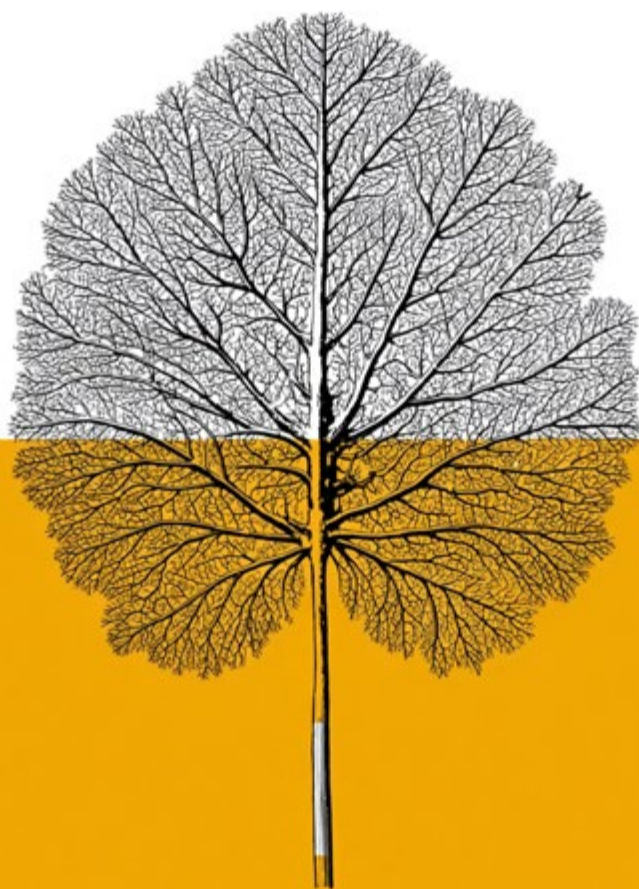




Davis Alberto Mejia Pinedo, Robert Alexander Jara Miranda,
Edgar Robert Tapia Manrique, Roger Alberto Palomino Huarcaya,
Nadia Consuelo Terrones Toribio

EL JARDÍN MOLECULAR

Los flavonoides como arquitectos bioquímicos
de la salud humana





El jardín molecular

*Los flavonoides como arquitectos bioquímicos
de la salud humana*

Davis Alberto Mejia Pinedo
Robert Alexander Jara Miranda
Edgar Robert Tapia Manrique
Roger Alberto Palomino Huarcaya
Nadia Consuelo Terrones Toribio

Quito, Ecuador

| 2025 |

The Molecular Garden

Flavonoids as Biochemical Architects of Human Health

O jardim molecular

Os flavonoides como arquitetos bioquímicos da saúde humana

Religación Press

[Ideas desde el Sur Global]

Equipo Editorial / Editorial team

Ana B. Benalcázar

Editora Jefe / Editor in Chief

Felipe Carrión

Director de Comunicación / Scientific Communication Director

Melissa Díaz

Coordinadora Editorial / Editorial Coordinator

Sarahi Licango Rojas

Asistente Editorial / Editorial Assistant

Consejo Editorial / Editorial Board

Jean-Arsène Yao

Dilrabo Keldiyorovna Bakhronova

Fabiana Parra

Mateus Gamba Torres

Siti Mistima Maat

Nikoleta Zampaki

Silvina Sosa

Religación Press, es parte del fondo editorial del Centro de Investigaciones CICSHAL-RELIGACIÓN | Religación Press, is part of the editorial collection of the CICSHAL-RELIGACIÓN Research Center |

Diseño, diagramación y portada | Design, layout and cover: Religación Press.

CP 170515, Quito, Ecuador. América del Sur.

Correo electrónico | E-mail: press@religacion.com

www.religacion.com

Disponible para su descarga gratuita en | Available for free download at | <https://press.religacion.com>

Este título se publica bajo una licencia de Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

This title is published under an Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.



Derechos de autor | Copyright: Religación Press, Davis Alberto Mejia Pinedo, Robert Alexander Jara Miranda, Edgar Robert Tapia Manrique, Roger Alberto Palomino Huarcaya, Nadia Consuelo Terrones Toribio

Primera Edición | First Edition: 2025

Editorial | Publisher: Religación Press

Materia Dewey | Dewey Subject: 572 - Bioquímica

Clasificación Thema | Thema Subject Categories: PSB - Bioquímica | TCB - Biotecnología

BISAC: SCI007000

Público objetivo | Target audience: Profesional / Académico | Professional / Academic

Colección | Collection: Ingeniería

Soporte | Format: PDF / Digital

Publicación | Publication date: 2025-11-05

ISBN: 978-9942-561-88-6

Título: El jardín molecular. Los flavonoides como arquitectos bioquímicos de la salud humana

[APA 7]

Mejia Pinedo, D. A., Jara Miranda, R. A., E. R., Tapia Manrique, Palomino Huarcaya, R. A., & Terrones Toribio, N. C. (2025). *El Jardín Molecular. Los Flavonoides como Arquitectos Bioquímicos de la Salud Humana*. Religación Press. <https://doi.org/10.46652/ReligacionPress.343>

Revisión por pares

La presente obra fue sometida a un proceso de evaluación mediante el sistema de dictaminación por pares externos bajo la modalidad doble ciego. En virtud de este procedimiento, la investigación que se desarrolla en este libro ha sido avalada por expertos en la materia, quienes realizaron una valoración objetiva basada en criterios científicos, asegurando con ello la rigurosidad académica y la consistencia metodológica del estudio.

Peer Review

This work was subjected to an evaluation process by means of a double-blind peer review system. By virtue of this procedure, the research developed in this book has been endorsed by experts in the field, who made an objective evaluation based on scientific criteria, thus ensuring the academic rigor and methodological consistency of the study.

Sobre los autores

About the authors

Davis Alberto Mejia Pinedo.

Químico Farmacéutico, Doctor en Ciencias Biomédicas, Maestro en Fisiología y Biofísica. Docente Investigador RENACYT-CONCYTEC, Código de Registro: P0087088 Nivel: V, docente de la Universidad Mayor de San Marcos.
Universidad Mayor de San Marcos | Lima | Perú
<https://orcid.org/0000-0002-8790-1682>
dmejia@unmsm.edu.pe
mejia@pinedo@gmail.com

Robert Alexander Jara Miranda.

Doctor en Administración y MBA por la Universidad Nacional de Trujillo; licenciado en Administración de Empresas, debidamente habilitado para el ejercicio profesional con habilidades en el nivel.
Universidad Católica de Trujillo | Trujillo | Perú
<https://orcid.org/0000-0002-2950-3758>
rjara@uct.edu.pe
rjara@gmail.com

Edgar Robert Tapia Manrique.

Químico Farmacéutico. Doctor en Farmacia y Bioquímica. Magister en Docencia Universitaria. Profesor Asociado, Departamento de Química Básica y Aplicada. Facultad de Farmacia y Bioquímica-UNMSM.
Universidad Mayor de San Marcos | Lima | Perú
<https://orcid.org/0000-0002-6270-9838>
etapia@unmsm.edu.pe
edgar_tapia1706@hotmail.com

Roger Alberto Palomino Huarcaya.

Biólogo Microbiólogo. Magister en Biología Molecular. Profesor Auxiliar, Departamento Académico de Microbiología y Parasitología. Facultad de Ciencias Biológicas-UNMSM.
Universidad Mayor de San Marcos | Lima | Perú
<https://orcid.org/0000-0003-0333-7269>
rpalomino@unmsm.edu.pe
micro_roger@hotmail.com

Nadia Consuelo Terrones Toribio.

Es una investigadora en la Universidad César Vallejo, con amplia investigación de la universidad católica de Trujillo profesión en desarrollo de la investigación.

