- (Tucuman, Argentina). *J Ethnopharmacol* 2000, 73:317-322.
64. Bremner P y Heinrich M: Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kappaB pathway. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54:453-472.
 65. Muraoka K, Shimizu K, Sun X y cols.: Flavonoids exert diverse inhibitory effects on the activation of NF-kappaB. *Transplant Proc*, 2002, 34:1335-1340.
 66. Schewe T, Kuhn H y Sies H: Flavonoids of cocoa inhibit recombinant human 5-lipoxygenase. *J Nutr*, 2002, 132:1825-1829.
 67. Sartor L, Pezzato E, Dell'Aica I, Caniato R, Biggin S y Garbisa S: Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64:229-237.
 68. Sestili P, Diamantini G, Bedini y cols.: Plant-derived phenolic compounds prevent the DNA single-strand breakage and cytotoxicity induced by tert-butylhydroperoxide via an iron-chelating mechanism. *Biochem J*, 2002, 364:121-128.
 69. Hardigree AA y Epler JL: Comparative mutagenesis of plants flavonoids in microbial system. *Mutation Res*, 1978, 58:231.
 70. Stacovic B: Quercetin in our diet: From potent mutagen to probable anticarcinogen. *Clinical Biochemistry*, 1994, 27:245-248.
 71. Birt DF, Hendrich S y Wang W: Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther*, 2001, 90:157-177.
 72. Ranelletti FO, Ricci R y Larocca LM: Growth-inhibitory effect of quercetin and presence of type-II estrogen binding sites in human colon-cancer cell lines and primary colorectal tumors. *Int J Cancer*, 1992, 50:486-492.
 73. Scambia G, Ranelletti FO y Panici PB: Inhibitory effect of quercetin on OVCA 433 cells and presence of type II estrogen binding sites in primary ovarian tumors and cultured cell. *Br J Cancer*, 1990, 62:942-947.
 74. Yoshida M, Sakai T y Hosokawa N: The effects of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells. *FEBS Lett*, 1990, 260:10-13.
 75. Yoshida M, Yamamoto M y Nikaido T: Quercetin arrests human leukemic T-cells in late G1 phase of the cell cycle. *Cancer Res*, 1992, 52:6676-6681.
 76. Teofili L, Pierlli L y Lovino MS.: The combination of quercetin and cytosine arabinoside synergistically inhibits leukemic cell growth. *Leukemia Res*, 1992, 16:497-503.
 77. Ren W, Qiao Z, Wang H y cols.: Tartary buckwheat flavonoid activates caspase 3 and induces HL-60 cell apoptosis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2001, 23:427-432.
 78. Pouget C, Fagnere C, Basly JP y cols.: Synthesis and aromatase inhibitory activity of flavanones. *Pharm Res*, 2002, 19:286-291.
 79. Hodnick W, Milosavljevic E, Nelson J y cols.: Electrochemistry of flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 1988, 37:2607-2611.
 80. Ahmad MS, Fazal F, Rahaman y cols.: Activities of flavonoids for the cleavage of DNA in the presence of Cu (II): correlation with generation of active oxygen species. *Carcinogenesis*, 1992, 13:605-608.
 81. da Silva J, Herrmann SM, Peres W, Possa Marroni N, Gonzalez Gallego J y Erdtmann B: Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40:941-947.
 82. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA y cols. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol*, 1991, 42:1673-1681.