

Resumen

Los flavonoides son compuestos fenólicos de 15 carbonos que se distribuyen en el reino vegetal en más de 2.000 especies de muy diversas familias. Debido a sus propiedades antioxidantes y secuestrantes de radicales libres, se consideran provechosos para la salud humana por su acción protectora en la terapia preventiva de diversas cardiopatías.

Palabras clave: Flavonoides. Antioxidantes. Cardiopatías.

Abstract

Flavonoids are 15-carbon phenolic compounds generally distributed throughout the plant kingdom in more than 2.000 species identified. Due to their antioxidant and free radical-scavenging properties, these substances are considered helpful in the preventive therapy in heart diseases.

Keywords: Antioxidants. Flavonoids. Heart diseases.

Introducción

En la revisión de Martínez-Flórez et al acerca de las propiedades y acciones antioxidantes de los flavonoides, se refiere que estos compuestos fueron descubiertos por el premio Nobel Szent-György, quien en 1930 aisló una sustancia de la cáscara del limón denominada citrina, con acción modificadora de la permeabilidad capilar. Los flavonoides primero atrajeron el interés de los farmacólogos cuando se describieron sus propiedades similares a las vitaminas, por tal motivo se designaron como vitamina P (por permeabilidad) y también vitamina C2 (porque algunos tenían propiedades análogas a la vitamina C). Sin embargo, como no fue posible confirmar que estas fueran vitaminas, ambas designaciones se dejaron de usar alrededor de 1950.¹

Dada la relevancia que los flavonoides han adquirido a través de diversos estudios clínicos que han demostrado su acción farmacológica en pacientes con cardiopatías, se realiza esta revisión bibliográfica tratando de responder a la pregunta ¿Son los flavonoides realmente útiles en la terapia cardiovascular?

¿Qué son los flavonoides?

Los flavonoides son compuestos fenólicos de 15 carbonos, que se distribuyen en el reino vegetal en más de 2.000 especies de muy diversas familias. Desempeñan un papel importante en la fisiología vegetal, dado que responden a la luz y controlan los niveles de las auxinas reguladoras del crecimiento y diferenciación de las plantas². En su estructura química contienen un número variable de grupos hidro-fenólicos, son quelatantes del hierro y otros metales de transición y presentan una gran capacidad antioxidante que depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la acción inhibitoria de radicales hidroxilo y superóxido, altamente reactivos en la cadena de peroxidación lipídica^{3,4}. También se ha referido su capacidad de prevenir la agregación plaquetaria⁴ (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación⁵ (prevención de la placa de ateroma). Además, otros autores han encontrado que tienen efectos terapéuticos en un elevado número de condiciones patológicas, incluyendo la aterosclerosis y la

cardiopatía isquémica^{6,7,8,9}.

Químicamente, los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico). Los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 2 al 8, y los del anillo B desde el 2' al 6'^{10,11}. (figura 1). Esta estructura básica permite una multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C.

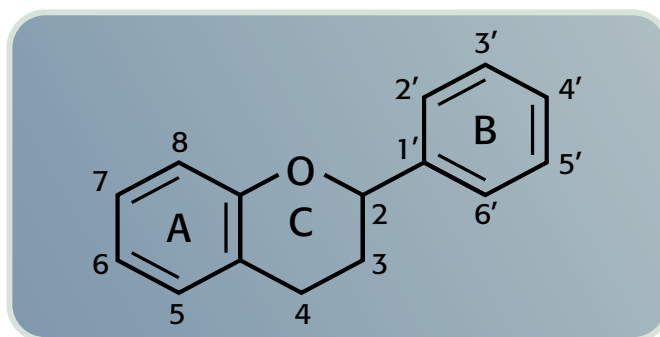


Figura 1. Estructura básica de los flavonoides.

¿Cómo se clasifican los flavonoides?

En función de sus características estructurales los flavonoides se pueden clasificar en:

1. Flavanos, como la catequina, con un grupo -OH en posición 3 del anillo C.
2. Flavonoles, representados por la quercitina, que posee un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C.
3. Flavonas, como la diosmetina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.
4. Antocianidinas, que tienen unido el grupo -OH en posición 3 pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.