Universidad Nacional de Trujillo | Trujillo | Perú

<https://orcid.org/0000-0003-2154-9361>

nadia80_976@uct.edu.pe

nadia80_976@hotmail.com

Resumen

Este libro narra la epopeya de los flavonoides, unos compuestos que han redefinido nuestra comprensión de la dieta. Comenzando con el descubrimiento inicial de una "complejidad bioquímica superior" más allá de la vitamina C, la narrativa revela cómo estas moléculas, perfeccionadas por las plantas para su supervivencia, encontraron un eco funcional en nuestra fisiología. Exploramos este vasto universo químico, donde miles de estructuras actúan como un lenguaje molecular con funciones biológicas esenciales. La obra teje un diálogo evolutivo milenario, mostrando cómo los mecanismos que protegen a un vegetal se convierten en potentes efectos antioxidantes y moduladores de la inflamación en nuestro cuerpo. Desde sus fundamentos ecológicos hasta sus aplicaciones en la medicina preventiva, este viaje nos invita a reconsiderar cada bocado de fruta o verdura como una compleja y beneficiosa intervención bioquímica.

Palabras clave:

Flavonoides, salud molecular, nutrición preventiva, antioxidantes, bioquímica de los alimentos.

Abstract

This book narrates the epic saga of flavonoids, compounds that have redefined our understanding of diet. Beginning with the initial discovery of a "superior biochemical complexity" beyond vitamin C, the narrative reveals how these molecules, perfected by plants for their survival, found a functional echo in our physiology. We explore this vast chemical universe, where thousands of structures act as a molecular language with essential biological functions. The work weaves a millennial evolutionary dialogue, showing how the mechanisms that protect a plant become potent antioxidant and anti-inflammatory effects in our bodies. From their ecological foundations to their applications in preventive medicine, this journey invites us to reconsider every bite of fruit or vegetable as a complex and beneficial biochemical intervention.

Keywords:

Flavonoids, molecular health, preventive nutrition, antioxidants, food biochemistry.

Resumo

Este livro narra a epopeia dos flavonoides, compostos que redefiniram nossa compreensão da dieta. Começando pela descoberta inicial de uma "complexidade bioquímica superior" além da vitamina C, a narrativa revela como essas moléculas, aperfeiçoadas pelas plantas para sua sobrevivência, encontraram um eco funcional em nossa fisiologia. Exploramos este vasto universo químico, onde milhares de estruturas atuam como uma linguagem molecular com funções biológicas essenciais. A obra tece um diálogo evolutivo milenar, demonstrando como os mecanismos que protegem um vegetal se convertem em potentes efeitos antioxidantes e moduladores da inflamação em nosso corpo. Desde seus fundamentos ecológicos até suas aplicações na medicina preventiva, esta jornada nos convida a reconsiderar cada mordida de fruta ou verdura como uma intervenção bioquímica complexa e benéfica.

Palavras-chave:

Flavonoides, saúde molecular, nutrição preventiva, antioxidantes, bioquímica dos alimentos.

CONTENIDO

Revisión por pares	6
Peer Review	6
Sobre los autores/ About the authors	8
Resumen	10
Abstract	10
Resumo	11
 Capítulo 1	
La sinfonía molecular de la vida: los flavonoides como arquitectos de la salud	16
Del Descubrimiento Serendípico a la Revolución Científica Contemporánea	17
Ecología química y fisiología humana: un diálogo evolutivo milenario	18
Mecanismos de acción y aplicaciones traslacionales en medicina preventiva	19
Implicaciones y perspectivas futuras en la ciencia de los flavonoides	20
 Capítulo 2	
La arquitectura molecular de los flavonoides: diseño evolutivo para la salud humana	24
El andamiaje molecular: un legado evolutivo de tres anillos	25
Glicosilación y quiralidad: las dimensiones olvidadas de la bioactividad	26
Estabilidad molecular y reactividad funcional: un equilibrio evolucionado	27
 Capítulo 3	
El universo estructural de los flavonoides: clasificación y significado biológico	31
Sistemática flavonoide: de la estructura molecular a la función biológica	32
Modificaciones estructurales y sus implicaciones funcionales	33
Diversificación estructural y especificidad funcional	35
 Capítulo 4	
La orquesta metabólica: sinfonía biosintética de los flavonoides vegetales	38
La coreografía molecular: integración de rutas metabólicas ancestrales	39
Orquestación enzimática y especialización estructural	40
Regulación multinivel y modularidad metabólica	42
 Capítulo 5	
El mosaico botánico: distribución ecológica y significado nutricional de los flavonoides	46
Patrones de distribución en el reino vegetal: una perspectiva eco-evolutiva	47
Fuentes dietéticas principales: de la botánica a la nutrición	48
Factores moduladores de la calidad fitoquímica	50

Capítulo 6

La odisea farmacocinética de los flavonoides: del plato a la célula	54
Transformaciones gastrointestinales y absorción intestinal	55
Metabolismo sistémico y distribución tisular	56
Microbioma intestinal y variabilidad interindividual	58
Estrategias para optimización de la biodisponibilidad	59

Capítulo 7

Mecanismos antioxidantes de los flavonoides: más allá de la neutralización de radicales libres	62
Sistemas de defensa molecular: mecanismos directos e indirectos	63
Mecanismos celulares integrados y respuestas adaptativas	65
Modulación de sistemas celulares y aplicaciones terapéuticas	66

Capítulo 8

Flavonoides y salud cardiovascular: mecanismos moleculares y evidencia clínica	71
Mecanismos vasculares y regulación endotelial	72
Efectos ateroprotectores y antiinflamatorios	74
Evidencia clínica y perspectivas futuras	76

Capítulo 9

Flavonoides como moduladores maestros de la respuesta inflamatoria: mecanismos moleculares y aplicaciones terapéuticas	81
Mecanismos celulares y regulación inmune innata	82
Modulación de la inmunidad adaptativa y resolución de la inflamación	84
Interacciones sistémicas y aplicaciones traslacionales	86

Capítulo 10

Flavonoides y salud cerebral: mecanismos neuroprotectores y aplicaciones clínicas	91
Mecanismos fundamentales de neuroprotección	92
Protección mitocondrial y modulación sináptica	94
Evidencia traslacional y aplicaciones clínicas	96

Capítulo 11

Flavonoides en la quimiopreención del cáncer: mecanismos moleculares y aplicaciones traslacionales	101
Mecanismos de protección celular y molecular	102
Mecanismos de supresión tumoral y anti-metástasis	104
Aplicaciones específicas y evidencia traslacional	106
Perspectivas futuras y aplicaciones clínicas	108

Capítulo 12	
Flavonoides y homeostasis metabólica: mecanismos integrados y aplicaciones terapéuticas	111
Regulación de la Absorción Nutricional y Metabolismo Energético	112
Modulación del tejido adiposo y función mitocondrial	113
Regulación hepática y microbiana del metabolismo	115
Evidencia clínica y perspectivas futuras	117
Capítulo 13	
Flavonoides y longevidad: mecanismos moleculares en la modulación del envejecimiento	122
Mecanismos fundamentales del envejecimiento y dianas de intervención	123
Modulación de vías de longevidad y mantenimiento celular	125
Mitocondria, hormesis y evidencia en modelos experimentales	126
Evidencia humana y aplicaciones traslacionales	128
Capítulo 14	
Desarrollo farmacéutico y aplicaciones clínicas de flavonoides: de la formulación a la terapia personalizada	133
Avances Tecnológicos en Extracción y Formulación	134
Sistemas de administración dirigida y consideraciones clínicas	136
Aplicaciones terapéuticas específicas y consideraciones de dosificación	138
Monitorización, seguridad y perspectivas futuras	140
Capítulo 15	
El futuro transformador de la investigación en flavonoides: convergencia tecnológica y medicina personalizada	143
Revolución en medicina de precisión y enfoques personalizados	144
Revolución microbiana y modelos experimentales avanzados	145
Avances tecnológicos y enfoques computacionales	147
Metodologías de investigación clínica y sistemas de implementación	149
Consideraciones sistémicas y perspectivas futuras	150
Capítulo 16	
Conclusión integral: hacia una nueva era en medicina de flavonoides	153
Referencias	157

