

FLAVONOIDES: Aplicaciones Medicinales e Industriales.

Sabrina N. Hernández Guiance^{1,2*}, Lara Marino¹, Diego M. Isern¹, Ignacio D. Coria¹, Isabel M. Irurzun^{1,3}

RESUMEN

En el presente trabajo se describen las estructuras químicas de los compuestos Flavonoides con mayor grado de estudio hasta la actualidad. Revisamos sus aplicaciones en el campo de la industria alimenticia, y medicinal. Mostramos como se relacionan las características químicas con las propiedades naturales de los alimentos que los contienen y con los beneficios a la salud humana.

INTRODUCCION

La Herbolaria es la práctica que emplea propiedades específicas de las plantas para tratar diversas patologías en seres humanos y animales. La misma incorpora conocimientos útiles sobre los beneficios de diferentes compuestos naturales derivados de especies de la flora, provenientes de culturas de los cinco continentes.

El registro histórico más remoto de la Herbolaria pertenece a los egipcios. En México, la mayor fuente de información acerca de la medicina precolombina proviene de Bernardino de Sahagún, entre 1547 y 1585, que en La Historia General de las Cosas de Nueva España, una enciclopedia de 12 volúmenes, que recopila información referente a la vida de los antiguos mexicanos: creencias religiosas, historia, calendario, vida familiar, fiestas, labores agrícolas y manuales y la Herbolaria [1]. Por otra parte, los europeos adoptaron un gran número de medicamentos precolombinos y puede afirmarse que gran parte de la medicina tradicional en América Latina es el resultado de la conjunción de la medicina prehispánica y las teorías médicas europeas de los siglos

XVI y XVI. Para 1803, se aisló el primer narcótico: la narcotina, a la que le siguieron la morfina, la estricnina y la emetina. Ya para mediados del siglo XX, con la ayuda de los muchos componentes caracterizados, se inició la elucidación de rutas metabólicas [1].

Con el advenimiento de nuevas técnicas espectroscópicas y cromatográficas, a partir de los años 60 la investigación en fitoquímica se desarrolló con mayor dinamismo. El comercio mundial de especies vegetales se ha incrementado notablemente y se calcula que en 1983, se consumieron en el mundo alrededor de 88.2 billones de dólares de productos farmacéuticos de origen vegetal, siendo las mayores adquisiciones en países europeos, Estados Unidos y Canadá. Como

1 Facultad de Química, Universidad Del Centro Educativo Latinoamericano., Pellerini 1332, C.P.: 2000, Rosario, Argentina.

2 Instituto de Física de Rosario, CCT-CONICET, Ocampo esq. Esmeralda, C.P.: 2000, Rosario, Argentina.

3 Instituto de Investigaciones Físico-químicas Teóricas y Aplicadas - CONICET, Calle 64, diag. 113, C.P., La Plata, Argentina.

consecuencia, el Congreso de Estados Unidos emitió un decreto con el cual se creó el National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCM), brazo del National Institute of Health (NIH); con el cual la terapéutica farmacológica no convencional se adjudica el estatus de práctica médica. Luego, en el año 2000, el uso de terapias alternativas y complementarias para la prevención de enfermedades neoplásicas, osteoporosis, climaterio y cardiovasculares en Estados Unidos alcanzó entre un 40% y un 55% de la población adulta, con un consumo de aproximadamente 20 billones de dólares. Con fines terapéuticos de problemas asociados únicamente con la menopausia, se vendieron 600 millones de dólares en productos de medicina alternativa - un 24% de estos productos incluían componentes herbales y fitoestrógenos -.

Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la práctica Herbolaria y le otorga gran importancia en los sistemas públicos de salud, ya que el 80% de la población mundial depende de los vegetales para su atención primaria de la salud. Asimismo, se estima que para el año 2020 la población mundial será de 7.500 millones de personas, de las cuales 75% vivirá en países en desarrollo y consumirá sólo 15% de los medicamentos totales del mercado.

Según estimaciones recientes, alrededor del 15% de la flora mundial (37.000 especies), poseen propiedades curativas, por lo que se esperan nuevos descubrimientos de sustancias que contribuyan a tratar diversas enfermedades. América Latina cuenta con recursos para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos; de hecho, Argentina se ubica en cuarto lugar a nivel mundial en flora con 26.500 especies, de las cuales, aproximadamente 9.500 son endémicas y 4.000 se han registrado con propiedades medicinales. Los compuestos vegetales que se aíslan pueden tener estas propiedades o bien, utilizarse como herbicidas, pesticidas, colorantes, aceites esenciales, pegamentos, polímeros, perfumes, entre otros [1]. Dentro de la vasta variedad de compuestos contenidos en vegetales con propiedades benéficas para la salud humana, aparecen los flavonoides. Los mismos fueron descubiertos por Gregor Johann Mendel en el siglo XIX (Figura 1), al seguir el cambio del ADN en una variedad de chauchas, dando por terminadas una de las grandes leyes de la humanidad, "Las Leyes de Mendel". Estas fueron posibles gracias a que su autor pudo rastrear la herencia de los genes que poseían los flavonoides y que daban color a estos vegetales con los que realizó su trabajo de laboratorio.

A partir de ese momento la ciencia ha experimentado en

diversas ocasiones sobre las propiedades antioxidantes de los flavonoides, primero sobre animales, cultivos *in vitro* y posteriormente comprobando los resultados en el organismo humano.



