



ESPECIAL

I Congreso de Fitoterapia

SUMARIO

Editorial	3
El extracto lipídico de sabal (<i>Sabal serrulata</i>) en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata A. Anguera L. Redondo A. Mañes	5
Flavonoides y fitoterapia Francisco Zaragoza García M.ª Isabel Tofiño González Laura Oliveira Santamaría	21
ESCOP y el desarrollo de la fitoterapia en Europa Simon Y. Mills	35
Desarrollo de medicamentos fitoterápicos a partir de plantas medicinales en Guatemala Armando Cáceres Lidia M. Girón	41
El contexto etnobotánico mediterráneo y la fitoterapia Diego Rivera Núñez Concepción Obón de Castro	47
Comunicaciones orales	57
La A.E.M.N. en Internet	70
Mesa redonda	73
Retirada de productos a base de Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>)	82
Sociedad Española de Fitoterapia	85
Biblioteca	86
50th Annual Congress Society for Medicinal Plant Research	87
Congresos, reuniones, actividades	88
Instrucciones para los autores	91



FIGURA 1. *Ruta graveolens*.
Foto: B. Vanaclocha.

Flavonoides y fitoterapia

Francisco Zaragoza García

M.^a Isabel Tofiño González

Laura Oliveira Santamaría

Abstract

In the last few years, the study of medicinal plants has been growing in importance because of the incredible potential of these plants as a resource of active compounds. Flavonoids are among these natural products whose properties are being reviewed. The use of these compounds in therapy has fluctuated widely since they were introduced in 1936. That year, Rusznyak and Szent-Gyorgi reported their beneficial effect of returning an altered vascular permeability to normality. Since then, they have been attributed a wide range of physiological activities with no apparent connection between them. This fact caused a certain degree of discredit of these compounds. Nowadays, flavonoids are at the centre of attention again as a consequence of better knowledge of their mechanism of action, the definition of their properties related to individual compounds and the new applications of these substances in diseases which have a high prevalence in occidental countries.

Key words

Medicinal plants, flavonoids, new applications.

Resumen

El estudio de las plantas medicinales está cobrando una gran importancia en los últimos años debido al extraordinario potencial que encierran como fuente de principios activos. Los flavonoides se encuentran dentro de estos principios de origen natural cuyas propiedades están siendo revisadas. El empleo de estos compuestos en terapéutica ha sufrido varias fluctuaciones desde su introducción en 1936. En ese año Rusznyak y Szent-Gyorgi pusieron de manifiesto sus efectos beneficiosos sobre la normalización de la permeabilidad vascular alterada. Desde entonces, se les ha atribuido un amplio número de actividades fisiológicas sin aparente relación entre sí por lo que estos compuestos cayeron en cierto descrédito. Hoy en día, los flavonoides vuelven a ser un centro de atención como consecuencia del mejor conocimiento de su mecanismo de acción, la delimitación de sus actividades vinculadas a compuestos concretos y la aparición de nuevas aplicaciones con enfermedades de elevada prevalencia en los países occidentales.

Palabras clave

Plantas medicinales, flavonoides, nuevas aplicaciones.

Introducción

En los últimos años se viene hablando reiteradamente desde los medios de comunicación de las plantas medicinales y sus derivados desde el punto de vista de su empleo en terapéutica. De modo lento pero inexorable, están cobrando actualidad progresivamente como si se tratase de productos totalmente nuevos. Dadas las singularidades que rodean a este hecho, parece apropiado efectuar algunas consideraciones en un intento de contribuir a aclarar la causa de estas circunstancias.

Es bien sabido que las plantas medicinales han sido usadas ancestralmente por el hombre con fines medicinales. Pero a lo largo de la historia, su utilización ha sufrido fluctuaciones. En efecto, hasta bien entrado el siglo XX, constituían la base del arsenal terapéutico, para ir pasando paulatinamente a segundo plano a medida que se iban introduciendo los productos de síntesis, que, en su origen, no eran más que una imitación de los principios activos contenidos en las plantas. De este modo los medicamentos fueron obteniéndose mayoritariamente a través de la síntesis, dadas las posibilidades que esta medio brindaba al investigador.

Surge así la auténtica explosión del medicamento, encuadrada en el último tercio del siglo anterior. Los fármacos evidencian de un modo claro y específico su actividad, proporcionan salud y bienestar y se establece una marcada competitividad por parte de las compañías farmacéuticas para obtener el producto más ventajoso para cada patología.

Los sistemas de salud de los distintos países cubren en mayor o menor medida los costes de los medicamentos, que a su vez quedan protegidos por patentes (de producto o de procedimiento de obtención) y todo ello contribuye a incentivar la I+D que, lícitamente, encubre un negocio que promete ser próspero durante muchos años.

El beneficio en salud para la humanidad ha sido claro, pero las fuentes de obtención de los medicamentos corren el peligro de irse agotando, bien por escasez de ideas, bien porque determinadas metodologías no han proporcionado los resultados que se esperaban, o bien porque los requerimientos de calidad, eficacia y seguridad van siendo cada vez más estrictos.

Mientras tanto, las plantas medicinales se han venido utilizando de modo tradicional, con investigaciones que añadían algún descubrimiento importante, pero sin que existieran muchos estímulos por parte de las administraciones para incentivar su investigación.

A las dificultades lógicas para que los productos naturales puedan quedar cubiertos por patente, hay que añadir sus peculiaridades, pues no siempre son conocidos los principios activos, su extracción puede ser complicada y a veces la responsabilidad de sus efectos se debe a un conjunto de componentes del órgano utilizado.

Como consecuencia de lo anterior, se estableció un registro para plantas medicinales diferente al del resto de medicamentos, que presenta distinto nivel de requerimientos, lo que les coloca desde su salida en un segundo plano, o en lo que algunos han querido ver como medicación alternativa.