Introducción

Este libro narra la extraordinaria epopeya científica de una familia de compuestos que, desde un descubrimiento fortuito, ha redefinido nuestra comprensión de la relación entre la dieta y la salud humana. La travesía comenzó con la perspicaz observación de Albert Szent-Györgyi, quien, más allá de la vitamina C, intuyó la existencia de una complejidad bioquímica superior en los extractos de pimiento rojo. Su denominación inicial como "vitamina P" fue un primer intento, necesariamente imperfecto, de capturar una realidad molecular que pronto demostraría una sofisticación asombrosa. Lo que antaño se consideraba un simple efecto sobre la permeabilidad capilar se ha revelado como un vasto universo químico. Con más de 6.000 estructuras identificadas, los flavonoides constituyen un lenguaje molecular de una riqueza insospechada. Este libro explora cómo esta impresionante diversidad estructural no es un mero catálogo de compuestos, sino el sustrato para una multitud de funciones biológicas esenciales. La sofisticación analítica contemporánea nos permite hoy no solo cartografiar este jardín molecular, sino también rastrear el destino de sus componentes en nuestro organismo, incluyendo los metabolitos transformados por nuestra microbiota intestinal.

La narrativa de este libro se teje alrededor de un diálogo evolutivo milenario: estas moléculas, perfeccionadas a lo largo de eones para defender a las plantas de patógenos y radiación, y para atraer polinizadores, han encontrado un eco funcional inesperado en nuestra propia fisiología. Los mismos mecanismos redox que protegen a un vegetal del estrés ultravioleta median potentes efectos antioxidantes en nuestras células. Las moléculas que una planta emplea como señales se convierten, en nuestro cuerpo, en moduladoras de rutas de inflamación y senescencia. Desde los sólidos fundamentos epidemiológicos que vinculan su consumo con una menor incidencia de enfermedades crónicas, hasta la elucidación de sus mecanismos de acción multimodales y sus prometedoras aplicaciones en medicina preventiva y personalizada, este volumen ofrece una visión integral. Adentrarse en el jardín molecular de los flavonoides es embarcarse en un viaje que conecta la botánica con la bioquímica, la ecología con la epigenética, y que nos invita a reconsiderar cada bocado de fruta o verdura como una compleja y beneficiosa intervención bioquímica en nuestro organismo.

Capítulo 1

La sinfonía molecular de la vida: los flavonoides como arquitectos de la salud

Del Descubrimiento Serendípico a la Revolución Científica Contemporánea

La travesía científica que desentrañó los misterios de los flavonoides constituye uno de los episodios más fascinantes en la historia de la bioquímica nutricional, marcando la transición desde una comprensión simplista de los nutrientes hacia una apreciación sofisticada de la complejidad fitoquímica. El momento fundacional ocurrió cuando Albert Szent-Györgyi, investigador ya consagrado por sus trabajos sobre el ácido ascórbico, observó que ciertos extractos de pimienta roja poseían propiedades bioactivas que transcendían las explicaciones vitamínicas convencionales (Szent-Györgyi, 1928). Su denominación inicial como “vitamina P” reflejaba el paradigma nutricional dominante de la época, que tendía a categorizar cualquier sustancia biológicamente activa bajo el concepto vitamínico, aunque esta clasificación pronto demostró ser insuficiente para capturar la verdadera naturaleza de estos compuestos. Lo que comenzó como una observación aparentemente marginal sobre la permeabilidad capilar se transformaría, con el paso de las décadas, en un campo de investigación masivo que redefiniría nuestra comprensión de las relaciones entre plantas y salud humana. La evolución terminológica desde “vitamina P” hacia la categoría química específica de flavonoides ilustra perfectamente el progreso del conocimiento científico, donde las categorías provisionales dan paso a clasificaciones más precisas basadas en evidencias estructurales y mecanísticas.

El crecimiento exponencial en el descubrimiento y caracterización de flavonoides representa una de las empresas científicas más productivas en la química de productos naturales, con más de 6,000 estructuras identificadas hasta la fecha (Panche, 2016). Esta impresionante diversidad estructural no es meramente decorativa sino que constituye el sustrato molecular para una gama extraordinaria de funciones biológicas que continúan siendo elucidados mediante técnicas analíticas avanzadas. Cada variación estructural, ya sea en el patrón de hidroxilación, glicosilación o metilación, confiere propiedades fisicoquímicas distintivas que modulan la biodisponibilidad, actividad biológica y especificidad de tejido de estos compuestos. La sofisticación analítica contemporánea, que incluye técnicas de cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de ma-

sas de alta precisión, ha permitido no solo identificar nuevos flavonoides sino también caracterizar metabolitos transformados por la acción microbiana intestinal, expandiendo considerablemente el universo conocido de moléculas bioactivas derivadas de esta familia. Esta diversidad química representa un vasto paisaje molecular cuyas potencialidades terapéuticas apenas comenzamos a explorar de manera sistemática, ofreciendo perspectivas prometedoras para el desarrollo de intervenciones nutricionales personalizadas basadas en el perfil fitoquímico de la dieta.

Ecología química y fisiología humana: un diálogo evolutivo milenario

Las funciones ecológicas de los flavonoides en los organismos vegetales constituyen un magnífico ejemplo de innovación evolutiva, donde moléculas originalmente seleccionadas por sus propiedades protectoras han adquirido significación inesperada en contextos fisiológicos humanos. Estas sustancias funcionan como un sofisticado sistema de comunicación y defensa multidireccional, protegiendo los tejidos vegetales contra el estrés fotooxidativo mediante la dissipación de energía lumínica excedente, al tiempo que sirven como señales visuales para polinizadores a través de pigmentación específica en diferentes órganos florales. La producción de flavonoides antimicrobianos como la sakuranetina en respuesta a infecciones fúngicas, o la inducción de isoflavonoides fitoalexínicos como la gliceolína ante el ataque de patógenos, ilustra la versatilidad defensiva de estas moléculas como componentes esenciales del sistema inmune vegetal (Dixon & Paiva, 1995). Esta sofisticada arquitectura química, refinada a lo largo de millones de años de coevolución planta-ambiente, preconfigura la complejidad de las interacciones que estos compuestos establecen con los sistemas fisiológicos humanos tras su consumo dietético, representando un notable ejemplo de cooptación funcional entre reinos biológicos.

La transición desde las funciones ecológicas en plantas hacia los efectos en fisiología humana revela principios fundamentales de conservación evolutiva donde moléculas desarrolladas en un contexto adaptativo encuentran aplicaciones inesperadas en organismos filogenéticamente distantes. Los mismos mecanismos redox que permiten a los flavonoides proteger a las plantas del estrés oxidativo inducido por radiación ultravioleta median

sus efectos antioxidantes en tejidos humanos, mientras que sus propiedades de señalización interorganísmica encuentran paralelos en su capacidad para modular rutas de transducción de señales en células de mamíferos. Estudios fascinantes han demostrado cómo la quercetina, abundante en cebollas y manzanas, puede regular negativamente la expresión de citoquinas proinflamatorias mediante la inhibición del factor nuclear kappa-B (NF- κ B), mientras que la epigallocatequina-3-galato del té verde modula rutas de senescencia celular a través de la activación de sirtuinas (Chun et al., 2007). Estos ejemplos ilustran el remarkable diálogo molecular entre reinos biológicos, donde moléculas perfeccionadas a lo largo de la evolución vegetal encuentran aplicaciones funcionales en contextos fisiológicos humanos, estableciendo un puente químico entre la botánica y la medicina que redefine nuestra comprensión de la interconexión ecológica.