Según Martínez-Flórez et al existen tres características estructurales que son importantes para su función:

- La presencia en el anillo B de la estructura catecol u O-dihidroxi;
- La presencia de un doble enlace en posición 2,3; y
- La presencia de grupos hidroxilo en posición 3 y 5. La quercitina presenta las tres características, mientras que la catequina solo presenta la segunda y la diosmetina la primera (**figura 2**).

Fuentes naturales

Los flavonoides se encuentran en productos que son consumidos en la dieta humana de forma habitual tales como frutas, verduras y semillas, así como en bebidas como té verde, té negro, cerveza y vino así como en forma de suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales^{12,13,14}.

El vino tiene un alto contenido en compuestos polifenólicos, aproximadamente se conocen unos 500, la mayoría de los cuales provienen de la uva y del proceso fermentativo. En la uva estas moléculas se localizan en la piel, especialmente en las células epidérmicas, y en las pepitas. Su cantidad y tipo depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo¹⁵. La cerveza también contiene importantes cantidades de flavonoides entre los que destacan los polihidroxiflavanos (catequina y epicatequina), los antocianógenos (leucocianidina o leucopelargonidina) y los flavonoles (grupo de quercitinas: kaempferol o mirecitina¹⁵). La ingesta promedio de flavonoles y flavonas se sitúa entre los 20 y 26 mg/día^{16,17}.

Se han identificado más de 5.000 flavonoides¹⁸, entre los que se pueden destacar:

- Citroflavonoides: quercitina, hesperidina, rutina, naranjina y limoneno. La quercitina es un flavonoide amarillo-verdoso presente en cebollas, manzanas, brócoli, cerezas, uvas o repollo rojo. La hesperidina se encuentra en los hollejos de las naranjas y limones. La naranjina da el sabor amargo a frutas como la naranja, limón y toronja, y el limoneno se ha aislado del limón y la lima.
- Flavonoides de la soya o isoflavonoides: están presentes en los alimentos con soya tales como frijoles, leche, harina y proteína vegetal texturizada. Los dos más conocidos son la genisteína y la daidzeína.

- Proantocianidinas se localizan en las semillas de uva y vino tinto
- Antocianidinas: son pigmentos vegetales responsables de los colores rojo y rojo-azulado de las cerezas.
- Ácido elágico: se encuentra en frutas como la uva y en verduras.
- Catequina: en té verde y negro.
- Kaempferol: aparece en puerros, brócoli, rábano y remolacha.

Metabolismo de los flavonoides

La transformación de los flavonoides ocurre en el hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I en las que se introducen o exponen grupos polares y en el colon mediante reacciones de biotransformación de fase II, en las que los microorganismos degradan los flavonoides no absorbidos¹⁶. El tema fue ampliamente revisado por Hackett¹⁹ y por Middletown et al²⁰ donde se encuentra abundante información sobre el metabolismo de los flavonoides en animales y en humanos. Una parte importante de los flavonoides ingeridos y metabolizados se excreta por la orina en forma de conjugados solubles en agua. La conjugación con el ácido glucurónico, sulfatos o glicina, parece tener lugar tanto para los flavonoides como para sus metabolitos procedentes del colon¹.

Acción antioxidante y cardioprotectora de los flavonoides

El creciente interés en los flavonoides se debe a su amplia actividad farmacológica, por lo que se han descrito efectos protectores en diversas condiciones patológicas incluyendo las cardiopatías. Su acción antioxidante es la más conocida de los flavonoides, sobre la cual Bors et al.²¹ hizo una amplia revisión y enumeró los siguientes criterios químicos para establecer la capacidad antioxidante de los mismos:

- Presencia de estructura O-dihidroxi en el anillo B; que confiere una mayor estabilidad a la forma radical y participa en la deslocalización de los electrones.
- Doble ligadura, en conjunción con la función 4-oxo del anillo²².
- Grupos 3- y 5-OH con función 4-oxo en los anillos A y C necesarios para ejercer el máximo potencial antioxidante.

