

Actividad biológica de los flavonoides (II). Acción cardiovascular y sanguínea

EZEQUIEL ÁLVAREZ CASTRO^a y FRANCISCO ORALLO CAMBEIRO^b

^aDoctor en Farmacia.

^bCatedrático de Farmacología.

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago.



La importancia que en los últimos años han cobrado los flavonoides para la investigación biomédica se debe, en gran medida, a las interesantes propiedades mostradas por esta familia de compuestos frente a enfermedades crónicas tan comunes y dañinas como las cardiovasculares. Tras analizar en la primera parte su acción frente al cáncer, en esta segunda parte se abordan los resultados obtenidos con flavonoides en las enfermedades cardiovasculares.

En la primera parte de este trabajo nos ocupamos de las propiedades anticancerígenas de los flavonoides. Nos centramos ahora en los efectos de estos compuestos sobre el sistema cardiovascular. Junto con el cáncer, la patología cardiovascular es una de las áreas de la medicina en la que los flavonoides han levantado mayores expectativas. Las actividades biológicas descritas para estos compues-

tos, tanto aislados como presentes en bebidas, vegetales o fruta, les hacen compuestos de interés en el campo cardiovascular por su efecto frente al daño oxidante de las LDL (lipoproteínas de baja densidad, en inglés) y protector del endotelio vascular. Pueden desempeñar además un papel importante en la regulación de la agregación plaquetaria y de la contractilidad del músculo liso vascular.

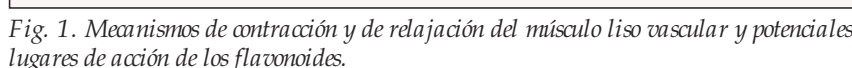
Efectos vasculares

Existen varios flavonoides con acción relajante sobre el músculo liso vascular, descrita en experimentos *in vitro* sobre arterias aisladas de animales de experimentación. La acción vasodilatadora es mayormente independiente del endotelio, aunque para algunos compuestos sí depende de éste (fig. 1).

El endotelio desempeña un papel crucial en la regulación del flujo sanguíneo y del tono vascular. Además, en muchas patologías, tales como la hipertensión, la diabetes o la aterosclerosis, la relajación vascular dependiente de esta unidad tisular se encuentra mermada. Algunos polifenoles, extractos y zumos relacionados con el vino, o éste mismo, tienen efecto vasodilatador dependiente del endotelio *in vitro*. Aunque el mecanismo que origina este comportamiento está lejos de estar claro, se ha sugerido que la potenciación de la ruta del óxido nítrico, por estimulación de la síntesis de éste o por reducción de su degradación, puede ser una de las formas de actuación.

Los trabajos publicados sobre la acción relajante vascular de los flavonoides se centran en algún compuesto en concreto o en un grupo reducido de ellos. Merece la pena destacar los de Duarte et al y Herrera et al. A partir de estos estudios podemos extraer algunas conclusiones sobre la relación estructura/actividad del efecto relajante de los flavonoides y los posibles mecanismos farmacológicos implicados.

Los mecanismos que pueden explicar estos efectos son varios y



La actividad de determinadas cinasas está relacionada con la función contráctil de las células musculares y los flavonoides pueden modificar el funcionamiento de estas enzimas. Tanto los requerimientos estructurales para la inhibición como la potencia de esta inhibición, descritos por Ferriola et al sobre la PKC de cerebro de rata, se correlacionan bastante bien con los requerimientos y la potencia de la acción vasodilatadora. Los flavo-

La cinasa, de la cadena ligera de miosina, es otra enzima esencial en el desarrollo de la contracción en el músculo liso. El kanferol, un flavonol muy similar a la quercetina, resulta ser un inhibidor relativamente específico de la actividad de esta proteína purificada a partir de la aorta bovina.