No obstante, las auténticas innovaciones se siguen produciendo de modo puntual, pero se introducen, lógicamente, a través del registro normal de medicamentos, de manera que apenas se las relaciona con su auténtico origen. Más aún, de una forma deliberada se les desvincula.



FIGURA 2. *Silybum marianum*. Foto: B. Vanaclocha.

Pensemos que los requerimientos son de distinto nivel, los métodos son diferentes y hasta el léxico que se emplea para las plantas medicinales ha quedado obsoleto en buena medida.

Hay que agregar, además, que algunos desaprensivos se han valido de las plantas para introducir ilegalmente sus “productos milagro”, lo cual ha perjudicado seriamente a la planta medicinal, que ha visto su prestigio seriamente dañado.

Sin embargo está claro que poseen propiedades y que, al estar aún insuficientemente estudiadas, encierran un extraordinario potencial como fuente de principio activos que, entre otras cosas, sirvan de inspiración a la síntesis. Entonces, ¿por qué, en general, la estima que los sanitarios tienen de ellas no guarda correlación con las propiedades que les ofrecen?

Tal vez se explique en buena medida porque el médico no estudia las plantas medicinales a lo largo de su formación curricular, lo que motiva que sean consideradas como un producto secundario.

El problema se complica al no tener en cuenta los posibles efectos adversos y las interacciones con otros fármacos, lo cual en muchos casos resulta de gran importancia.

Los flavonoides se encuentran inmersos en este campo, al ser fármacos de procedencia natural. Además, presentan unas características tan particulares que junto al mejor conocimiento de las propiedades de los diferentes compuestos integrados bajo esta denominación, han motivado que se revise su estudio dejando a un lado los antiguos métodos por los que eran evaluados.

Breve reseña histórica

Los flavonoides son un grupo de metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en el Reino Vegetal. Hasta el momento se han descrito más de 8000 moléculas⁽¹⁾, si bien se siguen identificando nuevas estructuras. Estos compuestos se encuentran presentes en diferentes órganos vegetales como frutos, hojas, flores y cortezas^(1, 2). En la mayoría de los casos son responsables de las coloraciones que presentan estas estructuras, aunque en ciertas ocasiones tan solo pueden percibir las los insectos para que contribuyan a la polinización de las especies que los contienen. También ejercen como antioxidantes, antimicrobianos, fotoprotectores y fitoalexinas^(2, 3).



FIGURA 3. *Achillea millefolium*. Foto: B. Vanaclocha.

Todos ellos son compuestos polifenólicos con un origen biosintético común y derivados, por tanto, de la misma estructura química, el esqueleto benzopiránico. En función de sus características estructurales normalmente se clasifican o dividen en flavonas, flavanoles, flavanonas, dihidroflavonoles, chalconas, antocianósidos, isoflavanoides y derivados flavánicos (FIGURA 4). Sin embargo, algunos autores prefieren separar los derivados flavánicos, antocianósidos e isoflavanoides y conservar el término de flavonoides para el resto de los grupos⁽²⁾. Las principales fuentes de estos compuestos son frutas (cítricos, manzanas, melocotones, cerezas, uvas), verduras (cebollas, pimientos verdes, brécol, tomates, espinacas), hojas de té, soja y especies como *Silybum marianum*, *Fagopyrum sculentum*, *Sophora japonica*, *Eucalyptus macrorrhyncha* y *Ruta graveolens*⁽¹⁻⁴⁾. La ingesta diaria en el hombre varía de 10 a 100 mg, dependiendo de la composición de la dieta y de los hábitos alimentarios de cada zona geográfica. Durante muchos años se sabía muy poco acerca de la biodisponibilidad de los flavonoides debido a la falta de métodos adecuados para determinar tanto su contenido en los alimentos como los metabolitos en los fluidos corporales⁽⁴⁾.

El empleo de estos compuestos en terapéutica ha sufrido varias fluctuaciones desde su introducción. En 1936 Rusznyak y Szent-Gyorgi fueron los primeros en poner de manifiesto sus efectos beneficiosos sobre la normalización de la permeabilidad vascular alterada, así como su actuación sinérgica con la vitamina C⁽²⁾. Sin embargo, el término de fla-

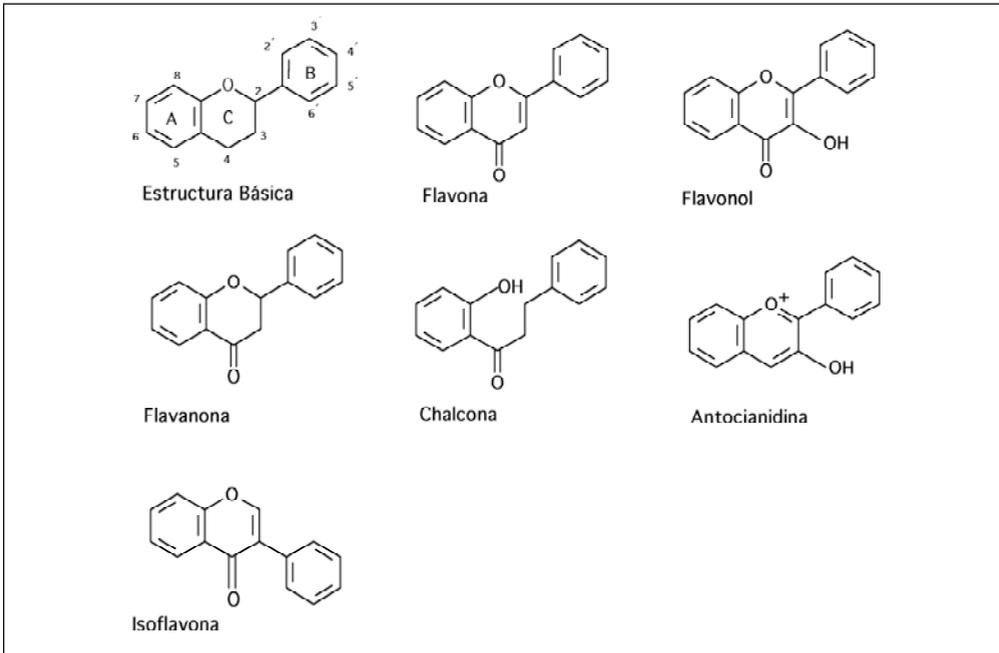


FIGURA 4. Estructura química de los principales grupos de flavonoides.

