

## Flavonoides: Actualización de su Uso en Terapéutica

GRACIELA E. FERRARO

*IQUIMEFA (Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco) CONICET-UBA,  
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina*

Los flavonoides representan una inmensa familia de compuestos existentes en la naturaleza que después de ser definidos en 1936 por Szent-Gyorgyi han dado lugar a numerosas investigaciones.

Con excepción de la mayoría de las algas, los flavonoides se encuentran distribuidos en todo el reino vegetal y en las plantas pueden encontrarse en todos los órganos, aunque están usualmente concentrados en hojas y flores.

Químicamente su estructura corresponde a un esqueleto  $C_6-C_3-C_6$  y derivan del benzopirano.

Los flavonoides provienen biogénicamente de un derivado  $C_6$ —obtenido vía malonato— unido a un derivado del ácido shiquímico  $C_6-C_3$  (fenil propanoil) para dar inicialmente una chalcona.

El par chalcona-flavanona isomérica puede sufrir varias transformaciones: oxidación, alquilación, reacomodamiento, acilación, glucosidación, etc., que llevarán a los cientos de flavonoides conocidos hasta el presente.

### AISLAMIENTO DE FLAVONOIDES

La investigación en este campo, depende de un apropiado y cuidadosos método de aislamiento, que generalmente incluye un cuidadoso secado al aire de la parte

de la planta a investigar, la extracción con metanol-agua (80:20) del material pulverizado y la partición entre el extracto acuoso y una serie de solventes orgánicos de polaridad creciente: hexano, benceno, cloruro de metileno, acetato de etilo, etc.

Las fracciones de hexano y cloruro de metileno resultantes contienen aglucoles generalmente metoxilados, mientras en el acetato de etilo hay aglucoles polihidroxilados y también monoglicósidos. El extracto acuoso residual contiene glicósidos, especialmente di, tri y tetraglicósidos y también flavonoides sulfatados.

Los flavonoides pueden ser separados por cromatografía en columna, usando como fase fija poliamida, celulosa, sephadex, policlar o silicagel y por CLAP preparativa. Generalmente son aislados en pequeñas cantidades y su estructura determinada por métodos espectroscópicos, especialmente U.V., Resonancia Nuclear Magnética Protónica y de  $C_{13}$  y espectroscopía de masa.

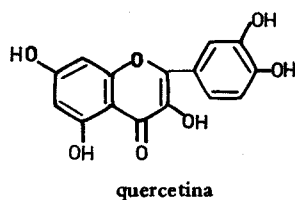
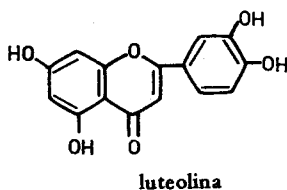
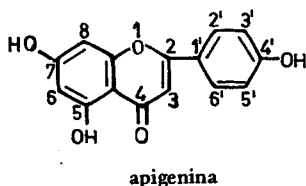
De todos los flavonoides conocidos hasta el momento sólo unos pocos son usados en terapéutica médica, pero a pesar de ello son muchos los usos potenciales, puesto que todas las acciones mencionadas en el presente trabajo han sido comprobadas farmacológicamente.

ACTIVIDAD ANTIBIOTICA

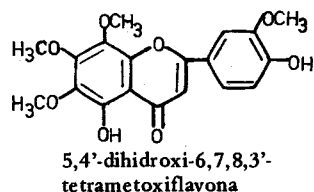
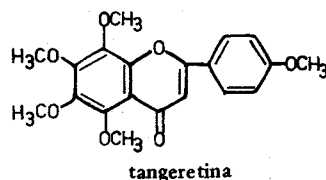
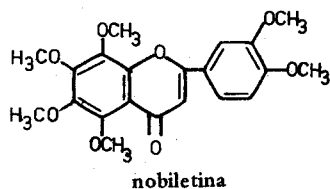
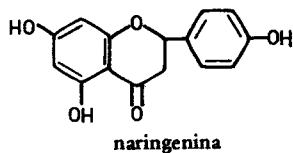
Desde el siglo pasado es conocida la relación que existe entre la presencia de flavonoides en la planta y su resistencia a las infecciones fúngicas y virales y también que dicha resistencia puede ser creada por la planta en respuesta a la infección fúngica o viral.

Muchos flavonoides han demostrado poseer acción antifúngica y antiviral.

Los 7 y 4' glucósidos de apigenina y de luteolina, luteolina 7-rhamnoglucósido y quercetina 3-glucósido son responsables de la resistencia a la infección en especies de *Pyrus*.