De acuerdo con estos criterios, el flavonoide quercitina, presente en el brócoli, tiene una función antioxidante muy efectiva. Su capacidad antioxidante medida como Trolox es de 4,7 mM,

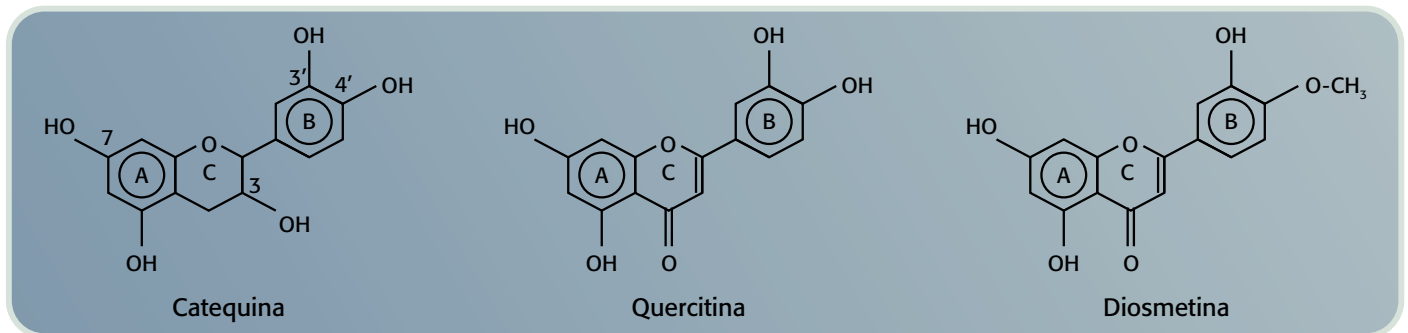


Figura 2. Características estructurales de los principales tipos de flavonoides¹.

CC: Cardiopatía congénita, US: Ultrasonido, RCIU: Retardo del crecimiento intrauterino.

la cual es 5 veces mayor a la demostrada por las vitaminas E y C y tiene una hidrosolubilidad similar a la de la vitamina E¹. También se ha observado que la función antioxidante de la quercitina muestra efectos sinérgicos con la vitamina C, porque el ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercitina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones antioxidantes durante más tiempo. Por otra parte, la quercitina protege de la oxidación a la vitamina E, con lo cual también presenta efectos sinergizantes^{1,11}.

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. De esta manera bloquean la acción letal de dichas sustancias sobre las células. En otros flavonoides se ha observado una acción inhibitoria en los procesos de peroxidación lipídica del ácido linoleico o de los fosfolípidos de las membranas, la peroxidación de los glóbulos rojos o la autooxidación de los homogeneizados de cerebro²³. Asimismo, se ha comprobado su capacidad de inhibir *in vitro* la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de las LDL oxidadas^{5,24}. Adicionalmente se ha propuesto un papel potencial de los flavonoides en reducir la vulnerabilidad del endotelio microvascular a las procesos inflamatorios y oxidativos y ejercer una acción protectora del endotelio²⁵.

También se ha observado que la quercitina mejora la función contráctil del ventrículo izquierdo y reduce la incidencia de trastornos de la conducción cardíaca en ratas. El proceso se limita al área isquémica, protegiendo la ultraestructura de las arterias coronarias, mejorando la circulación coronaria y previniendo la formación de trombos intravasculares. Por otra parte también se han demostrado efectos vasodilatadores en aorta aislada de ratas, efectos antitrombóticos y disminución de las lesiones de reperfusión del miocardio^{26,25}.

Se reconoce que niveles elevados de LDL y especialmente LDL oxidada son factores de riesgo en la enfermedad arterial coronaria. Ya en 1990, De Whalley et al²⁰ demostraron que ciertos flavonoides eran inhibidores de la modificación de LDL por macrófagos en ratones. Los flavonoides también inhibieron la oxidación de células libres de LDL mediadas por CuSO₄. Parece que los flavonoides actúan protegiendo las LDL contra la oxidación causada por macrófagos, al inhibir la generación de lípidos hidroperóxidos. Así, los flavonoides protegen a las LDL de la oxidación, manteniendo sus niveles por períodos de tiempo más prolongados, y retardando el comienzo de la peroxidación de los lípidos.

Sin embargo, los mecanismos de acción por los cuales los flavonoides inhiben la oxidación de las LDL no están totalmente claros. Se han hipotetizado algunas posibilidades. Primero: podrían reducir la generación o liberación de radicales libres en los macrófagos o podrían proteger al alfa-tocoferol en las LDL de ser oxidados por los mismos radicales libres. Segundo: los flavonoides podrían regenerar el alfa-tocoferol activo donando un átomo de hidrógeno al radical alfa-tocoferil, el cual se forma cuando transfiere su propio OH a un radical para terminar la cadena de la reacción de la peroxidación lipídica. Tercero: los flavonoides podrían secuestrar iones metálicos, tales como

hierro y cobre, disminuyendo los radicales libres generados en el medio.

