



# Flavonoides en el tratamiento de la hipertensión en pacientes geriátricos

Gloria Gutiérrez-Venegas<sup>a</sup>

## Flavonoids in the treatment of hypertension in geriatric patients

**Background:** Geriatric patients belong to a group over 65 years old. In general these patients present multiple chronic diseases and impairments with disability, body mass diminished and generalized fatigue. On the other hand, a high percentage of these patients have cardiovascular diseases. For this reason, several studies suggest that associated with drugs treatment consumption of natural products such as flavonoids, contribute to improve the quality of life of geriatric patients. The aim of this work is to review in literature the effect of flavonoids in vascular protection of older adults.

**Results:** Literature review indicates that the intake of flavonoids significantly reduces the risk of hypertension and cardiovascular disease. Likewise, its consumption is associated with an improvement in endothelial function, since they act regulating different kinases like protein kinase B, nitric oxide synthase and the consequent synthesis of nitric oxide (NO), which leads to improve vasodilation. Finally, flavonoids also act to regulate the functioning of other kinases, phosphodiesterases, ion channels diminishing vascular inflammation.

**Conclusion:** Foods enriched in polyphenols improve endothelial function by promoting vascular dilation and lowering blood pressure.

**L**a geriatría es un ámbito de la medicina que está encargado de atender los padecimientos de la población mayor de sesenta y cinco años, lo que conlleva a un tratamiento integral que incluye preventión, curación y rehabilitación. La práctica geriátrica nació en la década de los cuarenta del siglo pasado, debido a que consideró que el grupo de pacientes mayores presentan diferentes afecciones, entre las que se encuentra el riesgo cardiovascular, la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la obesidad, la diabetes, la depresión, los accidentes cerebrovasculares y la demencia, por lo que estos pacientes requieren de cuidados particulares.

En otro orden de ideas, en algunas investigaciones se señala que para el año 2050 el 22% de la población corresponderá a personas mayores de 60 años. Aunado a que la esperanza de vida ha aumentado de manera importante, el segmento de la población de adultos mayores representará un gran reto que enfrentarán todos los países en el mundo, debido a que se deberán desarrollar políticas que garanticen el acceso a servicios sanitarios y diversas ayudas sociales para este segmento de la población. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año antes mencionado se espera que los adultos mayores alcancen una cifra de 2000 millones, lo que implica que se deberán desarrollar estrategias que garanticen una adecuada intervención farmacológica para este colectivo, el cual manifiesta un amplio espectro de cambios fármacocinéticos y fármacodinámicos en su fisiología. Por otra parte, tan solo en el periodo comprendido entre el 2012 y el 2013 en Estados Unidos se realizaron 698 millones de prescripciones médicas para los adultos mayores y entre los padecimientos que mayor atención recibieron está la hipertensión, la hipercolesterolemia, la depresión, las alteraciones digestivas y la diabetes (figura 1). Una problemática de este fenómeno estará asociada al suministro de fármacos y a establecer con certeza la pluripatología asociada a los mismos, verbigracia, la prescripción de antirreumáticos promueve toxicidad secundaria, dado que afecta el riñón, además de que produce daños gastrointestinales y cardiovasculares que deberán ser atendidos de manera oportuna.<sup>1</sup>

A pesar de que muchas de estas afecciones están relacionadas con la genética de los individuos, es oportuno mencionar que el medio ambiente social y físico influye de manera importante en el estado de salud, y también

### Keywords / Palabras clave

- |              |              |
|--------------|--------------|
| Flavonoids   | Flavonoides  |
| Geriatrics   | Geriatría    |
| Hypertension | Hipertensión |

**Introducción:** los pacientes geriátricos pertenecen al conjunto de adultos mayores de sesenta y cinco años que, en general, presentan un gran número de enfermedades en períodos determinados, así como diferentes impedimentos funcionales. Esto conlleva a una disminución de la masa corporal y a fatiga generalizada. Por otra parte, un alto porcentaje de estos pacientes presentan dolencias cardiovasculares. Por este motivo, diversas investigaciones sugieren que, asociado al tratamiento con fármacos que atiendan diferentes dolencias, es importante el consumo de productos naturales que contengan flavonoides, pues contribuyen a mejorar la calidad de vida de pacientes geriátricos. El objetivo fue revisar en la literatura el efecto de los flavonoides en la protección vascular de los adultos mayores.