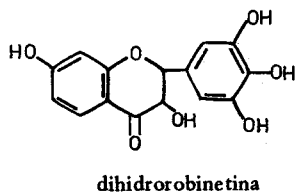
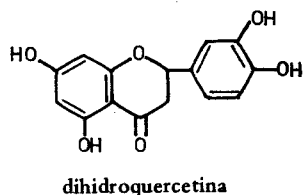


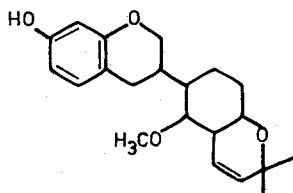
Naringenina, nobiletina, tangeretina, y 5,4'-dihidroxi-6,7,8,3' tetrametoxiflavona protegen las hojas de los citrus contra el mal seco causado por el hongo patogénico *Deuterophoma tercheiphila*.



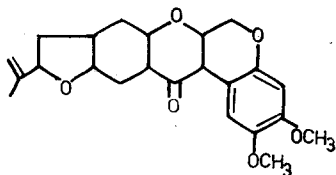
Dihidroquercetina y dihidrorobinetina son potentes antifúngicos, en tanto que un isoflavano (faseolinisoflavano) obtenido del tejido de *Phaseolus vulgaris*, inhibe el crecimiento del hongo *Fusarium*.

La rotenona es un conocido insecticida cuya estructura puede ser relacionada a una isoflavona o a la furanocumarina. El laboratorio de Farmacognosia de Lille estudió en particular la acción antibiótica y antifúngica de la rotenona, pero su acción no puede competir con la de los antibióticos actuales obtenidos a partir de microorganismos o de semisíntesis de los mismos.





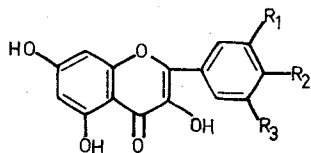
faseolinisoflavano



rotenona

ACTIVIDAD ANTIDIARREICA

La actividad antidiarreica está relacionada con el conocido poder astringente de los polifenoles. Desde el siglo XIX se usan en Europa Central extractos de *Comptonia* contra la diarrea; su acción se debe a la presencia de ácido gálico y de diferentes flavonoles como galangina, canferol, quercetina y miricetina.



- R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H: galangina
- R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H; R<sub>2</sub> = OH: canferol
- R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OH: miricetina

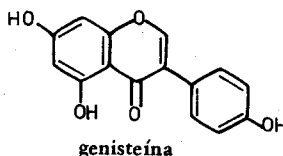
ACTIVIDAD CONTRACEPTIVA O ESTROGENICA

Hace cuarenta años ya se observó en Australia una seria disminución en el crecimiento de corderos y luego de largas investigaciones se comprobó la presencia de una isoflavona (genisteína) con actividad estrogénica en una especie de *Trifolium* que comían la s ovejas. Además de la genisteína han demostrado tener actividad estrogénica otros flavonoides.

Daidzeína es el flavonoide estrogénico más activo en estudios de útero de ratas.

Es de notar que las isoflavonas tienen una estructura química semejante a los estilbesteroles y tienen también similar actividad estrogénica.

También ha demostrado poseer actividad contraceptiva un derivado fosforilado de la hesperidina.



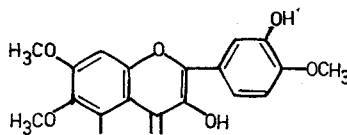
genisteína



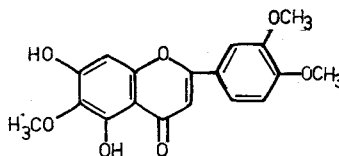
daidzeína

ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Los flavonoles eupatina y eupatoretina y la flavona eupatilina extraídas de *Eupatorium sp.* exhiben citotoxicidad cuando son testeados en el carcinoma nasofaríngeo humano.



- R = H: eupatina
- R = CH<sub>3</sub>: eupatoretina

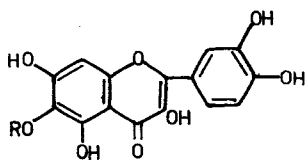


eupatilina

También dos flavonoides metoxilados aislados del género *Baccharis* (*B. sarothoides*) han demostrado ser activos contra el carcinoma humano nasofaríngeo KB9.

También la apigenina y varios biflavonoides como morelloflavona, volkensiflavona, etc. han demostrado poseer demostrado poseer actividad antitumoral.

La quercetagina y patuletina son activas contra el carcinoma de Lewis (lengua).