Mecanismos de acción y aplicaciones traslacionales en medicina preventiva

La investigación epidemiológica ha construido un caso consistentemente convincente sobre la asociación entre el consumo de flavonoides y la reducción del riesgo de enfermedades crónicas, con estudios seminales como el Seven Countries Study y la investigación Finnish Mobile Clinic Health estableciendo correlaciones inversas robustas entre la ingesta flavonoidal y la incidencia de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (Hertog et al., 1993; Knekt et al., 2002). Estos hallazgos fundacionales han sido corroborados por numerosas investigaciones prospectivas que han expandido el espectro de condiciones influenciadas positivamente por estos compuestos, incluyendo diabetes tipo 2, deterioro cognitivo asociado a la edad y ciertas neoplasias. El Nurses' Health Study II, por ejemplo, documentó una reducción del 25% en el riesgo de diabetes entre las participantes con mayor consumo de antocianinas, particularmente de fuentes como arándanos y fresas, mientras que el Rotterdam Study asoció una mayor ingesta de flavonoides con una incidencia significativamente menor de enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas (Devore et al., 2012). Estos patrones epidemiológicos, observados consistentemente a través de poblaciones diversas y metodologías de evaluación diferentes, proporcionan el fundamento poblacional para investigaciones mecanísti-

cas destinadas a desentrañar los procesos bioquímicos subyacentes a estos efectos protectores.

La elucidación de los mecanismos moleculares a través de los cuales los flavonoides ejercen sus efectos beneficiosos revela una sofisticación funcional que trasciende explicaciones reduccionistas centradas en mecanismos únicos, desplegando más bien un repertorio multimodal de acciones sinérgicas. Más allá de su bien establecida capacidad para neutralizar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, estos compuestos modulan finamente la expresión génica mediante la activación o represión de factores de transcripción clave, influyen en la actividad enzimática mediante interacciones alostéricas o competitivas, y modifican la composición y funcionalidad del microbioma intestinal a través de efectos prebióticos y antimicrobiales selectivos. La epicatequina del cacao, por ejemplo, no solo mejora la función endotelial mediante la estimulación de la síntesis de óxido nítrico, sino que también modula la microbiota intestinal favoreciendo el crecimiento de bacterias comensales productoras de ácidos grasos de cadena corta con reconocidos efectos antiinflamatorios (Tzounis et al., 2011). Esta multimodalidad mecanística explica por qué los efectos observados en estudios con alimentos completos frecuentemente exceden los documentados con compuestos aislados, destacando la importancia de considerar las interacciones sinérgicas dentro del complejo entorno alimentario. La comprensión contemporánea reconoce que el potencial terapéutico de los flavonoides reside precisamente en esta capacidad para actuar como moduladores maestros de la homeostasis fisiológica a través de intervenciones simultáneas en múltiples niveles regulatorios, estableciendo redes de influencia bioquímica que reflejan la complejidad de los sistemas vivos que pretenden proteger.

Implicaciones y perspectivas futuras en la ciencia de los flavonoides

La integración del conocimiento actual sobre flavonoides dentro de marcos conceptuales más amplios de prevención de enfermedades y promoción de la salud representa una frontera fascinante en la intersección entre nutrición, bioquímica y medicina. La evidencia acumulada sugiere que estos compuestos funcionan como moduladores epigenéticos, influyendo

en patrones de metilación del ADN y modificaciones postraduccionales de histonas que alteran la expresión génica de manera durable, potencialmente mediando efectos transgeneracionales cuando son consumidos durante períodos críticos del desarrollo. Estudios experimentales han demostrado que la genisteína de la soja puede reactivar genes supresores de tumores silenciados por hipermetilación, mientras que el sulforafano de crucíferas inhibe histona deacetilasas, abriendo la cromatina y facilitando la expresión de genes protectores (Meeran et al., 2010). Estas observaciones amplían considerablemente el potencial significativo biológico de los flavonoides más allá de interacciones receptor-ligando transitorias, sugiriendo capacidades de reprogramación metabólica con implicaciones profundas para la prevención de enfermedades de origen epigenético. La investigación futura deberá elucidar cómo estas modificaciones epigenéticas inducidas por flavonoides interactúan con predisposiciones genéticas individuales y exposiciones ambientales a lo largo del curso vital, potencialmente abriendo nuevas avenidas para intervenciones nutricionales personalizadas basadas en el perfil epigenómico individual.

Las perspectivas futuras en la investigación de flavonoides apuntan hacia una integración cada vez más sofisticada de aproximaciones ómicas, modelado computacional y ensayos clínicos de alta precisión que permitan trascender las generalizaciones amplias hacia recomendaciones personalizadas basadas en la constitución genética, microbioma intestinal y exposoma individual. Los avances en nutrigenómica están comenzando a revelar cómo polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras de flavonoides, como las UDP-glucuronosiltransferasas y sulfotransferasas, modulan significativamente la biodisponibilidad y eficacia biológica de estos compuestos en diferentes individuos, explicando parte de la variabilidad interindividual observada en estudios de intervención (Manach et al., 2005). Simultáneamente, la caracterización del flavonoma individual -el perfil completo de flavonoides y sus metabolitos circulantes- promete complementar los enfoques genómicos proporcionando una lectura funcional de la exposición y metabolismo real de estos compuestos. La convergencia de estas tecnologías avanzadas con sistemas de monitoreo digital continuo de parámetros de salud facilitará el desarrollo de algoritmos predictivos capaces de recomendar combinaciones específicas de alimentos ricos en flavonoides optimizadas para la fisiología particular de cada individuo,

materializando finalmente la promesa de una nutrición de precisión fundamentada en la ciencia más rigurosa de los compuestos bioactivos. Esta trayectoria investigativa, que conecta descubrimientos de laboratorio con aplicaciones clínicas personalizadas, representa la evolución natural del viaje científico iniciado hace casi un siglo con la observación fortuita de un efecto sobre la permeabilidad capilar, completando el círculo que conecta la investigación básica con la transformación de la práctica médica y los hábitos alimentarios.

Capítulo 2

La arquitectura molecular de los flavonoides: diseño evolutivo para la salud humana

El andamiaje molecular: un legado evolutivo de tres anillos

La comprensión profunda de las propiedades biológicas de los flavonoides requiere una inmersión en su arquitectura molecular, donde la aparente simplicidad estructural revela una sofisticación funcional perfeccionada a lo largo de millones de años de evolución química. El esqueleto básico C6-C3-C6, compuesto por quince átomos de carbono estratégicamente organizados, constituye un verdadero fósil molecular que encapsula soluciones evolutivas a desafíos biológicos universales. Esta disposición estructural fundamental, caracterizada por dos anillos aromáticos (A y B) conectados mediante una unidad de tres carbonos que conforma el anillo C, representa un diseño notablemente versátil que ha permitido la generación de más de 6,000 variantes estructurales documentadas en el reino vegetal (Panche, 2016). La estabilidad excepcional de este sistema de anillos fusionados, combinada con su reactividad química modulable, explica por qué la evolución ha seleccionado y conservado este patrón estructural a través de múltiples linajes vegetales, desde las más antiguas gimnospermas hasta las angiospermas más modernas. La planaridad predominante de este sistema aromático extendido no es un accidente estructural sino una adaptación fundamental que facilita interacciones moleculares específicas con dianas biológicas tan diversas como enzimas, receptores de membrana y ácidos nucleicos, estableciendo las bases físico-químicas para sus efectos pleiotrópicos en sistemas biológicos complejos.