**Resultados:** La revisión bibliográfica señala que la ingesta de flavonoides reduce de manera significativa el riesgo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular. Así mismo, su consumo está asociado con una mejoría en la función endotelial, ya que actúan activando a diferentes cinasas entre las que se encuentra la proteína cinasa B (AKT), la enzima óxido nítrico inducible (iNOS) y la consecuente síntesis de óxido nítrico (NO), lo que conduce a mejorar la vasodilatación. Finalmente, los flavonoides actúan también en regular el funcionamiento de otras cinasas, fosfodiesteras y canales iónicos inhibiendo la inflamación vascular.

**Conclusión:** Los alimentos enriquecidos en polifenoles mejoran la función endotelial promoviendo la dilatación vascular y bajando la presión sanguínea.

## Resumen

lo hace el nivel socioeconómico, que contribuye para mantener de forma cotidiana hábitos saludables, entre los que se encuentran tener una dieta balanceada, evitar el consumo de tabaco y alcohol, y promover la práctica cotidiana de ejercicio. Todo esto en conjunto son hábitos propicios para el mantenimiento o la mejoría tanto física como mental del adulto mayor.

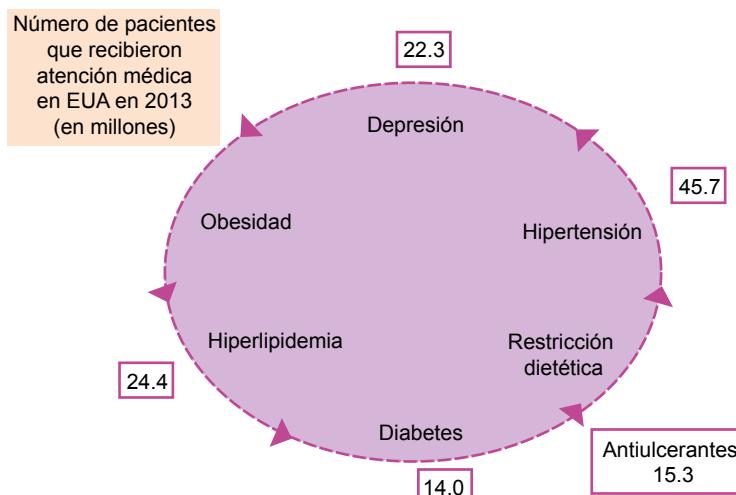
La enfermedad cardiovascular es el problema más importante de salud pública en el mundo. El costo por falta de compromiso en la atención de la enfermedad cardiovascular podría alcanzar hasta 47 trillones de dólares en el mundo durante los siguientes 25 años. De igual manera, el impacto en países desarrollados será de gran magnitud debido a que 80% de las muertes en pacientes geriátricos son ocasionadas por afecciones cardíacas, por lo que el control y el manejo de la hipertensión juegan un papel muy importante. Por ende, resulta necesario encontrar medidas preventivas a fin de evitar el incremento de afecciones cardiovasculares. La aplicación de medidas sanitarias de manera oportuna, entre las que encuentran el cambio en los hábitos de vida, así como ajustes en la dieta, ayudará a que se combatá la propensión a desarrollar hipertensión. Por este motivo, en esta revisión bibliográfica evaluaremos el papel de los flavonoides en el control de la hipertensión.

## Flavonoides

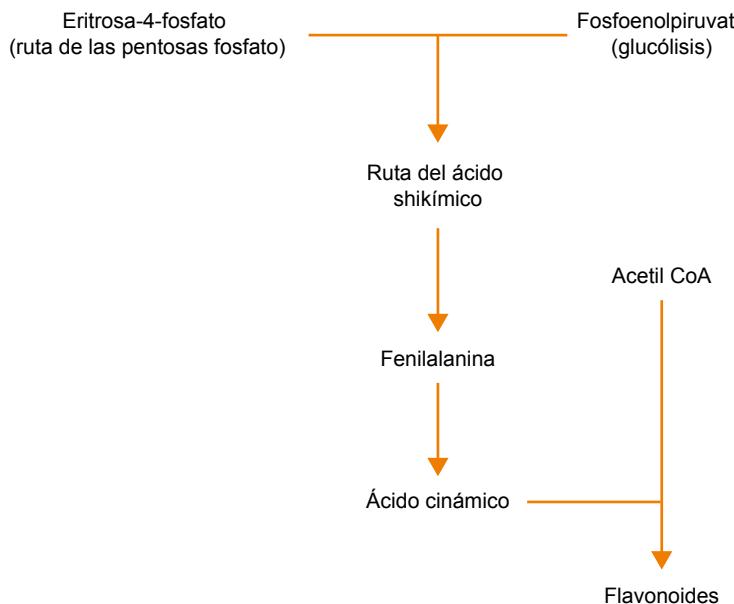
El vocablo *flavonoides* proviene del latín *flavus*, que significa *amarillo*. Los flavonoides conforman un grupo de compuestos polifenólicos que presentan la estructura de benzo- $\gamma$ -piranos; están presentes en el reino vegetal, en el que ejercen diferentes funciones, entre las que sobresale su acción como compuestos de defensa contra diferentes patógenos; también actúan como agentes protectores por la exposición de las plantas a los rayos ultravioleta y al ser molé-