Evidencias preliminares indican que la isoflavona genisteína inhibe la oxidación de las LDL mediada por Cu²⁺ en función de la concentración y el tiempo²⁷. Sin embargo, dado que algunos flavonoides a concentración de solo 10 mM inhiben completamente la modificación de las LDL en 100 mM de Cu²⁺, se percibe que tan solo la quelación de iones metálicos por los flavonoides no podría explicar todos sus efectos. La oxidación de los productos de los LDL inducida por la radiación UV ataca principalmente el núcleo lipídico de las LDL, en contraste a la oxidación celular o a la oxidación mediada por el cobre, la cual primariamente ataca los componentes de la superficie de las LDL²⁸. En otra investigación, dichos autores informaron acerca de la protección de líneas de células linfoides contra el estrés peroxidativo inducido por LDL oxidada usando una combinación de alfa-tocoferol, ácido ascórbico, y quercitina²⁹. Estos investigadores también mostraron que la citotoxicidad de LDL oxidado podía ser prevenida por flavonoides en dos formas: o bien inhibiendo la peroxidación de los lípidos de las LDL (inducidos por irradiación UV) o por bloqueo a nivel celular la citotoxicidad de las LDL previamente oxidadas³⁰. La inhibición de la peroxidación de los lípidos de las LDL por los flavonoides se mostró muy correlacionada con la prevención de la citotoxicidad del LDL oxidada.

En la protección de las células por flavonoides polifenólicos, se han propuesto dos líneas de defensa:

- 1) de los estudios que usaron quercetina o rutina a concentraciones moderadamente altas (IC₅₀, 10–20 mM), hubo inhibición de la oxidación de la lipoproteína y una subsecuente citotoxicidad, y
- 2) a concentraciones relativamente bajas (IC₅₀, 0,1 y 3 mM), hubo una protección directa de las células contra el efecto citotóxico del LDL oxidado.

Los mecanismos celulares para esta prevención directa de efecto citotóxico del LDL oxidado son desconocidos, pero podrían involucrar los siguientes:

- a) prevención de la acción oxidativa de los lípidos de la membrana por reposición de la vitamina E, o regenerándola, como lo hace el ácido ascórbico en el mantenimiento de los niveles de alfa-tocoferol;
- b) inhibición de lipoxigenasa, de las que se conoce son estimuladas por peróxidos lípidos y podrían estar involucradas en el estrés oxidativo, como lo sugerido por su rol en la oxidación de LDL en la célula, y
- c) inhibición de las enzimas involucradas en transducción de señales.

Estos resultados sugieren que los flavonoides de la dieta podrían estar involucrados en la prevención de la aterosclerosis no solo por inhibición de la oxidación del LDL, sino también por incrementar la resistencia celular a los efectos dañinos del LDL oxidado.

Además de lo mencionado anteriormente, también se ha observado actividad vasodilatadora y efecto hipotensivo en varios glicósidos flavonoides extraídos de la cáscara de naranja³⁵. Adicionalmente, Ning et al³⁶ observaron que la administración de flavona mejoró en forma significativa la recuperación funcional en corazón de conejo reperfundido luego de una isquemia masiva. El efecto del flavonoide en la recuperación postisquémica puede atribuirse a la estimulación del sistema del citocromo P450 y las reductasas que transfieren electrones lo que da una utilidad potencial de los flavonoides como un medio de aumentar la tolerancia isquémica del miocardio o la resistencia al daño por reperfusión.

La hipótesis oxidativa de la aterogénesis^{37,38} propone que el proceso de aterogénesis se desencadena cuando en el subendotelio de la pared arterial, los macrófagos captan LDL ricas en colesterol, transformándose en células espumosas que se van acumulando. Pero un hecho importante en esta hipótesis, es que sólo captan LDL previamente oxidadas porque estas células tiene receptores específicos llamados receptores de aseo o receptores multiligandos, dando lugar a la placa o ateroma, elemento central en la lesión vascular arterioesclerótica. Esto ha permitido explicar muchas observaciones sobre factores de riesgo coronario y sobre relaciones entre nutrición y arteriosclerosis. Así, los flavonoides de la dieta pueden tener potencial terapéutico para proteger al endotelio del estrés oxidativo y de la aterogénesis causada por las LDL oxidadas³⁹.

