

Monografía

Flavonoides y sus acciones antioxidantesCristopher Isaac Escamilla Jiménez,¹ Elvis Yane Cuevas Martínez,² Jorge Guevara Fonseca³¹ AFINES, Facultad de Medicina, UNAM.² Facultad de Ciencias, UNAM.³ Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

Flavo proviene del latín *flavus* y significa de color entre amarillo y rojo, como el de la miel o el del oro;¹ y flavonoide, se refiere a un grupo aromático, pigmentos heterocíclicos que contienen oxígeno ampliamente distribuido entre las plantas, constituyendo la mayoría de los colores amarillo, rojo y azul de las plantas y frutas.² Por ende se encuentran en abundancia en las uvas, manzanas, cebollas, cerezas, repollos; además de ser parte del árbol ginkgo biloba y la *Camellia sinensis* (té verde). Siendo que al consumirlos obtengamos de ellos propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antitrombóticas, antialérgicas, antitumorales, anticancerígenas y antioxidantes. De esta última, principalmente, radica su función en el sistema nervioso, pues se ha visto relación de protección en enfermedades neurodegenerativas.

Estructura, clasificación y síntesis

Los flavonoides están compuestos de dos anillos fenilos (A y B), ligados mediante un anillo pirano (C).³ Lo cual nos deja en un esqueleto de difenilpiranos: C6-C3-C6 (figura 1), común en la mayoría de los flavonoides. Y gracias a las variaciones del pirano se logran clasificar⁴ como se muestra en el cuadro 1.

La síntesis de los flavonoides tiene lugar en las plantas a partir de unidades de acetato y aminoácidos aromáticos como la fenilalanina y la tirosina. Después, estas dos últimas, dan lugar a los ácidos cinámico y parahidroxicinámico; siendo que al condensarse con las unidades de acetato dan origen a la estructura cinamol de los flavonoides. Más tarde se forman los derivados glicosilados o sulfatados.⁵

Localización en los alimentos

Al ser parte fundamental de la biología vegetal, los flavonoides responden a la luz controlando los niveles

de las auxinas (hormonas vegetales) reguladoras del crecimiento; intervienen en la diferenciación de las plantas y potencian la polinización al conferir coloración. Por ende, se encuentran en numerosos frutos, plantas y semillas; logrando más de 5,000 distintos flavonoides.⁶ Por lo cual podemos encontrarlos en los siguientes grupos:





- 1) Ácido elágico: se encuentra en frutas como la uva y las verduras.
- 2) Antocianidinas: pigmentos responsables de los colores rojo-azulado y rojo de las cerezas.
- 3) Catequina: se encuentra en el té negro y verde.
- 4) Citroflavonoides: como la quercetina, limoneno, hesperidina, rutina y naranjina. El sabor amargo de la naranja, del limón y el de la toronja lo otorga la naranjina; y el limoneno se ha aislado de la lima y el limón.
- 5) Isoflavonoides: tales como la genisteína y la daidzeína, presentes en los alimentos de soya como tofu, leche, porotos, proteína vegetal, tempeh, miso y harina.
- 6) Kaemferol: encontrándose en brócoles, puerros, endibias, remolacha roja y rábanos.
- 7) Proantocianidinas: que aparecen en las semillas de las uvas, en el extracto de corteza de pino marino y en el vino tinto.

Merecen ser incorporados al grupo de los nutrientes esenciales. El valor medio de la ingesta de flavonoides es de 23 mg al día. Y el principal flavonoide consumido es la quercetina, siendo el té su principal fuente.

Farmacocinética

Los flavonoides son compuestos que no son lipofílicos y, en adición, la presencia de los grupos fenólicos tanto los conjugados sulfatados como los glicosilados, facilitan la eliminación.

Cuadro 1. Clasificación de los flavonoides.

