

[ r e v i s i ó n ]

## Efecto de los polifenoles de los alimentos sobre el riesgo vascular

Juan Duarte<sup>1</sup>, Pilar Galindo<sup>1</sup>, Francisco Pérez-Vizcaíno<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

### Palabras clave

flavonoides,  
quercetina,  
hipertensión, función  
endotelial,  
aterosclerosis,  
neuroprotección

### >>RESUMEN

Los polifenoles son compuestos de origen natural que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Los flavonoides son la principal clase de polifenoles y están presentes en cantidades considerables en frutas y verduras. Además de sus efectos antioxidantes, hay un impresionante número de enzimas cuya actividad es modulada (en su mayoría inhibida) por ellos. Potencialmente pueden interactuar con muchas dianas moleculares conocidas, involucradas en la fisiopatología de la enfermedad isquémica cardiaca y en el accidente cerebrovascular, actuando por múltiples mecanismos, que operan tanto

en la prevención a largo plazo como en la fase aguda de eventos cardiovasculares. Hay evidencias sólidas de que, *in vitro*, los flavonoides ejercen: 1) efectos vasodilatadores dependientes e independientes del endotelio, 2) efecto protector sobre el óxido nítrico y la función endotelial bajo condiciones de estrés oxidativo, 3) efectos antiagregantes plaquetarios, 4) inhibición de la oxidación de LDL, 5) reducción de las moléculas de adhesión y otros marcadores inflamatorios y 6) prevención en el daño neuronal oxidativo e inflamatorio. En modelos animales, la quercetina, principal flavonoide dietético, produce indiscutibles efectos antihipertensivos y antiaterogénicos, previene la disfunción endotelial y protege el miocardio del daño isquémico. En humanos la quercetina origina un efecto antihipertensivo, mientras que no hay datos disponibles sobre la función endotelial y la aterosclerosis. Algunas evidencias también indican efectos diferenciales en función de los antecedentes genéticos de los pacientes. El metaanálisis de estudios epidemiológicos demuestra una asociación inversa entre el consumo de flavonoles (junto con flavonas) y la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, aunque todavía no hay pruebas sólidas, importantes evidencias sugieren que los flavonoides pueden prevenir las formas más comunes de enfermedad cardiovascular, contribuyendo a los efectos protectores asociados al consumo de frutas y verduras.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 107-125

### Correspondencia

Juan Duarte. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Campus Universitario de Cartuja, s/n. 18071. Granada.  
Email: [jmduarte@ugr.es](mailto:jmduarte@ugr.es)

## Key words

flavonoids, quercetin, hypertension, endothelial function, atherosclerosis, neuro-protection

## >>ABSTRACT

Polyphenols are naturally occurring compounds widely found in Nature. Flavonoids are the main class of polyphenols and they are present in considerable amounts in fruits and vegetables. Together with their antioxidant effects, a high number of enzymes are modulated by these compounds (most of them are inhibited by them). They may potentially interact with many known molecular targets involved in the pathophysiology of coronary heart disease and cerebrovascular events, acting by multiple mechanisms implicated in both long-term prevention and the acute phase of cardiovascular events. There is robust evidence showing that, *in vitro*, flavonoids may have: 1) endothelium-dependent and independent vasodilating effects; 2) a protective effect on nitric oxide and endothelial function under oxidative stress conditions; 3) anti-platelet aggregation effects; 4) inhibition effects on LDL-oxidation; 5) an effect on the reduction of adhesion molecules and other inflammation markers; and 6) a preventive effect on oxidative and inflammatory neural damage. In animal models, quercetin, the main dietary flavonoid, has unquestionable anti-hypertensive and anti-neurogenic effects, prevents endothelial dysfunction, and protects the myocardium from ischemic damage. In humans, quercetin has an anti-hypertensive effect, whereas there are no available data on the endothelial function and atherosclerosis. Some evidence also shows differential effects depending on the genetic background of the patients. A meta-analysis of the epidemiological studies shows a negative correlation between flavonoids (and flavones) intake and coronary heart disease and cerebrovascular accidents. Thus, although there is still no solid evidence, important works suggest that flavonoids may prevent the most common forms of cardiovascular disease by contributing to the protective effects associated to the intake of fruits and vegetables.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 107-125

## >>INTRODUCCIÓN

Desde la década de los años 80, en la que se comenzó a poner de manifiesto el papel de los radicales libres, y su capacidad oxidante, en la génesis y en el crecimiento de la placa de ateroma, existe la creencia generalizada de que los compuestos con capacidad antioxidante podrían protegernos y reducir la incidencia y la mortalidad de episodios isquémicos cardíacos. Esta hipótesis estaba avalada por estudios epidemiológicos que demostraron que el consumo de dietas con alto contenido en polifenoles antioxidantes reducía la mortalidad por cardiopatía isquémica. Sin embargo, no existen estudios de intervención en los que se analicen los efectos, a corto o a largo plazo, de polifenoles concretos sobre las enfermedades cardiovasculares, que son la primera causa de muerte en las sociedades desarrolladas.

Los polifenoles son compuestos de origen natural que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Los flavonoides son la principal clase de polifenoles, que además de sus efectos antioxidantes, presentan un amplio abanico de actividades farmacológicas<sup>1</sup>. Sin embargo, sólo un número pequeño de estos compuestos,

de los que se han descrito más de 5000, se han estudiado actualmente. Estos compuestos han llamado la atención de nutricionistas y farmacólogos por diversas de razones: 1) Por su abundancia en frutas y verduras, los flavonoides pueden ser los responsables de los efectos cardiosaludables de estos alimentos; 2) Algunos alimentos son particularmente ricos en flavonoides, por ejemplo, el té, el vino tinto, la cebolla, los tomates, la soja, el cacao y el chocolate negro, cuyos efectos beneficiosos cardiovasculares son bien conocidos; 3) Algunos productos derivados de estos alimentos, como extractos polifenólicos del vino tinto, han sido comercializados como suplementos dietéticos; 4) Plantas medicinales ricas en flavonoides o sus extractos (por ejemplo, extractos estandarizados de las hojas de *Ginkgo biloba*) se utilizan en medicina; y 5) Polifenoles específicos (por ejemplo, quercetina y resveratrol) están disponibles en algunos países como nutracéuticos.

Los flavonoides son sustancias producidas como metabolitos secundarios por las plantas, donde ejercen diversas funciones como antifúngicos, bactericidas, quelantes de metales, protectores de radiación ultravioleta, colorantes y con-

troladores de las auxinas reguladoras del crecimiento y la diferenciación en los vegetales, cuyo elemento estructural común es que todas poseen un esqueleto de difenilpirano (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo (C) de pirano<sup>2</sup>. Sobre este esqueleto pueden darse miles de sustituciones, lo que origina las diferentes clases de flavonoides: flavanoles, flavonas, flavanonas, flavanoles (catequinas y proantocianidinas), antocianidinas, chalconas, auronas e isoflavonas (fig. 1).

Están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, encontrándose en cantidad variable en frutas, verduras, semillas, especias y bebidas derivadas de vegetales, como el té, las infusiones, el mosto, los zumos y el vino, por lo que entran a formar parte de nuestra dieta<sup>3</sup>. El consumo diario medio en humanos de flavonoides más flavonas se ha calculado en unos 20-25 mg<sup>4</sup>, pero hay grandes variaciones dependiendo de los hábitos nutricionales y las zonas geográficas. El vino tinto, por ejemplo, contiene 1,8 g/l de polifenoles, entre los que los flavonoides forman el grupo mayoritario, con concentraciones entre 1,36-1,5 g/l<sup>5</sup>.

Cuantitativamente, los flavanoles representan el grupo más importante dentro de los flavonoides en la dieta occidental<sup>6</sup>. Entre sus principales fuentes podemos citar la uva de vinificación (*Vitis vinifera*), la mora (*Rubus spp.*), el té (*Camellia sinensis*) y el cacao (*Theobroma cacao*). Sin embargo, no debemos olvidar que la concentración de flavanoles en estos alimentos varía considerablemente y que ésta puede verse afectada como consecuencia del procesamiento tecnológico<sup>7</sup>. En el caso concreto de los mostos y vinos, están presentes sobre todo la (+)-catequina y la (-)-epicatequina<sup>8</sup> y en el cacao y chocolate, la (-)-epicatequina<sup>9</sup>. La ingesta media diaria de flavanoles en un adulto se ha calculado en torno a los 50 mg<sup>10</sup>. En el caso concreto de España, se ha estimado entre 18 y 50 mg al día<sup>11</sup>. Si analizamos más estudios, las diferencias son mayores; y es que, entre otras limitaciones, en la literatura hay una notable confusión al respecto, ya que muchos autores no hacen distinción entre los flavanoles monoméricos y las procianidinas<sup>10</sup>.

El interés en los flavonoides presentes en la dieta ha aumentado en los últimos años debido a la publicación de varios estudios epidemioló-

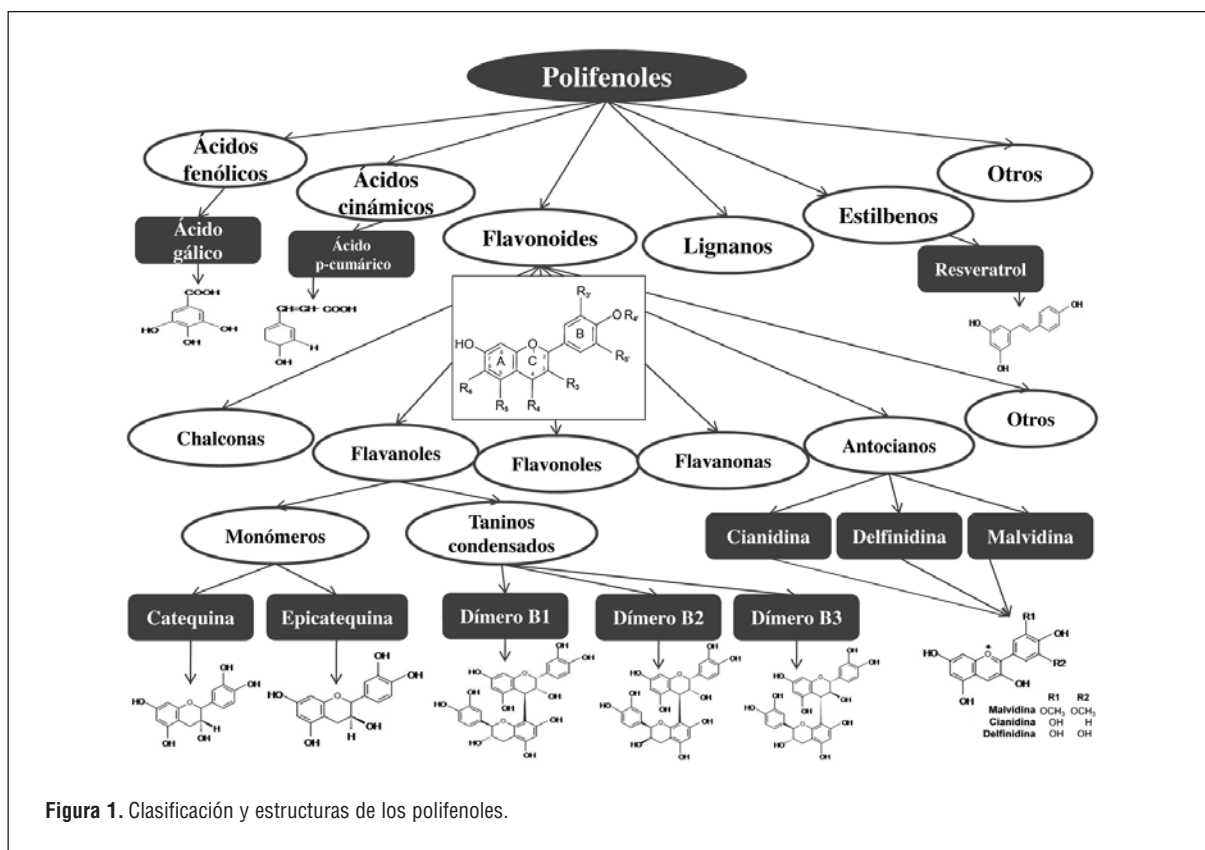


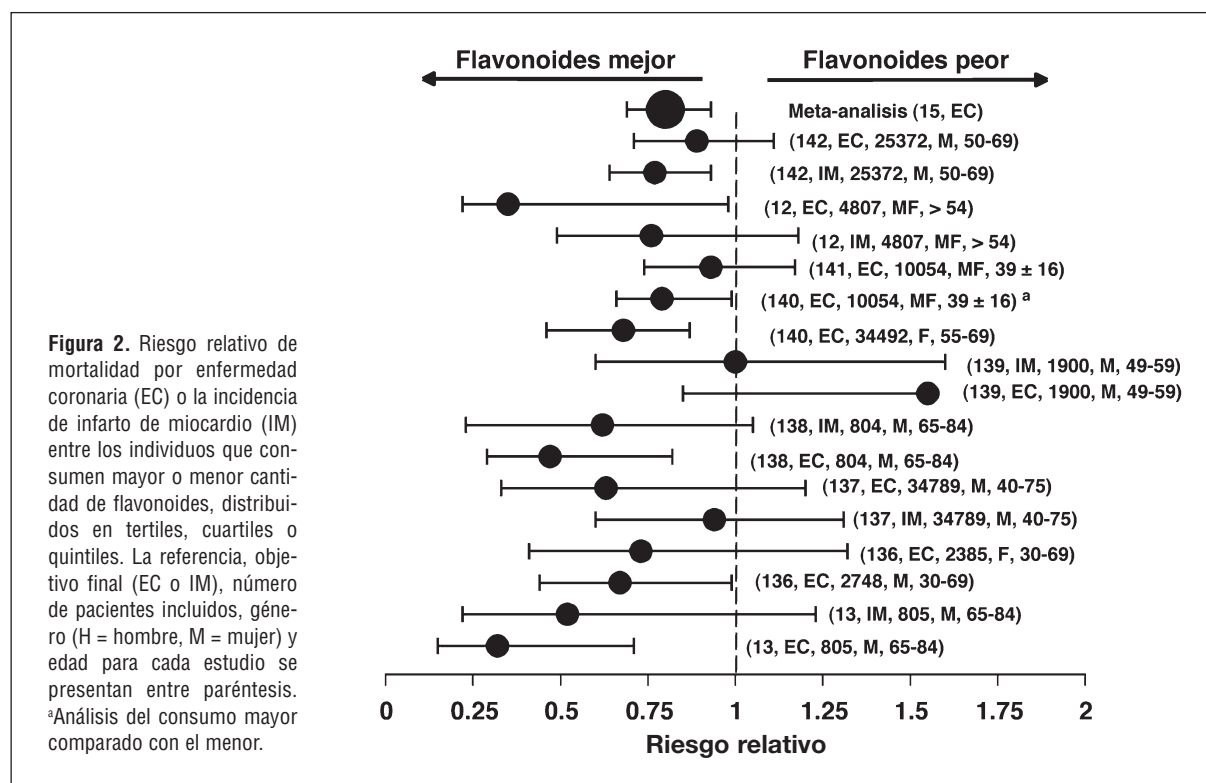
Figura 1. Clasificación y estructuras de los polifenoles.

gicos que han mostrado una correlación inversa entre el consumo diario de flavonoles y flavonas, y una menor incidencia y mortalidad de cáncer y enfermedades cardiovasculares<sup>12,13,14</sup>. El meta-análisis de siete estudios de cohortes prospectivos determinó que estar entre los individuos del tercio superior en la ingesta diaria de flavonoles se asociaba a un menor riesgo de mortalidad debida a enfermedad coronaria, comparados con el tercio inferior después de ajustar el resto de factores de riesgo y de otros componentes dietéticos<sup>15</sup> (fig. 2).

Estos datos han despertado el interés por analizar los efectos de los flavonoides en el endotelio vascular, como demuestran el gran número de estudios experimentales e incluso algunos clínicos<sup>16,17</sup>, ya que parece ser una de las claves de sus efectos cardioprotectores. La dificultad estriba en que al ser los flavonoides un grupo tan numeroso y heterogéneo, sus efectos pueden diferir entre ellos tanto cuantitativa como cualitativamente. La mayoría de los datos disponibles se basan en alimentos ricos en flavonoides, como el cacao, o en bebidas que los contienen en altas proporciones, como el vino, los zumos y el té; o en extractos de vino o zumos de frutas; o en algunos compuestos aislados como kaempferol,

delfinidina y quercetina; lo cual hace muy difícil extrapolar resultados al comparar unos con otros. El flavonol quercetina representa el 60-75% del total de flavonoles más flavonas de la dieta<sup>13</sup>, siendo las principales fuentes de flavonoles las cebollas (350-1200 mg/kg), la col rizada, el puerro y los tomates cherrys<sup>4</sup>.

Hoy en día, más de 30.000 estudios han sido publicados sobre los flavonoides y más de 10.000 tratan sobre uno sólo de ellos: la quercetina. Los flavonoles muestran una amplia gama de actividades biológicas, siendo los compuestos más activos dentro del grupo de los flavonoides. Por lo tanto, los efectos beneficiosos de las dietas ricas en frutas y verduras, en la salud cardiovascular, han sido a menudo atribuidos a los flavonoides en general y más específicamente a los flavonoles. Los flavonoles son comercializados como suplementos dietéticos, ya sea como compuestos puros (quercetina), como mezclas de flavonoides o como extractos, a menudo a dosis que exceden en gran medida la ingesta dietética. Algunos flavonoides también se utilizan como fármacos venotónicos para el tratamiento de varias enfermedades venosas<sup>18</sup>. Los polifenoles pueden proteger el sistema cardiovascular previniendo la oxidación de las



lipoproteínas de baja densidad (LDL), la adhesión y la agregación plaquetaria y la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares. Alternativamente, la protección vascular puede estar relacionada con una acción directa de los polifenoles sobre la función endotelial.

En este artículo se pretende hacer una revisión sobre el continuo crecimiento de las evidencias que apoyan el papel beneficioso de los flavonoles en las enfermedades cardiovasculares y las potenciales dianas moleculares involucradas. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo con la quercetina. Los datos disponibles indican efectos biológicos similares cualitativamente del kaempferol, la isorhamnetina y la tamarixetina. La miricetina comparte con otros flavonoles algunas de sus acciones, pero puede presentar diferentes e incluso, algunas veces, efectos opuestos. Una cuestión interesante, que ha sido el centro de atención en los últimos años, es si las observaciones realizadas *in vitro* con quercetina y otros flavonoides, tienen alguna relevancia *in vivo*. La actividad biológica de los flavonoides ha sido analizada usando compuestos agliconas disponibles comercialmente (no glicosilados) que están presentes en muy bajas concentraciones en plasma<sup>19</sup>. La quercetina es rápidamente conjugada con el ácido glucurónico y/o sulfato durante el metabolismo de primer paso (intestino-hígado) y una porción de dichos metabolitos son también metilados; por lo tanto, los metabolitos de quercetina que se encuentran en mayor proporción en el plasma humano son la quercetina-3-glucuronido, la quercetina 3'-sulfato y la isorhamnetina-3-glucuronido. La información disponible sobre los efectos *in vitro* de estos metabolitos, aunque limitada, también se revisará en este artículo. En general, estos metabolitos son menos activos que los componentes de origen y, algunas veces, totalmente inactivos. Sin embargo, también es cada vez más evidente que los metabolitos conjugados pueden ser desconjugados por  $\beta$ -glucuronidasas y los flavonoles agliconas pueden acumularse en los tejidos<sup>20</sup>. Hay algunas evidencias indirectas sobre que las actividades de los glucuronidos de quercetina dependen de su desconjugación<sup>21</sup>.

## >>FLAVONOIDES, EL ENDOTELIO Y EL MÚSCULO LISO VASCULAR

El endotelio vascular ejerce un control fino en la homeostasis cardiovascular. El equilibrio fisioló-

gico entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, factores protrombóticos y antitrombóticos, y factores proliferativos y antiproliferativos está desplazado en las enfermedades cardiovasculares, lo que conduce a hipertensión, aterosclerosis, agregación plaquetaria e isquemia. La disfunción endotelial está caracterizada por un deterioro de la vasodilatación dependiente de endotelio, la reducción de la actividad óxido nítrico sintasa (NOS) y un estado protrombótico y proinflamatorio de las células endoteliales. Esta alteración en la función endotelial es un marcador precoz e independiente de mal pronóstico en la mayoría de las formas de enfermedad cardiovascular<sup>22,23</sup>.

Los polifenoles estimulan la formación de óxido nítrico (NO) endotelial y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) en arterias aisladas y mejoran la función endotelial en modelos experimentales de enfermedad cardiovascular y en humanos.

Los efectos de la quercetina y los flavonoides relacionados sobre la modulación de la función y la disfunción endotelial han sido ampliamente estudiados<sup>24</sup>. La quercetina ejerce directamente efectos vasodilatadores agudos en arterias aisladas<sup>25,26,27</sup>. Estos efectos son independientes del endotelio y se producen de manera similar, aunque con diferente potencia, en arterias contraídas con distintos estímulos. Curiosamente, la quercetina y sus metabolitos metilados son más potentes en arterias coronarias<sup>28</sup> y en arterias de resistencia que en vasos de conductancia<sup>29</sup>. También son más potentes vasodilatadores en las arterias de animales hipertensos que en las de normotensos<sup>30</sup>. Los mecanismos moleculares involucrados podrían estar relacionados con la inhibición de diferentes proteín-quinasas como la quinasa de cadenas ligeras de miosina (MLCK) y la proteín quinasa C (PKC).

Algunos flavonoides aislados, especialmente la antocianidina, delphinidina<sup>31</sup> y la flavona, crisina<sup>32</sup> originan relajaciones dependientes de endotelio y de óxido nítrico (NO). Estos efectos dependientes de endotelio están relacionados con un efecto pro-oxidante, ya que pueden ser inhibido por las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, que elevaría los niveles intracelulares de O<sub>2</sub><sup>-</sup>, con el consiguiente aumento en los niveles de Ca<sup>2+</sup> endotelial citosólico<sup>31</sup>. Algunos grupos han descrito también que los efectos de la

quercetina son parcialmente dependientes de endotelio y están relacionados con la liberación de factores relajantes derivados del endotelio<sup>33,34</sup>. Estos factores se liberan del endotelio en respuesta al H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generada por la quercetina por un mecanismo pro-oxidante<sup>34</sup>. Nosotros hemos observado también un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por quercetina en las arterias coronarias de rata<sup>35</sup>. La producción de ROS puede ser consecuencia de la auto-oxidación de la quercetina en el medio de incubación o por un evento específico que ocurre en las células vasculares. Sin embargo, nosotros no hemos observado hasta el momento que la quercetina produzca relajación dependiente de endotelio en las diferentes arterias estudiadas; una observación consistente con los datos recientes de otros grupos<sup>36</sup>. Además los metabolitos glucuronizados y sulfatados de quercetina carecen de efecto vasodilatador directo en la aorta de rata<sup>37</sup>. En la arteria coronaria de cerdo, la quercetina 3'-sulfato inhibe la contracción inducida por endotelina 1 (ET-1) y U-46619 (análogo del tromboxano A<sub>2</sub>) de forma independiente del endotelio, mientras que la quercetina 3-glucurónido era inactiva<sup>36</sup>. También hemos observado que la quercetina 3'-sulfato tiene efectos vasodilatadores agudos en arterias mesentéricas de resistencia de rata, pero de nuevo con una potencia inferior a la quercetina (observaciones no publicadas). Además, la incubación de arterias mesentéricas con quercetina 3-glucurónido durante 3 horas reduce la respuesta contractora de la fenilefrina<sup>38</sup>. Este efecto se suprime al inhibir la actividad glucuronidasa del tejido vascular, lo que sugiere que el metabolito sufre desconjugación en el tejido vascular y es la quercetina acumulada la responsable de este efecto. Estos datos indican que la conjugación de los flavonoides no es sólo una vía para facilitar su eliminación sino también una forma de transportar las geninas al tejido diana.

Relajaciones dependientes de endotelio se han observado en respuesta a una gran variedad de productos derivados de plantas, uvas, té y frutos<sup>39</sup> (fig. 3). Estas relajaciones inducidas por polifenoles, como la provocada por extractos de vino tinto en anillos aórticos, se reducen marcadamente por inhibidores de la eNOS y la guanilato ciclasa indicando la implicación del NO. Además, existen evidencias directas de que estos extractos estimulan la formación de NO en células endoteliales cultivadas y en arterias aisladas<sup>40,41,42</sup>. Los

flavonoides también pueden regular la actividad de la eNOS influyendo sobre su expresión génica y proteica, como demuestra el hecho de que la incubación a largo plazo de células endoteliales con polifenoles del vino o con antocianidina, aumentó la expresión de eNOS aunque la mayoría de los flavonoides no tuvieron efecto<sup>43</sup>.

En contraste con la quercetina y otros flavonoides, la miricetina provoca una respuesta contráctil dependiente del endotelio a través de un aumento en la producción de metabolitos vasoconstrictores derivados de la ciclooxigenasa<sup>44</sup>.