Estudios epidemiológicos

La estrategia de utilizar diferentes flavonoides efectivos en proteger indirectamente las células representa un enfoque novedoso en la prevención de la aterosclerosis por intervención nutricional.

Varios estudios epidemiológicos han examinado la relación entre flavonoides y enfermedad arterial coronaria. Estos estudios fueron revisados en 1998 por Samman et al³¹. Un estudio realizado en Holanda mostró una correlación inversa entre la ingesta de flavonoides y enfermedad arterial coronaria en adultos mayores³¹. En este estudio, también conocido como el estudio Zutphen, el riesgo relativo de padecerla se redujo significativamente, cuando el riesgo de infarto era muy alto. Los individuos con las ingesta más baja de flavonoides presentaron las incidencias mas elevadas de cardiopatías. Sugestivamente, la incidencia relativa de cardiopatías entre los individuos masculinos que tenían la ingesta de flavonoides más alta fue solo una tercera parte de los que tenían las ingestas más bajas. El resultado fue el mismo aún después de hacer ajustes por edad, grasa corporal, fumado, colesterol, presión sanguínea, actividad física, consumo de café, ingesta de calorías, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno y fibra. Las principales fuentes de flavonoides de los individuos en el estudio fueron manzanas, cebollas y té.

En el mismo estudio Zutphen, se observó que el consumo de flavonoides, principalmente quercetina, estaba inversamente relacionado con la incidencia de infarto, después de hacer ajustes de confusores potenciales incluyendo vitaminas antioxidantes. Una implicación de esta observación es la posibilidad de que ciertos flavonoides podrían haber estado almacenados en vasos sanguíneos y ejercer allí efectos antiaterogénicos³².

Las evidencias epidemiológicas muestran que los franceses tienen menos cardiopatías de lo esperado, dados los niveles de consumo de grasas saturadas y colesterol que esta población tiene. Este hallazgo inusual se ha atribuido al hábito de beber vino tinto. Las bases bioquímicas y farmacológicas del tema del vino fueron enumeradas en un editorial de Goldberg³³, quien puntualiza que el vino tinto contiene quercetina, rutina, catequina y epicatequina (entre otros flavonoides). La quercetina y compuestos fenólicos aislados del vino mostraron ser efectivos para inhibir la oxidación catalizada por cobre en LDL, mientras que la exhibida por el alfa-tocoferol solo mostró ser un 60% de la observada en los primeros³⁴.

En otro estudio epidemiológico, conocido como el estudio de Róterdam⁹, se observó una relación inversa entre el consumo de flavonoides antioxidantes en la dieta y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Estos incluían flavonoides del té, el vino tinto, la uva, la cebolla y la manzana. En general, se pudo observar un aumento de la resistencia de las LDL al estrés oxidativo, una mejoría de la función endotelial y efectos antitrombóticos y antiinflamatorios. El estudio también demostró una reducción de la incidencia de infarto cercana al 50% a los 6 años en bebedores de más 375 ml al día de té, en comparación con no bebedores. Además, el consumo de flavonoides de la dieta se asoció de modo inverso con el riesgo de infarto fatal (**cuadro 1**).

| CONSUMO DE TÉ | 0 ml/d | 1-375 ml/d | > 375 ml/d |
|---------------------|--------|------------|------------|
| Infartos totales | 24 | 77 | 45 |
| Infartos no fatales | 18 | 61 | 57 |
| Infartos fatales | 6 | 16 | 8 |
| Riesgo relativo | 1 | 0,58 | 0,30 |

Cuadro 1. Riesgo relativo de infarto según la ingesta de falvonoides del estudio "Rotterdam" (datos tomados de Am J Clin Nutr 2002: 75; 880-886)

En otro estudio, conocido como el estudio finlandés¹⁷, en el que se incluyeron 30 comunidades de distintas partes de Finlandia con 5133 hombres y mujeres entre 30 y 69 años sin cardiopatías, se observó que los factores de riesgo tradicionales (edad, niveles de colesterol, presión arterial, hábito de fumar) se asocian a mayor mortalidad de causa cardíaca y no cardíaca, así como también factores nuricionales como la menor ingesta de acidos grasos insaturados, de algunas frutas y de flavoniodes, efecto no observado con varias vitaminas. En mujeres fue menor el riesgo relativo de muerte de causa cardíaca en la medida que tenían mayor ingesta de alimentos ricos en flavonoides.