Al menos parte del efecto vasodilatador de los flavonoides se

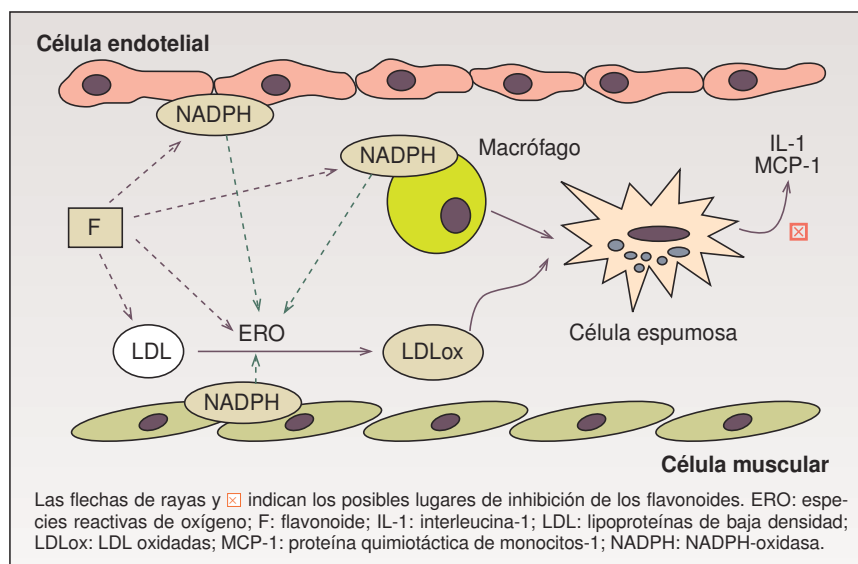


Fig. 2. Mecanismos implicados en el efecto protector de los flavonoides sobre la oxidación de las LDL en el subendotelio vascular.

puede atribuir al bloqueo de los canales de calcio activados por voltaje. La inhibición de la respuesta a la liberación del calcio intracelular que se observa con algunos flavonoides puede deberse a la disminución de la sensibilidad a este ion como resultado de la inhibición de la PKC más que al vaciamiento de los depósitos intracelulares.

El incremento en los valores celulares de nucleótidos cíclicos participa en la relajación del músculo liso vascular. Algunos flavonoides son capaces de inhibir la actividad de las PDE de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMP) y de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP), enzimas responsables de la degradación de estos nucleótidos que incrementan de ese modo su concentración, lo que puede contribuir a la acción relajante. Parece, además, que existe una relación entre la estructura del flavonoide y su acción sobre las distintas isoformas de este tipo de enzimas.

Las catequinas procedentes del té tienen un perfil ligeramente diferente del descrito hasta ahora. No parecen tener efecto en los procesos activados por la PKC ni en la movilización intracelular de calcio, pero podrían bloquear la entrada de calcio desde el exterior celular, sin que la modulación de la funcionalidad de los canales de potasio parezca tomar parte en la acción.

En resumen, los flavonoides, ejercen mayoritariamente un efecto vasodilatador en el músculo liso vascular aislado, de manera dependiente de la estructura del compuesto. El principal mecanismo de esta acción parece relacionado con la inhibición de la PKC o con alguno de los procesos activados por ésta, aunque la inhibición de otras cinasas, de las PDE de nucleótidos cíclicos y el bloqueo de la entrada de calcio, puede contribuir al efecto en mayor o menor medida.

Efectos vasoconstrictores

En oposición a lo dicho anteriormente, determinadas moléculas de estructura flavonoide tienen una acción bifásica sobre los vasos sanguíneos: vasoconstrictora a las concentraciones activas más bajas y vasodilatadora a concentraciones mayores. Es el caso de aquellos compuestos con una triple sustitución hidroxílica en posiciones contiguas de los anillos A o B, como la baicaleína y la miricetina. Estas moléculas potencian *in vitro* la acción de agentes vasoconstrictores como las catecolaminas y el efecto es máximo con ésteres de forbol. Berger et al comprobaron que el efecto es postináptico e independiente de la ruta del ácido araquidónico, de la metabolización o recaptación de catecolaminas e incluso de las propias catecolaminas, ya que agonistas de receptores

adrenérgicos α no catecolamínicos, así como agonistas de otros receptores diferentes, ven aumentada su respuesta en la misma medida. Se trata, por tanto, de una potenciación no específica del efecto contráctil. En trabajos posteriores se determinó que la actividad vasoconstrictora, a bajas concentraciones, de la baicaleína y la miricetina depende del endotelio, y que puede deberse a la inhibición de la producción y/o de la liberación del óxido nítrico o a la estimulación de la liberación de tromboxano A_2 , respectivamente.