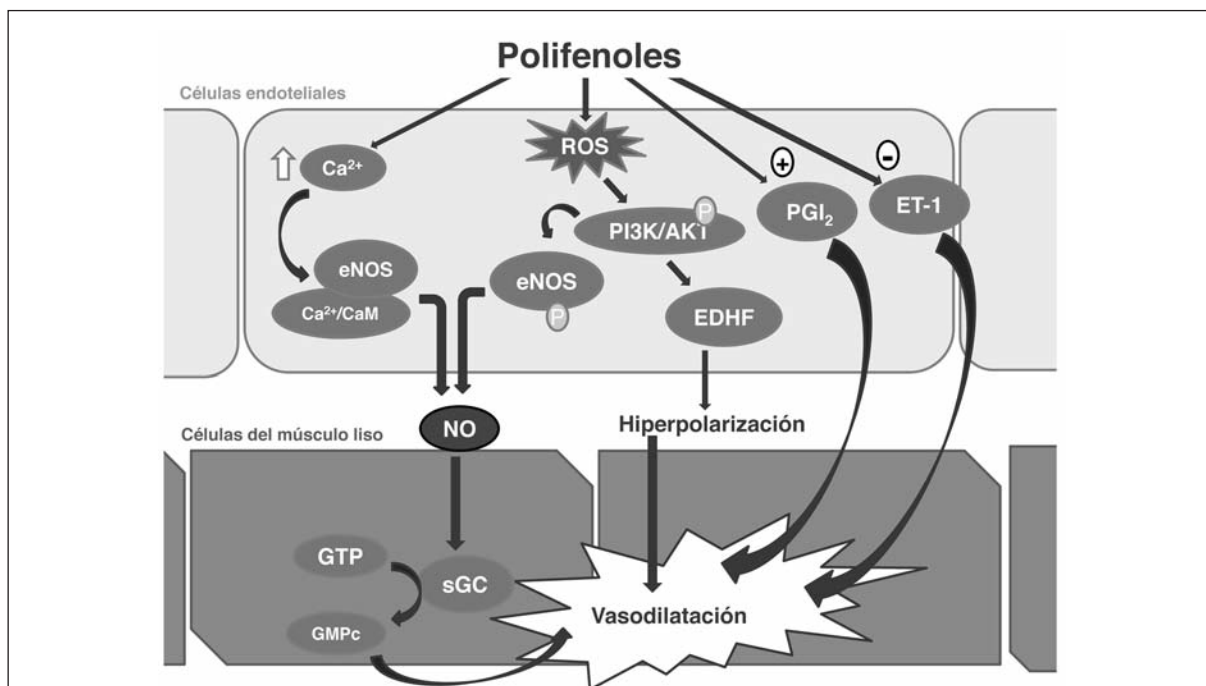
### Efectos antioxidantes

Los efectos beneficiosos de los flavonoides suelen atribuirse generalmente a su gran capacidad antioxidante. La quercetina y otros flavonoides son potentes captadores de ROS, como el O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, OH<sup>·</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a concentraciones micromolares<sup>45</sup>. También se ha demostrado que los glucurónidos de quercetina tienen propiedades antioxidantes<sup>46</sup>. Pero aparte de estas propiedades como captadores de ROS, los flavonoides son capaces de inhibir numerosas enzimas generadoras de ROS, lo que puede ser aún más importante. Entre estas se incluyen la xantina oxidasa<sup>47</sup>, la ciclooxigenasa (COX)<sup>48</sup> y la NAD(P)H oxidasa de membrana en neutrófilos<sup>49</sup> y en CMLV<sup>50</sup>. También pueden estimular otras con capacidad antioxidante, como catalasa y SOD<sup>51</sup>. Al disminuir las concentraciones celulares de O<sub>2</sub><sup>·-</sup> a través de estos mecanismos, los flavonoides protegen al NO y aumentan su actividad biológica.

Sin embargo, los flavonoides también pueden ser pro-oxidantes. La quercetina puede auto-oxidarse en soluciones acuosas y generar radicales libres<sup>52</sup>, además de disminuir los niveles de tioles intracelulares, como el glutatión. Pero este efecto pro-oxidante puede ser paradójicamente beneficioso, ya que podría jugar un papel positivo en la disfunción endotelial, porque la generación de O<sub>2</sub><sup>·-</sup> en las células endoteliales puede estimular la señal del Ca<sup>2+</sup> y aumentar así la actividad eNOS y la liberación de EDHF<sup>53</sup>.

### Efectos sobre el óxido nítrico

Las acciones de la quercetina y otros polifenoles sobre el NO son muy complejas y las condicio-



**Figura 3.** Efectos agudos dependientes de endotelio de los polifenoles. Los polifenoles inducen relajaciones dependientes de endotelio inducidas por óxido nítrico (NO) en arterias aisladas. La activación de la NO sintasa endotelial (eNOS) se debe principalmente a: (a) un incremento en la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  y (b) una fosforilación de la eNOS mediante la vía PI3-cinasa/AKT. Además, los polifenoles causan relajaciones dependientes de endotelio de arterias aisladas mediadas por el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (EDHF) de manera consecutiva a una formación controlada y localizada de aniones superóxido ( $O_2^-$ ) que llevan a la activación de la vía PI3-cinasa/AKT. Los polifenoles también incrementan la liberación de prostaciclina endotelial ( $PGI_2$ ) e inhiben la síntesis y los efectos de la endotelina (ET)-1. Todos estos mecanismos contribuyen a explicar los efectos vasodilatadores, vasoprotectores y antihipertensivos de los polifenoles in vivo. El tratamiento a largo plazo de células endoteliales con polifenoles puede incrementar la expresión de eNOS.  $Ca^{2+}/CaM$ : complejo  $Ca^{2+}$ /calmodulina; sGC: guanilato ciclasa soluble.

nes de estrés oxidativo influyen fuertemente en su resultado. En sistemas libres de células, la quercetina puede ser oxidada por el oxígeno y generar  $O_2^-$ , el cual reacciona rápidamente con el NO inactivándolo<sup>52</sup>, un efecto que no es compartido por los metabolitos glucuronizados y sulfatados de quercetina<sup>54</sup>. En las células endoteliales, en ausencia de estrés oxidativo, se ha demostrado que la quercetina provoca un incremento rápido de la concentración de  $Ca^{2+}$  citosólico, así como una estimulación dependiente de la dosis y del tiempo de la fosforilación de la eNOS, con un aumento concomitante de la producción de NO medido por quimioluminiscencia<sup>34</sup>. Por el contrario, cuando la producción de NO se determina por espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica, la quercetina no aumenta el NO en las células endoteliales<sup>41</sup>. También se han descrito efectos inhibitorios sobre la actividad eNOS inducidos por quercetina en células endoteliales bovinas<sup>55</sup>. Por lo tanto, en ausencia de estrés oxidativo, se puede observar tanto el

aumento como la disminución de la producción de NO.

Por el contrario, en condiciones de alto nivel de  $O_2^-$  y por lo tanto, de acelerado metabolismo de NO, la quercetina puede proteger a dicho NO de diferentes maneras. En primer lugar, en los sistemas libres de células, cuando el  $O_2^-$  está incrementado enzimática o químicamente, la quercetina puede captar al  $O_2^-$  y esto protege al NO<sup>52</sup>. En segundo lugar, en las células, la quercetina puede no sólo captar al  $O_2^-$ , sino también inhibir su fuente enzimática, como por ejemplo, la xantina oxidasa y la NADPH oxidasa<sup>49,56</sup>. Los metabolitos glucuronizados y sulfatados pueden prevenir, aunque menos efectivamente que la quercetina, el deterioro de la biodisponibilidad de NO en condiciones de alto estrés oxidativo<sup>37</sup>. En tercer lugar, debido a sus propiedades antioxidantes, los flavonoides pueden evitar potencialmente la oxidación del  $BH_4$  y el desacoplamiento de la eNOS<sup>57</sup>, que conduce a este enzima a la

producción de  $O_2^-$  en lugar de NO. Finalmente, la quercetina puede inhibir las vías de señalización que conducen a la inducción de la  $p47^{phox}$ , una subunidad citosólica de la NADPH oxidasa que se transloca a la membrana y aumenta la actividad de la subunidad catalítica membranaral (NOX). Así, la quercetina puede prevenir el deterioro de la biodisponibilidad de NO inducido por la angiotensina II (Ang-II)<sup>58</sup> y la ET-1<sup>57,59</sup>. El efecto preventivo de la quercetina en la disfunción endotelial inducida por ET-1 parece estar relacionado con la regulación a la baja de la  $p47^{phox}$  a través de la inhibición de la proteína quinasa C (PKC)<sup>57</sup>. El metabolito quercetina 3-glucuronido también previene la disfunción endotelial inducida por ET-1<sup>57</sup>. Además, la quercetina *in vitro* también restauró el deterioro de la función endotelial en arterias de ratas hipertensas (SHR)<sup>30</sup> y diabéticas<sup>60</sup>. *In vivo*, una alta dosis de quercetina añadida a la dieta llevó al aumento de la actividad NOS en la pared aórtica de ratas sanas, sin cambios en la expresión de la eNOS, lo cual fue acompañado por un aumento en la relajación dependiente de endotelio<sup>61</sup>. En hombres sanos, la quercetina incrementa la concentración plasmática de S-nitrosotioles, los nitritos plasmáticos y los nitratos urinarios, lo que indirectamente apunta a un aumento del NO endotelial<sup>62</sup>. Sin embargo, la quercetina aún puede inducir efectos antihipertensivos *in vivo*, cuando la síntesis del NO está inhibida (en el modelo L-NAME de hipertensión, como veremos más abajo), lo que sugiere la participación de mecanismos independientes de NO.

Las células endoteliales son lugares donde se metabolizan los flavonoides. Se ha descrito que estas células producen la O-metilación de la epicatequina, vía catecol-O-metiltransferasa, convirtiendo a este flavanol en una mezcla de 3'-O-metil y 4'-O-metil epicatequina<sup>63</sup>, que se acumulan en el citosol e inhiben con mayor potencia que el flavanol «madre» la producción de  $O_2^-$  a través de la NADPH oxidasa.

El NO ejerce sus efectos vasodilatadores mediante la activación de la guanilato ciclasa soluble en células de músculo liso vascular y el consiguiente aumento del guanosín monofosfato cíclico (cGMP). A su vez, el cGMP es metabolizado por las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDEs) y, por lo tanto, la actividad NOS y la relajación dependiente de endotelio son altamente dependientes de la actividad de la

PDE. Por lo tanto, los inhibidores de la PDE pueden prevenir la disfunción endotelial en algunas circunstancias<sup>64</sup>. Se ha observado que varios flavonoides son capaces de inhibir distintas isoformas de la PDE<sup>65</sup>. Por lo tanto, la inhibición de las PDEs puede representar otro mecanismo potencial de los flavonoides en la prevención de la disfunción endotelial.

### Efectos sobre el factor hiperpolarizante derivado de endotelio (EDHF)

Además del NO, el EDHF es otro regulador importante en la función vascular, especialmente en arterias de resistencia. La naturaleza del EDHF, dependiendo del tipo de arteria considerada, se ha propuesto que puede ser el ácido epoxi-eicosatrienoico (EET), el potasio o el  $H_2O_2$  y la hiperpolarización de las células del músculo liso puede también ser transmitida desde las células endoteliales a través de las uniones mioendoteliales<sup>66</sup>. Recientemente, se ha observado que los efectos vasodilatadores de la quercetina son inhibidos por la charybdotoxina, un bloqueante de los canales de  $K^+$  de conductancia intermedia (IKCa) y larga (BKCa)<sup>34</sup>. Los autores concluyen que la quercetina libera EDHF, cuya actividad depende de la activación de canales de  $K^+$ . También se ha descrito la participación del EDHF en las relajaciones producidas por extractos polifenólicos de vino tinto en arterias coronarias<sup>67</sup>. Por último, parte de las respuestas relajantes independientes del endotelio inducidas por quercetina pueden ser atribuidas a una activación de los canales BKCa directamente en células de músculo liso arteriales<sup>35</sup>.

### Efectos sobre endotelina-1

La ET-1 es un potente vasoconstrictor liberado por las células endoteliales. La disfunción endotelial está asociada con una elevación de los niveles de ET-1<sup>68</sup>. Por otra parte, la ET-1 es capaz de inducir disfunción endotelial. La quercetina y otros polifenoles reducen la cantidad de ET-1 liberada por células endoteliales de venas umbilicales humanas y células endoteliales aórticas bovinas<sup>69,70</sup>. *In vivo*, la quercetina también reduce la cantidad de ET-1 urinaria en ratones «knock-out» en la proteína ApoE<sup>1</sup> y en hombres sanos<sup>62</sup>. Aunque no hay datos disponibles de los efectos *in vivo* otros flavonoides aislados sobre la



producción de ET-1, nuestro equipo ha demostrado recientemente que la administración crónica de los polifenoles del vino tinto disminuyen los niveles plasmáticos de ET-1 en ratas con hipertensión DOCA-sal<sup>72</sup>.

### Efectos sobre la apoptosis y la proliferación de células endoteliales y células musculares lisas vasculares

La apoptosis de células endoteliales evidentemente influye sobre la permeabilidad del endotelio vascular, lo que puede facilitar el desarrollo de diversas patologías. Los flavonoides han demostrado tener un doble efecto en la apoptosis de estas células, ya que pueden ejercer efectos antiapoptóticos o proapoptóticos, para mantener la adecuada integridad y funcionalidad del endotelio.

*In vitro*, ejercen efectos que protegen de la apoptosis mediada por LDL oxidadas y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células endoteliales de aorta bovina y fibroblastos<sup>73</sup>, lo que parece estar relacionado con la homeostasis del calcio. También otro flavonoide del vino, delphinidina, protege a las células endoteliales de la apoptosis<sup>74</sup>.

Por el contrario, se ha observado que algunos flavonoides promueven la apoptosis de células tumorales<sup>75</sup>, y pueden modular el nivel de expresión de proteínas protectoras (Bcl-2, Bcl-xL, A1) o factores proapoptóticos (Bax, Bid, Bak)<sup>76</sup>.

Hay pocos estudios sobre los efectos de los flavonoides en la proliferación endotelial, aunque en general se consideran inhibidores de este proceso. Tanto quercetina, resveratrol como delphinidina han mostrado ser inhibidores de este proceso<sup>77,78</sup>. Cabe mencionar que la quercetina inhibe la proliferación endotelial y la migración y formación del tubo<sup>55,78,79</sup>. Este efecto está asociado con una disminución en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y puede resultar en una reducción de la angiogénesis *in vivo*<sup>80</sup>. Por lo tanto, podría desempeñar un papel en los efectos quimiopreventivos de la quercetina contra los tumores sólidos.

Muchos estudios han demostrado que la quercetina y su conjugado con glucurónido inhiben la proliferación y la hipertrofia o inducen la apoptosis en células del músculo liso vascular en cul-

tivo<sup>81,82,83</sup>. Los efectos inhibidores de la quercetina sobre la síntesis del ADN en células del músculo liso vascular estimuladas por TNF- $\alpha$  parecen estar relacionados con la reducción de la actividad de quinasa reguladora de señales extracelulares (ERK1/2), una quinasa que juega un papel muy importante en la proliferación y diferenciación celular<sup>81</sup>. En células del músculo liso vascular estimuladas por Ang II y en células del músculo liso vascular con un fenotipo íntimal<sup>82</sup>, la quercetina inhibe la hipertrofia mediante la disminución de la vía de la quinasa Jun-N terminal (JNK)<sup>82,83</sup>. Estos efectos también pueden explicar el efecto antihipertensivo y antiaterosclerótico de la quercetina.

### Sobre la función endotelial en la hipertensión

La elevación de la presión arterial es un factor importante y común en las principales enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria, infarto cerebral, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca<sup>84</sup>. Es bien conocido el efecto antihipertensivo de la dieta rica en frutas y verduras en pacientes hipertensos<sup>17</sup>, y se ha atribuido principalmente a los antioxidantes presentes en estos alimentos, entre los que abunda, como hemos visto, quercetina.

Los animales hipertensos, al igual que los pacientes hipertensos esenciales, desarrollan una reducción en la vasodilatación dependiente de endotelio y NO. En diferentes modelos experimentales de hipertensión (ratas espontáneamente hipertensas (SHR), DOCA-sal y ratas Goldblatt), el tratamiento crónico con quercetina restauró el deterioro de la función vasodilatadora endotelial medida por la respuesta relajante a acetilcolina<sup>16,85,86,87,88</sup>. Todos estos modelos se asociaron con un aumento plasmático, vascular y hepático del estado oxidativo que fue reducido de forma constante por la quercetina. En conjunto, estos resultados sugieren un papel protector de quercetina *in vivo* sobre la inactivación del NO inducida por O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Además, en SHR donde se detecta una regulación al alza de la expresión proteica eNOS, pero con una reducción paradójica de la actividad eNOS comparada con sus controles normotensos WKY, la quercetina normaliza ambos parámetros<sup>87</sup>. Como se mencionó anteriormente para los experimentos *in*

*in vitro* con Ang II y ET-1, en SHR la quercetina puede prevenir la sobreexpresión de p47<sup>phox</sup><sup>87</sup>. Por otra parte, el tratamiento crónico con quercetina también reduce distintos marcadores de disfunción endotelial en ratones «knockout» para la proteína ApoE<sup>71</sup> y en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas y en sacarosa<sup>89</sup>.

Al contrario que para la vasodilatación dependiente de endotelio provocada por acetilcolina, la relajación dependiente de endotelio inducida por insulina, que también está reducida en SHR, no se ve afectada tras el tratamiento crónico con quercetina<sup>88</sup>. El diferente perfil de actuación de la quercetina en la relajación inducida por estos dos agentes liberadores de NO endotelial, podría estar relacionado con las diferentes vías que emplean la acetilcolina y la insulina en la activación de la eNOS. La acetilcolina es un agonista colinérgico clásico que activa la eNOS por un mecanismo dependiente de calcio. Sin embargo, la insulina tiene unas acciones vasodilatadoras independientes de calcio, que están mediadas por un mecanismo dependiente de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3-K), con la participación de la Akt, que a su vez, provoca la fosforilación de la eNOS<sup>90</sup>. La activación de la Akt y la fosforilación de la eNOS estimulada por la insulina, se encuentra reducida en anillos aórticos de ratas SHR y WKY tratadas crónicamente con quercetina. Este efecto puede estar relacionado con un efecto inhibitorio directo de la quercetina sobre la PI3-K<sup>83</sup>.

Además, los cambios en la vasodilatación dependiente de endotelio pueden ocurrir como consecuencia la reducción en la liberación de prostanoides vasoconstrictores derivados del endotelio. La quercetina de forma crónica no modificó la vasoconstricción dependiente de endotelio en SHR<sup>16</sup>, pero la inhibió marcadamente en ratas deficientes en NO<sup>91</sup> y en ratas Goldblatt<sup>86</sup>.

Las sirtuinas Sir2 y su análogo en mamíferos SIRT1 han sido implicadas en el aumento de la esperanza de vida inducida por la restricción calórica<sup>92</sup>, y más recientemente en la prevención de la senescencia vascular<sup>93</sup>. La activación de las SIRT1 ha demostrado promover la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>94</sup> y regular hacia la baja la expresión del receptor para Ang II<sup>95</sup>. El descubrimiento del papel de las sirtuinas en el estrés oxidativo y en la esperanza de vida

ha llevado a un área nueva y fascinante de la investigación en el campo de los polifenoles, ya que algunos polifenoles como la quercetina y el resveratrol pueden activar las sirtuinas<sup>96</sup>. De hecho, la quercetina incrementa la esperanza de vida de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y del gusano *Caenorhabditis elegans*<sup>97</sup>.

## >> FLAVONOIDES Y PLAQUETAS

Los efectos como antiagregantes plaquetarios de los flavonoles fueron inicialmente descritos por Beretz *et al.*<sup>98</sup>. Se sugirió inicialmente que estos efectos se deben a sus efectos inhibitorios sobre fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos y por lo tanto, a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Gryglewski *et al.*<sup>99</sup> describieron las acciones de los flavonoides como captadores de anión superóxido en las plaquetas, lo que podría «resucitar la biosíntesis y la acción de las prostaciclina endoteliales y del factor relajante dependiente de endotelio», y contribuir a sus efectos antitrombóticos. Más tarde, se descubrió que la quercetina inhibía la activación de la NADPH oxidasa dependiente de PKC en las plaquetas<sup>100</sup>. Y más recientemente, los efectos antiagregantes han sido asociados con el bloqueo de la actividad de la quinasa Fyn y de la fosforilación de la tirosina de Syk y de la fosfolipasa C $\gamma$ <sup>101</sup>. Sin embargo, los efectos antiagregantes *in vivo* de la quercetina han sido cuestionados. En un estudio en humanos con cebollas que proporcionaban 114 mg de quercetina/día no se encontraron cambios en la agregación plaquetaria, en la producción de tromboxano B<sub>2</sub>, factor VII u otras variables hemostáticas<sup>102</sup>.

## >> FLAVONOIDES E HIPERTENSIÓN

El primer informe sobre los efectos antihipertensivos de la quercetina se realizó en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), un modelo genético de hipertensión multifactorial<sup>26</sup>. Este estudio fue confirmado y ampliado por otros<sup>87,88,103,104</sup> y en otros modelos experimentales clásicos de hipertensión experimental<sup>74,85,86,91,105,106</sup>. Además, la quercetina también redujo la presión arterial en modelos animales con resistencia a la insulina y síndrome metabólico tales como las ratas Zucker obesas<sup>107</sup> y en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y rica en sacarosa<sup>89</sup>. Curiosamente, la reducción de la presión arterial es de larga

duración, permaneciendo por lo menos después de 48 horas de la interrupción del tratamiento. Sorprendentemente, la quercetina fue eficaz en todos los modelos de hipertensión analizados, independientemente del origen de la hipertensión, del estado del sistema renina-angiotensina, del estrés oxidativo, del óxido nítrico y de otros factores. Sin embargo, la quercetina no ejerce efectos hipotensores, es decir, no tiene ningún efecto en los animales normotensos.

De acuerdo con la llamada «hipótesis de Barker», fuertemente apoyada por los estudios epidemiológicos en humanos y animales, muchas enfermedades crónicas en adultos, incluyendo la diabetes tipo 2, la obesidad y la hipertensión, pueden tener su origen en la vida del feto debido a los cambios en la programación genética<sup>108</sup>. Así, los descendientes adultos de las ratas o ratones alimentados con una dieta alta en grasas durante el embarazo mostraron hiperglucemia adulta, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión, a pesar de ser alimentados con una dieta estándar durante toda la vida postnatal<sup>109</sup>. Recientemente, un estudio muy interesante<sup>110</sup> mostró que estos efectos se redujeron en los ratones alimentados con dieta suplementada con quercetina durante el embarazo. Estos resultados sugieren que la quercetina puede evitar la programación epigenética durante la vida prenatal.

Una presión arterial elevada mantenida en el tiempo es uno de los determinantes más poderosos en el desarrollo de las enfermedades cardíacas, vasculares y renales. La mayoría de los beneficios del tratamiento antihipertensivo en el daño de órganos diana son el resultado de la bajada de la presión arterial per se y son, en gran medida, independientes del tipo de fármaco empleado<sup>111</sup>. La quercetina ha demostrado una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y efectos protectores sobre la estructura y la función renal en los distintos modelos animales de hipertensión estudiados. El efecto protector sobre la función endotelial en estos modelos animales se han mencionado anteriormente.

Recientemente se han publicado dos ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, ensayos clínicos cruzados, que analizan los efectos de la quercetina en la presión arterial. En el estudio de Edwards *et al.*<sup>112</sup>, los pacientes con hipertensión estadio 1 tuvieron una reduc-

ción en la presión arterial sistólica, diastólica y media después del tratamiento con quercetina, pero el flavonol no tuvo efectos significativos sobre los pacientes pre-hipertensos. En el estudio de Egert *et al.*<sup>113</sup> los pacientes con síndrome metabólico fueron clasificados de acuerdo con sus fenotipos ApoE. La quercetina redujo la presión arterial sistólica en el grupo ApoE3, mientras que no fueron observados efectos significativos en los pacientes con el fenotipo ApoE4. En otro estudio, llevado a cabo en voluntarios sanos<sup>114</sup> el consumo de quercetina no modificó significativamente algunos factores de riesgo cardiovascular incluyendo la presión arterial. No obstante, esta falta de efecto en los seres humanos sanos, no es sorprendente dada la falta de efecto de la quercetina en animales sanos como se ha descrito anteriormente.

## >> FLAVONOIDES Y ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial caracterizada por el engrosamiento de la pared arterial, causado por el depósito de materiales grasos durante muchos años. Los síntomas se manifiestan de forma aguda en las últimas etapas de la enfermedad. La alteración en el perfil lipídico sérico es un evento temprano y crucial en el desarrollo de la aterosclerosis. El estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial se asocian con la patogenia de la aterosclerosis.