La sofisticación funcional del anillo A, derivado bioquímicamente de la ruta del ácido shikímico, reside en la disposición específica de sus grupos hidroxilo, particularmente en las posiciones 5 y 7, que funcionan como centros nucleofílicos estratégicamente posicionados para participar en reacciones de transferencia electrónica. Esta configuración particular crea un ambiente electrónico único que permite la deslocalización eficiente de electrones a través del sistema π -extendido, estabilizando intermediarios radicales durante reacciones antioxidantes y facilitando la quelación de metales de transición prooxidantes como el hierro y el cobre (Heim et al., 2002). La importancia funcional de estos grupos hidroxilo se manifiesta claramente en estudios comparativos de actividad biológica, donde flavonoides como la quercetina, con su patrón completo de hidroxilación, exhiben una capacidad antioxidante significativamente mayor que flavo-

noides como la naringenina, que carece del grupo hidroxilo en posición 3. El anillo B, originado a partir de fenilalanina mediante la ruta de los fenilpropanoides, introduce variabilidad estructural adicional a través de sus patrones característicos de hidroxilación, metilación y prenilación, que modulan sustancialmente las propiedades hidrofílicas, la reactividad redox y la especificidad de interacción molecular. La presencia de un sistema catecol (grupos hidroxilo en posiciones 3' y 4' adyacentes) en flavonoides como la luteolina y la cianidina confiere una capacidad excepcional para quelar iones metálicos y neutralizar radicales peroxilo, explicando su potente actividad antiinflamatoria observada en modelos experimentales de estrés oxidativo tisular.

Glicosilación y quiralidad: las dimensiones olvidadas de la bioactividad

Las modificaciones post-biosintéticas, particularmente los patrones de glicosilación, representan una estrategia evolutiva sofisticada para modular la biodisponibilidad, estabilidad química y direccionalidad subcelular de los flavonoides, añadiendo capas adicionales de complejidad funcional a su arquitectura molecular básica. La conjugación con residuos glucídicos, que ocurre predominantemente en las posiciones 3, 5, 7 y 4', transforma las agliconas lipofílicas en glucósidos más hidrofílicos que pueden ser eficientemente almacenados en vacuolas vegetales y transportados a través de membranas biológicas. La naturaleza específica del azúcar conjugado -desde monósacáridos simples como glucosa y ramnosa hasta oligosacáridos complejos- influye profundamente en la farmacocinética de estos compuestos, afectando su absorción intestinal, metabolismo hepático y distribución tisular (Day et al., 2018). Los glucósidos de quercetina, como el rutósido (unido a rutinosa) y el isoquercitrósido (unido a glucosa), ilustran perfectamente cómo modificaciones glicosídicas aparentemente menores pueden alterar significativamente el perfil farmacológico; mientras que el rutósido muestra una absorción intestinal más lenta pero una mayor estabilidad circulatoria, la quercetina aglicona se absorbe más rápidamente pero experimenta un metabolismo presistémico más extenso. La posición del enlace glicosídico también determina la susceptibilidad a enzimas hidrolíticas específicas como las β -glucosidasas intestinales y

microbianas, creando un sistema de liberación controlada que modula la aparición temporal de la aglicona biológicamente activa en diferentes compartimentos fisiológicos.

La quiralidad molecular, frecuentemente pasada por alto en discusiones sobre la bioactividad de flavonoides, introduce una dimensión adicional de especificidad biológica que tiene implicaciones profundas para su interacción con sistemas enzimáticos asimétricos y receptores proteicos quirales. Aunque la mayoría de los flavonoides naturales existen como racémicos o en configuraciones estereoquímicas específicas determinadas por la estereoespecificidad de las enzimas biosintéticas, la interconversión entre estereoisómeros puede ocurrir durante el procesamiento de alimentos o el metabolismo in vivo, generando mezclas complejas cuyos componentes individuales pueden exhibir actividades biológicas marcadamente diferentes. La catequina del té verde, por ejemplo, existe predominantemente como el estereoisómero (-)-epigallocatequina-3-galato, que demuestra una afinidad significativamente mayor por proteínas diana como la proteína Bcl-2 y una mayor capacidad para inhibir la angiogénesis tumoral en comparación con su enantiómero sintético (Khan & Mukhtar, 2018). Esta estereoespecificidad estricta se extiende a las interacciones con enzimas metabolizadoras como las UDP-glucuronosiltransferasas y sulfotransferasas, cuyos sitios activos quirales pueden mostrar preferencias marcadas por determinadas configuraciones espaciales, influyendo así en los patrones de conjugación y la consecuente actividad biológica residual de los metabolitos circulantes. La capacidad de los flavonoides para formar complejos supramoleculares quirales con otros componentes dietéticos, como las proteínas de soja y los alcaloides del café, añade otro nivel de complejidad a estas interacciones estereoespecíficas, modulando la liberación, absorción y distribución tisular de las diferentes formas estereoisoméricas.

Estabilidad molecular y reactividad funcional: un equilibrio evolucionado

La aparente paradoja entre la estabilidad química necesaria para la persistencia en tejidos vegetales y la reactividad controlada requerida para funciones biológicas específicas representa uno de los logros más notables de la evolución molecular de los flavonoides, resuelto mediante sofisticada-

dos mecanismos de estabilización electrónica y estérica. Los sistemas de resonancia extendidos a través de los tres anillos aromáticos permiten la deslocalización eficiente de densidad electrónica, estabilizando estados de transición durante reacciones redox y facilitando la formación de radicales aroxilo relativamente estables que pueden terminar secuencias de propagación radicalaria sin generar intermediarios más reactivos (Rice-Evans et al., 1996). Esta capacidad de desactivar especies oxidantes peligrosas mediante la formación de radicales estables explica la eficiencia superior de muchos flavonoides como antioxidantes en comparación con vitaminas clásicas como el α -tocoferol. La presencia de grupos hidroxilo en posiciones orto entre sí, particularmente en el anillo B, crea sitios preferenciales para la desprotonación y posterior oxidación, mientras que los sustituyentes metoxi adyacentes proporcionan estabilización estérica que protege estos sitios reactivos hasta el momento de la interacción con especies oxidantes específicas. La influencia del pH microambiental sobre el potencial redox de los flavonoides añade otra capa de regulación contextual a su actividad, permitiendo que funcionen como antioxidantes en compartimentos fisiológicos con pH neutro mientras pueden actuar como prooxidantes en microambientes ácidos como los encontrados en algunos compartimentos inflamatorios o tumorales.

Las interacciones supramoleculares, que trascienden las simples uniones covalentes para abarcar un espectro de fuerzas intermoleculares más sutiles como puentes de hidrógeno, interacciones π - π , y efectos hidrofóbicos, amplifican y modulan las actividades biológicas de los flavonoides de maneras que apenas comenzamos a comprender. La capacidad de ciertos flavonoides para intercalarse entre pares de bases de ADN, como lo hace la fisetina con preferencia por secuencias ricas en GC, o para unirse a dominios hidrofóbicos de proteínas de señalización, como la apigenina con los receptores de benzodiazepinas, ilustra la versatilidad de estas interacciones moleculares (Spencer, 2008). La formación de complejos cooperativos entre diferentes flavonoides, como los documentados entre antocianinas y flavonoles copigmentarios en vinos tintos, puede estabilizar estructuras moleculares que de otra manera serían lábiles, prolongando su vida media biológica y modificando sus espectros de absorción de luz. Estas interacciones sinérgicas se extienden a componentes dietéticos no flavonoides, como los documentados entre la curcumina y la quercetina,

que juntos exhiben una actividad antiinflamatoria significativamente mayor que la suma de sus efectos individuales mediante la co-modulación de la ruta del NF- κ B. La comprensión integral de estos principios arquitectónicos y sus implicaciones funcionales no solo ilumina los mecanismos subyacentes a los beneficios documentados de las dietas ricas en flavonoides, sino que también proporciona el fundamento racional para el diseño de alimentos funcionales optimizados y estrategias nutracéuticas dirigidas que aprovechen este legado evolutivo para promover la salud humana y combatir enfermedades crónicas.