Efecto antiaterosclerótico

Un incremento de las LDL circulantes, y en especial de las LDL oxidadas, se considera uno de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria. Los mecanismos que probablemente tienen lugar se engloban en la denominada «hipótesis oxidativa de la aterogénesis», según la cual, el ateroma lo forman células espumosas, originadas en el subendotelio vascular a partir de macrófagos que han captado de manera descontrolada LDL, previamente oxidadas. Estas lipoproteínas resultan citotóxicas para el endotelio y son, además, quimiotácticas para los macrófagos y los monocitos y promueven la presencia de éstos en la lámina íntima de los vasos sanguíneos (fig. 2).

Algunos flavonoides tienen la capacidad de inhibir, en el rango micromolar, la oxidación de las LDL y su captación por los macrófagos. Los mecanismos que pueden explicar esta actividad se pueden agrupar en torno a dos ideas. Por un lado, se encontrarían todas aquellas acciones implicadas en la reducción de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). En este apartado se incluyen la capacidad para inhibir enzimas estratégicas celulares —NADPH-oxidasa, xantina oxidasa, 15-lipoxigenasa, citocromo P450 y mieloperoxidasa— y el secuestro de iones metálicos libres como el Fe^{2+} y el Cu^{2+} en el medio extracelular (fig. 2). Por otro lado, se agruparían las acciones que favorecen el funcionamiento de las defensas antioxidantes endógenas, es decir, la protec-

ción y regeneración de moléculas como el α -tocoferol y los carotenoides —embebidos en los tejidos y en las mismas lipoproteínas— y el mantenimiento y la potenciación de la actividad de enzimas como la paraoxonasa sérica. En muchos casos, uno solo de estos mecanismos no puede explicar el efecto global, lo que quiere decir que no son incompatibles entre ellos.

Los flavonoides pueden emplear dos líneas defensivas frente al daño celular provocado por la oxidación de las LDL: la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas y el bloqueo directo a nivel celular de la toxicidad de LDL oxidadas. Para algunos flavonoides, como la catequina, la quercetina y la rutina, se ha demostrado un efecto mixto, mientras que la acción de otros antioxidantes se basa en la prevención de la oxidación o en el antagonismo de la toxicidad celular de las LDL oxidadas. Aunque el mecanismo por el que puede producirse este último efecto se desconoce, puede implicar la preservación del gasto de vitamina E o su regeneración para mantener su nivel; la inhibición de lipoxigenasas, que son estimuladas por peróxidos lipídicos, y la inhibición de enzimas celulares implicadas en la señal de transducción. Una consecuencia de esta multiplicidad de mecanismos es que la combinación de distintos antioxidantes puede tener un efecto sinérgico.

De esta forma, los flavonoides procedentes de la dieta pueden estar implicados en la prevención de la aterosclerosis. Ésta, es una posible vía por la que estos compuestos pueden prevenir el daño vascular, especialmente de las arterias coronarias y cerebrales, lo que les haría agentes beneficiosos frente a la coronariopatía o la apoplejía. Así, las propiedades antioxidantes manifestadas por los flavonoides pueden explicar, al menos parcialmente, los efectos beneficiosos de los extractos de *G. biloba* L. en las neuronas cerebrales. Lo mismo ocurre con las catequinas del té, que pueden prevenir el daño oxidante de las células endoteliales vasculares, lo que sugiere que puedan desempeñar un papel destacado en el mantenimiento de

la homeostasis vascular. Por otro lado, en ratones deficientes en apolipoproteína E, un modelo animal para el estudio de la aterosclerosis, se demostró el efecto beneficioso de flavonoides como la quercetina, la catequina y la glabridina y de productos de la dieta que los contienen como el vino tinto, el extracto de jengibre y el zumo de granada.