vonoides no se introdujo hasta 1952 por Geissman y Hirreier⁽⁴⁾. Desde entonces, se les han atribuido un amplio número de actividades farmacológicas que aparentemente no guardan relación entre sí, de las que cabe destacar sus propiedades diuréticas, antiespasmódicas, antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, hepatoprotectoras, antiulcerosas, estrogénicas, antioxidantes y antineoplásicas, entre otras (TABLA 1).

La adjudicación de todas las propiedades al conjunto de los flavonoides sin una justificación farmacológica de su mecanismo de acción hizo que estos compuestos cayeran en desuso. De hecho la Food and Drug Administration (FDA) eliminó en los años 60 más de 200 preparados que existían en el mercado de los Estados Unidos cuando reevaluó su eficacia⁽⁵⁾. A partir de entonces diversos científicos trataron de delimitar sus propiedades y justificar los mecanismos farmacológicos de actuación.

Posteriormente, a mediados de los 80 volvió a surgir el interés por este tipo de sustancias empleándose algunas de origen semisintético,

obtenidas a partir de flavonoides contenidos en el mesocarpio de los cítricos, con pequeñas modificaciones en su estructura o en su forma farmacéutica para mejorar su biodisponibilidad. Así se introdujeron en terapéutica compuestos como la diosmina, hidrosmina, troxerutina, hesperidina-metil-chalcona, etc., indicados para el tratamiento de la insuficiencia venosa causante de varices, hemorroides y de otras patologías vasculares.

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS	
- ANTIINFLAMATORIA	- ANTIOSTEOPORÓTICA
- DIURÉTICA	- ANTIULCEROSA
- ANTIESPASMÓDICA	- ESTROGÉNICA
- ANTIVIRAL Y ANTIBACTERIANA	- ANTINEOPLÁSICA
- ANTITROMBÓTICA	- VITAMÍNICA P
- HEPATOPROTECTORA	- ANTIALÉRGICA
- ANTIOXIDANTE	

TABLA 1. Algunas de las actividades farmacológicas de los flavonoides.



Hoy en día, el mejor conocimiento de su mecanismo de acción, así como la delimitación de sus actividades vinculadas a compuestos concretos, ha hecho que los flavonoides vuelvan a ser un centro de atención. También ha contribuido el hecho de que se le les haya comenzado a atribuir efectos beneficiosos en enfermedades de elevada prevalencia en los países occidentales, como son enfermedades cardiovasculares, carcinomas y síntomas climatéricos. Aún así, la falta de datos farmacológicos y de ensayos clínicos adecuadamente protocolizados hace que en la mayoría de los casos tan solo se les considere como una terapia de segundo orden.

De hecho, en el momento actual los flavonoides se emplean manejándose de dos formas diferentes. Por un lado, como principios activos aislados (en muchos casos modificados) y por otro utilizando las drogas que los contienen, bien en forma de cápsulas o en comprimidos o en forma de infusión. Los registros necesarios para las dos situaciones son diferentes y los requisitos de las autoridades sanitarias también. En el primer caso se exigen resultados concretos que demuestren su actividad flebotónica mediante ensayos clínicos fiables ante la falta de justificación de un mecanismo concreto y de datos farmacocinéticos. En el segundo caso, la investigación no está incentivada pero se mira hacia otro lado en relación con las actividades que se les atribuyen a los productos.

Es la bicefalia de la Fitoterapia, que requiere de una intervención urgente para poner orden en todos los sentidos.

Utilización actual de los Flavonoides

Hemos de distinguir tres situaciones claramente diferenciadas, que derivan de la forma en que son manejados los flavonoides: a) principios activos aislados que se comercializan en forma de medicamentos; b) drogas utilizadas en terapéutica como tales; c) drogas y principios activos que, conteniendo flavonoides, aún están en fase de investigación, ofreciendo interesantes perspectivas.

a) Flavonoides comercializados como medicamentos

En el caso de los principios activos aislados se han venido utilizando diversas especies para la

extracción de sus flavonoides y su utilización como flebotónicos. Este es el caso de los botones de *Sophora* japónica y las hojas de *Fagopyrum esculentum* y *Eucalyptus macrohyncha* como fuentes de rutósido. También se han utilizado diferentes especies del género *Citrus* para obtener del mesocarpio de sus frutos, los denominados citroflavonoides. Dichos compuestos son principalmente heterósidos de flavanonas (hesperidósido y naringósido) y flavonas (diosmina). Actualmente la industria farmacéutica utiliza la diosmina obtenida por semisíntesis al igual que otros derivados como la hesperidina-metil-chalcona⁽²⁾.

Algunas especialidades proponen para estos compuestos indicaciones bastante discutibles, como son los estados hemorrágicos ligados a fragilidad capilar, donde se engloban situaciones heterogéneas como accidentes vasculares de la hipertensión, arteriosclerosis, diabetes, etc.⁽⁶⁾. Este hecho, junto con la aparente ausencia de relación con fármacos análogos como antocianósidos, cumarinas y dobesilato, condujo a un cierto descrédito de los fármacos anteriores.

No obstante, conviene destacar que estos compuestos evidencian eficacia clínica, si bien la investigación debería estar encaminada hacia el esclarecimiento de su mecanismo de acción.