Capítulo 3

El universo estructural de los flavonoides: clasificación y significado biológico

Sistemática flavonoide: de la estructura molecular a la función biológica

La impresionante diversidad estructural que exhiben los flavonoides en el reino vegetal constituye un testimonio elocuente de la creatividad innovadora de los procesos evolutivos, donde soluciones moleculares específicas han emergido como respuestas adaptativas a desafíos ecológicos particulares. Esta proliferación de estructuras químicas, sin embargo, dista de ser un fenómeno caótico o aleatorio, ya que se organiza en patrones sistemáticos bien definidos que reflejan principios fundamentales de química orgánica y restricciones biosintéticas específicas. La clasificación taxonómica convencional reconoce seis subclases principales basadas en variaciones estructurales específicas en el anillo C central, particularmente en lo concerniente a su estado de oxidación, patrones de sustitución y grado de saturación, diferencias aparentemente menores que conllevan implicaciones funcionales profundas para su comportamiento biológico y mecanismos de acción (Williams & Grayer, 2004). Esta organización sistemática trasciende el mero ejercicio académico de categorización, ya que establece correlaciones predictivas entre arquitectura molecular y propiedades farmacológicas que resultan esenciales para comprender su biodisponibilidad, metabolismo y actividades biológicas específicas en sistemas humanos. La evolución ha actuado como un químico maestro, explorando metódicamente las posibilidades estructurales dentro del andamiaje flavonoide básico para generar soluciones específicas a desafíos tan diversos como la protección contra radiación ultravioleta, la atracción de polinizadores, la defensa contra patógenos y la regulación de simbiosis microbianas, creando así un repertorio químico cuyas aplicaciones en salud humana apenas comenzamos a apreciar en toda su magnitud potencial.

Dentro de este panorama clasificatorio, las flavonas emergen como representantes estructuralmente elegantes caracterizadas por su sistema de anillos completamente conjugado que confiere una planaridad molecular casi perfecta, facilitando interacciones de apilamiento π - π con sistemas aromáticos en proteínas y ácidos nucleicos. Esta geometría planar privilegiada explica su capacidad para intercalarse entre pares de bases de ADN, como lo hace la apigenina con preferencia por secuencias ricas en adenina-timina, y para inhibir enzimas clave como la topoisomerasa I y la

aromatasa mediante interacciones de transferencia de carga con residuos aromáticos en sus sitios catalíticos (Ren et al., 2003). La luteolina, abundante en vegetales como el apio y el brócoli, ejemplifica las ventajas adaptativas de esta clase estructural con su potente actividad antiinflamatoria mediada por la inhibición del factor nuclear kappa-B (NF-κB) y su capacidad para suprimir la angiogénesis patológica mediante la downregulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los flavonoles, distinguidos por la presencia de un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo C, representan quizás la subclase más ubicua en las dietas humanas y mejor caracterizada desde el punto de vista farmacológico. Esta modificación estructural aparentemente menor altera sustancialmente las propiedades electrónicas del sistema molecular, facilitando la formación de quelatos estables con iones metálicos de transición y mejorando la capacidad de neutralizar radicales peroxilo mediante la deslocalización eficiente de electrones a través del sistema aromático extendido. La quercetina, probablemente el flavonol más extensamente investigado, ilustra la versatilidad funcional de esta clase con su documentada capacidad para modular múltiples rutas de señalización celular, incluyendo la inhibición de la fosfoinositido 3-quinasa (PI3K) y la activación del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2), un regulador maestro de la respuesta antioxidante celular (Formica & Regelson, 1995).

Modificaciones estructurales y sus implicaciones funcionales

Las flavanonas, caracterizadas por la saturación del enlace C2-C3 que confiere flexibilidad conformacional al anillo central, representan una adaptación estructural particularmente interesante que modula sustancialmente sus interacciones con dianas biológicas específicas. Esta flexibilidad rotacional permite a moléculas como la naringenina de los cítricos adoptar conformaciones pseudoaxiales o pseudoequatoriales que optimizan su complementariedad estereoquímica con sitios de unión enzimáticos, explicando su potente actividad como agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPARα) y como modulador del metabolismo lipídico hepático. La hesperidina, abundante en la cáscara de naranjas y limones, ejemplifica cómo las modificaciones glicosídicas en la posición 7 del anillo A influyen en la farmacocinética de estas moléculas,

retardando su absorción intestinal pero mejorando su estabilidad circulatoria mediante la protección contra glucuronidación hepática de primer paso (Garg et al., 2001). Los flavan-3-oles, estructuralmente distintivos por la ausencia del grupo carbonilo en posición 4 y la presencia de múltiples centros quirales, exhiben una reactividad redox única que subyace a sus bien documentadas propiedades antioxidantes y sus complejas interacciones con proteínas salivares y enzimas digestivas. Las proantocianidinas oligoméricas del vino tinto y el cacao, compuestas por unidades de (-)-epicatequina unidas mediante enlaces interflavánicos, ilustran elegantemente cómo la polimerización controlada genera entidades supramoleculares con propiedades emergentes que trascienden las de sus monómeros constituyentes, incluyendo una capacidad aumentada para precipitar proteínas dietéticas y modular la actividad de enzimas digestivas como la α -amilas y la lipasa pancreática.

Las antocianidinas, con su distintiva estructura de catión flavilio que confiere intensa coloración roja, azul o púrpura dependiendo del pH y patrones de sustitución, representan una solución evolutiva magistral para la atracción de polinizadores y dispersores de semillas mediante señales visuales específicas. Esta característica estructural única, sin embargo, conlleva desafíos importantes para su estabilidad química y biodisponibilidad en organismos humanos, donde sufren extensas transformaciones estructurales mediadas por el pH gastrointestinal y enzimas digestivas. Las antocianinas de los arándanos y las moras, como la cianidina-3-glucósido, ilustran cómo la glicosilación en posición 3 estabiliza el catión flavilio contra la hidratación espontánea, mejorando su resistencia a las condiciones ácidas del estómago y permitiendo que una fracción significativa alcance el colon intacta donde sufre metabolismo bacteriano extenso (McGhie & Walton, 2007). Las isoflavonas, con su característica unión del anillo B en posición 3 en lugar de 2, constituyen un notable ejemplo de innovación evolutiva en leguminosas donde funcionan como fitoalexinas antimicrobiales y señales para la establecimiento de simbiosis con rizobios fijadores de nitrógeno. Esta reorganización estructural, sin embargo, tiene consecuencias biológicas profundas en mamíferos, donde confiere a moléculas como la genisteína de la soja una notable afinidad por los receptores de estrógeno, particularmente el subtipo beta, explicando su documentada capacidad para modular procesos fisiológicos dependientes de hormonas

como la densidad mineral ósea, la función vascular y la proliferación celular en tejidos hormonosensibles.