R= H: quercetagina  
R= CH<sub>3</sub>: patuletina

#### ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

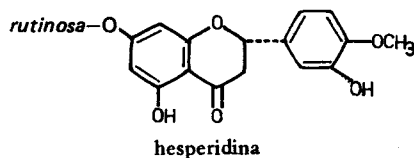
Ya en 1936 Szent-Gyorgyi observa que ciertas patologías caracterizadas por un aumento de permeabilidad o fragilidad en los capilares podían ser curadas con extracto de limón; el factor que aumenta la resistencia capilar fue denominado vitamina P. Como esta vitamina P disminuye las hemorragias en el escorbuto y complementa la acción del ácido ascórbico o vitamina C, se lo llamó a éste C<sub>1</sub> y a los flavonoides C<sub>2</sub> porque protegen al ácido ascórbico preservándolo de la oxidación.

Posteriormente otros investigadores obtuvieron resultados contradictorios y se abandonó el término vitamina, adoptando la denominación bioflavonoides para designar a los flavonoides con actividad biológica.

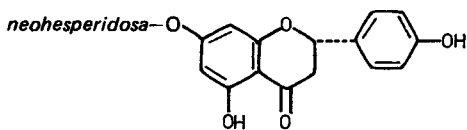
Alrededor de 1948 varios investigadores descubren el uso terapéutico de la fracción soluble en agua de los flavonoides

de los citrus. Cuando la mezcla de estos flavonoides se separa en tres fracciones por su diferente solubilidad en metanol, acetato de etilo y agua, el 70% de la actividad antiinflamatoria está contenida en la fracción hidrosoluble.

Los flavonoides presentes en el extracto soluble en agua de citrus son: hesperidina, naringina y una pequeña cantidad de nobiletina.



hesperidina

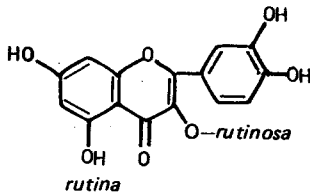


naringina

La manifestación inicial de la inflamación es un aumento de la permeabilidad capilar y la mayoría de los métodos existentes para medir la inflamación están basados en el pasaje de plasma hacia el tejido inflamado. Cuando se ensayaron los extractos de citrus se observó claramente que inhiben el aumento de permeabilidad capilar.

En investigaciones recientes realizadas por Srinivasan en la década del '70 y después de numerosos test farmacológicos se llega a la conclusión que juegan un importante papel en todo el sistema circulatorio.

Los derivados de rutina y hesperidina reducen significativamente los edemas y las hemorragias subpleurales.



Un medicamento que contiene la chalcona metilada correspondiente a la hesperidina y otros flavonoides en pequeña cantidad se usa como antiflogístico y se aplica a los hematomas y moretones, observándose una inmediata reducción de la hinchazón.

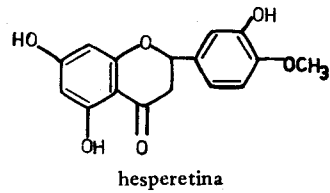
La hidroxietilrutina es muy usada en el tratamiento de hemorroides, cataratas, venas varicosas y otros problemas de fragilidad capilar. Cuando es aplicada como gel en las venas varicosas hinchadas, la hidroxietilrutina reduce el dolor y la hinchazón en pocos minutos.

La rutina es el flavonoide más usado mundialmente; se la extrae de las flores de *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (*Sophora japonica* L.) especie originaria de India y perteneciente a las Leguminosas que tiene 15-30% de rutina. En Suiza se purifica y se obtienen los derivados. Son consumidas mundialmente aproximadamente 10 toneladas anuales de rutina en diferentes especialidades farmacéuticas.

#### PROPIEDAD EDULCORANTE DE LOS CITROFLAVONOIDES.

La hesperidina y la neohesperidina son 2 glucósidos diferentes del mismo aglucón flavonoide: la hesperetina, en tanto que la rutinosa y la neohesperidosa son dos disacáridos de glucosa y ramnosa que difieren solamente en el punto de unión de los azúcares: la rutinosa es la 6-O- $\alpha$ -L-ramnosil- $\beta$ -D-glucosa, mientras la neohesperidosa es la 2-O- $\alpha$ -L-ramnosil- $\beta$ -D-glucosa.

Pero la hesperidina es insípida, mientras que la neohesperidina es amarga.



Así es que, en este caso, el punto de unión de la glucosa y la ramnosa determina si el glicósido flavonoide es insípido o amargo.

Cuando se estudiaron derivados y productos de degradación de la naringina se llegó a la dihidrochalcona, que es intensamente dulce y cuyo poder edulcorante molar es igual al de la sacarina sódica. Experimentos posteriores demostraron que la neohesperidina dihidrochalcona (neohesperidina DHC) tiene un mayor poder endulzante, mientras que la hesperidina, la neoeriocitrina y la poncirina dan dihidrochalconas débilmente dulces o insípidas, lo que lleva a pensar que el disacárido neohesperidina es necesario pero no suficiente para dar el sabor dulce a las dihidrochalconas.