culas que presentan llamativos colores, actúan como agentes de atracción en la polinización.<sup>2</sup> Los flavonoides son sintetizados en las plantas como resultado del metabolismo secundario, por las vías metabólicas del ácido shikímico y de la ruta del ácido malónico (figura 2).<sup>3</sup> La vía del ácido shikímico está involucrada en la síntesis de fenoles en las plantas. La condensación entre eritrosa-4-fosfato y fosfoenolpiruvato da lugar a la síntesis del ácido shikímico y aminoácidos aromáticos, como la fenilalanina, que al ser hidroxilada conduce a la síntesis secuencial de chalconas y flavanonas, cuya modificación da lugar a las flavonas, isoflavonas, dihidroxiflavonoles y de estos últimos se obtienen los flavonoles.

Según su estructura química, presentan dos anillos aromáticos bencénicos unidos por una cadena de tres átomos de carbono, con una estructura general deno-



**Figura 1** Tratamientos realizados en pacientes geriátricos en los Estados Unidos. En el esquema se muestran las principales afecciones en pacientes geriátricos, entre las que se incluyen depresión, hiperlipidemia, obesidad, diabetes, hiperlipidemia, úlceras (en el exterior del círculo). Asimismo, se indica el número de pacientes tratados en el 2013 en millones (en el exterior del círculo).



**Figura 2** Rutas metabólicas en la síntesis de flavonoides. El esquema muestra la condensación de eritrosa-4-fosfato y fosfoenolpiruvato para la activación de la vía del ácido shikímico

minada C6-C3-C6 y pueden formar un tercer anillo. Los anillos se denominan A, B y C, y para diferenciarlos se utilizan números ordinarios en los anillos A y C y numeración prima para el anillo B (figura 3). Se clasifican de acuerdo con los grupos de sustitución en el anillo C. Estos grupos presentan diversas modificaciones, entre las que se encuentran, además de la hidroxilación, la metilación, la isoprenilación, la dimerización y la glicosilación. Se clasifican en flavanol, antocianidina, flavona, flavanona e isoflavona (figura 3).<sup>4</sup>

#### Flavanoles

Su nombre es IUPAC: 2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-3-ol. Las moléculas más representativas de este grupo son la (+)-catequina y la (-)-epicatequina; presentan la organización C6-C3-C6 de los flavonoides monoméricos, son abundantes en el vino tinto (120-390 mg/L) y blanco (16-46 mg/L). Han sido ampliamente estudiadas debido a que son las unidades constituyentes de las proantocianidinas,<sup>5</sup> entre las que es más abundante la catequina que la epicatequina. Estos compuestos presentan actividad antioxidante. Los flavanoles son también abundantes en el té que deriva de la planta *Camellia sinensis* —verde, negro y *oolong*—. Las hojas del té tienen una alta concentración de catequinas. Sin embargo, cuando la planta se cosecha, las catequinas son rápidamente transformadas en tearubiginas y teaflavinas por un mecanismo de oxidación enzimática inherente en las plantas, por lo cual esta transformación es la responsable del color característico de los té

negro y *oolong*. La cantidad de catequinas en una taza de té es variable y depende del tiempo que transcurre desde que las hojas se cosechan hasta su consumo. En promedio una taza de té de volumen aproximado de 250 mL, contiene de 50 a 100 mg de catequinas. Estudios epidemiológicos, mecanísticos y experimentales, realizados en humanos o modelos animales, señalan que su consumo está asociado con beneficios en la salud. Debido a su actividad antioxidant, reducen el riesgo cardiovascular y disminuyen la propensión a desarrollar cáncer. Adicionalmente, otros estudios señalan que el consumo de catequina disminuye los depósitos de grasa abdominal subcutánea.<sup>6</sup>

#### Flavonoles

Estos son compuestos derivados de la 3-hidroxiflavanona. Entre los flavonoles la quercetina es la más caracterizada y es muy abundante en las manzanas, cebollas, y en plantas medicinales, como el *Ginkgo biloba*. Los flavonoles presentan actividad antioxidant, inhiben la lipoperoxidación, disminuyen la actividad de la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.<sup>7</sup> De igual manera, presentan actividad antiinflamatoria y antitumoral.