Figura 1: Gregor Johann Mendel (1822-1884), investigador y descubridor de los Flavonoides

COMPUESTOS FENÓLICOS

El cuerpo produce esteroides de manera natural para facilitar algunas funciones como combatir el estrés y promover el crecimiento y el desarrollo. Dado a que en la naturaleza, existen sustancias diferentes a los esteroides humanos con capacidad de unirse a sus receptores esteroideos, incluidos los estrogénicos, los mismos producen en el organismo diferentes efectos a causa de su metabolización. Su origen puede ser natural como los estrógenos equinos o los fitoestrógenos, o sintéticos, como los Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), los equinilestrógenos y los xantoestrógenos (productos industriales como el DDT). Los

compuestos fenólicos, una de las clases más importantes de los fitoquímicos, se agrupan de acuerdo a su estructura química en tres grupos principales: los ácidos fenólicos, los polifenoles y los flavonoides, siendo este último, el grupo más común con más de 4000 compuestos identificados.

FLAVONOIDES

A partir de vías laterales a la fotosíntesis, las plantas producen los metabolitos secundarios, los cuales tienen funciones no nutricionales, pero muy importantes para su supervivencia. Son compuestos que les sirven para protegerse de los factores externos. Entre ellos se encuentran los flavonoides, taninos, lignanos, cumarinas, alcaloides, terpenos, saponinas, entre otros [2].

Se distinguen varias clases de flavonoides de acuerdo al nivel de oxidación de su anillo pirano. De acuerdo a los sustituyentes o a la posición del anillo bencénico en el anillo de pirano, los flavonoides pueden ser auronas, catequinas, leucoantocianidinas (flavan-3,4-diol), flavanonas, flavonoles, proantocianidinas, auronas, chalconas o isoflavonoides [1,2]. Su síntesis es a partir de fenilalanina y 3 de malonil-CoA, un aminoácido esencial presente en multitud de plantas y alimentos vegetales. A su vez, se dividen en dos grandes grupos: antocianinas y antoxanti-

nas, que se agrupan en subclases que están relacionadas estructuralmente pero

protegiendo contra la inflamación y potencian la acción de otras sustancias activas. Cada



Figura 2: Los flavonoides están presentes en hojas y flores, frutos y semillas

que cuentan con funciones diferentes.

Cuando son ingeridos con las verduras ejercen efectos antibacteriale, dado a que permiten eliminar virus, bacterias y patógenos microscópicos. Además, está comprobado por diversos estudios que tienen la propiedad de reducir el riesgo de padecer enfermedades cardíacas, siendo este uno de los motivos por los que se consideran metabolitos saludables. Otro de los beneficios de los flavonoides son sus efectos anticancerígenos, estando muy bien considerados en medicina por sus propiedades para proteger contra la formación de tumores malignos.

Además, los flavonoides tienen propiedades antioxidantes en el organismo humano. Actúan

flavonoide tiene efectos para diferentes situaciones, poseyendo todos la propiedad antioxidante, el bloqueo de los radicales libres.

En las plantas tienen la capacidad de aumentar la coloración de las hojas y las flores. Cuanto más color tienen las hojas y las flores, hay mayor concentración de de flavonoides y compuestos polifenólicos. También pueden expresarse en los frutos y tubérculos.

En realidad, la mayoría de las plantas los contienen, y un modo de detectarlos es mediante el color: el rojo intenso, púrpura o las tonalidades oscuras suelen ser un indicio del contenido en isoflavonas, chalconas, flavonoles y antocianinas.

En el estudio médico publicado con el nombre de "Cancer

Prevention Study II Nutrition Cohort” y dirigido por Marjorie L. McCullough [3] se realizó un seguimiento de más de 98.000 personas, hombres y mujeres que fueron observados para comprender la función de los flavonoides en la salud humana. Estas personas tenían una edad media de 70 años y los resultados después de varios años de estudio fueron asombrosos. Después de agrupar a los participantes del estudio en grupos según la cantidad de flavonoides que ingerían a través de los alimentos se constató una disminución del 20% en la frecuencia de ataques cardíacos en quienes habían ingerido mayor cantidad de flavonoides.

Nuestro equipo de trabajo se encuentra trabajando en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano, en el proyecto de investigación “Estudio del contenido de genisteína y daidzeína en muestras de soja utilizando métodos químicos instrumentales”, con el objetivo principal de determinar la concentración de genisteína y daidzeína en muestras de poroto de soja de la región, y relacionar estos valores con los beneficios producidos en la salud humana (cardiovasculares, en la reducción y tratamiento de tumores y como antioxidantes) [10,11,12].

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS FLAVONOIDES

Los flavonoides tienen una estructura de anillos formada por

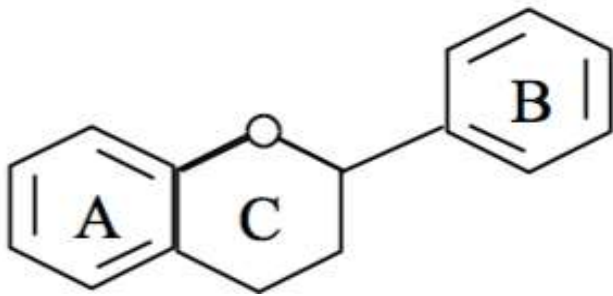


Figura 3: Estructura molecular general de los flavonoides.

15 carbonos (C₆-C₃-C₆), con dos anillos aromáticos (A y B en la Figura 3) que contienen generalmente grupos hidroxilos, unidos por una cadena lineal de 3 carbonos. En algunos casos, el anillo heterocíclico C ocurre en forma abierta.

Todos los flavonoides poseen las características de ser polifenólicos y solubles en agua. Poseen un máximo de absorción de luz a los 280 nm dentro del espectro electromagnético.

MÉTODOS DE EXTRACCIÓN

La extracción de los flavonoides se realiza con solventes orgánicos de alta polaridad como el etanol o acetato de etilo. Posteriormente, se realizan extracciones sucesivas con solventes de polaridad creciente.