Una de las anomalías detectadas en el desarrollo de la aterosclerosis es el aumento del potencial de crecimiento de las células musculares vasculares lisas. Aunque no hay muchos estudios al respecto con los flavonoides, se ha demostrado que la baicaleína inhibe la proliferación de los miocitos del músculo liso vascular en cultivo. La hesperidina, por su parte, incrementa las concentraciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad, en inglés) mientras que disminuye las de LDL, triglicéridos y las de lípidos

**Los flavonoides pueden
emplear dos líneas
defensivas frente al daño
celular provocado por
la oxidación de las LDL:
la inhibición de la
oxidación de las
lipoproteínas y el
bloqueo directo a nivel
celular de la toxicidad
de LDL oxidadas**

totales en el plasma, tanto en ratas normolipidélicas como hiperlipélicas, lo que tiene una clara significación antiaterogénica.

En la formación de la placa aterosclerótica contribuye el reclutamiento de monocitos atraídos, en parte, por las propias LDL oxidadas. Los flavonoides pueden interferir con esta vía de señalización inhibiendo la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y de las moléculas de adhesión endoteliales.

Insuficiencia venolinfática

Los flavonoides son la familia más importante de fármacos flebotrópicos. Sus propiedades venoprotectoras y venotónicas han resultado de utilidad clínica en el tratamiento de la insuficiencia venosa.

En el tratamiento de esta fisiopatología destaca *Daflon 500 mg* (Servier Laboratories, Francia), conocido en la fase experimental como S-5682. Se trata de una fracción flavónica micronizada, compuesta por una mezcla de diosmina (90%) y hesperidina (10%), que se ha convertido en uno de los medicamentos de elección en el tratamiento de la insuficiencia crónica venosa dado que actúa contra la enfermedad a todos los niveles: venas, linfa y microcirculación. Presenta además una muy baja incidencia de efectos adversos que, de producirse, no obligan a interrumpir la terapia.

El mecanismo de acción de esta formulación puede servir como ejemplo de las posibilidades de los flavonoides en este campo. El S-5682 facilita la contractilidad de la pared venosa, lo que activa el flujo de retorno y reduce la hipertensión venosa. Mejora el drenaje linfático porque aumenta la frecuencia e intensidad de las contracciones de estos conductos y, por tanto, aumenta la funcionalidad de los capilares linfáticos. Esta acción puede explicar su efecto beneficioso sobre el edema perivascular, a lo que también contribuye la actividad antihialuronidasa y de inhibición de la lisina oxidasa e hidrolasas lisosomales de algunos flavonoides.

En la microcirculación, el S-5682 protege los capilares al reducir su hiperpermeabilidad y aumentar su resistencia. Reduce la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y, por tanto, disminuye la adhesión, migración y activación de los leucocitos a nivel capilar, lo que reduce la liberación de mediadores de la inflamación, principalmente ERO y prostaglandinas (PG-E₂, PG-F₂).

A pesar de todo, la Agencia Española del Medicamento ha reevaluado recientemente la relación beneficio/riesgo de los agentes flebotónicos de administración oral

Tabla 1. Estudios epidemiológicos sobre el consumo de flavonoides y la mortalidad por enfermedad coronaria (EC) y el riesgo de apoplejía

Estudio	Edad	Número y sexo	Seguimiento	Resultado	Riesgo relativo ^a
Zutphen	65-84	805 #	5 años	EC	0,32 ^b
Finlandia	30-69	5.133 #+!	20 años	EC	0,73 ;0,67 #
Sanitarios Estados Unidos	40-75	34.789 #	6 años	EC	1,08
Caerphilly	49-59	1.900 #	14 años	EC	1,6 ^b
Zutphen	50-69	552 #	15 años	Apoplejía	0,27 ^b
Iowa	—	34.492 !	10 años	EC	0,62 ^b
				Apoplejía	0,83
Seven countries	40-59	12.763 !	25 años	EC	r = -0,50

^aRiesgo relativo del grupo de mayor frente al de menor consumo de flavonoides.

^bEstadísticamente significativo.

(nota informativa Ref: 2002/09). Esto ha llevado, por un lado, a la suspensión de la autorización de comercialización de muchos de ellos —sobre todo preparaciones de baja dosificación—, debido a la falta de estudios adecuados demostrativos de su eficacia y por otro, a la limitación de las indicaciones del resto de los agentes flebotónicos de administración por vía oral al «alivio a corto plazo del edema y síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica».