#### Flavanonas

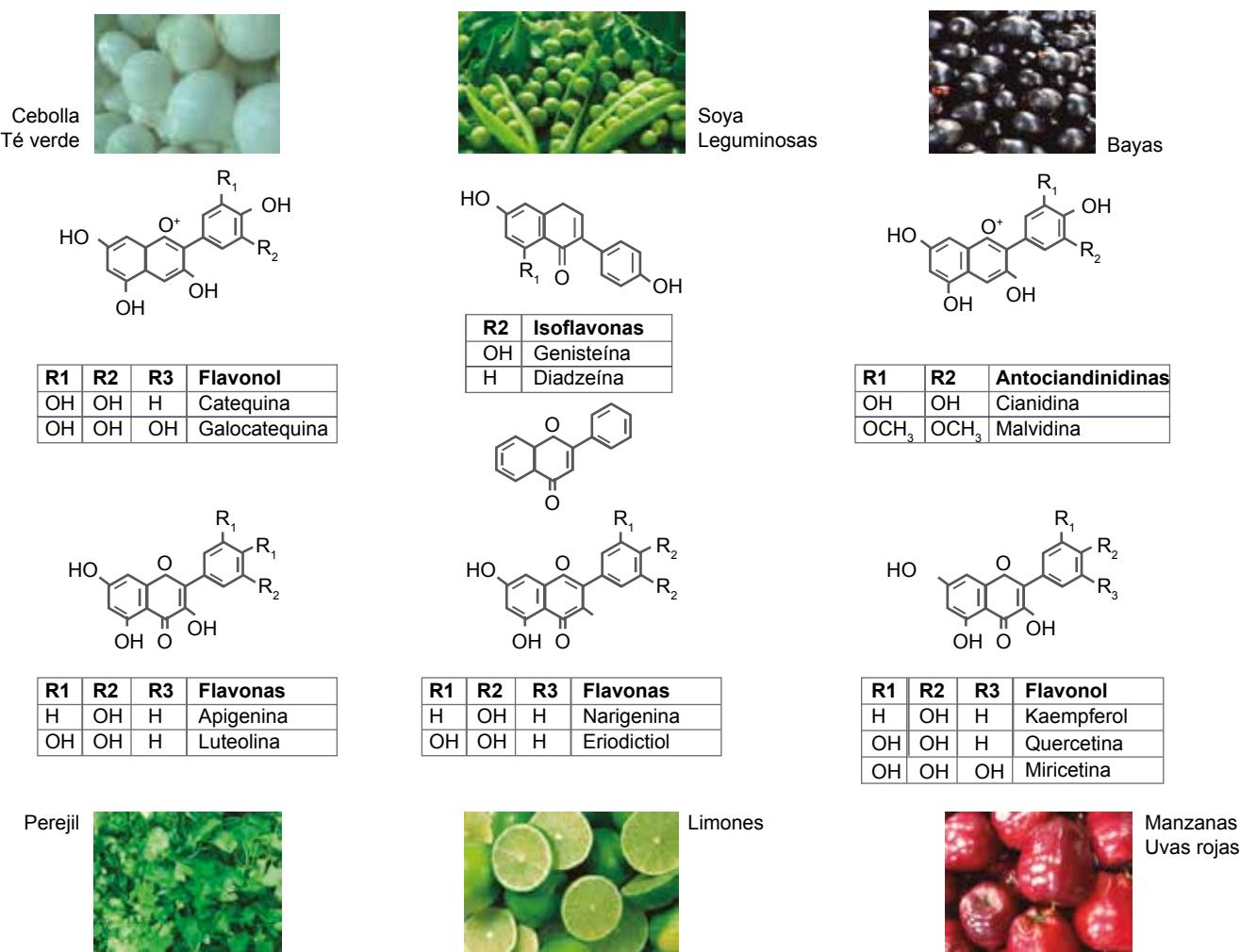
Estas moléculas se encuentran en bajas concentraciones, son incoloras o ligeramente amarillas. Se encuentran en las cortezas de los cítricos.