Diversificación estructural y especificidad funcional

La diversificación estructural dentro de cada clase principal mediante patrones específicos de hidroxilación, metilación, prenilación y glicosilación añade capas adicionales de complejidad funcional que modulan finalmente las propiedades fisicoquímicas, la farmacocinética y la especificidad de interacción molecular de los flavonoides. Los patrones de hidroxilación, particularmente en el anillo B, influyen decisivamente en el potencial redox y la capacidad quelante de metales, donde configuraciones orto-dihidroxílicas como las presentes en la quercetina y la cianidina confieren una actividad antioxidante significativamente mayor que configuraciones meta o para aisladas. La metilación de grupos hidroxilo, como ocurre en la hesperetina metilada de los cítricos y la sakuranetina del arroz, representa una estrategia evolutiva para modular la lipofilicidad y consequently la distribución tisular, permitiendo que estos compuestos alcancen compartimentos subcelulares específicos donde ejercen funciones especializadas como la protección de membranas lipídicas contra la peroxidación (Jaganath & Crozier, 2010). Las prenilaciones, mediante la adición de unidades isoprenoides a diversas posiciones del esqueleto flavonoide, generan derivados híbridos como los xanthohumoles del lúpulo y las glabrenas de la regaliz con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas notablemente diferentes de sus contrapartes no preniladas, incluyendo una mayor afinidad por proteínas de membrana y una capacidad aumentada para inhibir enzimas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo de xenobióticos.

La complejidad estructural alcanza su máxima expresión en los flavonoides oligoméricos y poliméricos como las proantocianidinas de las semillas de uva y el té, donde la polimerización controlada de unidades monoméricas genera arquitecturas supramoleculares con propiedades emergentes que no pueden predecirse simplemente a partir de sus constituyentes individuales. El grado de polimerización, la naturaleza de los enlaces interflavánicos (tipo B o tipo A) y la estereoquímica de las unidades monoméricas influyen colectivamente en la capacidad de estos polímeros naturales para interactuar con proteínas, quelar metales y modular proce-

sos inflamatorios mediante mecanismos que incluyen la inhibición de factores de transcripción proinflamatorios y la activación de rutas de detoxificación celular. La distribución ecológica diferencial de las distintas clases flavonoides a través del reino vegetal refleja adaptaciones evolutivas específicas a presiones ambientales particulares, donde las antocianinas predominan en frutos carnosos destinados a la dispersión zoócora, las flavonas altamente conjugadas abundan en especies de alta montaña expuestas a intensa radiación ultravioleta, y las isoflavonas se concentran en leguminosas donde median complejas interacciones simbióticas con rizobios fijadores de nitrógeno. Esta extraordinaria diversidad estructural, producto de millones de años de evolución química, se traduce directamente en una versatilidad funcional igualmente notable que permite a estos compuestos modular una asombrosa variedad de procesos biológicos en organismos humanos, estableciendo las bases moleculares para sus documentados efectos beneficiosos en la prevención y el manejo de enfermedades crónicas multifactoriales. La comprensión integral de estas relaciones estructura-actividad no solo ilumina los mecanismos subyacentes a los efectos saludables de las dietas ricas en flavonoides, sino que también proporciona el fundamento racional para el diseño de intervenciones nutricionales personalizadas y el desarrollo de compuestos nutracéuticos optimizados para aplicaciones específicas en medicina preventiva.

Capítulo 4

La orquesta metabólica: sinfonía biosintética de los flavonoides vegetales

La coreografía molecular: integración de rutas metabólicas ancestrales

La biosíntesis de flavonoides en los sistemas vegetales constituye una de las manifestaciones más refinadas de complejidad metabólica evolucionada, donde múltiples rutas bioquímicas ancestrales se entrelazan armónicamente para generar una extraordinaria diversidad estructural con precisión espacio-temporal milimétrica. Este proceso biosintético, perfeccionado a lo largo de aproximadamente 500 millones de años de coevolución planta-ambiente, representa un sistema integrado de remarkable eficiencia que combina enzimas especializadas, cofactores esenciales y sofisticados mecanismos regulatorios que permiten a las plantas sintetizar perfiles flavonoides específicos adaptados a condiciones ecológicas particulares (Winkel-Shirley, 2001). La coreografía molecular comienza con la convergencia de dos rutas metabólicas fundamentales profundamente enraizadas en el metabolismo primario vegetal: la vía del ácido shikímico y la ruta del acetato-malonato, cuya integración evolutiva representa un hito crucial en la emergencia de la complejidad química del reino vegetal. La vía del ácido shikímico, exclusiva de plantas y microorganismos pero conspicuamente ausente en animales, genera el precursor aromático para el anillo B a través de una secuencia metabólica que transforma carbohidratos simples en el aminoácido fenilalanina, el cual posteriormente experimenta deaminación oxidativa catalizada por la fenilalanina amonio-liaza (PAL) para producir ácido trans-cinámico como primer intermediario comprometido con la ruta fenilpropanoide (Vogt, 2010). Esta enzima clave funciona como un importante punto de control regulatorio cuya actividad se modula en respuesta a diversos estímulos ambientales, incluyendo intensidad lumínica, estrés patogénico y señales de desarrollo, estableciendo así un nexo crucial entre el estado fisiológico de la planta y la producción de metabolitos especializados.

Paralelamente, la ruta del acetato-malonato contribuye con los precursores para la construcción del anillo A a través de un mecanismo de condensación que guarda notables similitudes con la biosíntesis de ácidos grasos, aunque con importantes diferencias en la especificidad enzimática y el destino de los intermediarios reactivos. La enzima acetil-CoA carboxilasa cataliza la transformación de acetil-CoA en malonil-CoA, el donador

de unidades C2 esencial para la construcción del esqueleto policetónico que, a diferencia de lo que ocurre en la síntesis de ácidos grasos, experimenta ciclación aromatizante sin previa reducción de los grupos carbonilo (Ferrer et al., 2008). La convergencia de estas dos rutas metabólicas ancestrales ocurre a través de la acción catalítica de la chalcona sintasa (CHS), una enzima tipo III policétido sintasa que condensa una molécula de 4-cumaroil-CoA derivado de la ruta fenilpropanoide con tres moléculas de malonil-CoA provenientes de la ruta del acetato para generar naringenina chalcona como primer intermediario específico de la ruta flavonoide. Esta reacción condensante inaugural representa no solo el paso comprometido hacia la diversidad estructural flavonoide, sino que también constituye un importante nodo regulatorio donde múltiples señales de desarrollo y ambientales convergen para modular la producción de estos metabolitos especializados. La cristalografía de CHS ha revelado un túnel hidrofóbico activo extraordinariamente conservado que orienta los sustratos para la condensación de Claisen, mientras que residuos catalíticos críticos como Cys164, His303 y Asn336 posicionan estratégicamente los sustratos para la formación del anillo aromático tetracíclico característico de los flavonoides (Jez et al., 2000).

Orquestación enzimática y especialización estructural

La transformación de la naringenina chalcona en el primer flavonoide verdadero representa una etapa crucial donde la ruta biosintética principal comienza a ramificarse hacia las distintas subclases estructurales mediante la intervención de enzimas específicas que introducen modificaciones oxidativas, reductivas y de conjugación. La chalcona isomerasa (CHI), una enzima extraordinariamente eficiente que cataliza la ciclación estereoespecífica de la chalcona hacia (2S)-naringenina mediante un mecanismo que aproxima la cetona carbonílica al carbono alfa-insaturado para facilitar la adición intramolecular de Michael, alcanza velocidades catalíticas cercanas al límite de difusión, reflejando su importancia crítica en el direccionamiento eficiente del flujo metabólico (Jez et al., 2002). A partir de este punto de ramificación metabólica, la ruta se diversifica mediante la acción secuencial de oxigenasas, reductasas y transferasas altamente específicas que generan el espectro estructural característico de cada subclase

flavonoide. La conversión de flavanonas a flavonoles requiere la intervención de la flavanona 3-hidroxilasa (F3H), una dioxigenasa dependiente de 2-oxoglutarato, hierro y ascorbato que introduce selectivamente un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo C mediante un mecanismo que involucra la activación del oxígeno molecular y la descarboxilación oxidativa del 2-oxoglutarato a succinato (Britsch, 1990). Esta modificación estructural aparentemente menor tiene implicaciones funcionales profundas, ya que el grupo hidroxilo en posición 3 no solo expande significativamente el potencial para modificaciones secundarias como glicosilación y acilación, sino que también altera sustancialmente la conformación molecular y las propiedades redox del sistema aromático extendido.