Este hecho nos sitúa de nuevo ante un problema habitual en la aplicación médica de los flavonoides. Existe una buena cantidad de datos experimentales que avalan un posible beneficio preventivo o terapéutico frente a distintas enfermedades. Sin embargo, resultan insuficientes los resultados de la investigación clínica, de modo que en la mayor parte de los casos no ha podido clarificarse adecuadamente una acción relevante sobre la salud o la enfermedad en humanos y, por tanto, tampoco concretarse el establecimiento de un tratamiento basado en este tipo de moléculas.

Efecto sobre la función plaquetaria

Otra de las propiedades que los flavonoides han mostrado es la de inhibir la agregación plaquetaria. Gryglewski et al estudiaron el mecanismo de esta acción anti-trombótica. Concluyen en su trabajo que debe haber una unión selectiva de la molécula flavónica a

la pared de las plaquetas que forman un trombo. Probablemente, desde allí y por sus propiedades neutralizadoras de radicales son capaces de dispersar el trombo y preservar las células endoteliales del daño oxidante, de forma que puedan sintetizar prostaciclina y óxido nítrico normalmente.

Aparte de las propiedades antioxidantes pueden estar implicados otros efectos, como el bloqueo de la ruta del ácido araquidónico —por inhibición de la ciclooxigenasa y/o la lipoxigenasa— o el impedimento de la formación de tromboxano y el antagonismo sobre su receptor.

Por otra parte, uno de los más potentes mecanismos por el que los flavonoides podrían inhibir la agregación plaquetaria es mediante el incremento de las concentraciones celulares de AMPc, bien por la estimulación de la adenil ciclasa, bien por la inhibición de las PDE de AMPc.

Se ha sugerido que la acción antiagregante desempeña un papel importante en los efectos protectores de los flavonoides frente a las enfermedades isquémicas. Sin embargo, la acción sobre los trombocitos humanos de la quercetina, el flavonoide más abundante de la dieta, está escasamente estudiada. La suplementación dietética con quercetina no conlleva la inhibición, ni de la agregación, ni de la liberación de tromboxano, lo que sugiere que o bien los efectos protectores observados con este flavonol no se deben a una acción antiagregante o bien ésta es producida por otros factores de la dieta.

Efectos cardíacos

Miocardio

Sobre el tejido miocárdico, las flavonas mejoran la recuperación post-isquémica de la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo y parecen facilitar el consumo de oxígeno por un mecanismo en el que parece intervenir el sistema citocromo P450. La flavona puede actuar como un efector alostérico que mejore la actividad catalítica y, consecuentemente, disminuya la producción de ERO.

La prevención del descenso de la relación entre la xantina deshidrogenasa y la xantina oxidasa que se observa durante los procesos de isquemia y reperusión y que ejercen la quercetina y la silibina puede disminuir el daño durante estos episodios y mejorar la recuperación del tejido tras ellos. Se postula que esta acción se debe a la inhibición de la transformación de la forma deshidrogenasa de la enzima en la forma oxidasa. Además, la inhibición de la actividad de la xantina oxidasa se ha descrito para numerosos flavonoides.

Se ha analizado el efecto de determinados flavonoides en preparaciones cardíacas aisladas y se ha comprobado una acción cronotrópica positiva. Se ha descrito un efecto antiarrítmico para diversas flavonas y una disminución del área de isquemia en modelos de isquemia miocárdica y arritmia. En estos experimentos los heterósidos se mostraron más activos que sus correspondientes geninas.

Enfermedad coronaria

Se ha revisado la relación entre los flavonoides y la enfermedad coronaria. Debido al perfil lipoproteico que muestran, el descenso en la agregación plaquetaria y la reducción de la oxidación de las LDL, estos compuestos pueden contribuir a prevenir el inicio de la enfermedad coronaria. Los resultados de los estudios epidemiológicos se resumen en la tabla 1.