#### Isoflavona

La isoflavona presenta el anillo en posición 3. Se suele encontrar en las leguminosas.<sup>8</sup>

#### Los flavonoides en la regulación de la hipertensión

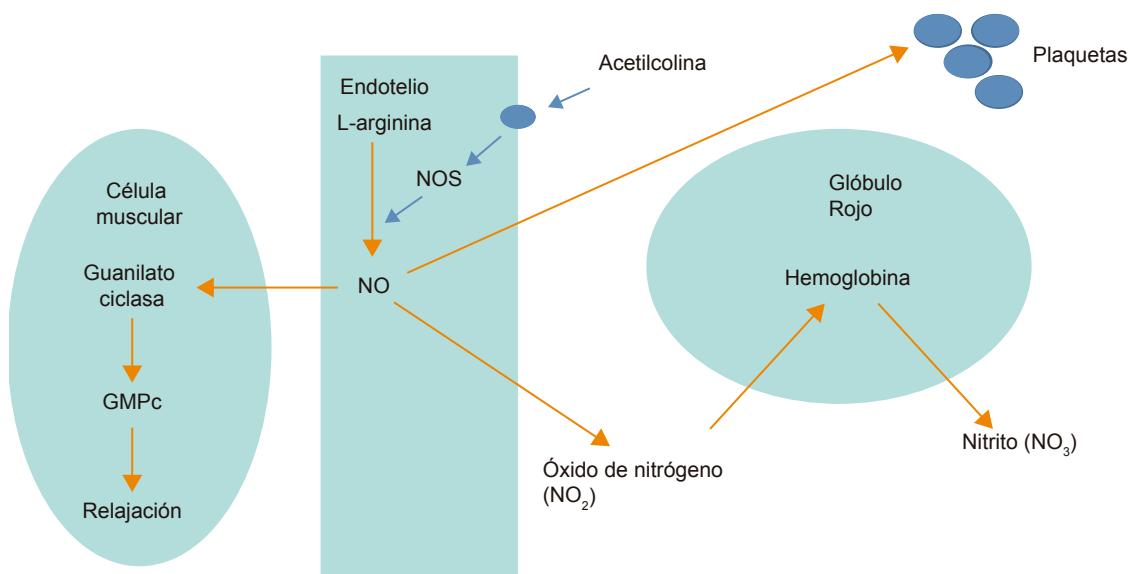
Como hemos mencionado en líneas anteriores, los flavonoides actúan como agentes antioxidant debido a las propiedades quelantes de hierro, así como a su habilidad para secuestrar radicales libres. Participan en la inhibición de oxidases y de esta forma inhiben la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroperóxidos. Poseen también la capacidad de donar hidrógeno, captar iones metálicos y estabilizar fenóxilos por medio de resonancias radicales. Los flavonoides actúan al regular la catálisis de diferentes cinasas que participan en vías de señalización y también se asocian a moléculas receptoras, involucradas en regular la expresión de genes. Se ha publicado una gran diversidad de ensayos clínicos aleatorizados encaminados a



**Figura 3** Estructura, clasificación y fuente de flavonoides. En el diagrama se muestra la clasificación de los flavonoides. En la tabla se muestran las modificaciones de los grupos y una imagen de las fuentes alimenticias de donde se obtienen

desentrañar el papel de las antocianidinas en la regulación de la hipertensión. Los resultados de estas investigaciones muestran que el tratamiento por 12 semanas con antocianidinas (320 mg) promueve en pacientes hipercolesterolemicos un incremento del segundo mensajero, el guanosín-monofosfato cíclico (cGMP), en la sangre. De la misma manera, las antocianidinas inducen un aumento en la vasodilatación, en comparación con el grupo experimental al que se le administró de forma intravenosa L-N-monoetilarginina (L-NMMA), inhibidor competitivo de la óxido nítrico sintasa (NOS). Esto sugiere que el mecanismo de acción de las antocianidinas está involucrado en la regulación de la vía cGMP-óxido nítrico, lo cual favorece la vasodilatación y el aumento en el flujo sanguíneo. La estructura fenólica de los flavonoides promueve una disminución en la actividad de NADPH-oxidasa que está asociada a alteraciones en los niveles de óxido nítrico y la inhibición de la producción de superóxido.<sup>9</sup> Los resultados

de estas investigaciones sugieren que la epicatequina contribuye a mejorar la función endotelial. Los polifenoles mantienen el endotelio sano, regulan la respuesta inflamatoria y la disminuyen. Para el mantenimiento del tono vascular, es necesario que las células endoteliales produzcan óxido nítrico a partir de L-arginina por medio de la enzima óxido nítrico (NO) o regulando la síntesis de la prostaciclina y de vasoconstrictores como la endotelina-1. El NO es un vasodilatador que suprime la expresión de moléculas de adhesión endotelial y previene la agregación plaquetaria (figura 4). Sin embargo, diversas afecciones metabólicas, como la hiperglucemia, la diabetes, la hipertensión o la dislipidemia, oxidan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y generan especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que reaccionan con NO para formar peroxinitrato y especies reactivas de nitrógeno (RNS). La disminución de NO contribuye al mal funcionamiento de la barrera endotelial y a un aumento