Para la extracción de flavonoides de baja polaridad se emplean Hexano y/o Cloroformo. Si los compuestos son de mediana polaridad se emplea Acetato de etilo, y para los de alta polaridad se utiliza Butanol. Estos últimos son los de mayor uso farmacológico gracias a la

presencia de grupos funcionales hidroxilo y carbonilo. El análisis de los mismos en una sustancia se determina mediante espectrofotometría. Muchas veces esa medida se realiza acoplada a una separación cromatográfica, como por ejemplo, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

METABOLIZACIÓN DE LOS FLAVONOIDES

La principal vía metabólica de los flavonoides es el hígado. La segunda vía por la que son metabolizados es el colon. Gran parte del metabolito flavonoide es excretado por la orina. Dentro del hígado, la transformación de los flavonoides sufre una biotransformación de fase I al exponerse a grupos polares. La ruta del colon o fase II es en la que los compuestos no absorbidos son degradados por los microorganismos de la flora en el cuerpo humano. En esta fase entra en juego la conjugación con glicina, ácido glucurónico y sulfatos que, al ser solubles en agua, terminarán excretándose por la orina [4].

APLICACIONES INDUSTRIALES Y MEDICINALES

Gran parte del poder de este tipo de compuestos radica en que están libres de calorías, así que pueden ser usados por la mayoría de personas para complementar la dieta de forma natural. Son aptos para veganos, vegetarianos y personas intolerantes a la lactosa. Son fundamentales en la prevención de enfermedades degenerativas, cardiovasculares y en muchos tipos de cánceres. También ayudan a fijar algunos metales como el hierro y el cobre [4].

Los humanos no podemos producir sustancias antioxidantes, por este motivo, es fundamental incluirlos en la dieta para lograr una protección contra el daño oxidativo. Estas especies son átomos que pierden un electrón y son muy reactivos, transitando por el organismo en busca de captar el electrón que les falta y cuando lo hacen, destruyen otras moléculas estables y beneficiosas para la salud. A su vez, cuando el radical libre consigue captar el electrón que le falta se convierte en estable, mientras que la molécula que lo ha perdido pasa a convertirse en radical libre, continuando las reacciones en cadena.

Hay clasificados cerca de 5.000 flavonoides, siendo los más

importantes los comprendidos en los siguientes grupos: Chalconas, Flavonas, Flavonoles, Flavandioles, Antocianinas, Taninos condensados y Auronas.

Flavonoides y vitamina C

Los flavonoides y la vitamina C potencian la acción contra los radicales libres, aumentando los beneficios sobre el organismo humano. Algunas propiedades consecuentes a esta interacción son las siguientes:

- I. Protección de la piel contra el envejecimiento.
- II. Mayor síntesis del colágeno natural.
- III. Ayuda contra la flacidez.
- IV. Aumento de la elasticidad de la piel.
- V. Efectos contra el envejecimiento prematuro.
- VI. Mejora de la salud del sistema óseo (huesos, cartílagos y articulaciones).
- VII. Favorece la creación de nuevo tejido muscular.
- VIII. Ayuda contra la artritis.
- IX. Evita el deterioro de los ojos y retrasa la pérdida de visión.
- X. Mejora la circulación de la sangre.
- XI. Tiene efectos beneficiosos para el colesterol.
- XII. Sirve como complemento para las personas que toman poca cantidad de Vitamina C o comen poca fruta.

XIII. Como aliado contra infecciones bacterianas.

XIV. Ayuda a reducir la inflamación.

XV. Es un complemento ideal para incluir en la pérdida de peso.

Flavonoides en el chocolate y en el cacao

En los alimentos derivados del cacao también podemos encontrar polifenoles y metabolitos secundarios de las plantas. Los flavonoides en el chocolate son beneficiosos cuando se consume con moderación, durante un tiempo de dos semanas. El cacao, al ser un producto natural de origen vegetal es portador de un alto porcentaje de epicatequina, flavonoide con efectos sobre la dilatación de los vasos sanguíneos - según indica Mary Engler, profesora de la Escuela de Enfermería de la Universidad de California en San Francisco (EEUU) y directora del estudio publicado en el Journal of the American College of Nutrition-.

Flavonoides para las varices

Para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica y otros casos como dermatitis varicosa, varicoflebitis, linfedema, úlceras varicosas y trastornos retinianos vasculares son usados flavonoides del tipo Hesperidina. Los flavonoides para varices reducen el proceso inflamatorio,

estando incluidos en fármacos como Diosmina. La hesperidina es una flavona y por tanto corresponde al grupo de los flavonoides de los que estamos tratando en este artículo. Este grupo de metabolitos secundarios vegetales tienen actividad antiinflamatoria que puede ser empleada en trastornos perivenenosos y proinflamatorios [4].

La hesperidina para las varices tiene propiedades venotónicas, flevolíticas, antivaricosas y vasculoprotectoras. Su estructura química hace que el mecanismo de acción funciones sobre la microcirculación, mejorando la permeabilidad y aumentando la resistencia de los vasos sanguíneos. También protege el endotelio vascular y tiene efecto antiagregante plaquetario (modifica la coagulación) y analgésico.

TIPOS DE FLAVONOIDES

De acuerdo con la nomenclatura de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) pueden clasificarse, según su estructura molecular y vía metabólica, en los siguientes grupos (Figura 4):

- I. Flavonoides, derivados de la estructura 2-fenilcromen-4-ona (2-fenil-1,4-benzopirona).
- II. Isoflavonoides, derivados de la estructura 3-fenilcromen-4-ona (3-fenil-1,4-benzopirona).
- III. Neoflavonoides, derivados de la estructura 4-fenilcumarina (4-fenil-1,2-benzopirona).