Aparece una correlación inversa en el Zutphen Elderly Study entre el consumo de flavonoides y la mortalidad por enfermedad coronaria en ancianos y, aunque de manera más débil, con la incidencia

Tabla 2. Efecto del consumo de vino o té en los lípidos plasmáticos y en la oxidación de las LDL en humanos

Sujetos y tipo de estudio	Resultados
8 varones sanos, 9 controles en paralelo; vino (2 semanas)	El vino tinto reduce la LDLox y el blanco la aumenta
13 varones y mujeres sanos, 11 controles en paralelo; vino blanco o tinto con poco alcohol (4 semanas)	Sin efecto
20 varones sanos, sin control; extracto de vino tinto (2 semanas)	Sin efecto en LDLox, aumenta PL-antiox
6-9 varones; vino tinto o extracto (2 semanas)	Inhibición de LDLox
10 varones, sin control; vino tinto (14 días)	Aumenta PL-antiox
7 sujetos sanos, sin control; zumo de uva (7 días)	Inhibición de LDLox y aumenta PL-antiox
20 varones y mujeres, sin control; vino tinto (10 días)	Sin efecto
12 varones, controles cruzados; vino tinto (agudo)	Sin efecto en LDLox
5 sujetos por grupo; vino tinto, zumo de uva, cerveza, vino blanco (2 horas)	Inhibición de LDLox con vino tinto pero no con zumo de uva
Vino tinto (agudo)	Aumenta PL-antiox
Estudio postingestión; vino tinto o agua mineral	Respecto al agua, el vino aumenta el TG plasmático y la transferencia de TG y EC entre HDL y lipoproteínas ricas en TG
14 varones, 8 controles; té negro (4 semanas)	Sin efecto en LDLox
16 varones y mujeres fumadores por grupo; té verde y negro (4 semanas)	Sin efecto en LDLox, el té verde aumenta la vitamina E
16 varones y mujeres sanos por grupo; té verde y negro (4 semanas)	Sin efectos en LDLox
Té negro (agudo)	Aumenta PL-antiox

EC = ésteres de colesterol.
HDL = lipoproteínas de alta densidad.
LDLox = oxidación de lipoproteínas de baja densidad.
PL-antiox = capacidad antioxidante del plasma.
TG = triglicéridos.

del infarto de miocardio. En la misma población también se estableció una asociación inversa y dependiente de la dosis entre el consumo medio de flavonoides y el riesgo de apoplejía. El examen de los datos procedentes del Seven Countries Study apoya la hipótesis de una acción cardioprotectora de los flavonoides. Una de las implicaciones importantes de estas conclusiones es que ciertos flavonoides podrían acumularse en los vasos sanguíneos y actuar desde allí.

Por otra parte, también se establece una asociación inversa, pero débil, entre el consumo de flavonoides y la enfermedad coronaria, en una cohorte de población finlandesa, si bien es verdad que el consumo medio de flavonoides fue muy bajo (< 5 mg/día). En el estudio realizado entre varones de los servicios de salud de Estados Unidos sólo se obtuvo una relación inversa, pero no significativa, entre la ingestión de flavonoides y la mortalidad coronaria en personas con historia previa de enfermedad coronaria.

En clara oposición a los resultados obtenidos en los estudios antes mencionados, un aumento de la

mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca fue relacionado con un mayor consumo de flavonoides en varones de Gales. El principal origen dietético de estas sustancias era el té con leche y los autores sugieren que las proteínas lácteas podrían dificultar la absorción de los flavonoides de la infusión. Argumento que puede rebatirse fácilmente, debido a que las concentraciones plasmáticas de catequinas y flavonoides tras la ingestión de té con o sin leche no parecen diferir sustancialmente. Otra posible explicación es la asociación que, al contrario que en los estudios anteriores, se produce entre el consumo de té y un estilo de vida menos saludable —tabaquismo y consumo de grasas— y una clase social de menor nivel socioeconómico.

Como se puede comprobar, en este tipo de estudios, hay que tener en cuenta la existencia de posibles interacciones con otros componentes dietéticos o el estilo de vida de cada población o cohorte. Éstas y otras circunstancias son muy difíciles de predecir o prevenir, puesto que no se conoce suficientemente su posible implicación, y, sin embargo, podrían

enmascarar cualquier efecto de los flavonoides sobre la enfermedad coronaria.

La enfermedad cardíaca es menos frecuente en la población francesa que consume vino, pese a una dieta rica en grasas, y otros factores considerados de riesgo frente a la salud cardiovascular. Este efecto, que se ha dado a conocer como «paradoja francesa», se ha atribuido a los polifenoles contenidos en el vino tinto que incrementan la capacidad antioxidante del plasma y tienen actividad preventiva de la oxidación de lipoproteínas.