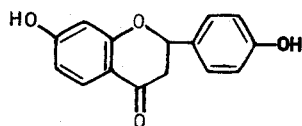
La dihidrochalcona más dulce entonces es la neohesperidina DHC, pero como la naringina se obtiene en grandes cantidades como producto secundario en el procesamiento de los jugos de citrus (queda en la cáscara), se buscó el modo de obtener la DHC a partir de la naringina, lográndose un rendimiento del 80%.

Neohesperidina DHC es 10 veces más dulce que naringina DHC y 1000 a 2000 veces más que la sacarosa. Dejan poco o ningún sabor amargo residual luego de tomarlas, pero sí generalmente una sensación semejante a la que queda luego de haber tomado licor.

#### ACTIVIDAD ESPASMOLITICA

Srinivasan estudió en 1972 varias plantas usadas en la medicina popular india como antiespasmódicos y vio que te-

nían en común liquiritigenina y comprobó que ésta y la chalcona correspondiente tienen actividad similar a la papaverina. Además ya era sabido desde 1960 que la luteolina, quercetina, canferol y algunos de sus derivados tenían además acción sobre la musculatura lisa.



liquiritigenina

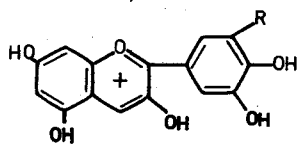
#### ACCION DE ALTERACIONES DE LA RETINA: USO DE COLIRIOS

Se debe recordar que algunos flavonoides se prescriben desde hace tiempo y durante períodos prolongados en el tratamiento de todas las afecciones oculares crónicas con incidencia circulatoria directa o indirecta.

Los comprimidos de antocianos combinados con caroteno (Vitamina A) son clásicos e indispensables y ejercen una acción marcada sobre la púrpura de la retina por un lado y por otro lado sobre la circulación general y ocular.

Los antocianos actúan provocando una mejoría manifiesta y rápida del umbral retiniano de sujetos que presentan lesiones.

En todos los casos se presentan mejorías rápidas del umbral luminoso bruto con la administración de antocianos (cianidina, delfinina, etc.).



R= H: cianidina  
R= OH: delfinina

#### USO ANTIHEPATOTOXICO

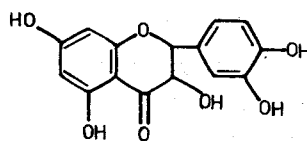
Desde hace 2000 años se le atribuye acción hepatoprotectora al extracto

soluble en agua de los frutos de "cardo mariano" o "cardo santo" (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., Compositae), especie ampliamente distribuida en nuestro país. El componente activo es una mezcla de flavonol-lignan denominados colectivamente silimarina.

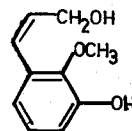
Estos compuestos resultan de la condensación de una molécula de taxifolina con el alcohol coniferílico. La silimarina (mezcla de tres isómeros) está compuesta por silibina, silidianina y silicrisina, generalmente en una relación 3:1:1.

Silimarina es una mezcla de flavonoides usada ampliamente como antihepatotóxico y es una de las pocas drogas no inmunosupresoras usada para el tratamiento de problemas hepáticos, especialmente en la cirrosis causada por el alcohol.

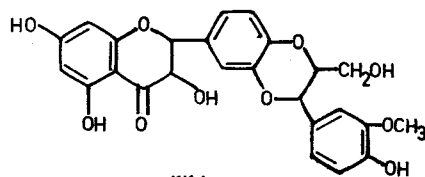
Se ha probado con éxito también otros flavonoides tales como: cianidanol o catequina, en los que aparentemente la acción hepatoprotectora estaría relacionada con sus propiedades antioxidantes.



taxifolina



alcohol coniferílico



silibina

BIBLIOGRAFIA SUGERIDA

- Mabry, T. J. y A. Ulubelen (1980) *J. Agric. Food. Chem.* 28: 188-96  
Harborne, J., T. Mabry y H. Mabry (1975) "*The Flavonoids*", Academic Press, New York  
Harstee, B. (1980) *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 170: 36-41  
Neuman, N. (1977) *Les Actualités Pharmaceutiques*. N° 137  
Durandau, C. (1978) *Bull. Soc. Pharm. Bourdeaux* 117: 132-8  
Bézanger, L. (1977) *Plantes Médicinales et Phytoterapie* 11: 152-7