Conclusiones

Han sido varios los trabajos publicados en la literatura mundial que resaltan los beneficios que tienen los flavonoides para la salud cardiovascular.

Los resultados de estos estudios han sido claros en mostrar que los flavonoides tienen gran capacidad antioxidante (como la vitamina C y la vitamina E), y que son los responsables directos por el efecto benéfico que ha demostrado tener el vino tinto, el te, el chocolate y varios vegetales en la salud cardiovascular.

Las sustancias antioxidantes se caracterizan por el hecho de poseer la capacidad para detener procesos químicos que resultan lesivos para la estabilidad de las membranas celulares y del material genético (proceso de oxidación), pero sin sufrir mayor alteración en su estructura, por lo cual impiden que el proceso se perpetúe.

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) está muy relacionada con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de manera que, reduciendo la susceptibilidad de las LDL a la oxidación con antioxidantes exógenos como los flavonoides, estos pueden ser importantes en la prevención de este tipo de cardiopatías.

Los flavonoides se caracterizan por tener un potencial antioxidante fuerte y su ingesta ha sido relacionada con una disminución de la morbilidad y mortalidad por cardiopatías en varios estudios epidemiológicos.

Referencias

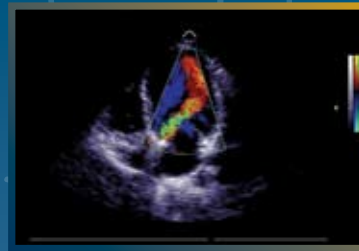
- Martínez-Florez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002, 17, 271-278.
- Salisbury FB, Ross CW. *Plant Physiology*. Wadsworth Publishing Company, Belmont, California, USA 1992, 323-325.
- Jovanovic SV, Steenken S, Simic MG, Hara Y. Antioxidant properties of flavonoids: reduction potentials and electron transfer reactions of flavonoid radicals. En: Rice Evans C, Parker L (eds): *Flavonoids in health and disease*. Marcel Dekker, Nueva York, 1998, 137-161.
- Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM: The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995, 235:207-219.
- Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O, Kondo K: Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. *Internal Medicine* 1, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001, 47:357-362.
- Sato M, Maulik G, Ray PS, Bagchi D, Das DK. Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidin against ischemic reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31:1289-97.
- Spencer JP, Abd-el-Mohsen MM, Rice-Evans C. Cellular uptake and metabolism of flavonoids and their metabolites: implications for their bioactivity. *Arch Biochem Biophys* 2004, 423:148-61.
- Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K: Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Letts* 2001, 171:11-16.
- Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A y Witteman JC: Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 2002, 75:880-886.
- Harborne JB, Baxter H. *The Handbook to Flavonoid Pigments*, Volume 1. Wiley Europe 1999. 1800 p.
- Pérez Trueba G. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003, 22:48-57.
- Letan A: The relation of structure to antioxidant activity of quercetin and some of its derivatives. *J Food Sci* 1966, 31:518-523.
- Formica JV, Regelson W: Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995, 33:1061-1080.
- Hertog MGL, Hollman PCH, Putte van de B: Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea, infusions, wines, and fruit juices. *J Agric Food Chem* 1996, 41:1242-1246.
- Infante R: Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas ¿Blanco o tinto? *Clin Invest Arteriosclerosis* 1997, 9:19-22.
- Rimm ER, Katan MB, Ascherio A, Stampfer M, Willet W: Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 1996, 125:384-389.
- Knekt P, Järvinen R, Reunanen A, Maatela J: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *Br Med J* 1996, 321:478-481.
- Ross JA, Kasum CM: Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 2002, 22:19-34.
- Hackett AM: The metabolism of flavonoid compounds in mammals, in *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships* (Cody V, Middleton E, Jr and Harborne JB eds) pp 177-194, Alan R Liss Inc. New York, 1986.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC: The effect of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2000, 52:673 –751.
- Bors W, Heller W, Christa M y cols: Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol* 1990, 186:343-355.
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga J: Structure antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad Biol Med* 1996, 20:933-956.
- Laughton MJ, Halliwell B, Evans PJ et al: Antioxidant and prooxidant actions of the plant phenolic quercetin, gossypol and myricetin. Effect on lipid peroxidation, hydroxyl radical generation, and bleomycin-dependent damage to DNA. *Biochem Pharmacol* 1989, 38:2859-286.
- Terao J, Yamaguchi S, Shirai M et al: Protection by quercetin and quercetin 3-O-beta-D-glucuronide of peroxynitrite-induced antioxidant consumption in human plasma low-density lipoprotein. *Free Radic Res* 2001, 35:925-931.
- Youdim KA, McDonald J, Kalt W, Joseph JA: Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults (small star, filled). *J Nutr Biochem* 2002, 13:282-288.
- Benito S, López D, Saiz MP et al: A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *Br J Pharmacol* 2002, 135:910-916.
- Tsai EC and Chait A: Inhibitor of low density lipoprotein oxidation by genistein. *J Invest Med* 1995, 43:245A.
- Negre-Salvayre A, Lopez M, Levade T, Pieraggi MT, Dousset N, Douste-Blazy L, Salvayre R: Ultraviolet-treated lipoproteins as a model system for the study of the biological effects of lipid peroxides on cultured cells. II. Uptake and cytotoxicity of ultraviolet-treated LDL on lymphoid cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1990, 1045:224–232.
- Negre-Salvayre A, Mabile L, Delchambre J and Salvayre R: Tocopherol, ascorbic acid, and rutin inhibit synergistically the copper-promoted LDL oxidation and the cytotoxicity of oxidized LDL to cultured endothelial cells. *Biol Trace Elem Res* 1995, 47:81–91.
- Negre-Salvayre A, Alomar Y, Trolly M, Salvayre R: Ultraviolet-treated lipoproteins as a model system for the study of the biological effects of