El consumo de bajas dosis de quercetina reduce la progresión de la aterosclerosis en ratones deficientes de ApoE<sup>71,115</sup>. Curiosamente la quercetina fue más efectiva que otros flavonoides representativos [epicatequina (3-flavanol), teaflavina (dímero de catequina)] y otros polifenoles [sesamina (lignano), o ácido clorogénico (ácido fenólico)]<sup>71</sup>. Los flavonoles pueden proteger contra la aterosclerosis mediante la prevención de uno o varios de los procesos implicados en la progresión de la enfermedad tales como el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial. La mayoría de los estudios han demostrado que la quercetina no tiene ningún efecto beneficioso en el perfil lipídico plasmático. Así, el colesterol plasmático LDL o HDL no está modificado en ratones «knockout» ApoE<sup>115</sup>, en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y rica en sacarina<sup>89</sup> o en humanos con sobrepeso con un fenotipo ApoE3 y puede incluso reducir la pro-

porción HDL/LDL en portadores de ApoE4<sup>113</sup>. Por el contrario, se ha demostrado que reduce los niveles de triglicéridos y colesterol séricos en conejos alimentados con una dieta alta en colesterol<sup>116</sup>. Además de los efectos sobre los lípidos plasmáticos, la quercetina inhibe los pasos cruciales en el desarrollo de la aterosclerosis como la susceptibilidad del colesterol LDL a la oxidación<sup>115,117</sup>, la citotoxicidad inducida por el LDL<sup>118</sup> y la formación de estrías grasas aórticas<sup>119</sup>. Curiosamente, los metabolitos de quercetina se acumulan en las lesiones ateroscleróticas humanas, pero no en las aortas normales<sup>120</sup>. La quercetina también redujo significativamente el contenido aórtico de isoprostanos, el superóxido vascular, los leucotrienos B<sub>4</sub> vasculares, y las concentraciones plasmáticas de selectina P, y aumentó el NO y la hemo-oxigenasa 1 en ratones ApoE -/-<sup>71</sup>. Las moléculas de adhesión y las metaloproteinasas de la matriz son proteínas clave para varios procesos implicados en la formación de la placa aterosclerótica como la infiltración de las células inflamadas. La quercetina es capaz de reducir el aumento que provoca el TNF $\alpha$  en la expresión proteica de las moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1 en células de músculo liso vascular y endoteliales humanas. Sin embargo, los metabolitos de quercetina, quercetina 3-glucurónido, quercetina 3'-sulfato e isorhamnetina 3-glucurónido, no tuvieron casi efecto<sup>121,122</sup>. El efecto inhibitorio en la expresión de ICAM-1 ocurre a través de una regulación a la baja de la vía JNK/AP-1<sup>123</sup>. Además, la quercetina también puede preservar la actividad de las paraoxonasas séricas humanas (PON1)<sup>124</sup> e incrementar su expresión<sup>125</sup>, un mecanismo adicional que permite proteger a las LDL de la oxidación y desempeñar un papel protector en la aterosclerosis. Sin embargo, los efectos de los flavonoides aislados en el desarrollo de la aterosclerosis en humanos no han sido abordados.

Los mecanismos moleculares por los cuales la quercetina puede antagonizar la expresión de genes inflamatorios no han sido totalmente clarificados. La quercetina y otros flavonoides inhiben la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) $\alpha$ , así como la expresión de la NOS inducible (iNOS) y la producción de NO en macrófagos activados por lipopolisacárido (LPS), mediante la inhibición de la vía del factor nuclear NF B, a través de la reducción de la fosforilación de IKB-<sup>125</sup>. Recientemente se ha descrito

que las propiedades antiinflamatorias de quercetin e isorramnetina en macrófagos RAW264.7 también se acompañan de un incremento en la expresión proteica de hemo-oxigenasa 1, a través de la activación del factor de transcripción nuclear Nrf2<sup>127</sup>. Además, el microRNA-155, que posee carácter proinflamatorio, es regulado a la baja por quercetina e isorramnetina pero no por quercetina-3-glucurónido.

## >> FLAVONOIDES E ISQUEMIA CARDÍACA

Las enfermedades coronarias crónicas y los síndromes coronarios agudos implican múltiples alteraciones en la reactividad vascular, la estructura vascular y las interacciones entre la pared de los vasos y los elementos de la circulación sanguínea.

La hipertensión y la aterosclerosis son los principales factores de riesgo para el infarto de miocardio y existen muchas evidencias que indican que la reducción del colesterol LDL, de las lesiones arteroscleróticas y de la presión arterial produce una dramática disminución del riesgo de las enfermedades coronarias<sup>111</sup>. Adicionalmente, la disfunción endotelial es un factor pronóstico independiente para el infarto de miocardio<sup>22,23</sup>. Los flavonoides al prevenir de la hipertensión, la arteriosclerosis y la disfunción endotelial, como se ha mencionado anteriormente, pueden proteger las arterias coronarias a largo plazo.

La mayor parte de los eventos coronarios ocurren como consecuencia de la ruptura de una placa aterosclerótica, la formación de un trombo y la posterior isquemia cardíaca. La degradación del colágeno intersticial, que confiere resistencia biomecánica a la placa fibrosa, por las metaloproteínas de la matriz (MMPs), parece estar involucrada en la inestabilidad y la ruptura de dicha placa. La quercetina reduce la expresión de las metaloproteínas de la matriz (MMP-2 y MMP-9)<sup>128</sup> y puede ayudar en la estabilización de la placa de ateroma<sup>129</sup>. Los vasoespasmos coronarios pueden también contribuir a la alteración aguda del flujo arterial. Los flavonoides por sus efectos como antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores pueden también proporcionar beneficios adicionales protectores en la fase aguda. Durante el evento isquémico y la reperfusión eventual post-isquemia hay un proceso inflamatorio agudo con la liberación de

múltiples citoquinas y ROS. La reperfusión post-isquemia que ocurre en las enfermedades coronarias se asocia generalmente a una reducción de la producción endógena de NO resultante de la disfunción endotelial y el daño tisular debida a la infiltración de neutrófilos. Estudios experimentales en modelos animales en los que la isquemia se induce agudamente por la ligadura de la arteria coronaria o por infusión de isoproterenol han demostrado que la quercetina reduce la disfunción contráctil del corazón, el tamaño del infarto y el patrón de cambios en la expresión proteica (incluyendo iNOS y COX2) inducidos por la isquemia cardíaca<sup>130,131,132,133</sup>. Estos efectos pueden ser observados después de la ingesta de quercetina *in vivo* y *ex vivo*. La mayoría de los estudios asocian el efecto protector en el corazón con los efectos antioxidantes de la quercetina. La capacidad de los flavonoides para proteger al NO probablemente juega un papel crucial en la prevención de la isquemia.

## >>FLAVONOIDES Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

La primera causa de accidente cerebrovascular es la interrupción del flujo sanguíneo cerebral ocurrido durante la obstrucción vascular por tromboembolismo o por trombosis local. Los procesos patofisiológicos en el accidente cerebrovascular son complejos y dependen de la gravedad, duración y localización del daño isquémico en el cerebro. Los principales factores de riesgo que conducen a la aparición de accidentes cerebrovasculares son la hipertensión, la aterosclerosis, el colesterol LDL, la diabetes y la fibrilación atrial. Los flavonoides se han propuesto como eficaces agentes preventivos y como opciones de tratamiento en la fase aguda del ictus<sup>134</sup>. Como se ha descrito anteriormente, los flavonoides previenen la disfunción endotelial, la aterosclerosis, la hipertensión, y posiblemente la trombosis, todos mecanismos potenciales para prevenir los accidentes cerebrovasculares. Con respecto al tratamiento agudo, los flavonoides podrán actuar en diferentes fases del ictus cerebral. Para la fase aguda, los flavonoides mejoran el flujo sanguíneo cerebral, previenen la agregación plaquetaria y la trombosis, reducen la excitotoxicidad e inhiben el estrés oxidativo. Para la fase intermedia, los flavonoides reducen la inflamación y protegen la integridad endotelial. Para la fase final, los flavonoides

interfieren con los mecanismos de muerte celular inducida por isquemia como la apoptosis y la necrosis<sup>135</sup>.

## >>CONCLUSIONES

Los flavonoides, y especialmente la quercetina, están ampliamente distribuidos en plantas y están presentes en cantidades considerable en frutas y verduras. Además de sus efectos antioxidantes, hay un impresionante número de enzimas cuya actividad es modulada (en su mayoría inhibida) por ellos. Por lo tanto, se puede predecir que un gran número de vías de señalización bioquímicas y, por tanto, procesos fisiológicos y patológicos, pueden verse afectados. Es sorprendente que la quercetina es todavía considerada únicamente como un antioxidante, e incluso más sorprendente que a menudo es utilizada como una herramienta farmacológica para «específicamente» inhibir una enzima determinada. Potencialmente puede interactuar con muchas dianas moleculares conocidas, involucradas en la fisiopatología de la enfermedad isquémica y en el accidente cerebrovascular, actuando por múltiples mecanismos, que operan tanto en la prevención a largo plazo como en la fase aguda de eventos cardiovasculares. Estas interacciones múltiples a menudo van en la dirección correcta y explican los efectos protectores sobre la enfermedad cardiovascular, pero ocasionalmente pueden dar lugar a efectos perjudiciales.

Para resumir, hay evidencias sólidas de que, *in vitro*, la quercetina y flavonoides relacionados ejercen: 1) efectos vasodilatadores dependientes e independientes del endotelio, 2) efecto protector sobre el óxido nítrico y la función endotelial bajo condiciones de estrés oxidativo, 3) efectos antiagregantes plaquetarios, 4) inhibición de la oxidación de LDL, 5) reducción de las moléculas de adhesión y otros marcadores inflamatorios y 6) prevención en el daño neuronal oxidativo e inflamatorio. Los efectos *in vitro* sobre la producción de NO en arterias sana son controvertidos y dependen del flavonoide utilizado. Los metabolitos de quercetina muestran un efecto protector parcial sobre la función endotelial y la oxidación del colesterol LDL. En modelos animales, la quercetina produce indiscutibles efectos antihipertensivos y antiaterogénicos, previene la disfunción endotelial y protege el miocar-

dio del daño isquémico. No tiene efectos claros en el perfil lipídico sérico. En humanos con flavonoles aislados demuestran un efecto antihipertensivo, mientras que no hay datos disponibles sobre la función endotelial, la resistencia a la insulina y la aterosclerosis. Algunas evidencias también indican efectos diferenciales en función de los antecedentes genéticos de los pacientes. El metaanálisis de estudios epidemio-

lógicos demuestra una asociación inversa entre el consumo de flavonoles (junto con flavonas) y la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, aunque todavía no hay pruebas sólidas, importantes evidencias sugieren que los flavonoides pueden prevenir las formas más comunes de enfermedad cardiovascular, contribuyendo a los efectos protectores asociados al consumo de frutas y verduras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rice-Evans A, Packer L. Flavonoids in health and disease. Marcel Dekker Inc. New York. 1998.
2. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Flavonoids: properties and anti-oxidizing action. *Nutr Hosp* 2002; 17: 271-278.
3. Macheix J-J, Fleuriet A, Billot J. Fruit phenolics. CRC Press. Boca Raton, FL. 1990.
4. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy Ch, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-747.
5. Waterhouse AL. Wine phenolics. *Ann NY Acad Sci* 2002; 957: 21-36.
6. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF et al. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr* 2004; 134: 613-617.
7. Gotti R, Furlanetto S, Lanteri S, Olmo S, Ragaini A, Cavrini V. Differentiation of green tea samples by chiral CD-MEKC analysis of catechins content. *Electrophoresis* 2009; 30: 2922-2930.
8. Carando S, Teissedre PL, Pascual-Martinez L, Cabanis JC. Levels of flavan-3-ols in French wines. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 4161-4166.
9. Schroeter H, Heiss C, Balzer J et al. (-)-epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1024-1029.
10. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 895-909.
11. de Pascual-Teresa S, Moreno DA, García-Viguera C. Flavonols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1679-1703.
12. Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Inverse association of tea flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 880-886.
13. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-1011.
14. 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.
15. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 904-908.
16. Duarte J, Perez-Palencia R, Vargas F et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 117-124.
17. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 33: 1117-1124.
18. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003; 63: 71-100.
19. Kroon PA, Clifford MN, Crozier A et al. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 15-21.
20. Bieger J, Cermak R, Blank R et al. Tissue distribution of quercetin in pigs after long-term dietary supplementation. *J Nutr* 2008; 138: 1417-1420.
21. Lee-Hilz YY, Stolaki M, van Berkel WJ, Aarts JM, Rietjens IM. Activation of EpRE-mediated gene transcription by quercetin glucuronides depends on their deconjugation. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 2128-2134.

22. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
23. Widlansky ME, Gokce N, Keane JF, Jr Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
24. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res* 2006; 40: 1054-1065.
25. Duarte J, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Jimenez J, Tamargo J. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1993; 239: 1-7.
26. Duarte J, Perez Vizcaino F, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 857-862.
27. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265: H774-778.
28. Ibarra M, Perez-Vizcaino F, Cogolludo A et al. Cardiovascular effects of isorhamnetin and quercetin in isolated rat and porcine vascular smooth muscle and isolated rat atria. *Planta Med* 2002; 68: 307-310.
29. Perez-Vizcaino F, Ibarra M, Cogolludo A et al. Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 66-72.
30. Ibarra M, Moreno L, Vera R et al. Effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolite isorhamnetin in isolated arteries from spontaneously hypertensive rats. *Planta Med* 2003; 69: 995-1000.
31. Andriambelosen E, Magnier C, Haan-Archipoff G et al. Natural dietary polyphenolic compounds cause endothelium-dependent vasorelaxation in rat thoracic aorta. *J Nutr* 1998; 128: 2324-2333.
32. Duarte J, Jimenez R, Villar IC, Perez-Vizcaino F, Jimenez J, Tamargo J. Vasorelaxant effects of the bioflavonoid chrysin in isolated rat aorta. *Planta Med* 2001; 67: 567-569.
33. Ajay M, Gilani AU, Mustafa MR. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sci* 2003; 74: 603-612.
34. Khoo NK, White CR, Pozzo-Miller L et al. Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 339-347.
35. Cogolludo A, Frazziano G, Briones AM et al. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Role in vasodilatation. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 424-431.
36. Suri S, Liu XH, Rayment S et al. Quercetin and its major metabolites selectively modulate cyclic GMP-dependent relaxations and associated tolerance in pig isolated coronary artery. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 566-575.
37. Lodi F, Jimenez R, Moreno L et al. Glucuronidated and sulfated metabolites of the flavonoid quercetin prevent endothelial dysfunction but lack direct vasorelaxant effects in rat aorta. *Atherosclerosis* 2009; 204: 34-39.
38. Pérez-Vizcaino F, Galindo P, Rodriguez-Gomez I, et al. Glucuronidated quercetin lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via deconjugation. 4th International Conference on Polyphenols and Health. Abstract book O44, Pág. 91. 2009.
39. Schini-Kerth VB, Auger C, Etienne-Selloum N, Chataigneau T. Polyphenol-induced endothelium-dependent relaxations role of NO and EDHF. *Adv Pharmacol* 2010; 60: 133-175.
40. Ndiaye M, Chataigneau M, Lobysheva I, Chataigneau T, Schini-Kerth VB. Red wine polyphenol-induced, endothelium-dependent NO-mediated relaxation is due to the redox-sensitive PI3-kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO-synthase in the isolated porcine coronary artery. *FASEB J* 2005; 19: 455-457.
41. Stoclet JC, Kleschyov A, Andriambelosen E, Diebolt M, Andriantsitohaina R. Endothelial NO release caused by red wine polyphenols. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 535-540.
42. Auger C, Chaabi M, Anselm E, Lobstein A, Schini-Kerth VB. The red wine extract-induced activation of endothelial nitric oxide synthase is mediated by a great variety of polyphenolic compounds. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54 Suppl 2: S171-183.
43. Wallerath T, Poleo D, Li H, Forstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003; 41: 471-478.
44. Jimenez R, Andriambelosen E, Duarte J et al. Involvement of thromboxane A<sub>2</sub> in the endothelium-dependent contractions induced by myricetin in rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 1539-1544.
45. Ozgova S, Hermanek J, Gut I. Different antioxidant effects of polyphenols on lipid peroxidation and hydroxyl radicals in the NADPH-, Fe-ascorbate and Fe-microsomal systems. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1127-1237.
46. Moon JH, Tsushida T, Nakahara K, Terao J. Identification of quercetin 3-O-beta-D-glucuronide as an antioxidative metabolite in rat plasma after oral administration of quercetin. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1274-1285.

47. Chang WS, Lee YJ, Lu FJ, Chiang HC. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res* 1993; 13: 2165-2170.
48. Ferrandiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents actions* 1991; 32: 283-288.
49. Tauber AI, Fay JR, Marletta MA. Flavonoid inhibition of the human neutrophil NADPH-oxidase. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 1367-1369.
50. Lodi F, Cogolludo A, Duarte J, et al. Increased NADPH oxidase activity mediates spontaneous aortic tone in genetically hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 544: 97-103.
51. Sudheesh S, Sandhya C, Sarah KA, Vijayalakshmi NR. Antioxidant activity of flavonoids from *Solanum melongena*. *Phytoter Res* 1999; 13: 393-396.
52. Lopez-Lopez G, Moreno L, Cogolludo A et al. Nitric oxide (NO) scavenging and NO protecting effects of quercetin and their biological significance in vascular smooth muscle. *Mol Pharmacol* 2004; 65: 851-859.
53. Duarte J, Andriambelason E, Diebolt M, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols stimulate superoxide anion production to promote calcium signaling and endothelial-dependent vasodilatation. *Physiol Res* 2004; 53: 595-602.
54. Lodi F, Jimenez R, Menendez C, Needs PW, Duarte J, Perez-Vizcaino F. Glucuronidated metabolites of the flavonoid quercetin do not auto-oxidise, do not generate free radicals and do not decrease nitric oxide bioavailability. *Planta Med* 2008; 74: 741-746.
55. Jackson SJ, Venema RC. Quercetin inhibits eNOS, microtubule polymerization, and mitotic progression in bovine aortic endothelial cells. *J Nutr* 2006; 136: 1178-1184.
56. Busse WW, Kopp DE, Middleton E Jr. Flavonoid modulation of human neutrophil function. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 801-809.
57. Romero M, Jimenez R, Sanchez M et al. Quercetin inhibits vascular superoxide production induced by endothelin-1: Role of NADPH oxidase, uncoupled eNOS and PKC. *Atherosclerosis* 2009; 202: 58-67.
58. Sanchez M, Lodi F, Vera R et al. Quercetin and isorhamnetin prevent endothelial dysfunction, superoxide production, and overexpression of p47phox induced by angiotensin II in rat aorta. *J Nutr* 2007; 137: 910-915.
59. Romero M, Jiménez R, Sánchez M et al. Vascular superoxide production by endothelin-1 requires Src non-receptor protein tyrosine kinase and MAPK activation. *Atherosclerosis* 2010; 212: 78-85.
60. Ajay M, Achike FI, Mustafa AM, Mustafa MR. Effect of quercetin on altered vascular reactivity in aortas isolated from streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 1-7.
61. Benito S, Lopez D, Saiz MP et al. A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 910-916.
62. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, Croft KD. Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1018-1025.
63. Steffen Y, Gruber C, Schewe T, Sies H. Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2008; 469: 209-219.
64. Vlachopoulos C, Tsekoura D, Alexopoulos N, Panagiotakos D, Aznaouridis K, Stefanadis C. Type 5 phosphodiesterase inhibition by sildenafil abrogates acute smoking-induced endothelial dysfunction. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1040-1044.
65. Picq M, Dubois M, Prigent AF, Nemoz G, Pacheco H. Inhibition of the different cyclic nucleotide phosphodiesterase isoforms separated from rat brain by flavonoid compounds. *Biochem Int* 1989; 18: 47-57.
66. Feletou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 139-155.
67. Ndiaye M, Chataigneau T, Chataigneau M, Schini-Kerth VB. Red wine polyphenols induce EDHF-mediated relaxations in porcine coronary arteries through the redox-sensitive activation of the PI3-kinase/Akt pathway. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1131-1136.
68. Brunner F, Bras-Silva C, Cerdeira AS, Leite-Moreira AF. Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 508-531.
69. Khan NQ, Lees DM, Douthwaite JA, Carrier MJ, Corder R. Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103 Suppl 48: 72S-75S.
70. Zhao X, Gu Z, Attele AS, Yuan CS. Effects of quercetin on the release of endothelin, prostacyclin and tissue plasminogen activator from human endothelial cells in culture. *J Ethnopharmacol* 1999; 67: 279-285.
71. Loke WM, Proudfoot JM, Hodgson JM et al. Specific Dietary Polyphenols Attenuate Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Knockout Mice by Alleviating Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 749-757.



72. Jiménez R, López-Sepúlveda R, Kadmiri M et al. Polyphenols restore endothelial function in DOCA-salt hypertension: role of endothelin-1 and NADPH oxidase. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 462-473.
73. Vieira O, Escargueil-Blanc I, Meilhac O et al. Effect of dietary phenolic compounds on apoptosis of human cultured endothelial cells induced by oxidized LDL. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 565-573.
74. Martin S, Giannone G, Andriantsitohaina R, Martinez MC. Delphinidin, an active compound of red wine, inhibits endothelial cell apoptosis via nitric oxide pathway and regulation of calcium homeostasis. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1095-1102.
75. Pan MH, Liang YC, Lin-Shiau SY, Zhu NQ, Ho CT, Lin JK. Induction of apoptosis by the oolong tea polyphenol theasinensin A through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in human U937 cells. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 6337-6346.
76. Nam S, Smith DM, Dou QP. Tannic acid potently inhibits tumor cell proteasome activity, increases p27 and Bax expression, and induces G1 arrest and apoptosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1083-1088.
77. Favot L, Martin S, Keravis T, Andriantsitohaina R, Lugnier C. Involvement of cyclin-dependent pathway in the inhibitory effect of delphinidin on angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 479-487.
78. Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett* 2001; 171: 11-16.
79. Ahn MR, Kunimasa K, Kumazawa S et al. Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 643-651.
80. Luo H, Jiang BH, King SM, Chen YC. Inhibition of cell growth and VEGF expression in ovarian cancer cells by flavonoids. *Nutr Cancer* 2008; 60: 800-809.
81. Moon SK, Cho GO, Jung SY et al. Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: role of ERK1/2, cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1069-1078.
82. Perez-Vizcaino F, Bishop-Bailley D, Lodi F et al. The flavonoid quercetin induces apoptosis and inhibits JNK activation in intimal vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346: 919-925.
83. Yoshizumi M, Tsuchiya K, Suzuki Y et al. Quercetin glucuronide prevents VSMC hypertrophy by angiotensin II via the inhibition of JNK and AP-1 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1458-1465.
84. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 3S-10S.
85. Galisteo M, Garcia-Saura MF, Jimenez R et al. Effects of quercetin treatment on vascular function in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Comparative study with verapamil. *Planta Med* 2004; 70: 334-341.
86. Garcia-Saura MF, Galisteo M, Villar, IC et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. *Mol Cell Biochem* 2005; 270: 147-155.
87. Sanchez M, Galisteo M, Vera R et al. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2006; 24: 75-84.
88. Romero M, Jimenez R, Hurtado B et al. Lack of beneficial metabolic effects of quercetin in adult spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 627: 242-250.
89. Yamamoto Y, Oue E. Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 933-939.
90. Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca<sup>2+</sup> but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem* 2001; 276: 30392-30398.
91. Duarte J, Jimenez R, O'Valle F et al. Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *J Hypertens* 2002; 20: 1843-1854.
92. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305: 390-392.
93. Ota H, Eto M, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y et al. SIRT1/eNOS Axis as a Potential Target against Vascular Senescence, Dysfunction and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 431-435.
94. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 14855-14860.
95. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T et al. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1263-1269.
96. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425: 191-196.
97. Pietsch K, Saul N, Menzel R, Sturzenbaum SR, Steinberg CE. Quercetin mediated lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* is modulated by age-1, daf-2, sek-1 and unc-43. *Biogerontology* 2009; 10: 565-578.