NOS = óxido nítrico sintasa; NO = óxido nítrico; GMPC = guanilato monofosfato cíclico

**Figura 4** Producción de óxido nítrico en el endotelio

El óxido nítrico sintetizado a partir de L-arginina por acción de la enzima óxido nítrico sintasa y en respuesta al estímulo de acetilcolina se difunde al músculo liso, en donde regula la actividad de la guanilato ciclase que sintetiza guanilato monofosfato cíclico (GMPC), el cual promueve la relajación muscular. Por otra parte, el óxido nítrico se difunde en la sangre y en los glóbulos rojos se une a los grupos hemo y es metabolizado en nitritos y nitrato

en la permeabilidad de las células endoteliales. Esto permite que las LDL se acumulen en la arteria íntima y aumente la adherencia de leucocitos, lo que conlleva a que inicie la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, las afecciones endoteliales se caracterizan por una alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio, una reducción en la biodisponibilidad de NO y un estado protrombótico y proinflamatorio en las células endoteliales, lo cual favorece el desarrollo de hipertensión, aterosclerosis, enfermedad coronaria, hiperglucemia, diabetes, dislipidemia y envejecimiento. Por lo tanto, en las siguientes líneas revisaremos el efecto de los flavonoides en la hipertensión y en las enfermedades cardiovasculares (EC).

### Efecto de los flavonoides en la hipertensión y en las EC

#### Los flavonoles y el té verde

Diversos estudios señalan que las mujeres que consumen cinco tazas diarias de té verde reducen el riesgo de infarto cerebral en un 62% y el consumo de dos tazas diarias disminuye la mortalidad y las enfermedades cardiovasculares. Finalmente, el consumo de una taza diaria de té verde reduce en un 10% el riesgo de enfermedad arterial coronaria.

#### Los flavanoles y el té negro

Los beneficios del consumo de té negro no han sido esclarecidos del todo; algunos estudios<sup>10</sup> reportan que el consumo de diferentes dosis (entre 100 y 800 mg por día) en períodos de siete días provoca aumento de la presión sanguínea y resistencia a la insulina. Sin embargo, otros estudios señalan que el consumo a las mismas concentraciones mejora el flujo sanguíneo y la presión sanguínea diastólica. La disparidad de los efectos que provoca el consumo de té negro sugiere que se deberán realizar más estudios con el propósito de evaluar la biodisponibilidad y el metabolismo de teaflavinas y tearubiginas, por lo que por una parte se puede afirmar con certeza sobre el beneficio en la protección cardiovascular y en el tratamiento de pacientes hipertensos con hiperlipidemia.<sup>10</sup> Sin embargo, deberán realizarse mayores investigaciones sobre sus efectos contraproducentes.

Las propiedades del té negro contra la hipertensión asociada a la disfunción endotelial son llevadas a cabo mediante estrés al retículo endotelial.<sup>11</sup> Los flavonoides, presentes en el té de manera indirecta, incrementan la producción de óxido nítrico en células endoteliales mediante la inducción de la expresión de la enzima NOS, que está regulada por una proteína activada por mitógeno p38 y la activación del ligando independiente del receptor-α estrógeno, así como por la activación de la vía de señalización PI3K/AKT y

la fosforilación de la NOS.<sup>12</sup> Por otra parte, los flavonoides activan vías de señalización que reducen el estrés oxidativo e inducen la expresión de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa, que son, en última instancia, las enzimas responsables de incrementar la biodisponibilidad protectora del óxido nítrico mediante la vía NO/cGMP y activan, de esta manera, la vasorrelajación y el aumento del flujo sanguíneo.<sup>13</sup>

El consumo de flavanoles obtenidos de la coca, entre los que se encuentran la catequina y la epicatequina, promueve efectos benéficos en la vasodilatación endotelial mediante la expresión de la NOS y la síntesis del NO para la estimulación de la guanilatoclasa y la formación de cGMP en los vasos sanguíneos de las capas profundas de células musculares, con lo cual muestra efectos positivos en la vasodilatación, mejora la circulación y evita la agregación plaquetaria.<sup>14</sup> Estos eventos están asociados con la reducción de eventos cardiovasculares e infarto al miocardio. La ingesta de bebidas con alta coca (917 mg) está asociada a un aumento en la concentración de óxido nítrico y en el flujo sanguíneo.<sup>15</sup>