- lipid peroxides on cultured cells. III. The protective effect of antioxidants (probucol, catechin, vitamin E) against the cytotoxicity of oxidized LDL occurs in two different ways. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1096:291–300.
31. Samman S, Wall PML and Cook NC: Flavonoids and coronary heart disease: Dietary perspectives, in: *Flavonoids in Health and Disease* (Rice-Evans CA and Packer L, eds) Marcel Dekker Inc, New York, 1998, pp 469–481.
 32. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB and Kromhout D: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen elderly study. *Lancet* 1993, 342:1007–1011.
 33. Goldberg D: Does wine work? *Clin Chem* 1995, 41:14–16.
 34. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E and Kinsella JE: Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993, 341:454–457.
 35. Kumamoto H, Matsubara Y, Iizuka Y, Okamoto K and Yokoi K: Structure and hypotensive effect of flavonoid glycosides in orange (*Citrus sinensis* Osbeck) peelings. *Agric Biol Chem* 1986, 50:781–783.
 36. Ning X-H, Ding X, Childs KF, Bolling SF and Gallagher KP: Flavone improves functional recovery after ischemia in isolated reperfused rabbit hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 105:541–549.
 37. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TW, Koo JD, Witztum JL: Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989, 320:915-924
 38. Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997, 272: 20963-20966.
 39. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lamarche B, Couillard C: Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels in men after short-term cranberry juice consumption. *Metabolism* 2005, 54:856-861.

PRINCIPIOS DE FISIOPATOLOGÍA CARDIORRESPIRATORIA

Dr. Oswaldo Gutiérrez Sotelo

e-mail: oswcr@yahoo.com.ar



Este libro intenta dar un enfoque práctico a los conocimientos expuestos en los libros de texto de fisiología y fisiopatología humanas, siendo por lo tanto, un complemento de ellos. A lo largo del texto se señalan los temas de fisiología humana que se recomienda revisar, se subraya los conceptos clave en fisiopatología y se destacan los elementos de semiología que complementan las revisiones de cada capítulo.

También se comentan algunas situaciones experimentales o de aplicación práctica en farmacología o terapéutica relacionados con el tema desarrollado. En varios capítulos se añaden casos clínicos típicos del tema en revisión y las citas bibliográficas recomendadas al final de algunos capítulos comprenden revisiones profundas del tema o bien los lineamientos de diagnóstico y manejo publicados por consensos de expertos internacionales.

Está dirigido a todos los estudiantes de medicina y carreras afines para quienes el dominio de la fisiopatología es la base para la adecuada interpretación de los síntomas y signos, establecer un diagnóstico de síndrome y la elección de un tratamiento razonado.