98. Beretz A, Cazenave JP, Anton R. Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetin and other flavonoids: structure-activity relationships. *Agents Actions* 1982; 12: 382-387.
99. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 317-322.
100. Pignatelli P, Di Santo S, Buchetti B, Sanguigni V, Brunelli A, Violi F. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: effect on platelet recruitment. *FASEB J* 2006; 20: 1082-1089.
101. Wright B, Moraes LA, Kemp CF et al. A structural basis for the inhibition of collagen-stimulated platelet function by quercetin and structurally related flavonoids. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1312-1325.
102. Janssen K, Mensink RP, Cox FJ et al. Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 255-262.
103. Carlstrom J, Symons JD, Wu TC, Bruno RS, Litwin SE, Jalili T. A quercetin supplemented diet does not prevent cardiovascular complications in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2007; 137: 628-633.
104. Machha A, Mustafa MR. Chronic treatment with flavonoids prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 36-40.
105. Aoi W, Niisato N, Miyazaki H, Marunaka Y. Flavonoid-induced reduction of ENaC expression in the kidney of Dahl salt-sensitive hypertensive rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 892-896.
106. Jalili T, Carlstrom J, Kim S et al. Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 531-541.
107. Rivera L, Moron R, Sanchez M, Zarzuelo A, Galisteo M. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2081-2087.
108. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 115-128.
109. Buckley AJ, Keseru B, Briody J, Thompson M, Ozanne SE, Thompson CH. Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism* 2005; 54: 500-507.
110. Liang C, Oest ME, Prater MR. Intrauterine exposure to high saturated fat diet elevates risk of adult-onset chronic diseases in C57BL/6 mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009; 86: 377-384.
111. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
112. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr* 2007; 137: 2405-2411.
113. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, Rimbach G, Muller MJ. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr* 2010; 140: 278-284.
114. Conquer JA, Maiani G, Azzini E, Raguzzini A, Holub BJ. Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *J Nutr* 1998; 128: 593-597.
115. Hayek T, Fuhrman B, Vaya J et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2744-2752.
116. Kamada C, da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon JH, Terao J. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res* 2005; 39: 185-194.
117. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-457.
118. Negre-Salvayre A, Salvayre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 101-106.
119. Auger C, Teissedre PL, Gerain P et al. Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2015-2021.
120. Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y et al. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem* 2008; 283: 9424-9434.
121. Tribolo S, Lodi F, Connor C et al. Comparative effects of quercetin and its predominant human metabolites on adhesion molecule expression in activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008; 197: 50-56.
122. Winterbone MS, Tribolo S, Needs PW, Kroon PA, Hughes DA. Physiologically relevant metabolites of quercetin have no effect on adhesion molecule or chemokine expression in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2009; 202: 431-438.

123. Kobuchi H, Roy S, Sen CK, Nguyen HG, Packer L. Quercetin inhibits inducible ICAM-1 expression in human endothelial cells through the JNK pathway. *Am J Physiol* 1999; 277: C403-411.
124. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892-904.
125. Gong M, Garige M, Varatharajalu R et al. Quercetin up-regulates paraoxonase 1 gene expression with concomitant protection against LDL oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 1001-1004.
126. Comalada M, Ballester I, Bailón E et al. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1010-1021.
127. Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Wagner AE et al. Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on inflammatory gene expression: role of miR-155. *J Nutr Biochem*. 2011; 22: 293-299.
128. Huang YT, Hwang JJ, Lee PP et al. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 999-1010.
129. Motoyama K, Koyama H, Moriwaki M et al. Atheroprotective and plaque-stabilizing effects of enzymatically modified isoquercitrin in atherogenic apoE-deficient mice. *Nutrition* 2009; 25: 421-427.
130. Annapurna A, Reddy CS, Akondi RB, Rao SR. Cardioprotective actions of two bioflavonoids, quercetin and rutin, in experimental myocardial infarction in both normal and streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1365-1374.
131. Brookes PS, Digerness SB, Parks DA, Darley-Usmar V. Mitochondrial function in response to cardiac ischemia-reperfusion after oral treatment with quercetin. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 1220-1228.
132. Punithavathi VR, Prince PS. Pretreatment with a combination of quercetin and alpha-tocopherol ameliorates adenosine triphosphatases and lysosomal enzymes in myocardial infarcted rats. *Life Sci* 2010; 86: 178-184.
133. Wan LL, Xia J, Ye D, Liu J, Chen J, Wang G. Effects of quercetin on gene and protein expression of NOX and NOS after myocardial ischemia and reperfusion in rabbit. *Cardiovasc Ther* 2009; 27: 28-33.
134. Simonyi A, Wang Q, Miller RL et al. Polyphenols in cerebral ischemia: novel targets for neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2005; 31: 135-147.
135. Silva B, Oliveira PJ, Dias A, Malva JO. Quercetin, kaempferol and biapigenin from *Hypericum perforatum* are neuroprotective against excitotoxic insults. *Neurotox Res* 2008; 13: 265-279.
136. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 1996; 312: 478-481.
137. 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.
138. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 1997; 349: 699.
139. Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1489-1494.
140. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 943-949.
141. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560-568.
142. Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M et al. Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. *Epidemiology* 2001; 12: 62-67.

[ r e v i s i ó n ]

## ¿Existen novedades en la Indicación de Soporte Nutricional Pericirugía?

J. M. García Almeida<sup>1</sup>, L. Moreno Terron<sup>1</sup>, B. Martínez Alfaro<sup>1</sup>, G. M. Casado Fernández<sup>1</sup>, J. Ruiz Nava<sup>1</sup>, A. Muñoz Garach<sup>1</sup>, A. M. Gómez Pérez, J. García Alemán<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

### Palabras clave

intervención nutricional, soporte nutricional, nutrición parenteral y enteral, nutrición preoperatoria, Inmunonutrición

### >>RESUMEN

La desnutrición y sus consecuencias directas e indirectas suponen un punto clave en el curso de múltiples enfermedades. La importancia del mismo depende de que se identifique correctamente, ya que muchas veces permanece sin diagnóstico, se trata adecuadamente y se controle la eficacia del soporte nutricional asignado. También resulta de vital importancia controlar los posibles efectos secundarios y complicaciones derivados de la aplicación del soporte nutricional.

En este capítulo revisamos la importancia y algunos aspectos que competen al soporte nutricional de cara a la intervención quirúrgica, así como las últimas novedades en materia del mismo.

Como ya es sabido, el paciente quirúrgico está expuesto a una importante agresión y estrés que en la mayoría de los casos cursa con desnutrición, enfrentándose además a las consecuencias y complicaciones de un mal estado nutricional previo.

Todo ello justifica el actual interés y necesidad de implantar en la práctica clínica diaria, tanto los protocolos de valoración nutricional como de soporte nutricional, si es necesario. Interés que reflejan la gran multitud de estudios existentes acerca de este tema.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 126-139

### Key words

nutritional intervention, nutritional support, parenteral and enteral nutrition, pre-surgery nutrition, Immune-nutrition

### >>ABSTRACT

Hyponutrition and its direct and indirect consequences represent a key element in the course of a number of diseases. Its importance depends on a correct identification, since many times it goes underdiagnosed, on proper management, and on controlling the effectiveness of the nutritional support prescribed. It is also paramount controlling the possible side effects and complications from the application of nutritional support.

### Correspondencia

José Manuel García Almeida. Hospital Virgen de la Victoria. Plazo teatinos, s/n. 29010 Málaga.  
E-mail: [jgarciaalmeida@yahoo.com](mailto:jgarciaalmeida@yahoo.com)

In this chapter we will review the importance and some issues pertaining the nutritional support before a surgical intervention, as well as the latest novelties on this filed.

It is well known that surgical patients are exposed to a severe insult and stress that, in most cases, is associated to hyponutrition, together with the consequences and complications of a previous poor nutritional condition.

All this justifies the current interest and the need for implementing in daily clinical practice the protocols both for nutritional assessment and nutritional support. The proof for this interest is the high number of existing studies on this topic.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 126-139

## >>INTRODUCCIÓN

En los últimos años, cada vez son más numerosas las evidencias existentes acerca de la importancia de llevar a cabo de forma conjunta tanto el «screening» como la terapia (soporte nutricional), de cara a pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, teniendo en cuenta que más del 40% de ellos van a presentar y presentan riesgo nutricional previo a la misma<sup>1,2</sup>.

La malnutrición es un trastorno metabólico causado por el desequilibrio entre la ingesta de nutrientes y las necesidades corporales. Más allá de su frecuencia, la importancia de la misma reside en su asociación a una peor calidad de vida, al aumento de la morbi-mortalidad, a estancias hospitalarias más prolongadas, y al incremento de los costes sanitarios. El despistaje y tratamiento precoz, es un modo coste-efectivo de mejorar estos parámetros.

Tanto los pacientes médicos como los quirúrgicos están expuestos a factores de riesgo de desarrollar malnutrición: estrés metabólico asociado a las enfermedades subyacentes, síntomas gastrointestinales, dificultades para cubrir las necesidades nutricionales, efectos de fármacos, etc. Si bien los pacientes quirúrgicos presentan ciertas desventajas añadidas desde el punto de vista nutricional, tales como los periodos de ayuno pre y postoperatorios, los problemas de digestión y de malabsorción tras cirugías del aparato gastrointestinal, etc., por lo que es de esperar una prevalencia de malnutrición mayor en este tipo de enfermos<sup>3</sup>.

Existen trabajos de investigación que relacionan de forma estrecha el estado nutricional preoperatorio y la reacción inflamatoria y la inmunidad siendo la desnutrición uno de los factores predictivos de complicaciones postoperatorias<sup>4</sup>.

**TABLA I. COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES MALNUTRIDOS MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS**

|                         | Medicina   | Cirugía    |          |
|-------------------------|------------|------------|----------|
| Peso perdido            | 10,6(6,1)% | 11,7(6,6)% | P = 0,45 |
| Reducción de la ingesta | 79,5%      | 54%        | P < 0,05 |
| Síntomas:               |            |            |          |
| – Náuseas               | 7%         | 21%        | P = 0,90 |
| – Vómitos               | 12,8%      | 10,8%      | P = 0,93 |
| – Anorexia              | 61,5%      | 45,9%      | P = 0,95 |
| – Diarrea               | 10,2%      | 13,5%      | P = 0,93 |
| Enfermedad:             |            |            |          |
| – Aguda                 | 3,1%       | 10,8%      | P = 0,96 |
| – Crónica               | 53,8%      | 18,9%      | P < 0,01 |
| – Cáncer                | 7,7%       | 40,5%      | P < 0,01 |
| – Cirugía               | 0%         | 24,3%      | P < 0,01 |
| – Trasplante            | 10,3%      | 0%         | P < 0,13 |
| – Neurológica           | 0%         | 2,7%       | P < 0,97 |

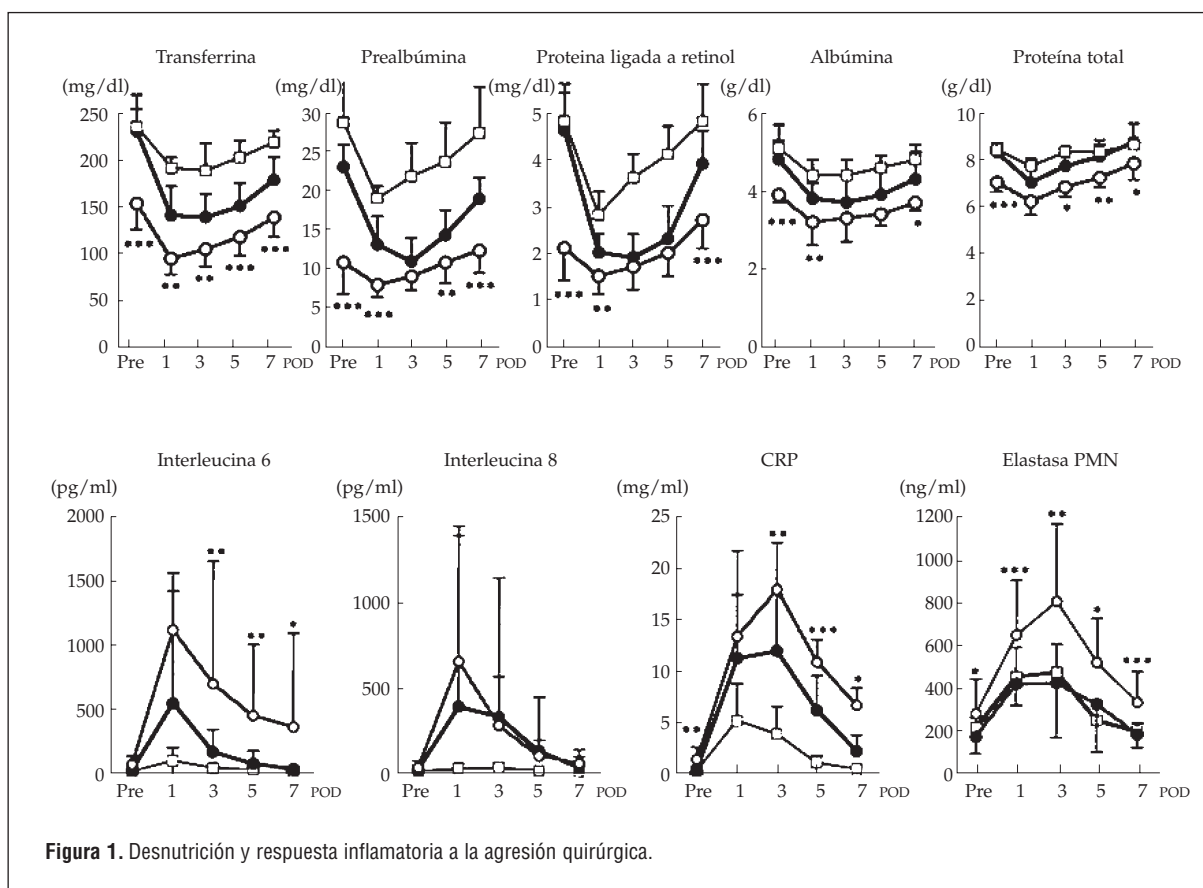


Figura 1. Desnutrición y respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica.

Numerosos estudios muestran la situación tan controvertida que rodea hoy por hoy la práctica clínica. Mientras muchos trabajos corroboran las grandes tasas de malnutrición en el ámbito hospitalario y las repercusiones que ello conlleva, por otro lado, la realidad es que dicho diagnóstico de desnutrición y la intervención correcta para el mismo, no se considera tan «prioritaria» ni significativa, lo cual conduce a una situación de infra-diagnóstico habitual y limitación en el acceso de los pacientes a los tratamientos nutricionales<sup>5</sup>.

En una auditoria Europea multinacional, se mostraba como las herramientas de valoración nutricional para identificar tanto pacientes malnutridos como en riesgo de desnutrición, difieren notablemente. Frecuentemente los recursos validados para este fin son reemplazados por otros elaborados a nivel local, del mismo modo que no se aplican las políticas de «screening» recomendadas, llevando a la infravaloración de los casos de malnutrición y en consecuencia a su tratamiento<sup>6</sup>.

Existe gran disparidad en cuanto a los métodos de screening, así se pueden apreciar aquellos en los que se combinan parámetros de laboratorio y clínicos para dicha evaluación o aquellos que los consideran de forma aislada e independiente. La limitación de recursos y la amplia difusión de soporte informatizado probablemente faciliten en el futuro la creación de herramientas informáticas estandarizadas para la valoración del riesgo nutricional en el preoperatorio, en los paciente hospitalizados, y tras el alta hospitalaria.

Los pacientes malnutridos presentan significativamente una mayor morbi-mortalidad, una mayor estancia hospitalaria así como un mayor coste sanitario. Se ha visto que la indicación de nutrición previa a la intervención, mejora los resultados y la evolución de aquellos individuos que son sometidos a cirugía de alto riesgo. Esto se podría producir por múltiples mecanismos tales como la mejora del estado nutricional de partida (al administrar un mayor aporte calórico), el reforzamiento del sistema inmunitario, y en el caso de las fórmulas con nutrientes inmoduladores (ácidos grasos omega-3, glutamina, arginina, aci-

dos ribonucleicos), también se aprecian beneficios a nivel de la respuesta inflamatoria<sup>7-9</sup>.

Sin embargo numerosos estudios cuyo objetivo ha sido comprobar si el riesgo nutricional está siendo evaluado y gestionado en el ámbito clínico, pese a las evidencias y a la mención que se hace de ello en la bibliografía, muestran cómo la implantación de estos protocolos de actuación queda aún lejos de la realidad, si bien el establecimiento del mismo sería el punto clave de partida para la mejora de los cuidados nutricionales del paciente a nivel hospitalario<sup>6</sup>.

Del mismo modo, la administración de nutrientes (soporte nutricional) ha sido el objeto de estudio de numerosos meta-análisis, revisiones, etc., aunque siguen quedando pendientes cuestiones de cara a la indicación/pauta nutricional. Preguntas como qué pacientes se benefician del apoyo nutricional pre-quirúrgico, cuál es la vía más indicada para la administración, cuándo debe iniciarse el soporte nutricional para que obtengan mejores resultados o qué nutriente y en qué cantidad debe pautarse, son algunas de las cuestiones que igualmente han de ser tenidas en cuenta y actuar conforme a las recomendaciones de las guías de soporte nutricional existentes en la actualidad, para la práctica clínica<sup>10</sup>.

Como ya se ha referido previamente, si bien el soporte nutricional preoperatorio puede reducir las complicaciones post-intervención en los pacientes malnutridos no hay que obviar que también puede haber riesgos derivados de nuestra intervención como por ejemplo sobre la vía de administración elegida, tales como la aparición de infecciones de catéter en NPT, entre otras. La decisión de la pauta nutricional, mediante Nutrición Parenteral Total (NPT) o Nutrición

Enteral (NE), previo y tras la cirugía dependerá de la severidad/grado de desnutrición del paciente, tipo de procedimiento quirúrgico o si la cirugía es electiva<sup>11</sup>.

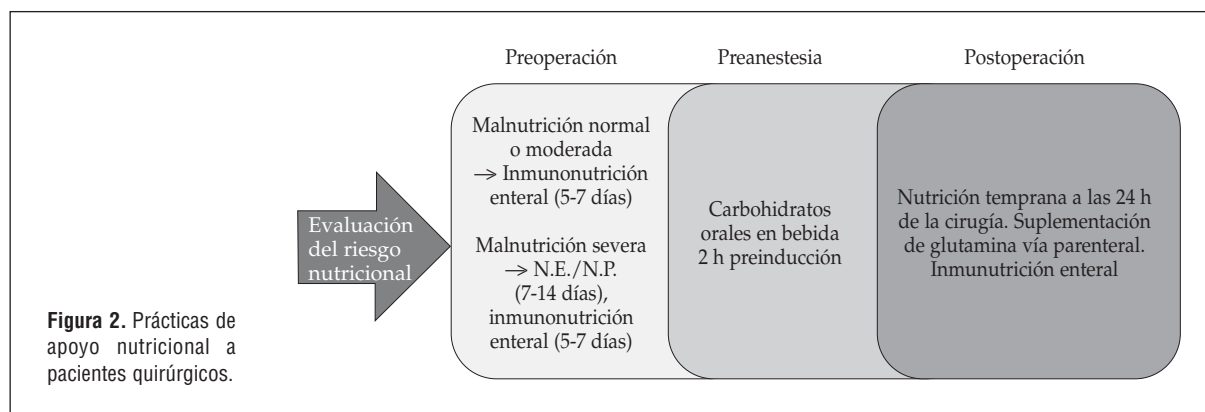
## >> AYUNO QUIRÚRGICO

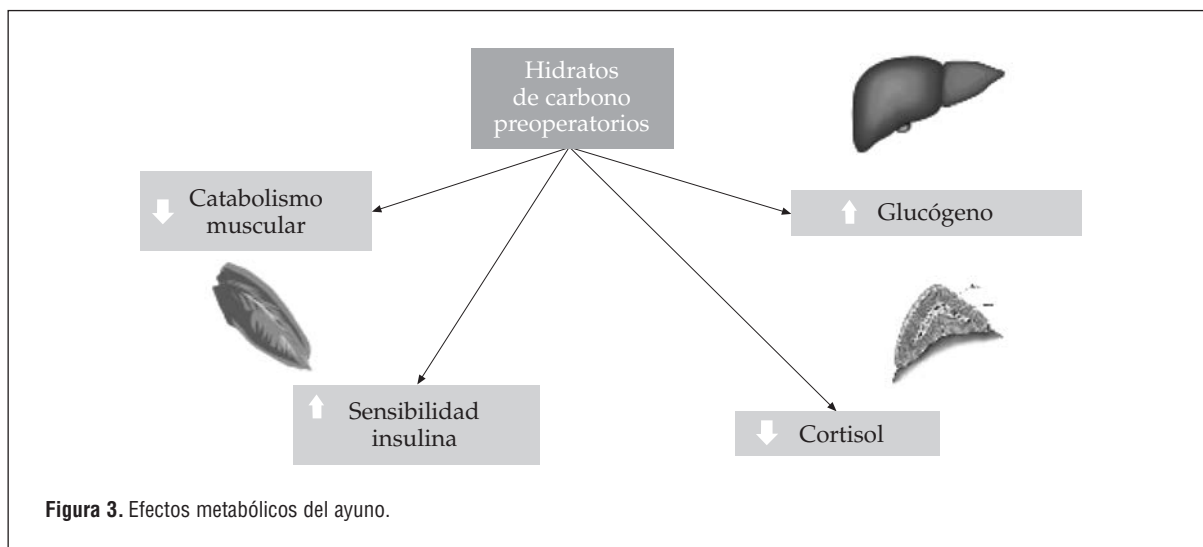
Hasta hace relativamente poco tiempo el ayuno antes de una intervención quirúrgica era el dogma a seguir por cualquier profesional sanitario, en cambio, con el paso de los años, se han ido realizando estudios que demuestran que con suprimir 2 horas antes los líquidos y 6 horas antes los alimentos sólidos, es suficiente y no por ello se incrementan las complicaciones de la intervención. De hecho tal práctica es recomendada actualmente por el grupo de «Recuperación precoz de los pacientes tras cirugía» (ERAS)<sup>12</sup>.

Del mismo modo, en período post-operatorio ya sea la ingesta oral como tal o bien nutrición a través de sonda, debe implementarse en las primeras 24 horas, frente a la práctica tradicional, pues se ha visto que ello reduce las tasas de morbilidad y mortalidad, en los pacientes<sup>13-15</sup>.

De acuerdo a las últimas novedades en el soporte nutricional, las mejores y más actuales prácticas para prestar apoyo nutricional a los pacientes que son sometidos a cirugía (concretamente de tipo gastrointestinal), durante el período perioperatorio, quedan resumidas en la figura mostrada a continuación (fig. 2).

El ayuno previo a la intervención, entre otros de los efectos provoca una mayor resistencia a la insulina (fig. 3) lo que se suma al estrés perioperatorio. Por tanto el aporte de líquidos con hidratos de carbono (glucosa), no sólo reduce en





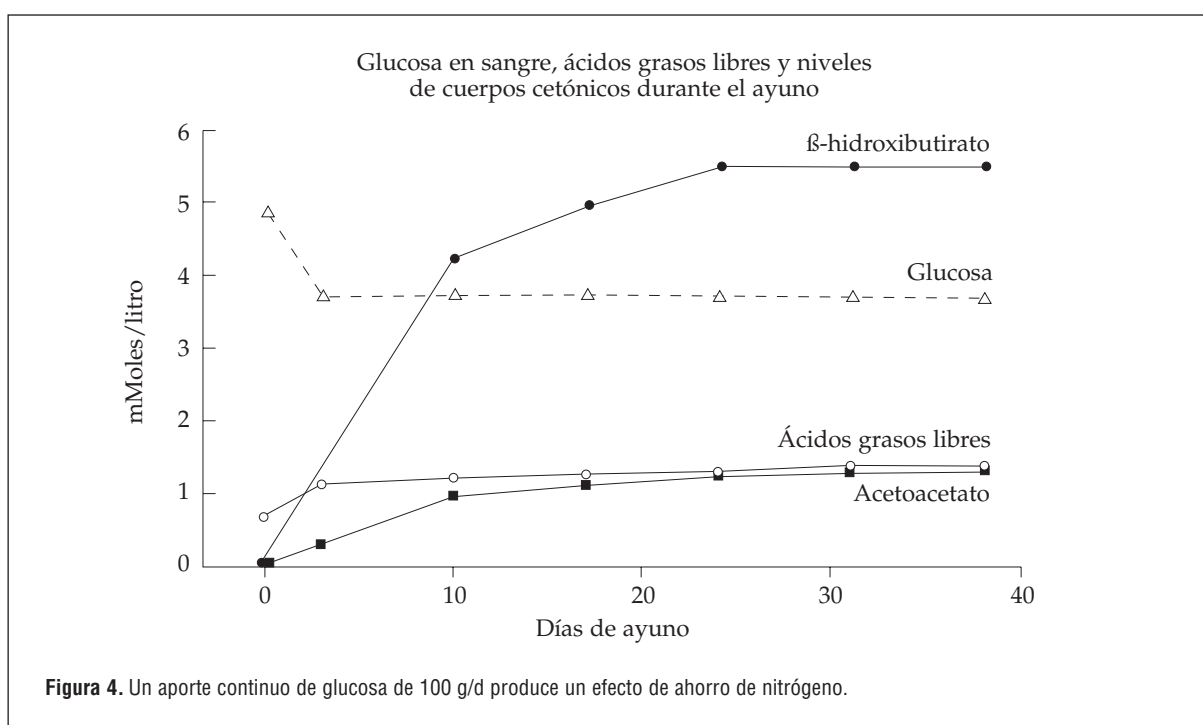
gran medida la resistencia insulínica post-intervención sino que además algunos estudios muestran que también parece atenuar la reducción de la fuerza y masa muscular en esta fase, inclusive las pérdidas de nitrógeno (fig. 4)<sup>16-18</sup>. Además ofrece protección frente al trauma quirúrgico, tanto en lo que respecta al estado metabólico, como función cardíaca y estado psicológico<sup>19</sup>.