I.- FLAVONOIDES

Antocianidinas, proantocianidinas

efectos inhibidores del crecimiento tumoral, produciendo la

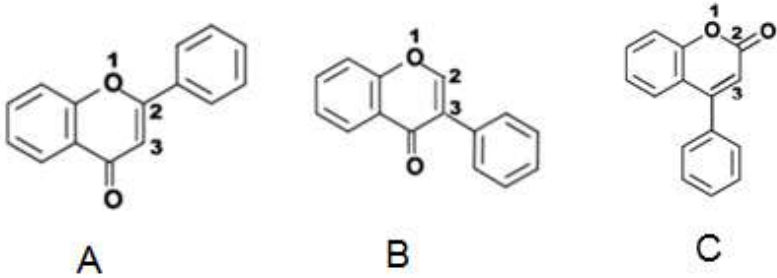


Figura 4:
(A) Estructura de la 2-fenilcromen-4-ona (2-fenil-1,4-benzopirona), esqueleto de los flavonoides.-
(B) Estructura de la 3-fenilcromen-4-ona (3-fenil-1,4-benzopirona), esqueleto de los isoflavonoides.-
(C) Estructura de la 4-fenilcumarina (4-fenil-1,2-benzopirona), esqueleto de los Neoflavonoides

o taninos condensados

Las antocianinas son pigmentos naturales vegetales y antioxidantes que pertenecen al grupo de los polifenoles. Son un tipo de metabolito secundario contenido en las plantas que actúan como pigmento, produciendo un cambio de color en las hojas que puede ser violeta, rojo y naranja. Su significado proviene del origen griego anthos (flor) y kyanos (azul). Cuanto más oscura es la planta, más cantidad de compuestos polifenólicos o flavonoides posee [13,14].

Respecto a los beneficios a la salud, poseen propiedades y beneficios para el sistema inmune, como ayuda contra la inflamación y para el sistema circulatorio. Además poseen

apoptosis de las células cancerosas que, por distintos motivos pueden comenzar a crecer. En los humanos las antocianinas ofrecen diversas propiedades antioxidantes y como protectoras del sistema cardiovascular. La antocinina es un glucósido de antocianidina. Su composición posee una aglicona unida a un azúcar, mediante el enlace glucosídico.

Estos compuestos tienen aplicaciones en la industria farmacéutica y alimentaria. En las plantas desarrollan diversas funciones y en los humanos sirven como antioxidantes y agentes terapéuticos. Por su parte, las antocianidinas también pueden proteger la oxidación del colesterol LDL a través de su alta actividad antioxidante [5]. Los

flavonoides y sus beneficios para mejorar la calidad de vida a largo plazo hay que tenerlos en consideración. Son fundamentales en la prevención de enfermedades degenerativas, cardiovasculares y en muchos tipos de cánceres. También ayudan a fijar algunos metales como el hierro y el cobre.

Tipos de antocianinas

Cianidina: (Figura 5) Es un antioxidante natural con propiedades para captar radicales libres y bloquear los efectos nocivos sobre el organismo que estos tienen, teniendo además otras propiedades y beneficios como prevenir enfermedades del corazón y el deterioro del ADN celular [4].

La cianidina 3 glucósido protege el ADN humano, evitando el crecimiento celular anómalo, algo que previene enfermedades como el cáncer. En las plantas tiene función como pigmento o colorante. Funciona tiñendo las hojas de color y dando intensidad al color de las frutas que los vegetales producen.

Se han realizado diversos estudios en donde se demuestra que la administración de cápsulas cianidina a pacientes controlados, así como la ingesta de esta antocianina a través de alimentos tiene propiedades antiinfla-

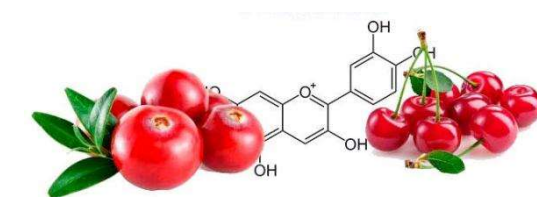


Figura 5: Cianidina.

matorias. También hay datos relacionados con la prevención de la diabetes dado que tiene una incidencia sobre los niveles de glucosa en sangre, siendo también su papel importante en la lucha contra la obesidad. Además, se han utilizado cerezas, arándanos y uvas como alimentos para controlar la respuesta inflamatoria en animales artríticos. Sin embargo, queda un largo recorrido en investigación para poder ser empleado como tratamiento para la artritis en humanos.

En otro ámbito médico el estudio de la cianidina ha dado como resultado una notable reducción de los niveles de glucosa en sangre. Esta capacidad de cianidina-3-glicosídeo puede servir para controlar las subidas de azúcar y mejorar, enormemente la calidad de vida de las personas diabéticas. En cuanto al control del peso y la reducción de los problemas asociados con la obesidad, puede funcionar como elemento para

controlar el peso, debido a que tiene propiedades para controlar el nivel de insulina sanguínea.

Además, la cianidina tiene la propiedad de cambiar de color si el pH varía en el medio en que se encuentra, expresando tonalidades azules y violetas en medios neutros (pH de 7). Cuando el pH es ácido (de 1 a 6) el color de cianidina muestra tonalidades rojas. Si supera los valores medios y el medio se hace alcalino (de 8 a 13) su color tenderá al amarillo. Se puede obtener cianidina a través de cultivos in vitro de la bacteria intestinal *Escherichia coli*, un microorganismo capaz de producir cianidina 3-O-glucósido. También es posible conseguirla mediante la decocción de hojas de coles o verduras ricas glucósidos que la contengan. Algunos alimentos con cianidina son: Arándanos, Berenjena, Cebolla roja, Cerezas, Ciruelas, Repollo colorado, Frambuesas, Manzanas, Moras, Melocotón, Rábano, Uvas, entre otros.