### Proantocianidinas

Las formas oligoméricas de procianidinas están compuestas de catequina (catequinas unidas a 2,3-trans-diol, 4β-8') y epicatequina (epicatequinas unidas a 2,3-cis-diol, 4 β-8') de longitud variable. Algunos estudios señalan que el pignogenol, un suplemento herbolario que se extrae de la corteza del pino, mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, reduce el estrés oxidativo y disminuye la expresión de endotelina-1 (ET-1). Un consumo de 200 mg al día disminuye la presión sistólica y protege la función renal.<sup>16</sup>

En otro orden de ideas, las proantocianinas, obtenidas de las frutas, las hojas y las flores del espino chino, contienen polifenoles, entre los que se incluyen (-)-epicatequina, dímero de proantocianidina B, proantocianidinas oligoméricas, querctetina-3-galactosido y apigenina-8-glucósido (flavonoides glucosilados).<sup>17</sup> Estudios realizados con el extracto del espino (50 mg) muestran que este tiene efectos antihipertensivos mediante la regulación del sistema renina-angiotensina, el bloqueo de canales de calcio, además de que promueve la actividad diurética. Por otra parte, las proantocianinas obtenidas del vino tinto presentan una amplia gama de actividades biológicas, entre las que se encuentran la disminución en la producción de endotelina-1, la inducción en la expresión de la NOS y la activación de la vía AKT/PI3K, lo cual promueve la relajación del endotelio. Esto sugiere que sus amplias variedades de activi-

dades biológicas están relacionadas con la capacidad de absorción, de biodisponibilidad y la elevada concentración de catequinas tanto en sus formas monoméricas como poliméricas. De igual manera, las proantocianinas obtenidas de la malvacea *Hibiscus sabdariffa Linne*, que se cultiva en Asia y que se consume en forma de té, presentan efectos para moderar la hipertensión y reducen el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.<sup>18</sup> Las proantocianidinas presentes en estas infusiones muestran una alta biodisponibilidad y presentan efectos antihipertensivos mediante la inducción de la hemoxigenasa-1, lo que contribuye a mantener la homeostasis del endotelio.<sup>19</sup> Asimismo, el ácido ferúlico mejora la relajación dependiente del endotelio en los anillos aórticos aislados y el estatus antioxidant, con lo que incrementa la actividad de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa en corazón y riñones, obtenidas de ratas hipertensas. El ácido ferúlico mejora la estructura y el funcionamiento del corazón y los riñones. En resumen los efectos hipotensivos de estos extractos incluyen efectos sobre el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, expresión de moléculas de adhesión, citocinas, quemocinas y factores de crecimiento en la pared arterial.

### Flavonas

La luteolina (3,4,5,7-tetrahidroxiflavona) se obtiene del apio, el tomillo, los pimientos verdes y el té de manzanilla, entre otros. Inhibe a la angiotensina-2 en la inducción de la proliferación y en la migración de células endoteliales, incrementa la concentración de óxido nítrico e inhibe los niveles de aldosterona, endotelina-1 y angiotensina-II y de esta manera reduce la hipertensión.<sup>20</sup>

### Los flavonoles y la querctetina

La querctetina (3,4,3,5,7-pentahidroxiflanol) es abundante en la coca, la cebolla, las manzanas, las uvas rojas y el brócoli. El consumo de querctetina muestra una relación inversa entre la cantidad y la enfermedad cardiovascular. Reduce el riesgo de accidentes coronarios, mejora la función endotelial, regula vías de señalización intracelular y la expresión génica. Reduce en un 68% el riesgo vascular cuando se consumen más de 29 mg de querctetina, lo que sugiere que esta podría ser utilizada en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y de recuperación de infarto al miocardio.<sup>21,22</sup>

### Isoflavonas

Algunas isoflavonas son la genisteína, la daidzeína y la glicetina. Se encuentran de manera abundante en la

soya, inducen la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa, la liberación de prostacilinas en las células endoteliales y entre sus efectos fisiológicos se encuentra la reducción de la presión diastólica, además de que muestran efectos antihipertensivos.<sup>22</sup>

### Flavanonas

La hesperidina, la glucosil-hesperidina y la naringina están presentes en los cítricos, producen actividades antitrombóticas y son antihipertensivas.

### Conclusión

Según la indagación realizada los flavonoides contienen importantes actividades biológicas, moleculares y fisiológicas en la regulación de la presión sanguínea, como

antihipertensivos y en la reducción del riesgo de infarto al miocardio. Sin embargo, es importante destacar que deben realizarse más estudios a fin de caracterizar la biodisponibilidad, las fuentes y las vías de suministro. Debido a que a pesar de que al adulto mayor se le incentive a practicar actividad física y capacitación para tener una dieta balanceada, aun así se deberán tener reservas, dado que la fuente de obtención de flavonoides se encuentra en sustratos ricos en carbohidratos, lo que desencadenaría pluripatologías crónicas como obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y diabetes.