Sin embargo se ha de tener extrema precaución en que estas bebidas/fluidos no sean hiperos-

molares ya que como consecuencia se puede producir un retraso en el vaciamiento gástrico y dar lugar a riesgo de aspiración.

La disminución del período de ayuno junto con la administración de bebidas ricas en hidratos de carbono, permiten disminuir la resistencia a la insulina así como la respuesta orgánica al trauma<sup>20</sup>.

Aunque resulte contradictorio se conoce desde hace años que el aporte exógeno de glucosa,





reduce la resistencia a la insulina que se asocia al aumento de los niveles plasmáticos de glucosa<sup>21</sup>.

En los últimos años se viene estudiando cómo la optimización del balance hídrico y del estado nutricional puede ser de gran importancia para la recuperación post-operatoria. Con el paso de los años han surgido evidencias acerca de que la ingesta de líquido 2-3 horas antes de la intervención (concretamente en la cirugía menor o media), lejos de conllevar riesgos, es beneficiosa y no incrementa la posibilidad ni de aspiraciones ni de cualquier otra complicación. Por el contrario, en el caso de cirugía mayor abdominal, con importante estrés quirúrgico y respuesta inflamatoria hay opiniones diversas de que puede conllevar a la retención de líquidos<sup>22</sup> que podrían beneficiarse de restringir la administración de fluidos con el fin de mantener el peso corporal<sup>23</sup>. Existen trabajos muy consistentes que muestran cómo se reducen los casos de íleo tras la intervención, disminuyen las complicaciones y estancia hospitalaria, etc. Aunque se necesitan más estudios es necesario establecer pautas en las guías la fluidoterapia sobre la administración de soluciones de glucosa, electrolitos y agua. Se recomienda administrar hasta 1 litro en caso de cirugía menor para evitar la deshidratación (pues con el ayuno pre-operatorio puede perderse este volumen), de 1-3 litros en cirugía moderada y en cirugía mayor debería plantearse un ajuste mas individualizado pero evitando el exceso de líquidos. Respecto a los fluidos intravenosos, pueden ser innecesarios frente a algunos procedimientos quirúrgicos de cirugía menor ambulatoria.

## >> INMUNONUTRICIÓN

Bajo este término se engloban una serie de preparaciones o fórmulas nutricionales que contienen una combinación de glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3 y RNA, nutrientes con efecto inmunomodulador evaluado en numerosos estudios<sup>24,25</sup>. Se ha visto que estos preparados reducen las complicaciones cuando son usados tanto en el preoperatorio, peri-operatorio como post-operatorio. Igualmente ha demostrado un menor riesgo de infección (fig. 5), pero no se observan cambios a nivel de mortalidad. Sin embargo, las opiniones de los diferentes autores sobre sus efectos beneficiosos son controvertidas.

Por otro lado, cuando se han intentado evaluar los efectos de cada uno de estos nutrientes de forma aislada, los resultados obtenidos han sido muy dispares.

### A) Arginina:

En relación a ella hay opiniones diversas, por un lado se encuentran quienes la consideran potencialmente tóxica y otros que por el contrario afirman que ésta es deficiente en enfermos críticos y por tanto ha de suplementarse. Sus mayores beneficios se centran en individuos intervenidos o traumatológicos<sup>26</sup>.

### B) Glutamina:

Amino ácido esencial también objeto de estudio por sus múltiples beneficios. En los últimos 20 años cada vez ha sido más estudiada y entre los

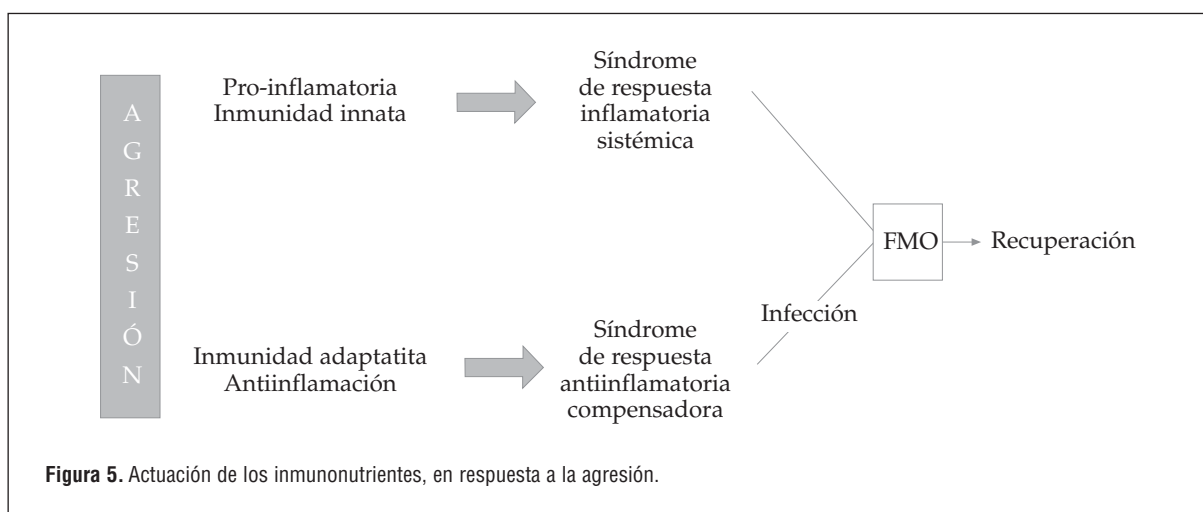


Figura 5. Actuación de los inmunonutrientes, en respuesta a la agresión.

efectos que se le atribuyen destacan su papel en el mantenimiento ácido-base, actúa como combustible para la rápida proliferación celular (enterocitos, linfocitos...), interviene en la síntesis de glutatión y arginina, disminuye la resistencia a la insulina, y es un sustrato clave en el proceso de glucogenólisis. Incluso recientemente se ha visto que ésta podría inducir, a nivel celular sustancias que protegen a la misma frente al estrés.

### C) Omega 3:

Desde hace tiempo los lípidos se han considerado como uno de los factores de las fórmulas de nutrición artificial que podrían afectar la respuesta inmune del sujeto, si bien determinar la contribución exacta de ellos resulta muy complejo. Los omega-3, podrían tener múltiples beneficios en el periodo peri-operatorio a través de la modulación de la función de los leucocitos, regulación de la liberación de citoquinas a través de la señalización nuclear y la expresión genética. Igualmente se ha visto como los leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas derivadas de los omega-6, tienen mayor respuesta inflamatoria que los derivados de los omegas-3<sup>27-28</sup>. En relación a estos últimos, recientemente se ha observado que también parecen mejorar la producción de un nuevo grupo de sustancias, derivadas de las prostaglandinas, llamadas resolvinas y neuroprotectinas, las cuales juegan un papel en el proceso de aceleración de resolución del estado pro-inflamatorio<sup>29</sup>. Inclusive se cuestiona cuál es la mejor vía de administración para su administración, y obtención de efectos beneficiosos, habiendo comprobado que vía nutrición enteral, se requiere de un periodo de tres días para conseguir unos niveles adecuados de ellos en las membranas celulares, mientras que vía parenteral, los beneficios se pueden apreciar en tan solo tres horas<sup>28</sup>.

### D) Nucleótidos:

Juegan un papel crucial en la síntesis de ARN y ADN, así como en la regulación función de linfocitos T. Sus evidencias de forma aislada son mucho menos consistentes que los otros componentes de las formulas inmunomoduladoras.

También parecen observarse efectos positivos a nivel inmunitario. En el estudio realizado por Sakuri en 2007<sup>30</sup>, cuyo objetivo era comprobar el

efecto de la inmunonutrición antes de la cirugía tanto a nivel del estado nutricional como del estado inmunológico, en un grupo de pacientes con carcinoma de esófago tratados con quirúrgicamente, pasados de 3 a 5 días tras de la intervención, se demostró un incremento significativo en la cantidad total de linfocitos, con proliferación de células  $\beta$ , lo que podría ser beneficio para disminuir la incidencia de complicaciones por infección en el periodo post-operatorio.

## >>ERAS

El grupo de Recuperación Mejorada Tras Cirugía elaboró, de forma consensuada una revisión sobre los cuidados perioperatorios para un desarrollo óptimo de éstos, proporcionando recomendaciones basadas en la evidencia para cada aspecto de la vía multimodal. De este modo se pretendió integrar una serie de intervenciones perioperatorias probadas para mantener la función fisiológica y facilitar la recuperación posoperatoria (fig. 6)<sup>12</sup>.

Las recomendaciones dadas por ERAS (recuperación mejorada de los pacientes tras cirugía) se resumen en:

- Evitar largos periodos de ayuno pre-operatorio.
- Restablecimiento de la alimentación por vía oral lo antes posible después de la cirugía.
- Integración de la nutrición en la gestión global del paciente.
- Control metabólico, por ejemplo, de glucosa en la sangre.
- Reducción de los factores que agravan el estrés relacionado con el catabolismo o la alteración de la función gastrointestinal.
- La movilización precoz.

## >>GUÍAS

El objetivo final del soporte nutricional previo a una intervención, no es más que reducir y mejorar la desnutrición antes de la cirugía, mientras que en el periodo post-operatorio su fin es mantener el



Figura 6. Recomendaciones dadas por ERAS.

estado nutricional del paciente, dada la situación catabólica que atraviesa tras la intervención.

Son candidatos de soporte nutricional entre 10-14 días antes de cirugía mayor, aquellos pacientes con riesgo nutricional severo, incluso si se retrasa la fecha de la intervención. Se entiende por alto riesgo nutricional si el paciente presenta:

- Pérdida peso >10-15% en 6 meses.
- IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.
- Valoración Subjetiva Global (VSG) grado C.
- Albúmina sérica < 30 g/l (si no disfunción hepática o renal).

Igualmente serán candidatos a iniciar el soporte (principalmente NE), aquellos que no presentan una desnutrición obvia, pero muestran incapacidad para comer por boca durante más de 7 días antes de la intervención, y pacientes con ingesta oral inferior al 60% de los requerimientos, por más de 10 días de duración. (ESPEN)

En cuanto al período de soporte nutricional, existen opiniones diversas, de forma que en

caso de NE, se recomienda administrar durante 10-14 días antes de cirugía mayor si se trata de pacientes con alto riesgo de desnutrición, con objeto de mejorar su situación de partida. Se administrará inmunonutrición en todos aquellos pacientes con cáncer, entre 5-7 días antes de ser intervenidos para mejorar su función inmunitaria<sup>31</sup>.

La duración óptima del soporte nutricional durante la fase post-operatoria, aún no está totalmente clara. Si bien el soporte nutricional durante 8 semanas presenta evidencias positivas en pacientes desnutridos, en los que se observa una mejor recuperación y mayor calidad de vida, menos evidencias se encuentran frente a pacientes con buen estado nutricional. Respecto a la inmunonutrición, la duración media del tratamiento, ronda los 7 días<sup>32-34</sup>.

Respecto a la vía de administración, (oral, oral conjuntamente con suplementos, enteral con sonda o parenteral), las directrices que marcan las guías ESPEN (2006) (tabla II), es que la vía de preferencia en todos los casos sea la enteral (NE), salvo que se trate de un caso de obstrucción intestinal, shock severo o exista un cuadro de isquemia intestinal<sup>35</sup>.

**TABLA II. GUÍA ESPEN 2006**

| Objeto   | Recomendaciones   | Grado |
|--|---|-------|
| General  | El ayuno preoperatorio desde medianoche es innecesario en la mayoría de los pacientes.  | A     |
|  | La interrupción de la ingesta nutricional es innecesaria tras la cirugía en la mayoría de los pacientes.  | A     |
| Indicaciones perioperatorias   | El uso de soporte nutricional en pacientes con riesgo nutricional severo durante 10-14 antes de cirugía mayor aunque la cirugía haya sido retrasada.  | A     |
|  | <p>El riesgo nutricional severo se refiere al menos a uno de los siguientes puntos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida de peso mayor 10-15% en 6 meses.</li> <li>- IMC &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>- Valoración Global Subjetiva Grado C.</li> <li>- Albúmina sérica &lt; 30g/l (sin evidencias de disfunción renal o hepática).</li> </ul> <p>Inicio del soporte nutricional (por vía enteral si el posible) sin retraso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluso en pacientes sin subnutrición, si se prevé que el paciente será capaz de comer durante más de 7 días en el periodo perioperatorio.</li> <li>• En pacientes que no pueden mantener una ingesta oral para el 60% de la ingesta recomendada durante más de 10 días.</li> </ul> <p>Considerar la combinación con nutrición parenteral en pacientes que tengan una indicación para soporte nutricional y cuyas necesidades energéticas no sean cubiertas (&lt;60% de los requerimientos calóricos) por vía enteral.</p> | C     |
| Contraindicaciones   | Preferir la vía enteral excepto para las siguientes contraindicaciones: obstrucciones intestinales o fleo, shock severo, isquemia intestinal.   | C     |
| Aplicación preoperatoria   | Fomentar en pacientes que no cubran sus necesidades mediante comida normal que tomen suplementos nutricionales durante el periodo preoperatorio.  | C     |
|  | Administra nutrición enteral preoperatoria preferiblemente antes del ingreso en el hospital.  | C     |
|  | Pacientes sometidos a cirugía que se consideran sin riesgo específico de aspiración, pueden beber líquidos hasta 2 horas antes de la anestesia. Los sólidos están permitidos hasta 6 horas antes de la anestesia.   | A     |
|  | Usar cargas de carbohidratos en el periodo preoperatorio (la noche anterior y 2 horas antes de la cirugía) en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía.  | B     |
| Postoperatorio   | Iniciar la ingesta normal de alimentos o la alimentación enteral pronto tras la cirugía gastrointestinal.   | A     |
|  | La ingesta oral, incluidos líquidos, pueden ser iniciados horas después de la cirugía en la mayoría de los pacientes sometidos a resección colónica.  | A     |
|  | La ingesta oral podrá, sin embargo, ser adaptada a la tolerancia individual y al tipo de cirugía llevada a cabo.  | C     |
|  | Aplicar tubos de alimentación en pacientes en los que no pueda ser usada nutrición oral, con especial atención en aquellos:   |       |
|  | - Sometidos a cirugía por cáncer de cabeza y cuello o gastrointestinal.   | A     |
|  | - Con trauma severo.  | A     |
|  | - Con desnutrición obvia al momento de la cirugía.  | A     |
| - En los que su ingesta oral sea inadecuada (<60%) durante más de 10 días. | C   |       |

**TABLA II. GUÍA ESPEN 2006 (CONT.)**

| Objeto                         | Recomendaciones   | Grado |
|--------------------------------|---|-------|
| Postoperatorio                 | Iniciar los tubos de alimentación en pacientes que lo necesiten en las 24 horas después de la cirugía.  | A     |
|                                | Empezar con tubos de alimentación con un rango de flujo bajo por tolerancia intestinal limitada.  | C     |
|                                | Puede llevar 5-7 días alcanzar el objetivo de ingesta y esto no se considera perjudicial.   | C     |
|                                | Revalorar el estatus nutricional regularmente durante la estancia en el hospital y, si es necesario, continuar el soporte nutricional después del alta, en pacientes que han recibido soporte nutricional perioperatorio. | C     |
| Tipos de tubos de alimentación | Implantación de un catéter de yeyunostomía o tubo naso-yeyunal se recomienda para todos los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal.  | A     |
|                                | Cuando se ha realizado una anastomosis del tracto gastrointestinal proximal.  | B     |
|                                | Proporcionar nutrición enteral por medio de una sonda colocada distalmente a la anastomosis.  |       |
|                                | Considerar implantación de una sonda endoscópica percutánea si es necesaria la sonda de alimentación durante periodos largos (>4 semanas) en lesiones graves de cabeza y cuello.  | C     |
| Tipo de fórmula                | En la mayoría de pacientes una fórmula entera de proteínas es apropiada.  | C     |
|                                | El uso de nutrición enteral con sustratos inmunomoduladores (arginina, ácidos grasos omega 3 y nucleótidos) en el periodo perioperatorio independiente del riesgo nutricional para los siguientes pacientes:              | A     |
|                                | – Sometidos a cirugía mayor por cáncer de cabeza y cuello (laringectomía, faringectomía).   | C     |
|                                | – Sometidos a cirugía mayor por cáncer abdominal (esofagectomía, gastrectomía pancreatoduodenectomía).  | C     |
|                                | – Tras trauma severo.   |       |
|                                | Siempre que sea posible empezar esta fórmula 5-7 días antes de la cirugía y continuar de 5 a 7 días después de cirugía no complicada.   |       |

Recientemente las directrices sobre nutrición parenteral (NP) en caso de cirugía, recogidas en las guías ESPEN 2009<sup>36</sup>, muestran efectos beneficiosos derivados de su indicación, si se administra entre 7 y 10 días antes, en pacientes con severo riesgo de desnutrición que no pueden alimentarse adecuadamente, ni de forma oral ni enteral. Mientras que su uso en pacientes bien nutridos o con desnutrición leve, no muestra beneficios e inclusive aumenta el riesgo de morbilidad, debido a las numerosas complicaciones que se derivan de ella. Las indicaciones de NP tanto en el pre como post-operatorio se recogen en la siguiente tabla (tabla III)

Las recomendaciones procedentes de las guías del Instituto Nacional de Salud a la excelencia

Clínica (NHS. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)<sup>37</sup>, referidas al screening nutricional de los pacientes, los diferencia en tres grandes grupos: desnutridos sin problemas de deglución, desnutridos cuya ingesta oral es inadecuada, desnutridos en los que tanto la ingesta oral como enteral es incorrecta. En función de la situación de partida, la indicación del soporte será variable (fig. 7).

## >>CONCLUSIONES

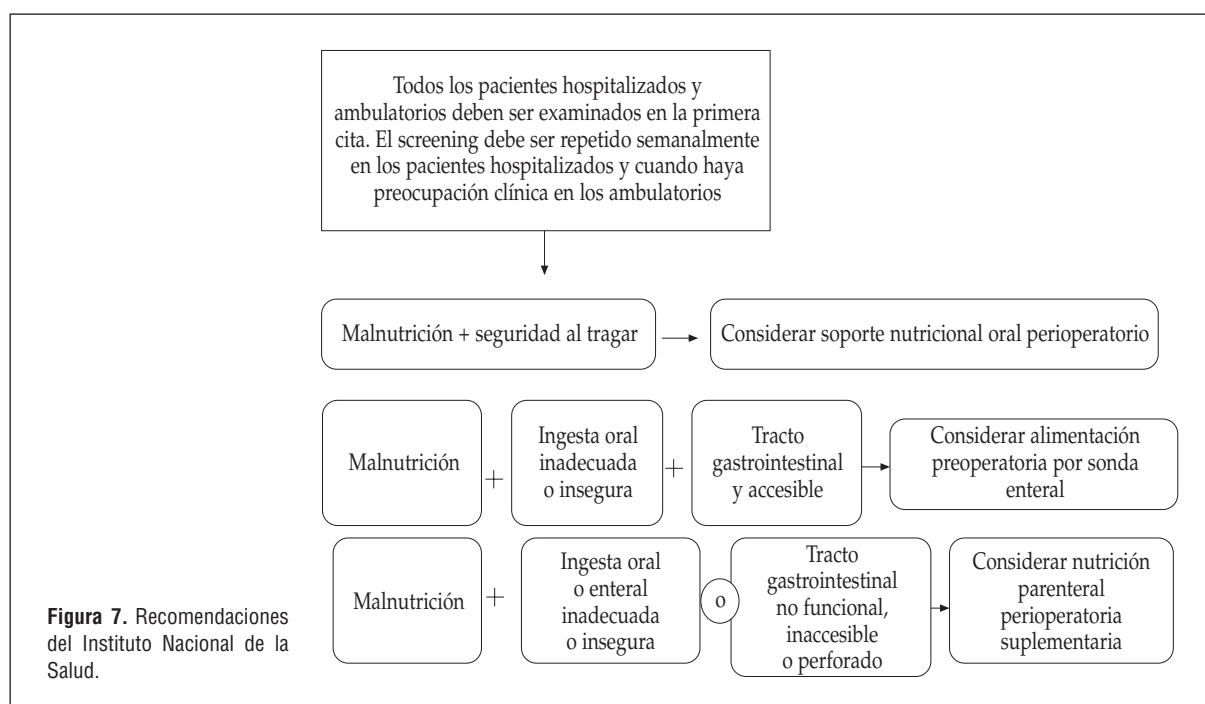
Implementar estrategias de apoyo nutricional en la práctica clínica diaria, tiene numerosas dificultades y debe trabajarse muy duro para obtener resultados satisfactorios.

**TABLA III. GUÍA ESPEN 2009**

| <b>Objeto</b>   | <b>Recomendaciones</b>  | <b>Grado</b> |
|-----------------|---|--------------|
| Indicaciones    | El ayuno preoperatorio desde medianoche es innecesario en la mayoría de los pacientes.  | A            |
|                 | La interrupción de la ingesta nutricional tras la cirugía es innecesaria en la mayoría de los pacientes.  | A            |
| Aplicación      | La nutrición parenteral preoperatoria está indicada en pacientes gravemente desnutridos que no pueden alimentarse adecuadamente de forma oral o enteral.  | A            |
|                 | La nutrición parenteral posoperatoria es beneficiosa en pacientes desnutridos en los cuales la nutrición enteral no es factible o no es tolerada.   | A            |
|                 | La nutrición parenteral postoperatoria es beneficiosa en pacientes con complicaciones postoperatorias y función gastrointestinal dañada que no son capaces de recibir y absorber adecuadamente cantidades de alimentación oral/enteral durante al menos 7 días.   | A            |
|                 | En pacientes que requieren nutrición artificial posoperatoria, alimentación enteral o una combinación de enteral y parenteral suplementaria es la primera elección.   | A            |
|                 | La combinación de nutrición enteral y parenteral debería ser considerada en pacientes que tienen indicación de soporte nutricional y no se cubre el 60% de las necesidades de energía por vía enteral.  | C            |
|                 | En pacientes con prolongado fallo gastrointestinal, la nutrición parenteral es fundamental.   | C            |
|                 | El uso de carga de carbohidratos preoperatorios por vía oral se recomienda en la mayoría de los pacientes. En los pacientes que excepcionalmente no puedan comer o no se les permita beber en el periodo preoperatorio, puede usarse la vía intravenosa.          | A            |
| Tipo de fórmula | El uso común de la fórmula de 25 kcal/kg de peso ideal proporciona una estimación aproximada del gasto energético diario y requerimientos. Bajo condiciones de estrés grave los requerimientos podrían alcanzar las 30 kcal/kg de peso ideal.                     | B            |
|                 | En enfermedad/condiciones de estrés una dosis diaria de nitrógeno equivalen a una ingesta proteica de 1,5g/kg de peso ideal (o aproximadamente el 20% de los requerimientos totales de energía) es efectiva generalmente para limitar las pérdidas de nitrógeno.  | B            |
|                 | El rango de calorías procedentes de Proteína/Grasa/Glucosa debería aproximarse a 20/30/50%.   | C            |
|                 | Actualmente hay una tendencia a aumentar el rango de calorías procedentes de glucosa/grasa desde 50/50 a 60/40 o incluso 70/30 de las calorías no proteicas para tratar de reducir la incidencia de hipertrigliceridemia o esteatosis hepática secundarias a NPT. | C            |
|                 | Se ha demostrado que se logra un ahorro de nitrógeno óptimo cuando todos los componentes de la nutrición parenteral se administran simultáneamente durante 24 horas.  | A            |
|                 | A veces es innecesaria la nutrición individualizada en pacientes sin comorbilidades serias.   | C            |
|                 | La nutrición parenteral óptima para pacientes quirúrgicos enfermos críticos probablemente debería incluir suplementos de ácidos grasos omega 3. Las recomendaciones basadas en la evidencia requieren nuevas aportaciones de estudios randomizados prospectivos.  | C            |

**TABLA III. GUÍA ESPEN 2009 (CONT.)**

| Objeto          | Recomendaciones  | Grado |
|-----------------|--|-------|
| Tipo de fórmula | Existe una pequeña evidencia de que se requiere suplementación intravenosa de vitaminas y elementos traza en pacientes bien nutridos que recuperan la nutrición oral o enteral a los 5 días de la operación.                     | C     |
|                 | Tras la cirugía, en aquellos pacientes que no son capaces de ser alimentados vía enteral, y que necesitan nutrición parenteral total o casi total, el rango total de vitaminas y elementos traza debe suplementarse diariamente. | C     |
|                 | La retirada progresiva de la nutrición parenteral no es necesaria.   | A     |



Entre las razones que parecen justificar el por qué se sigue manteniendo esta forma de proceder ante pacientes candidatos de cirugía, parecen destacar el volumen de pacientes con nutrición domiciliaria, las restricciones de tiempo, la necesidad de equipos multidisciplinares especializados en la mejora de los cuidados nutricionales, etc.