Por todo ello, la Agencia Española del Medicamento ha realizado recientemente una revisión de los flebotónicos, que ha obligado a perfilar sus indicaciones.

En la actualidad los compuestos más utilizados son diosmina, hidrosmina, troxerrutina y hesperidina-metil-chalcona que se encuentran indicados en el tratamiento sintomático de insuficiencia venosa crónica.

b) Drogas utilizadas actualmente por su contenido en flavonoides y derivados.

En este grupo se encuentran *Ginkgo biloba*, *Silybum marianum*, *Lespedeza capitata*, *Quercus ste-nophylla*, *Vaccinium myrtillus* y *Vitis vinifera*, con diferentes indicaciones para cada una de ellas.

Los frutos de *Silybum marianum* (cardo mariano) se han venido utilizando de manera empírica desde la antigüedad como hepatoprotectores. Una vez identificada la composición química de los frutos se ha atribuido esta acción a la silimari-



na, una mezcla de favanolignanos con una marcada acción hepatoprotectora.

La *Lespedeza capitata* posee en su composición numerosos derivados flavónicos, entre los que destaca el lespecapitósido (un C-heterósido de la luteolina) que le confiere propiedades diuréticas y antiurémicas. También posee O-heterósidos de flavonas y flavonoles.

El *Vaccinium myrtillus* (arándano) y la *Vitis vinifera* (vid roja) se han utilizado en el tratamiento sintomático de varices, alteraciones hemorroidales y trastornos circulatorios de la menopausia debido a los efectos farmacológicos de las antocianinas y leucoantocianidinas sobre el territorio capilar y venoso^(2,4). También se ha descrito la indicación en la retinopatía diabética para drogas de estas especies, aunque el efecto mejorador de la circulación es difícilmente evaluable⁽⁴⁾.

El *Ginkgo biloba* posee en su composición química dos grupos de compuestos dotados de actividad farmacológica; se trata de flavonas y diterpenos conocidos como ginkgólidos. Estos últimos inhiben el factor de agregación plaquetaria (PAF) que interviene en numerosos procesos relacionados con la liberación de mediadores celulares. Se ha sugerido que la captación de radicales libres por parte de los compuestos flavónicos pudiera contribuir a su actividad. Todo ello hace que el extracto estandarizado que se utiliza en terapéutica se presente como vasorregulador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Aparece indicado en el alivio sintomático de los trastornos circulatorios leves cerebrales (vértigos y mareos) y de las extremidades (calambres y sensación de frío en las piernas)^(2, 6).

Además de las indicaciones tradicionales, en la actualidad están surgiendo nuevas propuestas para estas drogas. En el caso del ginkgo se están realizando ensayos en la enfermedad de Alzheimer y se ha propuesto para el tratamiento de los síntomas derivados de la insuficiencia circulatoria cerebral, como trastornos en la vigilancia, memoria y funciones cognitivas asociadas a procesos de envejecimiento y senilidad, demencias y cambios de humor⁽⁷⁾. De cualquier forma son necesarios estudios clínicos bien protocolizados.

c) Drogas en investigación

En los últimos años, tal vez lo más llamativo es la introducción de algunas isoflavonas que están adquiriendo una gran relevancia en la actualidad por su efecto estrogénico en el tratamiento de los síntomas climatéricos. También se sigue investigando la utilización de flavonoides en cosmética, junto con su posible utilidad en melanodermias. Por otro lado, la mejora de las formulaciones galénicas ha reforzado sus indicaciones como flebotónicos en la insuficiencia venosa y se está determinando su mecanismo de acción como antiagregantes plaquetarios. A todo ello hay que añadir el estudio de los posibles efectos adversos al interactuar con otros medicamentos que se administren de forma conjunta.

Síntomas climatéricos

Numerosos estudios epidemiológicos han relacionado la menor incidencia de sintomatología climática en los países orientales con los hábitos alimenticios que poseen estas culturas^(1-3,8-9,10). En China y Japón se consumen elevadas cantidades de alimentos que contienen fitoestrógenos, un grupo de compuestos de naturaleza no esteroídica, procedentes de diferentes especies vegetales. Todos ellos poseen una estructura difenólica similar a la estrogénica^(1, 8, 9) por lo que podrían tener capacidad de interactuar con los receptores para el 17 β -estradiol^(7, 9-11).

En esta categoría de compuestos se engloban ligandos, cumestanos, derivados de resorinol e isoflavonas. En la actualidad las isoflavonas son las que ofrecen un mayor interés, debido al elevado número de estudios que se han realizado con estos compuestos en el tratamiento de síntomas climatéricos y de diversos procesos tumorales⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Las isoflavonas se encuentran presentes en diversas especies si bien las principales fuentes de estos principios activos son la soja (*Glycine max*) y el trébol rojo (*Trifolium pratense*)⁽⁹⁻¹¹⁾. Su actividad estrogénica se puso de manifiesto en los años 40 cuando se responsabilizó a los campos de trébol de la infertilidad de las ovejas en el oeste de Australia⁽³⁾.

La mayoría de los datos proporcionados por los investigadores evidencian un efecto positivo de las isoflavonas sobre la sintomatología climática, principalmente en lo que se refiere a los sín-



FIGURA 5. *Ginkgo biloba*. Foto: B. Vanaclocha.

tomas vasomotores. Este hecho se relaciona con una acción agonista sobre los receptores estrogénicos del centro termorregulador hipotalámico, especialmente sobre los receptores b⁹, 12, 13).

Dentro de los mecanismos farmacológicos por los que las isoflavonas ejercen su acción se encuentra una actividad inhibitoria enzimática que se relaciona con sus propiedades antiosteoporóticas. Como consecuencia de su actividad inhiben el metabolismo y, por lo tanto, la actividad de los osteoclastos, principales responsables de la resorción ósea⁹. Las isoflavonas son capaces de disminuir la pérdida de masa ósea pero no de revertir la osteoporosis establecida^{15, 16}.