Malvidina: Las plantas la producen de forma natural y lo usan como pigmento azul. Es un ingrediente antienviejecimiento para la piel. (Figura 6)

Quercetina: Es el flavonoide más abundante y habitual en la dieta humana (Figura 7). Forma parte de otros flavonoides, como la naringenina o la rutina, que tienen grupos de azúcar unidos a ella. Fue descubierta por J. Rigaud en el año 1854, y se encuentra presente generalmente como O-glicósidos (moléculas compuestas por un glúcido, generalmente monosacárido, y un compuesto no glucídico) en altas concentraciones en frutas y verduras, en especial en la cebolla. Por ejemplo, en la cebolla roja la quercetina representa el 10% de su peso seco. Otros alimentos con niveles elevados de quercetina son las manzanas, las uvas, el brócoli o el té.

Respecto a los efectos en la salud, un estudio realizado con células en cultivo mostró que la quercetina y el resveratrol combinados inhiben la producción de células adiposas. Sancho et al. [5] observaron una relación entre la ingesta de alimentos ricos en quercetina y el cáncer de pulmón en un estudio de casos y controles en España. Ekström et al. [6] observaron protección

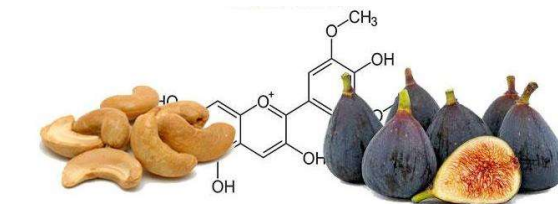


Figura 6: Malvidina.

contra el cáncer de estómago con ingestas elevadas de quercetina en un estudio de población en Suecia.

La concentración de compuestos polifenólicos como la quercetina en el vino varía entre las distintas clases de esta bebida, situándose los valores de flavonoides en el

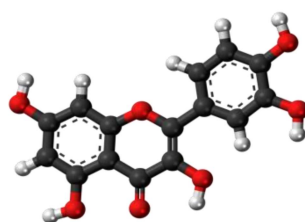


Figura 7: Quercetina.

vino entre 1,06 y 1,8 g/L. El vino blanco tiene menor cantidad de antioxidantes, siendo 0,16 g/L mientras que los flavonoides del vino tinto son aproximadamente 0,30 g/L. La composición y cantidad de polifenoles o bioflavonoides depende en gran medida del tipo de uva utilizada, la forma de cultivo, del clima, del

terreno y de los procedimientos de fermentación.

Al igual que sucede con otros alimentos ricos en flavonoides el vino tiene un fuerte efecto antioxidante. Evita la oxidación del colesterol LDL y previene enfermedades como la arteriosclerosis, el cáncer y enfermedades cardiovasculares. Las propiedades beneficiosas del vino son debidas a la reducción de la peroxidación de los lípidos LDL, bien bloqueando los radicales libres, provocando la quelación de los metales en transición o mejorando la utilidad de la vitamina E y los carotenoides.

Peonidina: es un pigmento vegetal, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, además de ser empleado como colorante o aditivo alimentario. Este compuesto actúa en los vegetales produciendo un color púrpura y morado. Algunos alimentos que la contienen son: Arándanos, Cerezas, Ciruelas, Frambuesas, Maíz morado, Moras, Rábanos y Uvas.

Una de las propiedades de peonidina es la de bloquear los radicales libres y evitar el daño que estas moléculas puede producir en el organismo humano. También, debido a sus propiedades antioxidantes permite prevenir varios tipos de cáncer como el de mama, pulmón y próstata. Todas estas propiedades y beneficios han sido revisadas en estudios in vitro, quedando pendiente realizar análisis exhaustivos sobre el cuerpo humano.

En efecto, tanto cianidina como peonidina sirven para controlar el pH del medio, es decir, que peonidina sirve como indicador del pH. Esta propiedad de las peonidinas es posible gracias a que, cuando hay un cambio de pH su color varía, permitiendo calcular los valores de pH en el medio donde se incluye. Cuando el pH sube la peonidina cambia al color azul, algo similar a lo que sucede con el resto de antocianidinas. El cromóforo que forma los doble enlaces cambia de extensión, modificando la longitud de onda de la luz que absorbe la molécula. Por lo tanto, cuando el medio es ácido, la peonidina tiene color rojo. Cuando aumenta su alcalinidad pasa hacia tonalidades rosas (pH = 8), convirtiéndose en azul. Si su pH es mayor que 8 se convierte en un compuesto estable, con tonalidad azul intenso. Además de funcionar como antioxidante y para prevenir la oxidación en los

tejidos biológicos, se emplea como colorante natural en bebidas y refrescos, golosinas, postres, dulces, yogures y productos lácteos de varias clases.

Delfinidina: Figura 8. Es un compuesto vegetal antioxidante, empleado como nutrácutico, colorante, indicador del pH, protector cardiovascular y como

valor terapéutico en la prevención de la oxidación y como producto para prevenir el crecimiento de células cancerígenas.

Este compuesto es también es un aliado contra la obesidad y el aumento de peso, frenando la ganancia de grasa corporal, y eficaz estabilizador en personas diabéticas tipo 2 - aumenta la resistencia a la insulina - con

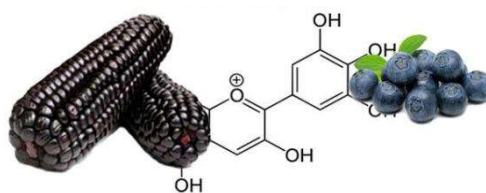


Figura 8: Delfinidina

regulador de la resistencia a la insulina, entre otras aplicaciones. Al proteger contra los radicales libres y la oxidación del organismo es un compuesto con gran valor medicinal. Delfinidina como antioxidante protege del envejecimiento de la piel y alarga la vida de los nutrientes ingeridos mediante los alimentos. También tiene la capacidad de frenar el deterioro del ADN celular y, de esta forma, prevenir el crecimiento de tumores a consecuencia del daño en el núcleo de las células.