Nombre	Descripción	Ejemplo	Estructura
Antocianidinas	Tiene un grupo -OH unido en posición 3, pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C	Antocianidina	
Flavanos	Con un grupo -OH en posición 3 del anillo C	Catequina	
Flavonas	Poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3	Diosmetina	
Flavonoles	Grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C	Quercetina	

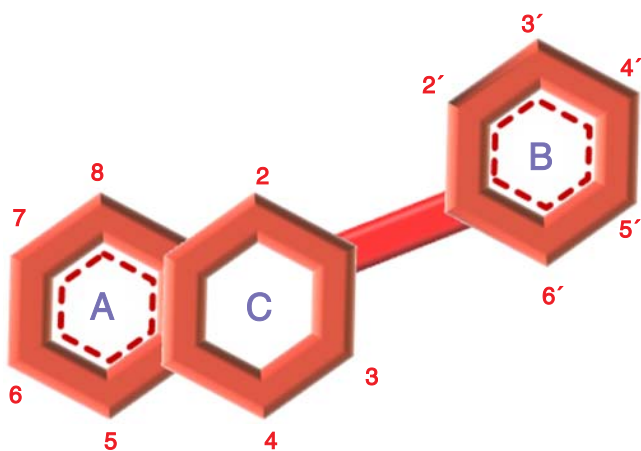


Figura 1. Estructura de flavonoide con numeración y especificación de cada heterociclo.

Antes de ser absorbido un flavonoide es escindido, dando por resultado, por una parte su aglicona y por otro su glucósido; teniendo este último mayor solubilidad en agua se absorbe rápidamente, sin embargo la aglicona puede tardar hasta tres horas en ser absorbida. Por lo que en promedio las concentraciones pico de los flavonoides se da a las 1.75 horas.^{7,8}

Consiguen una distribución homogénea en todos los tejidos corporales. Incluso logran atravesar la barrera hematoencefálica; permitiendo mayor paso, por supuesto, a los flavonoides más lipofílicos (como la naranjina) y su translocación con los receptores.^{9,10}

Los flavonoides sufren metabolismo de primer paso y sus metabolitos, excretados por la bilis, aunque se reabsorben

ya no tienen funcionalidad.⁹ Logrando una biodisponibilidad del 1.5% en comparación con la administración intravenosa, es decir: $F = 0.015[3y4]$.

Es intensa la transformación de los flavonoides, llevándose a cabo en dos sitios: 1) hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I, en las que se adicionan o exponen grupos polares; 2) colon, mediante la fase II de la biotransformación, en donde la microbiota intestinal degrada los flavonoides no absorbidos.⁹⁻¹¹ Y son conjugados con glicina, ácido glucurónico y sulfatados.

La excreción se sucede después de que se forman estos conjugados y por dos salidas. Los no solubles en agua se excretan junto con la bilis al duodeno, y los solubles a las vías urinarias con la orina, siendo esta última la salida predominante.⁹ Pero al final lo que importa es la ruta por la cual se metabolizaron; pues si un flavonoide sólo es glucuronidado se excretará por vía renal (como la catequina), pero si es metilado y sulfatado será excretado por la vía hepática (como la quercetina).¹²

Funciones antioxidantes

La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Aunado a esto, se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A_2 ; al mismo tiempo que estimulan otras con reconoci-

das propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa.^{13,14}

Con respecto a su estructura, los flavonoides con sustituyentes dihidroxílicos en posiciones 3' y 4' en el anillo B se muestran más activos como antioxidantes y es potenciado este efecto por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH libre en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4. Además, las agliconas se muestran más potentes en sus acciones antilipoperoxidativas que sus correspondientes glicósidos.

Conforme a lo anterior mencionado, la quercetina es el flavonoide que reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante, pues ésta es cinco veces mayor que la de las vitaminas C y E, además de poseer una hidrosolubilidad similar a esta última. Por eso la rutina (quercetina-3-b-D-rutinósido) es, hasta el momento, el único flavonoide en presentación farmacológica (combinada) en nuestro país.