Dermofarmacología

Los flavonoides también han encontrado aplicación en diversas líneas de cosmética o dermofarmacología. Por ejemplo, los extractos de hojas de té (*Camellia sinensis* var. *sinensis* o *assamica*) se utilizan en dentífricos, colutorios, chicles y mejoradores del aliento por sus propiedades antibacterianas y desodorantes¹⁷. Los principios activos que mayoritariamente encontramos en el té son catequinas (epicatequina y sus galatos) y los flavonoles simples quercetina, kemferol y miricetina. Estos compuestos poseen actividad frente a dos de las principales bacterias causantes de caries dental, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sobrinus*. Diversos estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto una menor incidencia de caries dentales en escuelas japonesas próximas a plantaciones de té. Por otro lado las catequinas, principalmente los galatos de epicatequina, presentan una fuerte actividad desodorante¹⁷. El extracto

de té se ha venido utilizando en champús y dentífricos desde hace 10 años en China.

Numerosas especies vegetales que contienen flavonoides (*Hamamelis*, *Corylus*) se han utilizado tradicionalmente en cosmética por su actividad sobre el lecho vascular. Su efecto se ha atribuido a diferentes propiedades: actividad antihialuronidasa, actividad inhibitoria de peroxidaciones y estimuladora de prolina-oxidasa¹⁸.

Debido a las propiedades antioxidantes de los flavonoides en general, se emplean en cremas hidratantes y antienvjecimiento. El mecanismo propuesto es la captación de radicales libres originados por el estrés oxidativo que evita el daño celular y contribuye a dicha actividad^{18, 19}. Algunos ejemplos son los flavonoides de la manzanilla romana (*Chamaemelum nobile*), milenrama (*Achillea millefolium*) y extractos de té verde^{2, 17}.

Otra propiedad de los flavonoides con interés en cosmética es su acción filtrante de ciertas longitudes de onda que pertenecen a la radiación UV y visible. En concreto algunas flavanonas y antocianos son filtros de radiaciones a 280nm, mientras que las flavonas filtran las radiaciones UVA. Algunos ejemplos de los flavonoides utilizados en formulaciones cosméticas con este fin son la silimarina (*Silybum marianum*), los flavonoides diméricos del Ginkgo y los antocianósidos del *Vaccinium myrtillus*¹⁸.

Por otro lado algunas especies con elevado contenido en flavonoides se han utilizado por sus propiedades despigmentantes en léntigo senil como *Achillea millefolium* y diferentes especies del género *Citrus*. El mecanismo farmacológico permanece sin definir al completo aunque se apunta hacia la actividad inhibitoria de tirosinquinasa¹⁸.

Agregación plaquetaria

Otra propiedad importante es su efecto sobre la agregación plaquetaria. Numerosos estudios han destacado las propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria en ensayos *in vitro* e *in vivo*^{4, 10, 13, 20}.

Diversos flavonoides interfieren sobre el proceso de agregación alterando el metabolismo del ácido araquidónico, pero cada compuesto posee su propio espectro en las diferentes vías del sistema⁴. Algunos autores afirman que eriodictiol y quercetina son capaces de inhibir la ciclooxigenasa



(COX), un enzima clave en las cascada de la agregación plaquetaria⁽⁴⁾. Otros proponen que ciertas estructuras, como la hispidulina (flavonol aislado de *Clerodendrum petasites* y *Digitalis lanata*), son capaces de inhibir la adhesión y agregación plaquetaria y de incrementar los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) en la plaqueta. Sin embargo, el auténtico mecanismo de acción permanece sin dilucidar^(21, 22).

Interacciones farmacológicas

La inhibición que ejercen sobre numerosas enzimas es la responsable de algunas de sus propiedades. Su actividad antiinflamatoria se relaciona con la inhibición de lipooxigenasas (LOX), fosfolipasas, COX y fosfodiesterasas. Por otro lado algunos compuestos del grupo actúan como inhibidores de tirosinquinazas y por lo tanto son capaces de reducir la proliferación celular⁽¹⁾.

También modulan la actividad de las citocromo P450 monooxigenasas. Los flavonoides inhiben el citocromo presente en el hígado y el intestino (CYP3A4), responsable del metabolismo de aproximadamente el 50% de los agentes terapéuticos^(1, 23-25). La administración simultánea de flavonoides con fármacos que sufran este metabolismo puede originar interacciones farmacocinéticas que conducen a un incremento de la toxicidad del propio fármaco o a una disminución de su efecto terapéutico. Entre los flavonoides capaces de estimular al CYP3A4 aparece la tangeretina, mientras que silimarina, bisapigenina e hiperforina (presentes en *Hypericum perforatum*) actúan como inhibidores⁽¹⁾.

Quizá uno de los ejemplos mejor documentados sea la interacción que se produce con el zumo de pomelo. Naringenina, naringina y bergamotina (una furanocumarina) se consideran los responsables de la disminución del metabolismo hepático de ciertos fármacos^(1, 24-25). La ingesta de zumo de pomelo se ha asociado con un aumento de los niveles plasmáticos de terfenadina, ciclosporina y nifedipino⁽²⁵⁾.

La interacción del zumo de pomelo más estudiada ha sido la que se produce con el antihistamínico terfenadina, ya que fue la primera en detectarse. Como consecuencia de la inhibición del metabolismo hepático del fármaco se produce un incremento en los niveles plasmáticos del mismo.

Al encontrarse los niveles plasmáticos más elevados aumenta también la toxicidad cardiaca de la terfenadina que se traduce en un incremento del segmento QTc.