La mayoría de los estudios experimentales que investigan el efecto del vino en marcadores biológicos de la enfermedad coronaria han aportado resultados favorables, aunque son muy frecuentes las discrepancias entre ellos (tabla 2). Parte de esta variabilidad en los resultados puede atribuirse a que, en la mayor parte de los trabajos, no se especifica la composición de los vinos examinados, pese a que se conoce que el contenido en polifenoles cambia de unos a otros.

Entre la población del lejano oriente —China y Japón, fundamentalmente—, donde el consu-

mo de vino no es un hábito dietético generalizado, la baja incidencia de enfermedades coronarias que también se observa se ha relacionado con el elevado consumo de té. Es legítimo pensar que los flavonoides contenidos en esta infusión pudieran desempeñar un papel importante en esta cuestión. Los estudios realizados con esta bebida en humanos sobre su efecto en el estado de oxidación de las LDL se resumen en la tabla 2.

El consumo de té no parece modificar las concentraciones plasmáticas de lípidos ni la concentración de vitamina E en voluntarios sanos, pero sí retrasa de manera significativa la oxidación de las LDL. Sólo un pequeño número de estudios epidemiológicos ha investigado la asociación entre el consumo de té y el riesgo de enfermedad cardiovascular. De esta forma, no se encontró asociación entre estos parámetros en la población escocesa, tanto masculina como femenina, ni en los profesionales de la salud varones de Estados Unidos. Sin embargo, se estableció una relación inversa en la población noruega entre el consumo de té, la concentración de colesterol en plasma y la mortalidad por enfermedad coronaria. En el estudio prospectivo Rotterdam se encontró una asociación inversa entre la ingestión de té y la aterosclerosis aórtica grave más fuerte en mujeres que en varones. Sin embargo, la reducción del riesgo en caso de aterosclerosis moderada o leve fue muy débil o nula.

La explicación más aceptada actualmente para estos efectos es la basada en la hipótesis oxidativa de la aterosclerosis, que se ha expuesto anteriormente. Sin embargo, todo ello también puede estar relacionado con la acción y el mantenimiento de la función de la vitamina E. Por otra parte, cada vez se tiene más evidencia de la implicación de los mediadores derivados de la secreción de los mastocitos en la inflamación cardiovascular, que es un factor clave en la enfermedad coronaria. La capacidad de los flavonoides de inhibir la secreción mastocítica puede ejercer un papel importante en la isquemia cardíaca.

Las isoflavonas, compuestos muy abundantes en los productos pro-

cedentes de la soja, también se han relacionado con un efecto cardioprotector. En virtud a su similitud con los estrógenos endógenos podrían interferir en el metabolismo del colesterol, por unirse, aunque con una afinidad sustancialmente menor que el estradiol, a los receptores de estrógenos y activarlos. Sin embargo, ya se ha sugerido que, aunque el efecto hipocolesterolémico existe, puede ser independiente de las propiedades estrogénicas de la molécula.

Efectos antihipertensivos

A pesar de los efectos vasodilatadores descritos *in vitro* y la beneficiosa acción cardíaca, poca información se dispone sobre los posibles efectos protectores de los flavonoides frente a la hipertensión, un importantísimo factor de riesgo de la enfermedad coronaria y la apoplejía. La mayor parte de los trabajos describen los efectos agudos antihipertensivos tras la administración intravenosa de una sola dosis en animales anestesiados, que puede estar en relación con los efectos vasorrelajantes comentados.

La quercetina administrada diariamente por vía oral, inhibe el desarrollo de hipertensión inducida por tratamiento crónico con N^G-nitro L-arginina metiléster en ratas e induce la reducción progresiva de la presión sistólica cuando la hipertensión ya está establecida. Asimismo, reduce la proteinuria, el incremento de la contracción debida al endotelio y la mortalidad.

El suplemento dietético con quercetina en sujetos normotensos no modifica la presión arterial, lo que no permite excluir la posibilidad de un efecto antihipertensivo en pacientes con hipertensión. De hecho, una dieta rica en frutas y verduras, presumiblemente también rica en flavonoides, disminuye los valores de presión arterial en individuos hipertensos y no en normotensos.