Una mayor implicación de los equipos quirúrgicos, sería el camino más viable y eficaz a largo plazo.

Se sabe que la ausencia de malnutrición es un factor clave en la evolución del paciente intervenido, por lo que el screening se convierte en

obligatorio de cara a la identificación de pacientes con riesgo nutricional.

Por otro lado, la supresión o al menos la reducción del periodo de ayuno previo a la cirugía junto con el aporte de fluidos enriquecidos en glucosa parecen tener efectos beneficiosos de cara al post-operatorio del paciente y su evolución.

El mejor refuerzo para comenzar a implementar todas y cada una de las recomendaciones y actuaciones recogidas en las guías, ha de ser el efecto positivo observado en los pacientes, así como su coste-efectividad, quedando totalmente justificado el esfuerzo que se ha de realizar para llevarlas a cabo en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 698-709.
2. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 340-349.
3. Vidal A, Iglesias MJ, Pertega S, Ayúcar A, Vidal O. Prevalencia de malnutrición en los servicios médicos y quirúrgicos de un hospital universitario. *Nutr Hosp* 2008; 23: 263-267.
4. Nakamura K, Moriyama Y, Kariyazono H, Hamada N, Toyohira H, Taira A, Yamada K. Influence of preoperative nutritional state on inflammatory response after surgery. *Nutrition* 1999; 15: 834-841.
5. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition* 2003; 22: 235-239.
6. Schindler K, Pernicka E, Laviano A et al. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007-2008 cross-sectional nutrition Day survey. *Clinical Nutrition* 2010; 29: 552-559.
7. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E et al. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients: the NutritionDay survey 2006. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 484-491.
8. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132: 805-814.
9. Zheng Y, Li F, Qi B et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2007; 16: 253-257.
10. Martindale RG, Maerz LL. Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 290-294.
11. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? *Eur J Gastroenterol hepatol* 2007; 19: 353-358.
12. Lassen K, Soop M, Nygren J et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Group recommendations. *Archives of Surgery* 2009; 144: 961-969.
13. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009; 13: 569-575.
14. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 4: Article ID CD004080.
15. El Nakeeb A, Fikry A, El Metwally T et al. Early oral feeding in patients undergoing elective colonic anastomosis. *International Journal of Surgery* 2009; 7: 206-209.
16. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. Best Pract Res Clin Comprehensive review on the metabolic effects from fasting and surgery, also discussing the effects on perioperative outcome and recovery from avoiding preoperative fasting. *Anaesthesiol* 2006; 20: 429-438.
17. Henriksen MG, Hessov I, Dela F et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 191-199.
18. Yuill KA, Richardson RA, Davidson JI et al. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 32-37.
19. Kaska M, Grosnová T, Havel E, Petrová RZ, Brtko M, Bares P, Schusterová B, Pyszková L, Tosnerová V, Sluka M. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery—a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 23-30.
20. Anderson M, Comrie R. Adopting preoperative fasting guidelines. *AORN J* 2009 Jul; 90 (1): 73-80. Review.
21. Yagci G, Can MF, Ozturk E, Dag B, Ozgurtas T, Cosar A, Tufan T. Effects of preoperative carbohydrate loading on glucose metabolism and gastric contents in patients undergoing moderate surgery: A randomized, controlled trial. *Nutrition* 2008; 24: 212-216.
22. Stuart PC. The evidence base behind modern fasting guidelines. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 457-469.
23. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 439-455.
24. Klek S, Kulig J, Sierzega M et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery—a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 504-512.



25. Klek S, Kulig J, Sierzega M et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Annals of Surgery* 2008; 248: 212-220.
26. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE. The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 70-74.
27. Bansal V, Syres KM, Makarenkova V et al. Interactions between fatty acids and arginine metabolism: implications for the design of immune-enhancing diets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 75-80.
28. Calder PC. Fatty acids and gene expression related to inflammation. *Nestle' Nutr Workshop Ser* 2002; 7: 19-40.
29. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 115-121.
30. Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, Tonomura S, Shoji M, Nakamura Y, Isogaki J, Uyama I, Komori Y, Ochiai M. Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy. *World J Surg* 2007; 31: 2150-2157.
31. Barr J, Hecht M, Flavin KE et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004; 125: 1446-1457.
32. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients. A prospective randomized study. *Archives of Surgery* 2002; 137: 174-180.
33. Smedley F, Bowling T, James M et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *British Journal of Surgery* 2004; 91: 983-990.
34. Klek S, Kulig J, Sierzega M et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Annals of Surgery* 2008; 248: 212-220.
35. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 224-244.
36. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009 Aug; 28 (4): 378-86. Epub 2009 May 21.
37. Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NHB. National Institute for Health and Clinical Excellence 2006. ISBN 0-9549760-2-9.

[ r e v i s i ó n ]

## Alimentos funcionales: dianas terapéuticas actuales

V. Bellido<sup>1</sup>, D. Bellido<sup>2</sup>, D. A. de Luis<sup>3</sup>, J. M. García Almeida<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Central de Asturias

<sup>2</sup> Endocrinología y Nutrición. Área Sanitaria de Ferrol

<sup>3</sup> Instituto de Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid

<sup>4</sup> Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

### Palabras clave

alimentos funcionales,  
microbiota intestinal,  
prebióticos,  
probióticos

### >>RESUMEN

La alimentación desempeña un papel fundamental en todas las etapas de la vida. Su relación con la salud es un concepto ya conocido desde hace siglos, pero ha sido en los últimos años cuando ha despertado un interés creciente en los profesionales de la salud, la industria alimentaria y los consumidores. Se ha pasado del concepto de una nutrición encaminada a cubrir las necesidades de nutrientes, a una nutrición encaminada a la prevención y el tratamiento de

las enfermedades, y es en este contexto donde nace el concepto de Alimentos Funcionales. Existen multitud de componentes que confieren funcionalidad a los alimentos, muchos de ellos presentes en la naturaleza y formando parte de nuestra dieta cotidiana. Numerosos estudios dirigen sus esfuerzos a identificar estos componentes de manera aislada, y evaluar sus beneficios para la salud.

En este artículo se revisa el concepto de distintos tipos de alimentos funcionales, su aplicación en la práctica clínica y la evidencia que existe al respecto.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 140-151

### Key words

functional foods,  
intestinal microbiota,  
prebiotics, probiotics

### >>ABSTRACT

Feeding represents a key role in all life stages. Its relationship with health is a known concept from centuries ago, although it has not been until recent years that it has raised an interest among health care professionals, the food industry, and consumers. The concept has evolved from nutrition focused on covering the nutrient demands to nutrition focused on prevention and treatment of dise-

ases, thus emerging the concept of functional foods. There are many compounds conferring functionality to foods, many of which are present in Nature and are part of our daily diet. A number of studies are focused on identifying and isolating these compounds as well as assessing their health benefits.

This article reviews the concept of several functional food types, their applicability in clinical practice, and the existing evidence.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 140-151

*Correspondencia*

E mail: [virginiabellido@gmail.com](mailto:virginiabellido@gmail.com)

## >>INTRODUCCIÓN

La relación entre la alimentación y la salud no es un concepto nuevo. Ya en el siglo IV a.C. Hipócrates, padre de la medicina, afirmaba: «Que tus alimentos sean tu medicina». Este enunciado ha estado presente a lo largo de la historia, y en las últimas décadas, casi 2400 años después, vuelve a cobrar importancia. Hemos pasado del concepto de una alimentación adecuada (aquella encaminada a cubrir diariamente los requerimientos de energía y nutrientes para satisfacer las necesidades) a una nutrición óptima, cuyo objetivo es la prevención y el tratamiento de enfermedades. Y es en el seno de esta nutrición óptima donde surge el concepto de Alimentos Funcionales (AF)<sup>1</sup>.

A mediados de la década de los 80 comienza a usarse el término Functional Food (alimentos funcionales). Surge en Japón como un intento de mejorar la salud de su población, mermada tras los efectos de la II Guerra Mundial, y controlar los gastos de la atención sanitaria. Rápidamente se ha extendido por todo el mundo, convirtiéndose en la principal fuente de negocio para grandes industrias de la alimentación. En EE.UU., Europa y Asia, un gran número de laboratorios y universidades llevan a cabo multitud de estudios con el fin de profundizar en el conocimiento científico de sus propiedades para la salud<sup>2</sup>.

El término de Alimento Funcional se ha utilizado de forma muy amplia en los últimos años, pero no existe aún una definición universalmente aceptada. Una de las más extendidas es la emitida en el documento de consenso *Functional Food Science in Europe* (FUFOSE) del *International Life Science Institute* (ILS), que dice que «un alimento puede ser considerado funcional si se ha demostrado de manera satisfactoria que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas del organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, siendo esto relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o la reducción del riesgo de enfermar»<sup>3</sup>. Ejercen sus funciones a múltiples niveles, algunas de las cuales están reflejadas en la tabla I. Para que un alimento sea considerado un AF debe formar parte del patrón normal de alimentación, es decir, debe ejercer sus efectos beneficiosos siendo consumido como tal alimento, dentro de una dieta convencional, y en las canti-

**TABLA I. PRINCIPALES FUNCIONES DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES**

- **Crecimiento y desarrollo**
  - Desarrollo fetal
  - Crecimiento y desarrollo en los primeros años de vida
- **Tracto gastrointestinal**
  - Incremento de la biodisponibilidad de nutrientes
  - Equilibrio de la microbiota intestinal
  - Desarrollo y mantenimiento del sistema inmune
  - Mejora del tránsito/motilidad
  - Trofismo intestinal
- **Metabolismo**
  - Mantenimiento del peso
  - Disminución de la resistencia a la insulina
  - Manejo de la dislipemia
- **Esfera psicológica**
  - Regulación del apetito/sensación de saciedad
  - Rendimiento cognitivo
  - Humor y manejo del estrés
- **Defensa contra el estrés oxidativo**

dades en las que normalmente es consumido, excluyendo de este grupo los denominados nutracéuticos<sup>4</sup>.

La lista de AF presentes en nuestro día a día (supermercados, televisión, anuncios...) es enorme. Abarca desde alimentos naturales hasta aquellos procesados industrialmente, y es sobre estos últimos sobre los que recae la atención de los consumidores. Según el ILS, un alimento funcional puede ser: 1) Un alimento natural; 2) Un alimento al que se le ha agregado o eliminado un componente por alguna tecnología o biotecnología (por ejemplo: leche sin lactosa, galletas sin gluten, leche enriquecida en calcio, cereales enriquecidos en ácido fólico...); 3) Un alimento en el que se ha modificado la naturaleza de uno o más de sus componentes (por ejemplo: huevos con ácidos grasos omega 3...); 4) Un alimento en el cual la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes ha sido modificada (por ejemplo: esteroides vegetales...); 5) O bien cualquier combinación de las anteriores<sup>3</sup>. En la tabla II pueden verse algunos ejemplos de AF, cuyo uso se ha extendido en los últimos años.

Los componentes alimentarios que confieren funcionalidad a los alimentos funcionales pueden dividirse en cinco categorías: prebióticos,

**TABLA II. ALGUNOS EJEMPLOS DE ALIMENTOS FUNCIONALES**

| Alimento funcional      | Componente funcional      | Efectos sobre la salud  |
|-------------------------|---------------------------|---|
| Leches enriquecidas     | Con ácidos grasos omega-3 | Contribuyen a reducir el riesgo cardiovascular                      |
|                         | Con vitamina D            | Favorecen la absorción de calcio                                    |
| Yogures enriquecidos    | Con calcio                | Ayudan a prevenir la osteoporosis                                   |
|                         | Con probióticos           | Favorecen el funcionamiento y trofismo del sistema gastrointestinal |
| Margarinas enriquecidas | Con fitosteroles          | Ayudan a disminuir los niveles de colesterol LDL                    |
| Cereales fortificados   | Con fibra                 | Mejoran el trofismo intestinal                                      |

probióticos, sinbióticos, nutrientes y no nutrientes (compuestos bioactivos).

## >>MICROBIOTA INTESTINAL

Para entender bien alguno de estos grupos y sus efectos beneficiosos sobre la salud, es importante introducir el concepto de microbiota intestinal. El término microbiota intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal, que incluye más de  $10^{14}$  microorganismos de más de 500 especies distintas. El número y la diversidad de especies aumentan a lo largo del tubo digestivo, de forma que es en el colon donde se encuentra el mayor número de bacterias. Cuando se encuentran en un correcto equilibrio (simbiosis), desempeñan tres funciones fundamentales para el ser humano: 1) funciones de nutrición y metabolismo, que se traducen en la absorción de nutrientes, 2) funciones de protección, evitando el crecimiento de bacterias con potencial patógeno y 3) funciones tróficas, favoreciendo la diferenciación y proliferación del epitelio intestinal y el desarrollo y modulación del sistema inmune<sup>5</sup>. Cada vez existe mayor evidencia de que alteraciones en la función o composición de la micro-

biota intestinal están implicadas en la etiopatogenia de múltiples enfermedades<sup>6</sup>.

## >>PROBIÓTICOS

La palabra probiótico procede del griego («pro» y «bios») y significa literalmente «a favor de la vida». El concepto ya fue introducido a principios del siglo XX por E. Metchnikoff, padre de la inmunología, al relacionar la ingesta de yogur enriquecido con bacterias con un aumento de la longevidad<sup>7</sup>. El término «probiótico» fue introducido por primera vez en 1965, por Lilly y Stillwell, para denominar a sustancias de origen microbiológico secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otros microorganismos<sup>8</sup>.

No existe una definición única para los probióticos. La más usada es la de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en el 2002, que define los probióticos como «Microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso para la salud del consumidor»<sup>9</sup>.

Para clasificar los microorganismos se emplea una nomenclatura que incluye género, especie y una designación alfanumérica (por ejemplo: *Lactobacillus casei* DN-114-001). Los más comunes provienen de dos grupos, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero también se utilizan algunas levaduras como el *Saccharomyces cerevisiae* y otros géneros como algunos *Streptococcus*, *Bacillus*... Entre algunos de los más utilizados se encuentran: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*...

Para que un probiótico sea eficaz debe cumplir una serie de requisitos básicos: 1) No ser patógenos ni tóxicos; 2) Estar libres de efectos adversos; 3) Ser resistentes a la destrucción (por procedimientos tecnológicos y por las secreciones gástricas y la bilis); 4) Permanecer estables durante la vida útil del producto; 5) Contener un número adecuado de células viables que permita producir los efectos beneficiosos que se le atribuyen; 6) Tener capacidad para adherirse al epitelio intestinal y colonizar el tracto gastrointestinal; 7) Ser compatibles con el formato del pro-

ducto para mantener las propiedades sensoriales; 8) Ser etiquetados en una forma veraz y con claridad para el consumidor; 9) Haber demostrado ser eficaces en estudios controlados en humanos<sup>10</sup>.

Las formas de presentación más comunes son los productos lácteos y los productos fortificados con probióticos, pero también se pueden encontrar en forma de cápsulas o comprimidos que contengan bacterias en forma liofilizada. En cuanto a la dosis, varía enormemente dependiendo de la cepa y el producto y ha de estar basada en estudios realizados en humanos en los que se haya demostrado un beneficio para la salud. En general se acepta que para producir un efecto beneficioso debe alcanzarse una concentración de probióticos viables de más de 10<sup>6</sup> unidades formadoras de colonias (UFC) por ml en el intestino delgado y más de 10<sup>8</sup> en el colon, pero no es posible establecer una dosis general para todos los probióticos<sup>11</sup>. Las propiedades de un probiótico son dependientes de la cepa y no se pueden extrapolar a todos los de su misma especie, sino que deben haber demostrado su eficacia de forma individualizada.

El mecanismo de acción de los probióticos es complejo. Por una parte estimulan los mecanismos inmunitarios, induciendo la producción de

citoquinas protectoras, como la IL-10 e inhibiendo citoquinas proinflamatorias como el TNF. Por otra parte, interactúan con la microflora intestinal y mejoran la función de la barrera intestinal. Y antagonizan los patógenos potenciales creando un ambiente desfavorable para ellos (mediante alteración del pH...), compiten por su adherencia al epitelio intestinal impidiendo su unión e invasión y modifican las toxinas que producen.

En los últimos años se han realizado multitud de estudios para intentar evaluar la eficacia de los probióticos en diferentes entidades clínicas, algunos de ellos con resultados prometedores. Sin embargo, el principal problema que surge a la hora de interpretar los resultados e intentar extraer conclusiones es la enorme heterogeneidad existente entre los estudios, no sólo en cuanto a metodología y objetivos, sino también en cuanto a las cepas de probióticos empleadas (cepas únicas o combinaciones), dosis, duración del tratamiento... Además, hay que tener en cuenta que la evidencia extraída de dichos estudios es exclusiva para la cepa y la dosis que en ellos se emplea, y por tanto, no extrapolable a toda la especie.

A continuación se resumen sus principales aplicaciones clínicas y la evidencia actual (tablas III y IV).

**TABLA III. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE PROBIÓTICOS SEGÚN EL GRADO DE EVIDENCIA**

| Grado de evidencia | Entidad clínica  | Probiótico   |
|--------------------|--|--|
| A                  | • Tratamiento de la diarrea infecciosa no enteroinvasiva                         | <i>L. casei</i> GG, <i>L. reuteri</i>  |
|                    | • Prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos                       | <i>L. casei</i> GG, <i>S. boulardii</i>  |
|                    | • Prevención y mantenimiento de la remisión de pouchitis                         | VSL#3  |
| B                  | • Tratamiento y prevención de la diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> | <i>S. boulardii</i>  |
|                    | • Síndrome del intestino irritable   | <i>B. infantis</i> , <i>L. plantarum</i>   |
|                    | • Prevención de enterocolitis necrotizante                                       | <i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>S. termophilus</i> , <i>B. bifidum</i> |
|                    | • Prevención de dermatitis atópica   |  |
| C                  | • Colitis ulcerosa   | <i>E. Coli Nissle</i> , VSL#3  |
|                    | • Enfermedad de Crohn  | <i>S. boulardii</i> , <i>L. casei</i> GG   |

L: *Lactobacillus*; B: *bifidobacterium*; S: *Sacharomyces*.

**TABLA IV. NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA**

| Nivel | Tipo de evidencia científica  |
|-------|---|
| Ia    | La EC procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados   |
| Ib    | La EC procede de al menos un ensayo clínico aleatorizado  |
| IIa   | La EC procede de al menos un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar   |
| IIb   | La EC procede de al menos un estudio casi experimental bien diseñado  |
| III   | La EC procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles |
| IV    | La EC procede de documentos de comités de expertos y experiencias clínicas de autoridades de prestigio  |

EC: Evidencia Científica.

**TABLA V. GRADOS DE LAS RECOMENDACIONES**

| Grado                           | Recomendación   |
|---------------------------------|---|
| A (Niveles de EC Ia, Ib)        | Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica.                  |
| B (Niveles de EC IIa, IIb, III) | Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación.  |
| C (Niveles de EC IV)            | Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad. |

### Enfermedades diarreicas

- **Diarrea infecciosa:** diversos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de distintas cepas probióticas para el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, principalmente de etiología viral (rotavirus). Sus resultados se resumen en varios metaanálisis publicados en la literatura.

En el primero se evaluaron diez ensayos clínicos aleatorizados y controlados de probióticos frente a placebo en niños de 1 a 48 meses<sup>12</sup>. El segundo metaanálisis incluyó un total de 9 estudios evaluando la eficacia de varias cepas de *Lactobacillus* en niños<sup>13</sup>. El tercero de ellos incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con distintas cepas de probióticos<sup>14</sup>. El cuarto metaanálisis y el de mayor tamaño incluyó un total de 23 estudios en niños y adultos en los que se evaluaron distintas cepas de *Lactobacillus* y en dos de ellos la levadura *Saccharomyces boulardii*<sup>15</sup>.

Los estudios incluidos en los metaanálisis fueron heterogéneos en cuanto a metodología, cepas de probióticos empleadas, modo y momento de administración, y duración de la diarrea. No obstante, a pesar de estas limitaciones, la revisión de estos estudios muestra la eficacia de determinados probióticos para la disminución de la duración de la diarrea aguda infecciosa de etiología viral en niños, con una disminución media de la diarrea de 17 a 30 horas. El mecanismo de acción es dependiente de la cepa y de la dosis. Entre los microorganismos que han demostrado ser eficaces se encuentran: *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 y el *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*). Los estudios sugieren que la mínima dosis eficaz en niños es 10 billones de UFC, administradas en las primeras 48 horas.

- **Diarrea asociada al uso de antibióticos:** la diarrea asociada al uso de antibióticos aparece en aproximadamente un 20% de los individuos que consumen estos fármacos. Se cree que es debida a la alteración de la microbiota intestinal por la acción del fármaco, de forma que se favorece la proliferación de patógenos y se reduce la capacidad de fermentación del colon. Múltiples estudios han sido diseñados para evaluar la eficacia de distintas cepas de probióticos en el tratamiento y la prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos. Hay varios metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas al respecto.

En un metaanálisis se evaluaron 31 ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados en 3164 sujetos para evaluar la capacidad de los probióticos en la curación de la diarrea asociada al uso de antibióticos y a la infección por *Clostridium difficile*. De la agrupación de 25 de los ensayos clínicos se dedujo que los probióticos reducían significativamente el riesgo relativo de dia-

rra asociada al uso de antibióticos (RR 0.43; IC 95% 0.31-0.58;  $p < 0,001$ ), destacando el uso de tres tipos de probióticos: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* y mezclas de probióticos en las que como elemento común aparece el *Lactobacillus acidophilus*<sup>16</sup>. Otros metaanálisis publicados han mostrado resultados similares, sugiriendo que el uso de probióticos, incluyendo varias especies de *Lactobacillus* y la levadura *Saccharomyces boulardii*, es efectivo en la reducción de la incidencia de diarrea en pacientes que están recibiendo tratamiento antibiótico<sup>17</sup>. No obstante, harían falta más estudios para establecer la dosis óptima necesaria y la duración del tratamiento.

- *Diarrea asociada a la infección por Clostridium difficile*: el *Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo anaerobio que coloniza el tracto gastrointestinal cuando se daña la flora bacteriana, generalmente tras el uso de antibióticos, causando desde una diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa que puede llegar a ser mortal.

El papel de los probióticos para el tratamiento y la prevención de esta entidad es incierto. En un metaanálisis referido anteriormente, se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados para evaluar el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*, demostrando eficacia estadísticamente significativa (RR 0.59; IC 95%: 0.41 a 0.85;  $p < 0.005$ ) únicamente con el uso de *Saccharomyces boulardii* (16). En una revisión sistemática más reciente que incluyó cuatro estudios aleatorizados que analizaban el uso conjunto de probióticos con antibióticos convencionales (vancomicina o metronidazol) para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa, los autores concluyeron que no había suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos, solos o conjuntamente con antibióticos, en el tratamiento primario de la diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*<sup>18</sup>.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

- *Pouchitis*: la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal es el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con colitis ulcerosa refractaria al tratamiento médico o con displasia. El mismo procedimiento se realiza en pacientes con Polipomatosis Adenomatosa Familiar. La complicación más frecuente a largo plazo es la

pouchitis, un proceso inflamatorio del reservorio ileal. En los pacientes con Colitis Ulcerosa, la prevalencia de pouchitis descrita en los estudios varía enormemente, desde menos de un 7% hasta un 44% de los pacientes después de cinco años<sup>19</sup>. Estudios de la flora intestinal en pacientes con pouchitis demostraron un mayor número de anaerobios y Bacteroides<sup>20,21</sup>. Esto, unido a la respuesta de estos pacientes a tratamientos antibióticos (metronidazol), apoyan el papel de la alteración de la microbiota intestinal en la etiología de este proceso, lo que ha impulsado la realización de estudios para evaluar la eficacia del uso de probióticos en estos pacientes.

Pequeños estudios controlados han demostrado la eficacia de una preparación de probióticos (VSL#3) en la pouchitis. VSL#3 incluye ocho especies bacterianas que son componentes normales de la microbiota intestinal humana: cuatro cepas de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delcrueckii* Subs. *Bulgaricus*), tres cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*. En varios de estos estudios, VSL#3 fue más eficaz que el placebo en el mantenimiento de la remisión. Una reciente revisión sistemática cuyo objetivo era evaluar la eficacia de terapias médicas para el tratamiento de la pouchitis, en la que se incluyeron 11 estudios controlados y aleatorizados, concluyó que VSL#3 era más eficaz que el placebo para prevenir el ataque inicial de pouchitis y en la prevención de ulteriores recidivas después de inducir su remisión con antibióticos<sup>22</sup>.