Acción neuroprotectora

El estrés oxidativo es un factor que contribuye a la patogénesis de desórdenes neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica^(26, 27).

Algunas experiencias realizadas con animales han sugerido que la administración de flavonoides puede revertir la transducción deficiente de señales neuronales relacionada con la edad, así como los déficit cognoscitivos y motores. El efecto protector se ha asociado a sus propiedades antioxidantes y captadoras de radicales libres⁽²⁸⁾, así como a su actividad sobre la peroxidación lipídica⁽²⁷⁾. Este hecho presenta a los flavonoides como posibles agentes neuroprotectores. Extractos estandarizados de ginkgo⁽⁶⁾, además de cianidina, epicatequina y kemferol⁽²⁶⁾ se están evaluando con este fin.

Actividad antitumoral

Se están realizando numerosos estudios para encontrar el posible mecanismo de acción antitumoral de los flavonoides^(3, 29-32). Entre las diferentes posibilidades que se barajan se encuentra la actividad estrogénica, sus propiedades antiproliferativas, la inducción de apoptosis y el secuestro de células en una fase del ciclo, sus propiedades antioxidantes y la posible inducción de enzimas detoxificadoras de fase II⁽³⁾.

La capacidad de las isoflavonas (genisteína y daidzeína) para inhibir enzimas tirosinquinazas hace que sean firmes candidatos para el tratamiento de carcinomas prostáticos y de mama^(8, 9, 33).

Numerosos estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de té verde posee un efecto protector frente algunos tipos de cáncer. El posible mecanismo quimiopreventivo parece implicar la modulación de las enzimas CYP1A, encargadas de la bioactivación de varios carcinomas⁽³¹⁾.

También se ha estudiado la actividad antiproliferativa y apoptótica de los flavonoides de *Sophora flavescens*⁽³²⁾ y la inducción de enzimas detoxificadoras de fase II por parte de las flavonas quercetina, morina y sus derivados^(29, 30).

Acción inmunosupresora

La interacción de los flavonoides sobre las respuestas específicas del sistema inmunitario es compleja y permanece aún sin dilucidar completamente; las observaciones realizadas *in vitro* no siempre se correlacionan con las estudiadas *in vivo* y además, los efectos de diferentes flavonoides pueden ser antagonísticos, siendo en algunos casos inmunosupresores y en otros inmunoestimuladores.

Los flavonoides parecen actuar sobre distintos sistemas enzimáticos que están relacionados en la respuesta inmune y en la génesis de procesos inflamatorios, especialmente en la trasducción de señales de activación celular⁽³⁴⁾.

Acción antiinflamatoria

La mayoría de los flavonoides afectan a las reacciones inmunológicas no específicas (reacciones inflamatorias agudas) mediante la supresión de la fagocitosis de los macrófagos, de la liberación de sustancias oxidantes de los neutrófilos y de la activación de los mastocitos. Su interacción con el metabolismo del ácido araquidónico y la inhibición de mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas o los leucotrienos pueden ser también responsables de esta actividad⁽³⁵⁾.

Tradicionalmente han sido empleadas en fitoterapia diversas plantas por sus propiedades antiinflamatorias; éste es el caso de la milenrama, (*Achillea millefolium* (L.), Asteraceae) empleada también por sus propiedades antiespasmódicas, debidas posiblemente a la presencia de luteolina, apigenina y sus glucósidos en C-7 así como flavonas y flavonoles metoxilados en C-6, di y trimetilados⁽²⁾.



FIGURA 6. *Camellia sinensis*. Foto: B. Vanaclocha.

Acción antiasmática

Numerosos flavonoides como baicaleína, medicarpina y davidigenina han sido estudiados por sus propiedades inhibitorias de leucotrienos y se emplean en el tratamiento del asma bronquial.

En Fitoterapia, podemos encontrar la planta medicinal Saiboku-to que ha sido empleada tradicionalmente por sus propiedades antiasmáticas debidas fundamentalmente a la presencia de flavonoides entre sus componentes⁽³⁶⁾.

Acción antialérgica

La actividad antialérgica presentada por los flavonoides se debe a la capacidad de los mismos para actuar sobre los mastocitos y los basófilos, que tienen un importante papel en la patogénesis de alteraciones como la rinoconjuntivitis, el asma bronquial, la urticaria y la anafilaxia. Tanto mastocitos como basófilos presentan en la superficie celular receptores de IgE de alta afinidad cuya ocupación de estos receptores desencadena la secreción de histamina y otros mediadores. Varios flavonoides como la quercetina, miricetina y el kemferol han mostrado su capacidad para inhibir estos procesos secretores^(34, 37).

Acción antiulcerosa

Ha sido estudiada la capacidad de inhibición que presentan ciertos flavonoides sobre el crecimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* causante de un elevado número de úlceras gastro-duodenales en los países desarrollados. Diosmetina, hesperetina, naringenina y ponciretina, presentan dicha actividad, siendo esta última la que presenta mayor eficacia⁽³⁸⁾.

Otros estudios parecen asociar también las propiedades antiulcerosas de diversas plantas a la capacidad que presentan ciertos flavonoides para inhibir la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina⁽³⁹⁾.

Acción antiviral

Las propiedades antivirales de los flavonoides son conocidas desde los años cuarenta. En la actualidad ha sido demostrada la capacidad de compuestos como la quercetina, rutina, dihidroquercetina (también denominada taxifolina), apigenina, hesperidina, leucocianidina, morina, dihidrofisetina y naringenina, llegando incluso, a estudiarse la posibilidad de administrar tratamientos combina-



dos de flavonoides con otros agentes antivirales para incrementar su eficacia⁽⁴⁰⁾.