**Declaración de conflicto de interés:** la autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

### Referencias

1. Aitken M, Kleinrock M, Lyle J, Caskey L. Medicine use and the shifting cost of healthcare. A Review of the Use of Medicines in the United States in 2013. Parsippany, NJ: IMS Health, 2014.
2. Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci.* 2012;196:67-76. doi: 10.1016/j.plantsci.2012.07.014.
3. Stuper-Szablewska K, Perkowski J. Phenolic acids in cereal grain: Occurrence, biosynthesis, metabolism and role in living organisms. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Oct 4:1-12. doi: 10.1080/10408398.2017.1387096.
4. Nomoto Y, Harinantenaina I, Sugimoto S, Matsunami K, Otsuka H. c-Glycosil flavonoids and colaratan-type sesquiterpen glucosides from the water-soluble fraction of a leaf extract of a Malagasy endemic plant, *Cinnamosma fragrans* (Cannabaceae). *J Nat Med.* 2013;67(4):736-42. doi: 10.1007/s11418-012-0736-x.
5. Galleano M, Pechanova O, Fraga CG. Hypertension, nitric oxide, oxidants, and dietary plant polyphenols. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010 Dec;11(8):837-48.
6. Takami S, Imai T, Hasumura M, Cho YM, Onose J, Hirose M. Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2008 Jun;46(6):2224-9. doi: 10.1016/j.fct.2008.02.023.
7. Zheng W, Wang SY. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J Agric Food Chem.* 2001 Nov;49(11):5165-70.
8. Testai L, Calderone V. Nutraceutical Value of Citrus Flavanones and Their Implications in Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2017 May 16;9(5). pii: E502. doi: 10.3390/nu9050502.
9. Steffen Y, Gruber C, Schewe T, Sies H. Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys.* 2008 Jan 15;469(2):209-19.
10. Grassi D, Mulder TP, Draijer R, Desideri G, Molhuizen HO, Ferri C. Black tea consumption dose-dependently improves flow-mediated dilatation in healthy males. *J Hypertens.* 2009 Apr;27(4):774-81. doi: 10.1097/JHH.0b013e328326066c.
11. San Cheang W, Yuen Ngai C, Yen Tam Y, Yu Tian X, Tak Wong W, Zhang Y, et al. Black tea protects against hypertension-associated endothelial dysfunction through alleviation of endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep.* 2015 May 15;5:10340. doi: 10.1038/srep10340. Texto libre en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4432571/>
12. Anter E, Chen K, Shapira OM, Karas RH, Keaney JF Jr. p38 mitogen-activated protein kinase activates eNOS in endothelial cells by an estrogen receptor alpha-dependent pathway in response to black tea polyphenols. *Circ Res.* 2005 May 27;96(10):1072-8.
13. Follmann M1, Griebenow N, Hahn MG, Hartung I, Mais FJ, Mittendorf J, et al. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2013 Sep 2;52(36):9442-62. doi: 10.1002/anie.201302588.
14. Keske MA, Ng HL, Premilovac D, Rattigan S, Kim JA, Munir K, et al. Vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate. *Curr Med Chem.* 2015;22(1):59-69. Texto libre en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909506/>
15. Frankel EN, Waterhouse AL, Teissedre PL. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *J Agric Food Chem.* 1995;43:890-4.
16. Ferreira D, Slade S. Oligomeric proanthocyanidins: Naturally-occurring O-heterocycles. *Nat Prod Rep.* 2002;19:517-41.
17. Ferreira D, Li XC. Oligomeric proanthocyanidins: Naturally-occurring O-heterocycles. *Nat Prod Rep.* 2000;17:193-212.
18. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea--a review. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:79-99.

19. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50:176-87.
20. Kao YH, Chang HH, Lee MJ, Chen CL. Tea, obesity, and diabetes. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50:188-210.
21. Yoshimoto T, Furukawa M, Yamamoto S, Horie T, Watanabe-Kohno S. Flavonoids: Potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983;116:612-8.
22. Vera R, Sánchez M, Galisteo M, Villar IC, Jimenez R, Zarzuelo A, et al. Chronic administration of genistein improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: involvement of eNOS, caveolin and calmodulin expression and NADPH oxidase activity. *Clin Sci (Lond).* 2007;112:183-91.