- *Colitis ulcerosa*: diversos estudios han evaluado el uso de probióticos en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, si bien el número de estudios aleatorizados es limitado y existen importantes diferencias metodológicas entre ellos, por lo que no ha sido posible establecer un claro beneficio clínico con el uso de probióticos en esta entidad. Varios estudios han sugerido que *Escherichia coli* Nissle puede ser equivalente al tratamiento con mesalazina en el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa<sup>23,24</sup>. Otros estudios sugieren que el preparado VSL#3 puede inducir remisión y reducir la actividad inflamatoria en estos pacientes<sup>25</sup>. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa activa. Serían necesarios estudios aleatorizados más amplios<sup>26</sup>.

- *Enfermedad de Crohn*: los estudios realizados han mostrado resultados heterogéneos y, en general, poco satisfactorios. Varias revisiones sistemáticas han concluido que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos para la inducción o el mantenimiento de la remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn<sup>27,28</sup>.

### Síndrome del intestino irritable

La etiología del síndrome del intestino irritable es multifactorial. Se ha postulado que la alteración de la microbiota intestinal juega un cierto papel, lo que podría justificar el uso de probióticos en esta entidad. Sin embargo, los estudios realizados tienen importantes limitaciones metodológicas y sus resultados son contradictorios y difíciles de comparar<sup>29</sup>. Sin embargo, muchos de ellos coinciden en demostrar una reducción de la sintomatología (distensión abdominal, dolor, flatulencia...) con el uso de probióticos en comparación con placebo. Entre las cepas que han demostrado su eficacia en varios estudios se encuentran: *Bifidobacterium infantis* 35624<sup>30</sup> y *Lactobacillus plantarum* 299v<sup>31</sup>.

### Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad en los neonatos prematuros. Su etiología no es bien conocida, aunque se especula que aparece cuando coinciden dos de los siguientes: isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patológicas y exceso de sustrato proteico en la luz intestinal. Teniendo en cuenta la etiopatogenia, se pensó que los probióticos podrían tener un lugar en su tratamiento al evitar la migración bacteriana a través de la mucosa, competir con las bacterias patógenas y mejorar las respuestas inmunitarias del huésped. En los últimos años se han realizado múltiples estudios para evaluar la eficacia de los probióticos en estos recién nacidos prematuros. Un metaanálisis reciente evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de probióticos enterales profilácticos *versus* placebo o ningún tratamiento en la prevención de la enterocolitis necrotizante grave, incluyendo para ello 16 ensayos con 2842 lactantes. Los autores concluyeron que la administración de suplementos enterales de probióticos previene

la enterocolitis necrotizante grave y la mortalidad por todas las causas en los lactantes prematuros. Esto apoyaría un cambio en la clínica. No obstante, son necesarios más estudios para establecer cuáles son las formulaciones adecuadas, la dosis y la duración del tratamiento<sup>32</sup>.

### Enfermedades alérgicas

En los últimos 40 años ha habido un aumento importante de las enfermedades alérgicas. La conocida «hipótesis de la higiene» sugiere que la disminución de la exposición a gérmenes durante la infancia juega un importante papel en su etiopatogenia. La mucosa intestinal y el sistema inmune asociado al intestino representan el primer lugar de contacto con el alérgeno. La colonización intestinal temprana es fundamental para el desarrollo y la maduración del sistema inmune del lactante, produciéndose una respuesta balanceada entre los mecanismos de defensa del huésped y la inmunotolerancia. Cuando se produce una alteración de la microbiota intestinal, tanto cuantitativa como cualitativamente, no se desarrolla adecuadamente la tolerancia inmunológica y se produce la sensibilización alérgica. Varios estudios han descrito alteraciones en la flora intestinal en niños que posteriormente desarrollan alergia, consistentes en un menor número de bifidobacterias y un mayor número de especies con potencial patógeno como *Clostridium difficile* o *Satphylococcus aureus*<sup>33</sup>.

Consecuentemente, teniendo en cuenta el papel de los probióticos sobre la modulación del sistema inmune y la microbiota intestinal, se han realizado múltiples estudios para evaluar su eficacia en la prevención de las enfermedades alérgicas. Los resultados son variables, y la heterogeneidad entre ellos (cepas de probióticos empleadas, dosis, tiempo y duración del tratamiento) dificulta establecer recomendaciones claras para su uso. Se han publicado dos metaanálisis que concluyen que el uso de probióticos podría reducir el riesgo de eccema. No se obtuvo evidencia para la disminución de la intolerancia alimentaria ni otros tipos de alergia. Entre las cepas que demostraron reducir el riesgo de eccema está el *Lactobacillus rhamnosus*, y combinaciones de probióticos como *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactococcus lactis* o *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus acidophilus*<sup>34</sup>.



## >>PREBIÓTICOS

Gibson y Roberfroid introducen en 1995 el concepto de prebiótico, que se define como «aque- llos ingredientes no digeribles de los alimentos que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas beneficiosas para la salud»<sup>35</sup>. Para que un producto pueda ser considerado prebió- tico debe cumplir los siguientes requisitos: 1) Ser resistente a la digestión y absorción a su paso por el estómago e intestino delgado para poder lle- gar al colon intactos; 2) Constituir un sustrato fermentable para las bacterias comensales del colon; 3) Estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias saludables en el colon. El concepto de prebiótico se solapa en parte con la definición de fibra dietética, que incluiría la lignina y los polisacáridos de los vegetales que resisten la hidrólisis por los enzi- mas digestivos humanos y pueden ser fermenta- dos en el colon. Sin embargo, no toda la fibra o carbohidratos no digeribles tienen efecto prebió- tico, en el sentido de que no todos ellos estimu- lan de manera «selectiva» el crecimiento de bac- terias beneficiosas en el colon<sup>36</sup>. El efecto prebió- tico de un alimento se valora en función de su capacidad para estimular la proliferación de bac- terias saludables o deseables (bifidobacterias, *lac- tobacillus*...), en detrimento de las no deseables (Bacteroides, *Clostridium perfringens*...)<sup>37</sup>.

Generalmente son hidratos de carbono de cade- na corta (oligosacáridos). Los dos más estudia- dos son los fructooligosacáridos o FOS conoci- dos como oligofruktosa e inulina<sup>38</sup>. Son CH pre- sentes en vegetales como ajo, cebolla, puerro, espárrago, alcachofas, raíz de achicoria, toma- tes, plátanos... La cantidad que se consume en la población general es inferior a las cantidades recomendadas, lo que ha llevado a la creación y comercialización de productos enriquecidos con FOS, como preparados lácteos, bebidas, alimen- tos infantiles, galletas y panes...

Gracias a su papel sobre la microbiota intestinal, los prebióticos ejercen múltiples acciones benefi- ciosas, que pueden tener aplicación en diversas patologías, entre las que destacan:

- *Sus efectos sobre la actividad metabólica.* Su fer- mentación por las bacterias comensales del colon produce ácidos grasos de cadena corta, entre los cuales se encuentra el butírico, que

constituye la más importante fuente de ener- gía para las células del epitelio colónico. Se ha visto también que pueden tener una cierta acción anorexígena debido al aumento de las concentraciones de GLP-1 y péptido YY pro- ducidas por las células L del colon. Algunos autores han descrito también un papel de los oligosacáridos no digeribles sobre el metabo- lismo óseo al aumentar la absorción de algu- nos minerales que llegan a la luz intestinal, entre ellos el calcio. Varios estudios han eva- luado la absorción de este mineral tras la administración de prebióticos (FOS, GOS, inulina o combinaciones de ellos), demo- strando un aumento de la misma y un incremen- to de la masa mineral ósea evaluada por densi- tometría un año después<sup>39,40</sup>.

- *Prevención de infecciones:* como hemos explica- do previamente, los prebióticos incrementan la proporción de bacterias beneficiosas en el colon (*lactobacillus* y bifidobacterias), evitando el crecimiento de cepas patógenas y la trans- locación bacteriana que conduciría al desarro- llo de infecciones
- *Modulación del sistema inmune:* La colonización de las mucosas intestinales por bacterias comensales es importante para el desarrollo del sistema inmunitario intestinal, favorecien- do una inmunotolerancia local. Los prebióti- cos, al inducir la proliferación de bacterias sin potencial patógeno, pueden inducir mecanis- mos de inmunorregulación. Por esta razón, se cree que podrían tener un papel beneficioso en la enfermedad inflamatoria intestinal, en la que normalmente fallan los mecanismos de inmunorregulación y se produce una respues- ta excesiva frente a las bacterias que constitu- yen la flora intestinal habitual, así como tam- bién en la prevención de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, al igual que sucede en el caso de los probióticos, se han realizado todavía pocos estudios, muy heterogéneos entre sí y con resultados variables, por lo que es difícil extraer conclusiones relevantes.

## >>SIMBIÓTICOS

Son los AF constituidos por la asociación de un prebiótico y un probiótico (por ejemplo: oligo- fructosa o inulina asociada a una cepa de Bifido- bacteria), con una acción sinérgica, de forma que

el prebiótico favorezca selectivamente el crecimiento del componente del probiótico. Los estudios realizados hasta el momento son limitados, por lo que sus efectos sobre la salud son todavía especulativos.

## >>NUTRIENTES Y NO NUTRIENTES

### Acidos grasos omega 3

Los ácidos grasos (AG) omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados (con tres dobles enlaces, el primero en el carbono número 3 de la cadena) que derivan del ácido alfa-linolénico. Los AG omega 6 derivan del ácido linoleico. Ambos son AG esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo, y, por tanto, deben ser aportados en la dieta<sup>41</sup>. El ácido alfa-linolénico (omega 3) al metabolizarse da lugar al ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA), presentes fundamentalmente en los aceites de pescado y el pescado azul (como consecuencia del consumo de fitoplancton), y el ácido linoleico da lugar al ácido araquidónico. Todos ellos se incorporan a los fosfolípidos de las membranas celulares, donde son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos...), los cuales intervienen en funciones tales como la respuesta inflamatoria y la coagulación. Los intermediarios derivados de los AG omega 3 son menos proinflamatorios, protrombóticos y vasoconstrictores que los derivados procedentes del ácido araquidónico (omega 6), lo que explica en parte su efecto beneficioso.

Múltiples estudios en los últimos años han demostrado que el consumo de AG omega 3 tiene un efecto protector sobre la enfermedad cardiovascular. Esto es debido fundamentalmente a su efecto ateroprotector al dar origen a eicosanoides con menor actividad inflamatoria, protrombótica y vasoconstrictora, como se explicó en el párrafo anterior. Se ha descrito también su capacidad de estabilizar eléctricamente el miocito cardiaco, disminuyendo por tanto la susceptibilidad a las arritmias ventriculares y el riesgo de muerte súbita. Y otro efecto importante, quizás el más conocido, es el hipolipemiente, produciendo principalmente una disminución de los triglicéridos, aunque algunos estudios sugieren que también aumenta el colesterol HDL<sup>42</sup>. Se han descrito también otros efectos beneficiosos en procesos inflamatorios como

la artritis reumatoide, pero serían necesarios más estudios para evaluar su beneficio clínico.

Las estimaciones realizadas indican que el consumo de ácidos grasos omega 3 es mucho inferior a las recomendaciones nutricionales actuales, debido fundamentalmente al bajo consumo de pescado en gran parte de la sociedad occidental. Una forma eficaz de aumentar su ingesta es el consumo de alimentos enriquecidos en ácidos grasos omega 3. Hoy en día existen muchos productos comercializados con estas características, fundamentalmente huevos, productos lácteos, grasas para untar y productos de panadería. Sin embargo, son pocos los estudios que hasta el momento han evaluado los beneficios para la salud derivados del consumo de estos alimentos.

### Fitosteroles: esteroides y estanoles vegetales

Los fitosteroles y los fitoestanoles (formas reducidas de los fitoesteroides) son esteroides de origen vegetal con una estructura química muy similar al colesterol. Se encuentran fundamentalmente en las semillas de las leguminosas, por lo que habitualmente están presentes en nuestra dieta, en un rango variable entre 100 y 350 mg diarios, siendo mayor su contenido en las dietas vegetarianas. Su efecto hipocolesterolemizante es conocido desde hace décadas y se debe fundamentalmente a la inhibición de la absorción intestinal al competir por la solubilización del colesterol en las micelas, lo cual dificulta su absorción y aumenta su eliminación a través de las heces. Esta disminución de la absorción intestinal de colesterol promueve dos efectos reguladores hepáticos: por una parte aumenta la síntesis endógena de colesterol, y por otra parte estimula la expresión de receptores de LDL, por lo que aumenta la captación del LDL circulante<sup>43</sup>. El resultado final es un descenso de los niveles de LDL plasmáticos. En los estudios realizados con esteroides y estanoles, tanto en adultos como en niños, se ha demostrado una disminución del colesterol LDL de un 10-14%, sin variaciones significativas del HDL y los TG.

Tanto los fitoesteroides como los fitoestanoles se administran de forma esterificada, lo que aumenta su liposolubilidad y permite incorporarlos en distintos alimentos. Inicialmente se

incorporaron en productos grasos, fundamentalmente margarinas, y en los últimos años, al ser emulsionados con lecitina, han podido incorporarse también a productos lácteos más bajos en grasas, en los que también han demostrado su eficacia para reducir el LDL. En cuanto a la dosis, varios estudios han comparado el efecto hipolipemiante de diferentes dosis de esteroides, observándose que la relación entre su ingesta y el descenso de LDL es curvilínea: a medida que aumenta la dosis se produce una mayor disminución del LDL, hasta alcanzar una meseta con una dosis aproximada de 2 gramos. Teniendo en cuenta las variaciones individuales, el efecto óptimo se consigue con dosis de 1,6-3 gramos diarios de esteroides esterificados. Con dosis superiores no se consigue una mayor disminución de las cifras de LDL, e incluso pueden producir efectos secundarios<sup>44</sup>.

Cabe destacar como posible efecto adverso de su administración la disminución de absorción de vitaminas liposolubles. En este sentido, varios estudios han demostrado que no existe alteración de los niveles de vitaminas A, D y E, pero sí se ha descrito una disminución de la concentración de  $\beta$ -caroteno, de modo dependiente de la dosis, por lo que es recomendable seguir una dieta rica en frutas y verduras, y usarlos con precaución en mujeres embarazadas y niños pequeños<sup>45</sup>.

## Fitoquímicos

Los fitoquímicos son compuestos bioactivos que se encuentran en los alimentos de origen vegetal (frutas, vegetales, leguminosas, semillas), formando parte de una dieta normal. No son nutrientes esenciales para la vida, en el sentido de que no son necesarios para el crecimiento y desarrollo, pero tienen efectos positivos sobre la salud. Además de conferir color y sabor a los alimentos, ejercen acciones beneficiosas, gracias fundamentalmente a su efecto antioxidante.

Dentro de estos compuestos bioactivos destacan: 1) El grupo de los *terpenoides*, que incluye los *carotenos* (presentes en tomate, perejil, naranja, espinacas...) y los *licopenos* (tomate...) y 2) El grupo de los *polifenoles*, que incluye los *flavonoides*. Se han identificado más de 5000 flavonoides, entre los que destacan: los citroflavonoides (quercitina, presente en cebollas, manzanas, cerezas, uvas...; herperidina; naranjina, que da el sabor amargo a la naranja; limoneno, presente en limones y limas), las antocianidinas (responsables del color de las cerezas), las catequinas (presentes en el té verde y negro), las proantocianidinas (presentes en las semillas de la uva y el vino tinto) y los flavonoides de la soja o isoflavonas.

Sus principales efectos beneficiosos se deben a sus acciones antioxidante y eliminadora de radicales libres. Gracias a estas acciones se ha descrito un efecto protector en patología cardiovascular, cáncer, úlcera duodenal e infecciones víricas<sup>46</sup>.

Dentro de este grupo hay que destacar también los denominados fitoestrógenos. Si bien se pueden identificar varias formas (isoflavonas, lignanos, cumestanos...), los mejor conocidos son las isoflavonas, cuya principal fuente alimentaria son las leguminosas, en particular la soja. Estas moléculas tienen una similitud funcional y estructural con los estrógenos, y por ello pueden comportarse como agonistas parciales de los receptores de estrógenos, actuando sobre los tejidos que los expresan: mama, próstata, hueso... Se han descrito efectos beneficiosos a múltiples niveles: para el tratamiento de los síntomas menopáusicos, en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica (si bien no se consiguen aumentos en la masa mineral ósea al igual que con otras alternativas terapéuticas), en la protección cardiovascular gracias a su acción sobre el perfil lipídico (reducción de los niveles de colesterol total y LDL), y se ha postulado también un papel en la profilaxis de ciertos tipos de cáncer hormonodependientes, como el de mama y de próstata<sup>47</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silveira Rodriguez MB, Moreneo Megías S, Molina Baena B. Alimentos funcionales y nutrición óptima ¿cerca o lejos? *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 317-331.
2. Stanton C, Gardiner G, Meehan H et al. Market potencial for probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 476-483.
3. Europe, FUFOS. International Life Science Sciences Institute-ILSI. Scientific concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document. *Br J Nutri* 1999; 81: 1-27.

4. Roberfroid MB. Global view on functional foods: European perspectives. *Br J Nutr* 2002; 88: 133-138.
5. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 508-513.
6. Round JL, Manzanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunology* 2009; 9.
7. Metchnikoff, E. The prolongation of life. London: Heinemann, p. 1907.
8. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr* 2010; 29: 701-725.
9. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. [En línea] 2002. [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
10. Guarner F, Requena T, Marcos A. Declaraciones consensuadas del Workshop «Probióticos y Salud: Evidencia Científica». *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25: 700-704.
11. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27(3): 202-209.
12. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 17-25.
13. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.
14. Huang JS. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2635-2634.
15. Allen SJ, Okobo B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2004.
16. Mc Farland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822.
17. Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J Med Microbiol* 2005; 54: 905.
18. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium Difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database System Reviews* 2008. CD004611.
19. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, Ilstrup D, Van Heerden J. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990; 211: 622.
20. Nasmyth DG, Godwin PG, Dixon MF, Williams NS, Johnston D. Ileal ecology after pouch-anal anastomosis or ileostomy. A study of mucosal morphology, fecal bacteriology, fecal molatile fatty acids, and their interrelationship. *Gastroenterology* 1989; 96: 817.
21. Komanduri S, Gillevet P y Sikaroodi M, Mutlu E, Deshavarzian A. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 352.
22. Holubar SD, Cima RR y Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. CD001176.
23. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623.
24. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9179): 635-639.
25. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W et al. Treatment of relapsing mild to moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Gastroenteol* 2010; 105 (10): 2218-2227.
26. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database System Review* 2008.
27. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease 4. *Cochrane Database System Review* 2008.
28. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database System Review* 2006.
29. Lee BJ, Bak YT. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3): 252-266.
30. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1581-1590.
31. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299v in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143.

32. AlFaleh K, Anabress J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
33. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 516.
34. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 116.
35. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125(1): 401-412.
36. Oliveira Fuster G, Gonzalez Molero I. Probioticos y prebioticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp* 2007; 22(2): 26-34.
37. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80(1): 147-171.
38. Garcia Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp* 2007; 22(2): 20-25.
39. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM. Young adolescents who respond to an inulin-type fructan substantially increase total absorbed calcium and daily calcium accretion to the skeleton. *J Nutr* 2007; 137: 2523-2526.
40. Abrams SA, Griffin TJ, Hawthorne KM et al. A combination of prebiotic short and long chain inulin type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 471-476.
41. Sanders TA. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 176-180.
42. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 171-175.
43. Plaza I. Los fitosteroles, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 5: 209-218.
44. Hallikainen MA, Sarkkinen Es, Uusitupa MIJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776.
45. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MJ. Effect of low fat stanol enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 966-969.
46. Martinez-Florez S, Gonzalez-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17(6): 271-278.
47. Setchell K. Soy isoflavones. Benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 354-362.

[ r e v i s i ó n ]

# Efectos beneficiosos de las frutas exóticas y de la granada sobre los factores de riesgo cardiovascular

*D. de Luis, R. Aller*

Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital U. Río Hortega. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. Valladolid.

## Palabras clave

frutas exóticas, granada, hiperlipemia, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial

## >>RESUMEN

Durante las últimas décadas, se ha avanzado en el conocimiento de los componentes de la granada y frutas exóticas (arandano, grosella, fresa, etc) , así como en sus efectos sobre la salud, siendo una de las frutas con mayor número de trabajos, la granada. Con respecto a la granada, los extractos de cualquier parte de esta fruta parecen tener propiedades terapéuticas, demostrándose en algunos trabajos efectos beneficiosos utilizando la corteza, raíces e incluso hojas del árbol. Los datos actuales parecen indicar que la mayor parte de los efectos terapéuticos de la granada se deben al ácido elálgico y también a otros componentes como: ácido punicico, flavonoides, antocianos, antocianinas, flavonoides, estrógenos y flavonas. Los efectos terapéuticos frente a los factores de riesgo cardiovascular de la granada son debidos fundamentalmente a sus efectos antioxidantes y anti-inflamatorios. A pesar de los estudios en humanos que demuestran una disminución en los niveles de tensión arterial sistólica, así como mejoría del perfil lipídico y disminución del estrés oxidativo, con mejoría del grosor de la íntima media en la carótida, los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo son escasos, y por otra parte adolecen de una estandarización en cuanto al preparado de granada administrado a los pacientes, variando desde zumo, extracto, aceite de semilla, etc. Por otra parte, el tamaño muestral de los trabajos es pequeño, así como el seguimiento realizado.

Por ello, aunque los datos existentes son tremendamente esperanzadores, son necesarios más estudios para poder recomendar a nuestros pacientes con riesgo cardiovascular qué cantidad de granada y otras frutas cardiosaludables deben consumir al día y de qué modo, con la finalidad de reducir su riesgo cardiovascular.

*Nutr Clin Med 2012; V (3): 152-160*

## Correspondencia

Daniel de Luis Román. Prof. Titular. Endocrinología y Nutrición. Director Ejecutivo IEN. Facultad de Medicina. H. Universitario Río Hortega. C/perales 16 (Urb. Las Aceñas). Valladolid 47130. Spain.  
Dadluis@yahoo.es

## Key words

Exotic fruits, pomegranate, hyperlipemia, obesity, diabetes mellitus, hypertension

## >>ABSTRACT

During recent decades, progress has been made in understanding the components of pomegranates and exotic fruits (cranberry, strawberry, gooseberry and so on) as well as their health effects, pomegranate is the fruit with more clinical study in this topic area. Extracts from any part of this fruit appear to have therapeutic properties, showing beneficial effects in some studies using the bark, roots and even tree leaves. Current data suggest that most of the therapeutic effects of pomegranate due to ellagic acid and other components as well; Punic acid, flavonoids, anthocyanins, anthocyanins, flavonoids, estrogens and flavones. The therapeutic effects against cardiovascular risk factors of the pomegranate are due mainly to its antioxidant and anti-inflammatory effects. Although human studies showing a decrease in systolic blood pressure levels and improved lipid profile and oxidative stress reduction, with improvement of intima-media thickness in the carotid artery, randomized clinical trials versus placebo are scarce, and otherwise suffer from a standardization in the preparation of pomegranate administered to patients, ranging from juice, extract, seed oil, etc. Moreover, the sample size is small, and the follow up is short.

So although existing data are extremely encouraging, more studies are needed to recommend our patients with cardiovascular risk, how much pomegranate and other healthy fruits should consume daily and how, in order to reduce cardiovascular risk.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 152-160

## >>INTRODUCCIÓN

En nuestro país el consumo de las frutas tipo arándano, fresa, grosella y granada, a veces denominadas frutas exóticas, presenta cada vez mayor importancia. Dentro de las propiedades saludables que presentan, tal vez el grupo que mayor interés presenta son los beneficios relacionados con el riesgo cardiovascular, aún sabiendo que sus efectos sobre la salud pueden ser múltiples, como por ejemplo el conocido efecto antiséptico urinario del arándano. Dentro del grupo que podríamos considerar como bayas silvestres (arándanos, grosellas, fresas, etc.) y que han entrado en nuestro mercado desde América del Norte, la fresa es una de las más consumidas en nuestro país, los efectos relacionados con el riesgo cardiovascular se han demostrado en múltiples estudios, algunos de ellos con diseño de ensayo clínico randomizado. Por ejemplo, Sesso *et al.*<sup>1</sup> observaron que las mujeres que consumían más de dos raciones a la semana de fresas presentaban una disminución en los niveles de proteína C reactiva. En otro estudio de intervención<sup>2</sup>, se demostró en un ensayo cruzado durante 12 semanas, como la ingesta de fresas mejoraba los niveles de LDL así como su oxidación. En un ensayo clínico randomizado doble ciego en pacientes obesos, se demostró como durante 6 semanas, la toma de

un zumo de fresas, atenuaba los marcadores proinflamatorios y trombóticos secundarios a la ingesta de una dieta rica en hidratos y grasas.

Con respecto a la grosella, los estudios de intervención son prácticamente inexistentes, encontrando en la literatura algún trabajo<sup>4</sup> en el que se demuestra la mejoría de la actividad antioxidante en plasma humano tras la ingesta de esta fresa.