Un ejemplo de las propiedades de estos compuestos es la inhibición que producen en el crecimiento del herpes virus simple. Han sido estudiados los extractos de la planta medicinal búlgara *Geranium sanguineum* L. y se ha puesto de manifiesto que el elevado contenido de compuestos polifenólicos es el que propicia estos efectos. Asimismo, en la actualidad están siendo estudiadas las propiedades de ciertos flavonoides para inhibir la transcriptasa inversa del VIH, lo que podría suponer un potencial tratamiento para el SIDA⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

Acción antibacteriana

En la actualidad, la búsqueda de nuevos fármacos que puedan ser empleados para el tratamiento de infecciones bacterianas ha generado estudios que demuestran la capacidad de los flavonoides para producir esta actividad sobre bacterias Gram positivas y negativas (ejemplos: *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* o *Proteus*).

Un ejemplo de esta actividad es la inhibición del crecimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. La actividad antibacteriana parece ser dependiente de la estructura química de éstos compuestos, siendo las chalconas más eficaces que las flavonas y las flavanonas y pudiéndose modificar estos efectos mediante la introducción de grupos hidroxilo en posición 2' de las chalconas y 5 de las flavonas y flavanonas⁽⁴³⁾.

Acción antioxidante/hipolipemiante

Los flavonoides junto con los tocoferoles (alfatocoferol o vitamina E), carotenoides y el ácido ascórbico (vitamina C) son ejemplos de agentes antioxidantes incorporados a la dieta. En la actualidad están siendo realizados numerosos estudios sobre esta actividad y sus potenciales beneficios, principalmente en la prevención de patologías como la aterosclerosis, en la que la peroxidación lipídica es esencial para el desarrollo de la enfermedad⁽⁴⁴⁾.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los flavonoides del ginkgo (*Ginkgo biloba* L., *Ginkgoaceae*) son los responsables de las acciones vasorreguladoras e inhibitoras de la agregación plaquetaria por las que ha sido empleado desde la

antigüedad en la medicina tradicional china. Han sido realizados ensayos clínicos en los que se estudian los beneficios del empleo de estos compuestos en el tratamiento de los síntomas ligados a la insuficiencia cerebral del anciano (dificultades de concentración, alteraciones en la memoria, confusión, trastornos del humor, etc.)^(2, 45).

Una de las plantas medicinales más empleadas por su actividad antidepressiva es el hipérico (*Hypericum perforatum* L., *Hipericaceae*). Algunos autores sugieren que la presencia de flavonoides como la isoquercitrina, miqueliana y astilbina podría estar relacionada con esta actividad⁽⁴⁶⁾.

Acción antiespasmódica

Numerosos flavonoides han sido estudiados por sus propiedades espasmolíticas. La utilización de plantas medicinales como el tomillo (*Thymus vulgaris* L., *T. zygis* L., *Lamiaceae*) con este fin, se justifica por la presencia de flavonas como la luteolina o la apigenina. Lo mismo ocurre con los flavonoides de la menta (*Mentha piperita* L., *Lamiaceae*) como xantomicrool, gardeninas B y D o eriodictiol y los del regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L., *Leguminosae* (*Fabaceae*)) liquiritigenina o isoliquiritigenina^(2,47).

Acción diurética

Una de las drogas más utilizadas por sus propiedades diuréticas es la hoja de ortosifón (*Orthosiphon stamineus* Benth, *Lamiaceae*). Esta planta también llamada té de Java, posee flavonoides polimetoxilados que presentan propiedades diuréticas⁽⁴⁷⁾.

Finalmente conviene destacar las propiedades recientemente descubiertas sobre diferentes lechos vasculares, en especial el territorio coronario. De confirmarse estos resultados en humanos, es muy probable que los flavonoides recuperen el prestigio perdido y vuelvan al primer plano de la actualidad.

Dirección de contacto

Francisco Zaragoza García
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia · Universidad de Alcalá
Ctra. Nacional II Km. 33,600
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
francisco.zaragoza@uah.es