Muchas veces, se presenta junto con otras antocianinas como cianidina y peonidina. Las propiedades de delfinidina son medicinales, teniendo un alto

valor terapéutico en la prevención de la oxidación y como producto para prevenir el crecimiento de células cancerígenas.

- permite disminuir los niveles de azúcar en sangre,
- tiene efectos antioxidantes, previene enfermedades cardíacas,
- participa en la mejora del estado de las defensas del organismo,
- colaboran en el control de peso,
- inhibe la adiposidad y el acoplamiento de colesterol en las arterias, y

- funciona como tratamiento contra el envejecimiento de la piel.

Algunos alimentos que la contienen son los Arándanos, Granadas, Frambuesas, Maíz morado, Moras, Rábanos, Uvas (Cabernet Sauvignon), entre otros. Otra aplicación es en la detección y regulación del pH, para cambiar el color a ciertos alimentos como golosinas, bebidas gaseosas y lácteos.

Pelargonidina: es un pigmento vegetal hidrosoluble (Figura 9), con la propiedad de producir color naranja y en tonalidades rosadas en los vegetales. También posee propiedades antioxidantes, por lo que su agregado en cremas puede utilizarse de forma tópica para el tratamiento contra el envejecimiento de la piel [6].

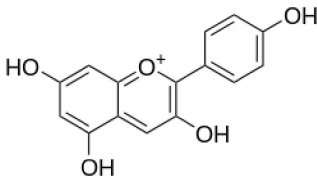


Figura 9: Pelargonidina.

Algunos alimentos que la contienen son los Arándanos rojos y negros, Ciruelas, Frambuesas, Fresas, Frijoles, Granadas, Melocotones y Moras. También muestra una fluctuación de color con el pH del medio, siendo una de las antocianinas que sirven como indicador del pH de soluciones. Debido a que ofrece propiedades antioxidantes y funciona como pigmento para el consumo humano, también es

empleada como agente conservador y como colorante en bebidas gaseosas, refrescos, golosinas y yogures.

Petunidina: es un compuesto químico que funciona como pigmento en las plantas y, tras ser ingerido por los humanos ofrece propiedades y beneficios antioxidantes. También posee beneficios para el sistema cardiovascular, así como para la protección frente al envejecimiento prematuro. Es un pigmento de color rojo oscuro, motivo por el que los alimentos con ella poseen color rojo intenso y tonalidades púrpuras.

La petunidina contiene glucósidos y partículas que, si bien en las plantas tiene la función de dar color a las flores púrpuras, en los seres humanos aporta propiedades medicinales.

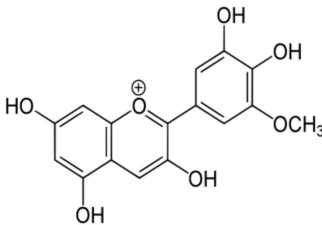


Figura 10: Petunidina.

La petunidina está contenida en alimentos como el Azafrán, Uvas, Vino tinto y Zanahorias. Su formación es mediante la enzima metiltransferasa, un tipo de enzima que transfiere un grupo metilo. Por este motivo se utilizan frutas rojas para obtener el pigmento y usarlo en la elaboración de suplementos antioxidantes, así como en la

producción ciertos tipos de colorantes naturales para usos alimentarios.

Catequinas

Corresponden al grupo de los flavan-3-oles o Flavonoles. Su principal origen es la planta catechu (Terra Japónica) y también del zumo de la Mimosa catechu (Acacia catechu L.F). Lo alimentos más ricos en catequinas son el Té verde, negro y rojo, Peras, Manzanas, Vino tinto y Cacao.

Epicatequinas

Son fotoquímicos del grupo de los Flavonoles. Son muy antioxidantes y precursoras del óxido nítrico (NO). Aumentan la folistatina y disminuyen la miostatina, proteína que limita el crecimiento muscular. Los alimentos con epicatequinas son el Té y el Cacao.

Hesperidinas

Corresponden al grupo de los citroflavonoides y tienen un papel importante en el tratamiento de las varices, las hemorroides y la hipertensión. Algunos alimentos en donde se encuentran son Naranjas, Limones. Pomelos y Pimienta.

Kaempferol

Es un flavonol muy soluble en agua y etanol. Proporciona el olor a las flores y tiene propiedades antidepresivas. También funciona como agente en la prevención del cáncer de páncreas. Algunos alimentos con kaempferol son:

Manzanas, Repollos de Bruselas, Puerro y Brócoli.

Flavanonas

Los flavonoides, particularmente los flavan-3-ols y las proantocianidinas, se han asociado con una reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular al modular varios mecanismos de prevención primaria y secundaria [8].

II. ISOFLAVONOIDES

Las isoflavonas son un grupo de metabolitos secundarios provenientes de plantas, son un amplio grupo de compuestos bioactivos, no nutritivos, de estructura fenólica, no esteroideal. Están presentes en numerosas especies vegetales, principalmente en la familia de las leguminosas, destacando por su alto contenido la soja (*Glycine max*) y el trébol rojo (*Trifolium pratense*). De ambos, la única fuente alimentaria sería la soja, debido a que el trébol rojo es únicamente de consumo animal [8,9].

El consumo tradicional de soja en las comunidades asiáticas se ha asociado epidemiológicamente con una menor incidencia de síntomas relacionados con la menopausia en la mujer, y también con una tasa menor de enfermedades degenerativas, cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. La soja contiene numerosos compuestos con actividad biológica, pero sus

efectos benéficos para la salud se atribuyen a su alto contenido en isoflavonas [10].