De todas formas, los efectos crónicos o a largo plazo de cualquiera de los flavonoides reflejan, probablemente, la acción de sus metabolitos capaces de permanecer en el plasma o en los tejidos, de los que

se conoce bien poco acerca de su farmacología.

La inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina es otra propiedad que podría estar relacionada con la potencial actividad antihipertensiva de los flavonoides.

En resumen, los flavonoides pueden influir, potencialmente, en aquellos estados cardiovasculares patológicos en los que intervengan:

- Los productos de la peroxidación lipídica, especialmente en el terreno vascular y coronario.
- Los procesos inflamatorios y de secreción mastocítica.
- Las moléculas de adhesión endotelial.

Los efectos protectores contra la enfermedad cardiovascular podrán deberse a acciones como:

- La disminución de la oxidación de las LDL.
- El aumento de las concentraciones de HDL.
- La reducción de la liberación de mediadores a partir de mastocitos cardíacos y la disminución de la inflamación cardiovascular.
- La inhibición de la agregación plaquetaria y los daños vasculares derivados de la formación de trombos.
- La vasodilatación y otros efectos antihipertensivos. □

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología y por la Xunta de Galicia.

Bibliografía general

- Andriambeloson E, Stoclet JC, Andriantsohaina R. Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:248-54.
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg. *Angiology* 2001;52:1:43-7.
- Berger ME, Golub MS, Chang CT, et al. Flavonoid potentiation of contractile responses in rat blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:78-83.

- Conquer JA, Maiani G, Azzini E, Raguzzini A, Holub BJ. Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *J Nutr* 1998;128:593-7.
- Duarte J, Perez VF, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol* 1993;24: 857-62.
- Ferriola PC, Cody V, Middleton E. Protein kinase C inhibition by plant flavonoids. Kinetic mechanisms and structure-activity relationships. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1617-24.
- Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Ricci T, Jantzen P, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxation caused by various plant extracts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:90-5.
- Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8.
- Geleijnse JM, Launer LJ, Hofman A, Pols HA, Witteman JC. Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2170-4.
- Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1987;36:317-22.
- Herrera MD, Zarzuelo A, Jimenez J, Marhuenda E, Duarte J. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: structure-activity relationships. *Gen Pharmacol* 1996;27:273-7.
- Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C y cols. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
- Hollman PC, Katan MB. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic Res* 1999;31:75-80.
- Huang Y, Zhang A, Lau CW, Chen ZY. Vasorelaxant effects of purified green tea epicatechin derivatives in rat mesenteric artery. *Life Sci* 1998;63:275-83.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000;52:673-751.
- Morton LW, Abu AC, Puddey IB, Croft KD. Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:152-9.
- Renaud S, de-Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339: 1523-6.
- Samman S, Lyons Wall PhM, Cook NC. Flavonoids and Coronary Heart Disease: Dietary Perspectives. En: Rice-Evans CA, Packer L, editors. Flavonoids in health and disease. Nueva York: Marcel Dekker, Inc 1998; p. 469-81.
- Sanhueza J, Valdes J, Campos R, Garrido A, Valenzuela A. Changes in the xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase ratio in the rat kidney subjected to ischemia-reperfusion stress: preventive effect of some flavonoids. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992;78: 211-8.
- Tzeng SH, Ko WC, Ko FN, Teng CM. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb Res* 1991;64:91-100.

Abreviaturas no estándar utilizadas

AMPc: 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico.
ATP: 5'-trifosfato de adenosina.
ERO: especies reactivas de oxígeno.
GMPc: 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.
HDL: lipoproteínas de alta densidad.
LDL: lipoproteínas de baja densidad
NADPH: dinucleótido fosfato de α -nicotinamida adenina reducido. PDE: fosfodiesterasa.
PKC: proteína cinasa C.

nasolina
collettori 8.88%

[illegible]

InfoSalvat
992 901 139

SALVAT
transmission of quality
Laboratoire SALVAT, SA
Chât. St-André, 69000 St-Etienne, 400 km de Lyon
(France) - REPASA