Referencias bibliográficas

1. Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chemico-Biological Interactions* 2002; 139:1-21.
2. Bruneton J. Flavonoides. En: *Farmacognosia. Fitoquímica plantas medicinales. Segunda Edición*. Pp. 305-341. España: Editorial Acribia S.A., 2001.
3. Birt D F, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacology & Therapeutics* 2001; 90: 157-177.
4. De Wiel A, Golde P H M, Hart H Ch. Blessings of the grape. *European Journal of Internal Medicine* 2001; 12:484-489.
5. Harborne J B, Mabry T J, Mabry H. *The Flavonoids*. United States: Academic Press Inc., 1975.
6. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Colección Consejo. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2001.
7. Yao Z, Drieu K, Papadopoulos V. The Ginkgo biloba extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from b-amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of b-amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands. *Brain Research* 2001; 889:181-190.
8. Setchell K DR, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *Journal of Nutrition* 1999; 129(3):758-767.
9. Navarro M C, Beltrán E. Fitoestrógenos: Posibilidades terapéuticas. *Revista de Fitoterapia* marzo 2001; vol 1 (3): 165-180.
10. Setchell K DR. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68(suppl):1333S-1346S.
11. Wang H X, Ng T B. Natural products with hypoglycemic, hypotensive hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. *Life Sciences* 1999; 65 (25): 2663-2677.
12. Casagrande F, Darbon J M. Effects of structurally related flavonoids on cell cycle progression of human melanoma cells: regulation of cyclin-dependente kinases CDK2 and CDK1. *Biochemical Pharmacology* 2001; 61:1205-1215.
13. Howard B V, Kritchevsky D. Phytochemicals and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 95 (11): 2591-2593.
14. Lichtenstein A H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *The Journal of Nutrition* 1998; 128 (10):1589-1592.
15. Picherit C, Bennetau-Pelissero C, Chanteranne B, Lebecque P, Daricco M J, Barlet J P et al. Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. *The Journal of Nutrition* 2001; 131:723-728.
16. Di Carlo G, Mascolo N, Izzo A A, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Science* 1999; 65:337-353.
17. Wang H, Provan G J, Helliwell K. Tea flavonoids: their functions utilisation and analysis. *Trends in Food Science & Technology* 2000; 11:152-160.
18. Pons L, Parra J L. Principios activos vegetales. En: *Ciencia cosmética*. Pp. 2975-281. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1995.
19. Rice-Evans C. Flavonoid antioxidants. *Current Medicine Chemistry* 2001; 8:797-807.
20. Rein D, Paglieroni T G, Wun T, Pearson D, Schmitz H H, Gosselin R et al. Cocoa inhibits platelet activation and function. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72(1): 30-35.
21. Hazekamp A, Verpoorte R, Panthong A. Isolation of a bronchodilator flavonoid from the Thai medicinal plant *Clerodendrum petasites*. *Journal of Ethnopharmacology* 2001; 78:45-49.
22. Freedman J E, Parker C, Li L, Perlman J A, Frei B, Ivanov V et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001; 103:2792.
23. Lown K S, Bailey D G, Fontana R J, Janardan S K, Adair C H, Fortlage L A et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *The Journal of Clinical Investigation* 1997; 99 (10):2545-2553.
24. Ho P C, Saville D J, Coville P F, Wanwimolruk S. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharmaceutica Acta Helvetica* 2000; 74: 379-385.
25. Ueng Y-F, Chang Y-L, Oda Y, Park S S, Liao J-F, Lin M-F et al. In vitro and in vivo effects of naringin on cytochrome P450-dependent monooxygenase in mouse liver. *Life Science* 1999; 65(24): 2591-2602.
26. Blaylock R L. Neurodegeneration and aging of the central nervous system: prevention and treatment by phytochemicals and metabolic nutrients. *Integrative Medicine* 1998; 1(3): 117-133.
27. Schroeter H, Williams R J, Matin R, Iversen L, Rice-Evans C. Phenolic Antioxidants attenuate neuronal cell death following uptake of oxidized low-density lipoprotein. *Free Radical Biology & Medicine* 2000; 29 (12): 1222-1233.
28. Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 30 (4): 433-446.
29. Valerio L G, Kupa J K, Pickwell G V, Quattrochi L C. Induction of human NAD(P)H: quinone oxidoreductase (NQO1) gene expression by the flavonol quercetin. *Toxicology letters* 2001; 119: 49-57.



30. Ikegawa T, Othani H, Koyabu N, Juichi M, Iwase Y, Ito Ch et al. Inhibition of P-glycoprotein by flavonoid derivatives in adriamycin-resistant human myelogenous leukaemia (K562/ADM) cells. *Cancer Letters* 2002; 177: 89-93.
31. Williams S N, Shih H, Guenette D K, Brackney W, Denison M S, Pickwell G V et al. comparative studies on he effects of green tea extracts and individual tea catechins on human CYP1A gene expression. *Chemico-Biological Interactions* 2000; 128: 211-229.
32. Ko W G, Kang T H, Kim N Y, Lee S J, Kim Y C, Ko G I et al. Lavandulyflavonoids: a new class of in vitro apoptogenic agents from *Sophora flavescens*. *Toxicology in Vitro* 2000; 14: 429-433.
33. Rosenberg Zand R S, Jenkins D J A, Brown T T, Diamandis E P. Flavonoids can block PSA production by breast and prostate cancer lines. *Clinica Chimica Acta* 2002; 317: 17-26.
34. Ielpo M T L, Basile A, Miranda R, Moscatiello V, Nappo C, Sorbo S. et al. Immunopharmacological properties of flavonoids. *Fitoterapia* 2000; 71 S101-109.
35. Guardia T, Rotelli A E, Juarez A O P, Pelzer L E. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il farmaco* 2001; 56: 683-687 .
36. Taniguchi C, Homma M, Takano O, Hirano T, Oka K, Aoyagi Y. et al Pharmacological effects of urinary products obtained after treatment with Saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on type IV allergic reaction. *Planta medica* 2000; 66(7):607-11.
37. Middleton J R E, Kandaswami C, Theoharides C T. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews* 2000; 52: 673-751.
38. Bae Eun Ah, Han Myung Joo, Kim Dong Hyun. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of some flavonoids and their metabolites. *Planta medica* 1999; 65(5): 442-443.
39. Obi E, Emeh J K, Orisakwe O E, Afonne A J, Ilondu N A, Agbasi P U. Investigation of the biochemical evidence for the antiulcerogenic activity of *Synclisia scabrida*. *Indian Journal of Pharmacology* 2000; 32(6):381-383.
40. Homma M, Minami M, Taniguchi C, Oka K, Morita S, Niitsuma T. et al. Inhibitory effects of lignanes and flavonoids in saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leucotrienes from human polymorphonuclear leukocytes. *Planta medica* 2000; 66(1): 88-91.
41. Serkedjeva J, Ivancheva S. Antiherpes virus activity of extracts from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 64(1):59-68.
42. Matthee G, Wright A D, Konig G M. HIV reverse transcriptase inhibitors of natural origin. *Planta medica* 1999; 65(6):493-506.
43. Alcaraz L E, Blanco S E, Puig O N, Tomas F, Ferretti F H. Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J.theor.Biol.* 2000; 205:231-240.
44. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr-Opin-Lipidol.* 2001; 12 (1):41-8.
45. Curtis Prior P, Vere D, Fray P. Therapeutic value of *Ginkgo biloba* in reducing symptoms of decline in mental symptoms. *J-Pharm-Pharmacol* 1999; 51(5): 535-41.
46. Butterweck V, Juergenliemk G, Nahrstedt A, Winterhoff H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica* 2000; 66(1):3-6.
47. Cañigual S, Vila R, Wichtl m. *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional, 1998.