La genisteína (5, 7, 4'-trihidroxiisoflavona) y la daidzeína (7, 4' dihidroxiisoflavona) son consideradas los compuestos más importantes del grupo de las isoflavonas. Existe una tercera, pero de escasa relevancia nutricional: la gliciteína (4',7-dihidroxi-6-metoxiisoflavona). Las isoflavonas poseen una estructura similar a la del principal estrógeno endógeno, el 17- β estradiol. Gracias a esta similitud estructural, las mismas pueden unirse a los receptores estrogénicos ER α y ER β , presentes en todas las células del organismo, manifestando mayor afinidad hacia el ER β . Debido a esta capacidad de unión a los receptores, las isoflavonas se encuentran dentro del grupo de los fitoestrógenos, pudiendo presentar funciones tanto estrogénicas como antiestrogénicas, actuando como agonistas o antagonistas a los ER [10].

El aumento continuo de la población mundial y el incremento en la demanda de fuentes alimentarias proteicas, genera un crecimiento notable en la producción mundial de soja. A diferencia de otras oleaginosas, la soja es una legumbre con alto contenido de proteínas, de la cual puede extraerse cerca de un 76% de harina y un 19% de aceite. El

mercado de la harina se destina como fuente proteica para el alimento balanceado de los animales. El aceite de soja se valoriza debido a la creciente demanda del biodiesel en la Unión Europea [9].

Efectos en la salud

Menopausia: En comparación con las mujeres occidentales, las mujeres asiáticas sufren menos sofocos, sudoraciones nocturnas y otros síntomas de la menopausia lo que se ha relacionado con una mayor ingesta de soja y derivados. Estas evidencias epidemiológicas favorecieron el uso de las isoflavonas como tratamiento alternativo de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) con el objetivo de atenuar los síntomas de la menopausia. Este uso se originó tras la publicación de los resultados de la Women's Health Initiative (WHI) en el año 2002, donde se sugería una mayor incidencia de cáncer de pecho, útero y enfermedades cardiovasculares en mujeres en tratamiento con THS. Las conclusiones de la WHI están siendo sometidas a revisión crítica en la actualidad y parece que la asociación de las enfermedades con el tratamiento no es tan clara como se pensaba. En cuanto a la eficacia de las isoflavonas para reducir los síntomas de la menopausia, la mayoría de las revisiones y metaanálisis recientes muestran

resultados no concluyentes. Diferencias interindividuales en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal pudieran resultar decisivas en la respuesta al tratamiento [16,17,18].

Sistema cardiovascular: En los países asiáticos se evidenció una incidencia de enfermedades cardiovasculares ocho veces menor que en los países occidentales. Se piensa que esa gran diferencia tiene una base nutricional además de factores genéticos. Las revisiones sistemáticas y los estudios sugieren de nuevo que el consumo de soja reduce poco, pero de manera significativa, el colesterol total y el colesterol LDL. Las isoflavonas parecen regular de alguna manera la actividad de los vasos sanguíneos, el metabolismo lipídico y el transporte de colesterol. Estos efectos influyen beneficiando el sistema cardiovascular [8].

Sistema óseo: Una baja biodisponibilidad de calcio y la activación de citoquinas que aceleran la reabsorción del hueso, se han asociado con bajos niveles de 17 β -estradiol en suero, lo que conduce a la osteoporosis. Algunos estudios sugieren que las isoflavonas podrían prevenir esta patología. En este sentido, metaanálisis recientes concluyen que la intervención con isoflavonas en mujeres menopáusicas atenúa de forma significativa la pérdida de hueso espinal, inhibe la

reabsorción ósea y estimula la formación de hueso nuevo. En otros trabajos, sin embargo, no se han encontrado relaciones estadísticas significativas entre consumo de isoflavonas y calcificación. Diversos factores endógenos (genética, microbiota) y exógenos (tipo de isoflavona, concentración, dieta, estilo de vida) pueden influir en la respuesta fisiológica del paciente [8].

Sistema nervioso central: Al igual que el 17 β -estradiol, las isoflavonas son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Pero poco se conoce sobre la influencia de estos fitoestrógenos en el sistema nervioso central. Los estudios epidemiológicos afirman que las tasas de demencia son inferiores en las poblaciones asiáticas que en las occidentales. Algunos estudios con animales han demostrado que las isoflavonas tienen efectos potencialmente beneficiosos sobre reducción del aprendizaje con la edad, la pérdida de memoria y el aumento de ansiedad. Las intervenciones en el hombre asocian también el consumo de isoflavonas a largo plazo con una mejora del aprendizaje, el pensamiento lógico y la habilidad planificadora [9].

Cáncer: La incidencia del cáncer de próstata, colon y algunos cánceres de mama es mucho menor en los países orientales que en los occidentales. Cuando los individuos asiáticos emigran a

occidente y cambian sus hábitos dietéticos terminan padeciendo estos tipos de cáncer con una frecuencia similar a la de la población de exilio, lo que se ha relacionado con el abandono del consumo de soja. Luego de la ingestión de isoflavonas se detectan daidzeína, genisteína y sus metabolitos en tejido de mama y próstata; estos compuestos podrían interferir en el metabolismo de los estrógenos y en otros procesos no hormonales (procesos epigenéticos, inducción de apoptosis, estimulación de autofagia, unión a receptores activados por peroxisomas, etc.) que pudieran finalmente incidir favorablemente en la aparición y evolución del cáncer.

Otros efectos: Algunos autores sugieren que las isoflavonas presentan un efecto anti-edad sobre la piel, proporcionando protección frente al daño ocasionado por la luz ultravioleta. En otros trabajos se han apreciado beneficios del consumo de isoflavonas con patologías como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad renal crónica [9].