Los efectos del consumo de arándanos sobre el riesgo cardiovascular son más evidentes. De este modo, Ruel *et al.*<sup>5</sup> han demostrado que el consumo de 250 ml de zumo de arándanos al día, en un grupo de alto riesgo cardiovascular como son los varones obesos, produce una elevación significativa de los niveles de colesterol-HDL, disminuyendo los cocientes lipídicos de riesgo. Este mismo efecto beneficioso ha sido encontrado en mujeres obesas, demostrándose como el consumo de 480 ml al día de zumo de arándanos, disminuía la capacidad oxidativa del colesterol-LDL<sup>6</sup>.

A continuación nos centraremos en la granada, que dentro de este grupo de frutas de escaso consumo «frutas exóticas», es la que más estudios posee sobre sus efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular. La granada, *Punica*

*granatum* L., es una antigua fruta mística, que fue elogiada en el *Antiguo Testamento* de la Biblia, la *Torá* judía, y el *Talmud* de Babilonia, siendo descrito como un fruto sagrado que confiere fertilidad, abundancia y buena suerte. También cuenta con un lugar destacado en las ceremonias, el arte y la mitología de los egipcios y los griegos, llegando a ser el emblema personal del emperador del Sacro Imperio Romano, Maximiliano. Mucho más cerca de nosotros, la granada es el símbolo y el emblema heráldico de la ciudad de Granada en España, a partir de la cual la ciudad toma su nombre. La granada es originaria del Himalaya, en el norte de la India, pero ha sido cultivada desde los tiempos antiguos en toda la región del Mediterráneo y en la actualidad por todo el mundo<sup>7</sup>. El árbol de la granada posee muchas ramas espinosas, y puede ser un árbol muy longevo. Las hojas son brillantes y la corteza del árbol es de una coloración grisácea. Sus flores son grandes, de color rojo o blanco y tienen un cáliz tubular que con el tiempo se convierte en la fruta. La fruta de la granada madura puede ser de hasta 5-7 cm de ancho con una piel de color rojo, tipo cuero. La fruta contiene muchas semillas, separadas por un blanco y membranoso pericarpio.

Las propiedades terapéuticas de la granada son muy variadas e incluyen el tratamiento y prevención de cáncer, los factores de riesgo cardiovascular, enfermedades dentales y la disfunción eréctil. En la siguiente revisión nos centraremos en los estudios que han evaluado el efecto del consumo de granada sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

## >>COMPONENTES DE LA GRANADA

Durante las últimas décadas, se ha avanzado en el conocimiento de los componentes de la granada y de sus mecanismos farmacológicos. Los extractos de cualquier parte de esta fruta parecen tener propiedades terapéuticas<sup>8</sup>, demostrándose en algunos trabajos efectos beneficiosos utilizando la corteza, raíces e incluso hojas del árbol<sup>9</sup>. Los datos actuales parecen indicar que la mayor parte de los efectos terapéuticos de la granada se deben al ácido elágico y también a otros componentes como; ácido púnicico, flavonoides, antocianos, antocianinas, flavonoides, estrógenos y flaconas, aunque la composición varía en función de la parte evaluada (tabla I).

**TABLA I. COMPONENTES EN LA GRANADA Y DIFERENTES PARTES DEL ÁRBOL**

| Parte del árbol              | Componentes  |
|------------------------------|--|
| Zumo de granada              | Antocianinas, ácido gálico, ácido elágico, ácido cafeico, catequina, quercetina  |
| Aceite de semilla de granada | Ácido púnicico, ácido elágico  |
| Pericarpio de granada        | Compuestos fenólicos, ácido gálico, quercetina, rutina, flavononas, antocianinas |
| Flores de granada            | Ácido gálico, ácido ursólico, triterpenoides                                     |
| Hojas de granada             | Taninos, flaconas  |
| Raíz y corteza de granada    | Taninos, alcaloides piperdínicos   |

Algunos estudios han evaluado la biodisponibilidad del ácido elágico presente en la granada. En el primer trabajo, el consumo de 180 ml de zumo de granada produjo un pico a la hora de este ácido de 31,9 ng/ml, con un aclaramiento plasmático rápido a las cuatro horas de la ingestión. Además, este trabajo fue la primera evidencia directa de que el ácido elágico consumido con los alimentos se absorbe en humanos<sup>10</sup>. Otro estudio realizado en 18 voluntarios sanos, con zumo de granada, confirmó la rápida absorción y presencia en plasma de este ácido, con una eliminación en orina de metabolitos durante 48 horas<sup>11</sup>. Por otra parte en un ensayo clínico con 6 sujetos sanos, consumiendo durante 5 días un litro de zumo de granada, se demostró un incremento en sangre de 3 metabolitos - urolitina A, urolitina B, y un tercer metabolito no identificado, así como un aumento de 6 metabolitos en el análisis de orina de 24 horas. Las tasas máximas de excreción se produjeron 3-4 días después de la ingestión del zumo, con una gran variabilidad de concentraciones de metabolitos urinarios<sup>12</sup>.

En otro estudio, 11 sujetos sanos se sometieron a una dieta libre de polifenoles y antioxidantes durante tres días antes de consumir un extracto de granada. Los sujetos recibieron 800 mg encapsulados de extracto de granada al día que contienen 330,4 mg punicalaginas y 21,6 mg de ácido elágico. Este estudio además de demostrar el aumento de ácido elágico en sangre, demostró un aumento significativo (32%) en la capacidad



de antioxidante del plasma, 30 minutos después de la administración de extracto; además, una y dos horas después de la ingestión, los valores siguieron aumentando<sup>13</sup>.

## >> MECANISMOS DE ACCION DE LA GRANADA

Los efectos terapéuticos frente a los factores de riesgo cardiovascular de la granada son debidos fundamentalmente a sus efectos antioxidantes y anti-inflamatorios. Su acción antioxidante es muy importante, habiéndose demostrado en diferentes trabajos que el zumo de granada y los extractos de semilla tienen 2-3 veces más capacidad antioxidante que cualquier vino tinto<sup>14</sup>. En estudios *in vitro* se ha demostrado que disminuye el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en animales de experimentación<sup>15</sup> y aumenta la capacidad antioxidante del plasma en los ancianos<sup>16</sup>. Diferentes trabajos en humanos han demostrado como el zumo de granada a base de pulpa tiene una capacidad antioxidante superior que el zumo de manzana. De este modo, Guo *et al.*<sup>17</sup> encontraron que administrando 250 ml de zumo de pulpa de granada cada día durante cuatro semanas a personas ancianas, se producía una mayor capacidad antioxidante de 1,33 a 1,46 mmol, mientras que los sujetos que consumieron el zumo de manzana no experimentaron un aumento significativo en la capacidad antioxidante.

Con respecto a los mecanismos antiinflamatorios, se ha demostrado con aceite prensado en frío de semillas de granada una inhibición tanto de la ciclooxigenasa como de la lipoxigenasa. La ciclooxigenasa, una enzima clave en la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas se inhibe en un 37% con este extracto de aceite. La lipoxigenasa, que cataliza la conversión del ácido araquidónico en leucotrienos, se inhibió en un 75%<sup>18</sup>. Otro estudio *in vitro* ha demostrado que el extracto de granada produce una inhibición significativa sobre las metaloproteinasas de matriz, un subgrupo de las enzimas colagenasas que se expresan de manera importante en las artritis agudas<sup>19</sup>.

Además de los mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios se han descrito otras formas de acción frente a los factores de riesgo cardiovascular de la granada. Por ejemplo, un estudio en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperlipidemia

mostró como el consumo de un concentrado de granada disminuía la absorción del colesterol con un aumento de la excreción fecal de colesterol, reduciendo de manera significativa los niveles de colesterol total y colesterol LDL<sup>20</sup>. Por otra parte, el consumo de zumo de granada en pacientes hipertensos inhibe la enzima convertidora de angiotensina en suero (ACE), reduciendo así la presión arterial sistólica<sup>21</sup>.

Con respecto a los mecanismos implicados en el efecto hipoglucemiante del extracto de granada se han demostrado un efecto de mejora de la sensibilidad a la insulina a los 30 minutos de una sobrecarga oral de glucosa en ratas. También se ha demostrado una inhibición de la alfa-glucosidasa *in vitro*, produciendo una disminución de la conversión de sacarosa a glucosa<sup>22</sup>. En un modelo murino, también se ha demostrado que el extracto de granada mejora la regeneración de las células beta<sup>23</sup>.

Por tanto, la granada tiene múltiples efectos beneficiosos en el área cardiovascular, que son los que vamos a revisar a continuación, analizando diferentes trabajos que han evaluado su efecto sobre la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, etc. Aunque los efectos beneficiosos sobre la salud podríamos encontrarlos en otras patologías como indica la tabla II.

## >> POTENCIALES IMPLICACIONES CLÍNICAS

### Efecto sobre la arterioesclerosis

Teniendo en cuenta los mecanismos antiinflamatorios, antioxidantes y de control glucémico, no

**TABLA II. POTENCIALES EFECTOS DE LA GRANADA SOBRE LA SALUD**

- Factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia)
- Cáncer de próstata
- Placa dental y enfermedad periodontal
- Estomatitis infecciosa
- Protección frente a la agresión de la radiación ultravioleta
- Disfunción eréctil
- Daño cerebral por hipoxia neonatal
- Infertilidad masculina
- Enfermedad de Alzheimer

es de extrañar que existan diversos trabajos que han evaluado el efecto del consumo de varios componentes de la granada en el tratamiento y prevención de la arterioesclerosis.

En primer lugar un grupo de trabajos han demostrado que el zumo de granada posee un mayor efecto antioxidante que cualquier zumo de uva o de arándano, atribuyéndose este mayor efecto al alto contenido de antocianina y flavonoides<sup>24</sup>. Este grupo de autores también ha evaluado el efecto del zumo de granada sobre la función endotelial, utilizando esta como indicador precoz de la aterosclerosis, demostrando que el consumo de zumo de granada en un modelo murino protegía el endotelio de la aorta, no induciendo un mayor aumento en la síntesis de óxido nítrico sino que se producía un mayor efecto antioxidante que protegía en mayor medida el óxido nítrico<sup>24</sup>.

Otro de los problemas observados en los primeros momentos de la aterosclerosis, es la elevación de los niveles de colesterol, aumento del estrés oxidativo y un aumento de las tasas de esterificación del colesterol, contribuyendo todo esto a la formación de células espumosas y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas<sup>25</sup>. En un modelo de ratón apolipoproteína-E deficiente, se ha evaluado la capacidad de los extractos de granada para inhibir la aterogénesis. De este modo tras dos meses recibiendo zumo de granada, este modelo de ratón tenía un 42% menos de lípidos peroxidados que el ratón tratado con placebo, con un 80% menos de colesterol esterificado, traducándose todo esto un 17% de menor tamaño de la lesión aterosclerótica de la aorta que los ratones del grupo placebo<sup>26</sup>. Con fin de identificar el elemento más potente antiaterogénico de la granada, Aviram *et al.*<sup>27</sup> analizaron varios extractos de todas las partes de la planta. Se utilizó el modelo de ratón aterosclerótico apolipoproteína E deficiente, administrándoles seis preparaciones diferentes de granada con cantidades variables de polifenoles y de ácido gálico durante tres meses. Tras este periodo se evaluaron; la actividad antioxidante, el tamaño de la lesión aterosclerótica, el estado oxidativo, la glucosa en sangre, y el perfil lipídico. Este trabajo demostró que el extracto de flores de granada es el que más mejoró el tamaño de la lesión arterioesclerótica, así como el que más efecto tuvo sobre el perfil lipídico y sobre los niveles de glucemia, que los

otros extractos de otras localizaciones. Sin embargo, los extractos de piel de granada fueron los que más poder antioxidante demostraron<sup>21</sup>.

El efecto del consumo de zumo de granada sobre la peroxidación lipídica en el plasma y los niveles de HDL y LDL-colesterol se han evaluado en dos ensayos clínicos. En el primer estudio, 13 varones sanos, no fumadores recibieron 50 ml diarios de zumo de granada (que contiene 1,5 mmol de polifenoles) durante dos semanas. En el segundo estudio (duración  $\leq$  10 semanas), tres varones sanos recibieron dosis crecientes de zumo de granada que oscilaron desde 20 hasta 80 ml al día (0,54-2,16 mmol polifenoles totales). No se observó ningún efecto significativo en los estudios sobre el perfil lipídico. Sin embargo, los trabajos mostraron, por primera vez en seres humanos, que el zumo de granada tiene un efecto inhibitorio sobre la peroxidación lipídica en el plasma y en las lipoproteínas, con una dosis media (50 ml al día), produciendo una disminución del 32% en la peroxidación de lípidos en el plasma<sup>28</sup>.

### Efecto sobre la hipertension arterial

Un ensayo clínico ha demostrado que el consumo de zumo de granada inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y reduce la presión arterial sistólica en pacientes hipertensos. De este modo 10 sujetos hipertensos recibieron 50 mL al día de zumo de granada que contiene 1,5 mmol polifenoles totales durante dos semanas. Siete de los 10 pacientes (70%) experimentaron un descenso del 36% de media en el suero de la actividad de la ECA y una pequeña, pero significativa disminución de la presión arterial sistólica que represento un 5%<sup>21</sup>. Estos mismos autores han realizado un estudio a 3 años, demostrando que el máximo efecto sobre la presión arterial, oxidación de LDL y el grosor de la íntima media de la carótida lo encuentran al año de consumir zumo de granada<sup>29</sup>.

### Efecto sobre la hiperlipemia

Con respecto a los estudios que han evaluado el efecto de la granada sobre los lípidos, uno de los primeros trabajos fue realizado en ratas diabéticas, recibiendo estas un extracto de granada 500 mg/kg frente a placebo durante 6 semanas, determinándose los niveles de colesterol total,

triglicéridos y ácidos grasos no esterificados en sangre y tejido cardiaco. Las ratas que recibieron el extracto de granada presentaron una activación del receptor activador de la proliferación peroxisomal tipo alfa, que actúa como un factor de transcripción involucrado en la producción de energía a través de los ácidos grasos. A las 4 semanas se detectó una disminución de los triglicéridos en el tejido cardiaco y del colesterol y ácidos grasos libres en sangre<sup>30</sup>.

Un estudio con 22 pacientes diabéticos tipo 2 (8 hombres y 14 mujeres) evaluó el efecto reductor de los niveles de colesterol al consumir 40 gramos de concentrado de zumo de granada al día durante ocho semanas. En este trabajo se observaron una disminución estadísticamente significativas en los niveles de colesterol total ( $202,4 \pm 27,7$  mg/dl vs.  $191,4 \pm 21$  mg/dL), el colesterol LDL ( $124,4 \pm 31,9$ mg/dl vs.  $112,9 \pm 25,9$  mg/dL), el cociente colesterol total/HDL colesterol ( $5,5 \pm 1,3$ mg/dl vs.  $5,1 \pm 1,1$ mg/dl) y el cociente LDL/HDL colesterol ( $3,4 \pm 1,2$  mg/dl vs.  $3,0 \pm 0,9$  mg/dl). Los autores atribuyen estos efectos a la disminución en la absorción y aumento de la excreción fecal de colesterol, así como los posibles efectos sobre la hidroximetilglutarilcoenzimaA-reductasa y esterol O-aciltransferasa, dos enzimas claves en el metabolismo del colesterol<sup>20</sup>.

Recientemente, Mirmiran *et al.*<sup>31</sup> han demostrado en un ensayo clínico randomizado doble ciego en pacientes hiperlipémicos, mediante el consumo de aceite de semilla de granada (400 mg al día) durante 4 semanas, una mejoría significativa en los niveles de HDL colesterol y triglicéridos sin encontrar diferencias significativas en los niveles de LDL colesterol y glucosa.

#### Efecto sobre la estenosis de la arteria carotida y perfusion miocardica

En un trabajo con 19 pacientes con estenosis severa de la arteria carótida (70-90%), se les asignó al azar para recibir 50 ml de zumo de granada al día que contiene 1,5 mmol polifenoles totales (n = 10) o no recibir suplementación (n = 9) durante un año. Los participantes del estudio fueron tratados con similares medicamentos antihipertensivos y hipocolesterolémicos, sin presentar modificaciones en la dieta o estilo de vida. Se tomaron muestras de sangre y se realizó una evaluación con eco-Doppler al inicio y a los

3, 6, 9, 12, 22, 28 y 36 meses. Los sujetos control mostraron un aumento medio del 9% en el grosor de íntima-media de las arterias carótida izquierda y la derecha durante el primer año. Por el contrario, los pacientes que recibieron zumo de granada redujeron el grosor de la intima desde un 13% a los tres meses hasta un 35% al año<sup>29</sup>. La mayoría de los parámetros bioquímicos en suero se mantuvieron sin cambios, con la excepción de las concentraciones de triglicéridos, que aumentaron un 16%, pero se mantuvieron en el rango de la normalidad. La tasa de peroxidación de los lípidos en suero en los sujetos que consumieron zumo de granada se redujo significativamente en un 59% después de un año, y los niveles de LDL-peroxidados se redujeron en un 90%. Con respecto al índice de masa corporal no existieron cambios significativos, sin embargo la presión arterial sistólica se redujo en un promedio de 16%<sup>29</sup>.

En esta área de trabajo existe también un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el cual 39 pacientes recibieron 240 ml de zumo de granada (n=23) y otro grupo una bebida deportiva de similar color, sabor y contenido calórico al día durante tres meses (n=16). A los 3 meses de tratamiento la isquemia inducida por el estrés aumentó en el grupo con placebo ( $5,9 \pm 4,3$  a  $7,1 \pm 5,5$ ) y disminuyó en el grupo que recibió el zumo de granada ( $4,5 \pm 3,1$  a  $3,7 \pm 3,7$ ). Por otra parte, los episodios de angina de pecho aumentaron en un 38% en el grupo con placebo y disminuyeron un 50% en el grupo que tomó zumo de granada<sup>32</sup>.

#### Efecto sobre la diabetes mellitus

En un modelo animal de diabetes mellitus, Huang *et al.* demostraron el efecto favorable sobre los lípidos del consumo de un extracto de granada<sup>30</sup>, así como sobre la fibrosis cardiaca<sup>33</sup>. Rosenblat *et al.*<sup>34</sup> investigaron el efecto de administrar 50 ml/día de zumo de granada durante tres meses en el estrés oxidativo, glucemia, y perfil lipídico en 10 pacientes diabéticos tipo 2 y 10 controles sanos. Inicialmente en los pacientes con diabetes mellitus, los niveles de triglicéridos eran 2,8 veces mayores, HDL colesterol eran un 28%, y la hemoglobina A1C (HbA1C) un 59% más altos que en los pacientes controles. La insulina fue solo ligeramente inferior en los pacientes diabéticos que en los controles, y el péptido C fue lige-

ramente mayor en los pacientes diabéticos que en los controles sanos. El consumo durante 3 meses de zumo de granada no afectó significativamente a los niveles de triglicéridos, HDL colesterol, glucosa, HbA1C, o los valores de insulina, sin embargo si que disminuyeron en un 23% los niveles de péptido C en comparación con los niveles basales en los pacientes con diabetes, mostrando esto una mayor sensibilidad a la insulina. El consumo de zumo de granada también redujo significativamente el estrés oxidativo en los pacientes diabéticos como lo demuestra un 56% de reducción de peróxidos lipídicos. Además, también se detectó un 39% de disminución en la captación de LDL-oxidada en macrófagos humanos derivados de monocitos (uno de los primeros eventos en la formación de células espumosas y de la aterogénesis).

Recientemente, Esmailzadeh *et al.*<sup>35</sup> han demostrado en un estudio con 22 pacientes diabéticos, como el consumo de 40 gramos de un concentrado de granada, durante 8 semanas, produce una disminución del colesterol total, LDL colesterol, así como un aumento significativo de los niveles de HDL colesterol.

## >>CONCLUSIÓN

Como hemos revisado en este trabajo existe un creciente interés en las propiedades terapéuticas

de las frutas tipo bayas (fresa, arándano, grosella, etc.) y sobre todo en la granada, existiendo una gran cantidad de estudios *in vitro* y con animales y en menor medida estudios en humanos. Centrándonos en esta última fruta, podemos resumir que la granada es un potente antioxidante, superior al vino tinto e igual o mejor que el té verde, con importantes acciones antiinflamatorias y de prevención de diferentes factores de riesgo cardiovascular. A pesar de los estudios en humanos que demuestran una disminución en los niveles de tensión arterial sistólica, así como mejoría del perfil lipídico y disminución del estrés oxidativo, con mejoría del grosor de la intima media en la carótida. Los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo son escasos, y adolecen de una estandarización en cuanto al preparado de granada administrado a los pacientes, variando desde zumo, extracto, aceite de semilla, etc. Por otra parte el tamaño muestral de los trabajos es pequeño, así como el seguimiento realizado.

Por ello aunque los datos existentes son tremendamente esperanzadores, son necesarios más estudios para poder recomendar a nuestros pacientes con riesgo cardiovascular, qué cantidad de estas frutas deben consumir al día y de qué modo, con la finalidad de reducir su riesgo cardiovascular. No obstante, estas frutas deben aparecer en nuestra dieta equilibrada como el resto de frutas existentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sesso HD, Gaziano JM, Jenkins DJ, Buring JE. Strawberry intake, lipids, C-reactive protein, and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Nutr* 2007 Aug; 26 (4): 303-310.
2. Burton-Freeman B, Linares A, Hyson D, Kappagoda TJ. Strawberry modulates LDL oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women. *Am Coll Nutr* 2010 Feb; 29 (1): 46-54.
3. Ellis CL, Edirisinghe I, Kappagoda T, Burton-Freeman B. Attenuation of meal-induced inflammatory and thrombotic responses in overweight men and women after 6-week daily strawberry (*Fragaria*) intake. A randomized placebo-controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2011 Apr 27; 18 (4): 318-327. Epub 2011 Jan 13.
4. Matsumoto H, Nakamura Y, Hirayama M, Yoshiki Y, Okubo K. Antioxidant activity of black currant anthocyanin aglycons and their glycosides measured by chemiluminescence in a neutral pH region and in human plasma. *J Agric Food Chem* 2002 Aug 28; 50 (18): 5034-5037.
5. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. *Br J Nutr* 2006 Aug; 96 (2): 357-364.
6. Basu A, Betts NM, Ortiz J, Simmons B, Wu M, Lyons TJ. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome. *Nutr Res* 2011 Mar; 31 (3): 190-196.
7. <http://www.crfg.org/pubs/ff/pomegranate.html>.
8. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 177-206.

9. Naqvi SA, Khan MS, Vohora SB. Antibacterial, antifungal, and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia* 1991; 62: 221-228.
10. Seeram NP, Lee R, Heber D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice. *Clin Chim Acta* 2004; 348: 63-68.
11. Seeram NP, Henning SM, Zhang Y, et al. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr* 2006; 136: 2481-2485.
12. Cerda B, Espin JC, Parra S, et al. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur J Nutr* 2004; 43: 205-220.
13. Mertens-Talcott SU, Jilma-Stohlawetz P, Rios J, et al. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 8956-8961.
14. Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, et al. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 4581-4589.
15. Rosenblat M, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Pomegranate byproduct administration to apolipoprotein E-deficient mice attenuates atherosclerosis development as a result of decreased macrophage oxidative stress and reduced cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 1928-1935.
16. Guo C, Wei J, Yang J, et al. Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res* 2008; 28: 72-77.
17. Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4791-4795.
18. Schubert SY, Lansky EP, Neeman I. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol* 1999; 66: 11-17.
19. Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, et al. *Punica granatum* L. extracts inhibits IL-1 $\beta$ -induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF- $\kappa$ B in human chondrocytes in vitro. *J Nutr* 2005; 135: 2096-2102.
20. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, et al. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76: 147-151.
21. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* 2001; 158: 195-198.
22. Huang TH, Peng G, Kota BP, et al. Antidiabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR- $\gamma$  and identification of an active component. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 160-169.
23. Khalil EA. Antidiabetic effect of an aqueous extract of pomegranate (*Punica granatum* L) peels in normal and alloxan diabetic rats. *Egyptian J Hosp Med* 2004; 16:92-99.
24. Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, et al. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide* 2006; 15: 93-102.
25. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
26. Kaplan M, Hayek T, Raz A, et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr* 2001; 131: 2082-2089.
27. Aviram M, Volkova N, Coleman R, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (E<sup>0</sup>) mice and in vitro cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 1148-1157.
28. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregations: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1062-1076.
29. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr* 2004 Jun; 23 (3): 423-433.
30. Huang TH, Peng G, Kota BP, et al. Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 767-774.
31. Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F. Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2010 Aug; 104 (3): 402-406. Epub 2010 Mar 25.

32. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 810-814.
33. Huang TH, Yang Q, Harada M, et al. Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin-1 and nuclear factor-kappaB pathways. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 856-862.
34. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187: 363-371.
35. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Cholesterol lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in diabetetic type II patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76: 147-151.