Existe efecto sinérgico con las vitaminas aludidas. Pues el ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercetina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones durante más tiempo. Por su parte la quercetina protege de la oxidación a la vitamina E.¹⁵

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo, especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, hidroperóxidos y peróxidos lipídicos. Bloqueando la acción deletérea de estas sustancias sobre las células. Donde se ha corroborado la protección antioxidante de los flavonoides en: queratinocitos, fibroblastos dérmicos, ganglios sensoriales, endotelio, tejido nervioso y en lipoproteínas de baja densidad.^{16,17}

Mecanismos prooxidantes

Debido a las características estructurales de algunos flavonoides, como las antocianidinas, provocan bajos potenciales de oxidación (EP/2), que les permite reducir el Fe³⁺ y el Cu²⁺ para sufrir una autooxidación o incluso involucrarse en un proceso de reciclaje redox, actuando de esta manera como agentes prooxidantes, lo que explica los efectos mutagénicos y genotóxicos de algunos flavonoides.¹⁸

Algunos de estos mecanismos incluyen la reducción temporal de Cu (II) a Cu (I), la autooxidación del radical aroxilo generando anión superóxido (O₂⁻) que siguiendo su secuencia general el dañino radical hidroxilo (HO·), así como la afección de las funciones de los componentes del sistema de defensa antioxidante nuclear: glutatión y glutatión-S-transferasa.¹⁹

Lo que determina el carácter antioxidante o prooxidante es la estabilidad/labilidad redox del compuesto radical formado a partir del flavonoide original. Las accio-

nes prooxidantes sólo parecen producirse cuando las dosis de los flavonoides son demasiado altas.²⁰

Referencias

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 22a ed. España: Mateu cromos artes gráficas, S. A. 2001.
2. Sax NI, Lewis RL. Hawley Diccionario de química y de productos químicos. 2ª ed. Barcelona: Omega 1993.
3. Andersen OM, Markham KR. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. Boca Raton: CRC, Taylor and Francis, 2006.
4. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr Hosp 2002; 17(6): 271-278.
5. Grotenwald E. The science of flavonoids. New York: Springer, 2006.
6. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. Annu Rev Nutr 2002; 22: 19-34.
7. Wittmer SM, Ploch M, Windeck T et al. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extracts in humans. Phytomedicine 2005; 12: 28-38.
8. Laranjinha J. Caffeic acid and related antioxidant compounds: biochemical and cellular effects. In: Cadenas E, Packer L, editors. Handbook of antioxidants. 2nd edition. Nueva York: Marcel Dekker 2002: 279-302.
9. Abrahamse SL, Kloots WJ, Amelvoort JMM. Absorption, distribution, and secretion of epicatechin and quercetin in the rat. Nutrition Research 2005; 25: 305-317.
10. Youdim KA, Qaiser MZ, Begley DJ, Rice-Evans CA, Abbott NJ. Flavonoid permeability across an *in situ* model of the blood-brain barrier. Free Radical Biology and Medicine 2004; 36: 592-604.
11. Rimm ER, Katan MB, Ascherio A, Stampfer M, Willet W. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. Ann Intern Med 1996; 125: 384-389.
12. Manach C, Texier O, Morand C et al. Comparison of the bioavailability of quercetin and catechin in rats. Free Rad Biol Med 1999; 27: 1259-1266.
13. Groot H, Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. Fundam Clin Pharmacol 1998; 3: 249-55.
14. Sudheesh S, Sandhya C, Sarah KA, Vijayalakshmi NR. Antioxidant activity of flavonoids from solanum melongena. Phytother Res 1999; 13: 393-396.
15. Rice-Evans CA, Packer L. Flavonoids in health and disease. 2nd ed. New York: M. Dekker 2003.
16. Ioannides C. Evaluation of the contribution of flavonoids and caffeine to the anticarcinogenic potential of tea. In: Basu TK, Temple NJ, Garg ML. Antioxidants in human health and disease. Londres: CAB International 1999: 95-108.
17. Grotenwald E. The science of flavonoids. New York: Springer, 2006.
18. Pérez TG. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. Rev Cubana Invest Biomed 2003; 22(1): 48-57.
19. Sahu SC, Gray GC. Pro-oxidant activity of flavonoids: effects on glutathione and glutathione-S transferase in isolated rat liver nuclei. Cancer Lett 1996; 104: 193-6.
20. Silva J, Herrmann SM, Peres W, Possa MN, Gonzalez GJ, Erdtmann B. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. Food Chem Toxicol 2002; 40: 941-947.