CONCLUSIONES

Se han observado en diversos estudios detallados en la presente revisión que los compuestos flavonoides ingeridos - mediante las verduras - ejercen efectos antibióticos sobre virus, bacterias y patógenos microscópicos. Además, tienen la propiedad de

reducir el riesgo de padecer enfermedades cardíacas, de disminuir los efectos en el proceso de la menopausia, y de disminuir el crecimiento de tumores malignos. Es por estos beneficios, entre otros, que la comunidad científica continúa interesándose en los tipos y niveles de flavonoides en los alimentos debido a la evidencia consistente sobre los efectos beneficiosos para la salud. De hecho, la evidencia que respalda los efectos de estos compuestos para la prevención del cáncer es limitada y conflictiva, pero se han informado algunas asociaciones específicas de órganos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de la presente revisión dedican un especial agradecimiento a las autoridades de la Facultad de Química de la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano (UCEL), en la ciudad de Rosario, Argentina, sitio en el cual fue posible el desarrollo del presente trabajo.

REFERENCIAS

[1] Leyva, E., Navarro-Tovar, G., Loredó-Carrillo, S. E., & Santos Díaz, M. S. (2011). Biosíntesis y actividad biológica de fitoestrógenos y fitoesteroides. *Bol. Soc. Quím. Méx*, 5(2), 3.

[2] Bhagwat, S., Haytowitz, D. B., & Holden, J. M. (2011). USDA database for the flavonoid content of selected foods, release 3. US

Department of Agriculture: Beltsville, MD, USA.

[3] Calle, E. E., Rodríguez, C., Jacobs, E. J., Almon, M. L., Chao, A., McCullough, M. L., ... & Thun, M. J. (2002). The American cancer society cancer prevention study II nutrition cohort: rationale, study design, and baseline characteristics. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 94(9), 2490-2501.

[4] Flavonoles, Q. Tipos de Flavonoles, qué son y cuáles son sus Propiedades. Disponible en: <https://www.flavonoides.org/flavonoles/>

[5] Sancho, M., & Mach, N. (2015). Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 31(2), 535-551.

[6] Mullen, William; Edwards, Christine A.; Serafini, Mauro; Crozier, Alan (2008). «Bioavailability of Pelargonidin-3-O-glucoside and Its Metabolites in Humans Following the Ingestion of Strawberries with and without Cream». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56 (3): 713-9. PMID 18211024.

doi:10.1021/jf072000p.

[7] Ekström, A. M., Serafini, M., Nyren, O., Wolk, A., Bosetti, C., & Bellocchio, R. (2010). Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: results from a population-based study in Sweden. *Annals of Oncology*, 22(2), 438-443.

[8] Schroeter, H., Heiss, C., Spencer, J. P., Keen, C. L., Lupton, J. R., & Schmitz, H. H. (2010). Recommending flavanols and procyanidins for cardiovascular health: current knowledge and future needs.

Molecular aspects of medicine, 31(6), 546-557.

[9] Erdman Jr, J. W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J. T., Folts, J., ... & Messina, M. (2007). Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America flavonoids workshop, May 31–June 1, 2005, Washington, DC. *The Journal of nutrition*, 137(3), 718S-737S.

[10]. Mayo Pérez, B., Flórez García, A. B., & Vázquez, L. (2018). Isoflavonas y equol: mito o realidad.

[11] González Cañete, N., & Durán Agüero, S. (2014). Isoflavonas de soja y evidencias sobre la protección cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 29(6), 1271-1282.

[12] Delgado, S., & Mayo Pérez, B. (2013). Bacterias ácido-lácticas que se desarrollan en leche de soja y activan las isoflavonas, producto que las contiene y sus aplicaciones.

[13] Ochoa, C. I., & Ayala, A. A. (2004). Los flavonoides: apuntes generales y su aplicación en la industria de alimentos. *Ingeniería y competitividad*, 6(2), 64-74.

- [14] Ferraro, G. E. (1983). uso en terapéutica. *Acta Farmaceutica*
- [15] Romagnolo, D. F., & Selmin, O. I. (2012). Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence. *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics*, 31(3), 206-238.
- [16] González Cañete, N., & Durán Agüero, S. (2014). Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 29(6), 1271-1282. *Bonaerense*, 2, 97-103.
- [17] Bonilla, C. A. (2004). Isoflavonas en ginecología, terapia no convencional. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 55(3), 209-217.
- Flavonoides: Actualización de su
- [18] Petroski, J. M., De Sa Valente, C., Kelson, E. P., & Collins, S. (2002). FTIR spectroscopy of flavonols in argRidner, E. (2006). Soja: propiedades nutricionales y su impacto en la salud.
- [19] Raventós, M. (2012). Recuperación de Isoflavonas a partir de la críoconcentración de residuo líquido de la producción de Tofu.
- [20] Ribereau-Gayon, Jean; Ribereau-Gayon, Pascal (1958). "The anthocyanins and leucoanthocyanins of grapes and wines". *American Journal of Enology* 9: 1-9.
- [21] Lin, Long-Ze; Harnly, James M.; Pastor-Corrales, Marcial S.; Luthria, Devanand L. (2008). «The polyphenolic profiles of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.)». *Food Chemistry* 107: 399.
- doi:10.1016/j.foodchem.2007.08.038.
- [22] Saito, N.; Tatsuzawa, F; Yokoi, M; Kasahara, K; Iida, S; Shigihara, A; Honda, T (1996). «Acylation of pelargonidin glycosides in red-purple flowers of *Ipomoea purpurea*». *Phytochemistry* 43 (6): 1365-70.
- PMID 8987912.
- doi:10.1016/s0031-9422(96)00501-8.