La biosíntesis de flavonas a partir de flavanonas representa una ruta metabólica particularmente interesante desde la perspectiva evolutiva, ya que involucra dos sistemas enzimáticos no homólogos que catalizan la misma transformación desaturativa mediante mecanismos radicalarios fundamentalmente diferentes. La flavona sintasa I (FNS I), predominantemente encontrada en miembros de la familia Apiaceae como el perejil, corresponde a una dioxigenasa dependiente de 2-oxoglutarato que oxida selectivamente la posición 2,3 de la flavanona mediante un mecanismo que involucra la abstracción radicalaria de hidrógeno, mientras que la flavona sintasa II (FNS II), característica de plantas como *Arabidopsis thaliana*, pertenece al sistema citocromo P450 monooxigenasa que cataliza la desaturación mediante un mecanismo que implica la formación de un intermediario hidroxilado seguido de deshidratación (Martens & Mithöfer, 2005). Esta dualidad enzimática constituye un notable ejemplo de evolución convergente donde diferentes linajes vegetales han desarrollado soluciones moleculares independientes para el mismo desafío metabólico, reflejando la importancia adaptativa de las flavonas como protectores contra radiación ultravioleta y como moduladores de la simbiosis microbiana. La síntesis de antocianinas, por su parte, sigue una ruta particularmente elaborada que involucra la reducción secuencial de dihidroflavonoles a leucoantocianidinas catalizada por la dihidroflavonol 4-reductasa (DFR), seguida de la oxidación específica a antocianidinas mediada por la antocianidina sintasa (ANS), una dioxigenasa dependiente de 2-oxoglutarato que cataliza la deshidratación oxidativa de las leuco bases incoloras hacia los cation flavilio coloreados (Winkel, 2006). La complejidad regulatoria

de esta ruta se manifiesta en la existencia de múltiples isoformas enzimáticas con especificidades de sustrato diferenciales que explican los patrones distintivos de pigmentación antociánica observados en diferentes especies vegetales, como la preferencia de la DFR de maíz por dihidromiricetina que conduce a pigmentos rojos, en contraste con la especificidad de la DFR de petunia por dihidrokaempferol que genera pigmentos naranjas.

Regulación multinivel y modularidad metabólica

La sofisticada regulación de la biosíntesis de flavonoides opera a través de una jerarquía multinivel que integra señales de desarrollo, ambientales y hormonales para orquestrar la producción espacio-temporalmente controlada de estos metabolitos especializados. En el nivel transcripcional, complejos regulatorios multiméricos compuestos por factores de transcripción de las familias MYB, bHLH y WD40 funcionan como interruptores maestros que coordinan la expresión de baterías de enzimas biosintéticas en respuesta a estímulos específicos (Hichri et al., 2011). El complejo MBW (MYB-bHLH-WD40) representa un módulo regulatorio evolutivamente conservado donde las proteínas MYB confieren especificidad de tejido y respuesta a estímulos, los factores bHLH median la dimerización y reclutamiento de coactivadores, y las proteínas WD40 funcionan como andamios estructurales que estabilizan el complejo. En *Arabidopsis thaliana*, por ejemplo, la combinación específica de MYB75/PAP1, bHLH (TT8/GL3/EGL3) y TTG1 (WD40) activa la expresión de genes estructurales de la ruta de antocianinas en respuesta a estrés lumínico y nutricional, mientras que en antirrino, diferentes combinaciones de factores MYB y bHLH determinan los patrones complejos de pigmentación floral a través de la regulación diferencial de genes biosintéticos tempranos y tardíos. La luz, particularmente la radiación UV-B, representa uno de los inductores más potentes de la biosíntesis flavonoide a través de múltiples mecanismos de percepción y transducción de señales que incluyen los receptores UVR8 que median respuestas adaptativas de fotoprotección, y los fitocromos y criptocromos que modulan la producción de flavonoides en diferentes órganos y estadios de desarrollo (Jenkins, 2014).

Las respuestas al estrés biótico involucran mecanismos regulatorios igualmente complejos donde señales de daño tisular, patrones moleculares

asociados a patógenos (PAMPs) y efectores microbianos activan cascadas de señalización que culminan en la inducción transcripcional de enzimas biosintéticas de flavonoides con actividad fitoalexínica. En soja, por ejemplo, la infección por *Phytophthora sojae* induce rápidamente la expresión de genes de isoflavonoides como la glicolína a través de la activación de factores de transcripción específicos que se unen a elementos reguladores en los promotores de genes como la isoflavona sintasa (IFS) y la vestitona reductasa (VR) (Yu & McGonigle, 2005). La modularidad metabólica se extiende más allá de la síntesis inicial a través de elaborados sistemas de modificación, transporte y compartimentación que determinan la localización subcelular, estabilidad y biodisponibilidad de los flavonoides sintetizados. Las UDP-glucosiltransferasas (UGTs) catalizan la transferencia de residuos glucídicos desde UDP-azúcares a posiciones específicas de los esqueletos flavonoides, generando glucósidos con mayor solubilidad acuosa y estabilidad química, mientras que las maloniltransferasas introducen grupos acilo que modulan la lipofilidad y capacidad de almacenamiento vacuolar (Bowles et al., 2006). El transporte intracelular de flavonoides involucra sistemas especializados como las GST (glutathión S-transferasas) que funcionan como chaperonas que facilitan el transporte vacuolar, y transportadores de membrana específicos como los MATE (Multidrug and Toxic Compound Extrusion) y ABC (ATP-Binding Cassette) que median el secuestro vacuolar y la secreción apoplástica, respectivamente.

Las implicaciones prácticas de este conocimiento biosintético detallado son profundas y multifacéticas, abriendo avenidas innovadoras para la optimización del contenido de flavonoides en cultivos alimentarios mediante estrategias de bioingeniería metabólica que apunten a nodos regulatorios clave. La sobreexpresión de factores de transcripción MYB específicos ha demostrado ser una estrategia particularmente efectiva para incrementar simultáneamente múltiples clases de flavonoides en especies como tomate, donde la expresión constitutiva de AtMYB12 resultó en un aumento de hasta 100 veces en el contenido de flavonoles como rutina y kaempferol glucósidos sin afectar negativamente el crecimiento vegetal (Luo et al., 2008). Similarmente, la manipulación de condiciones de cultivo como intensidad lumínica, estrés nutricional y elicición microbiana representa un enfoque complementario para estimular la síntesis natural de flavonoides beneficiosos, como demuestra el notable incremento en an-

tocianinas observado en lechugas cultivadas bajo luces UV-B controladas o el aumento en isoflavonas en soja sometida a estrés salino moderado. La integración de estas estrategias de optimización con aproximaciones de biología de sistemas que modelen el flujo metabólico global permitirá no solo maximizar la producción de flavonoides específicos, sino también redirigir el carbono fotosintético hacia rutas particulares de interés nutracéutico, materializando así el enorme potencial de la bioingeniería metabólica para el mejoramiento nutricional de cultivos alimentarios.

Capítulo 5

El mosaico botánico: distribución ecológica y significado nutricional de los flavonoides

Patrones de distribución en el reino vegetal: una perspectiva eco-evolutiva

La extraordinaria diversidad estructural que caracteriza a los flavonoides encuentra su paralelo en la complejidad de sus patrones de distribución dentro del reino vegetal, donde su presencia y concentración varían sistemáticamente a través de diferentes taxones, órganos vegetales y compartimentos subcelulares en respuesta a presiones evolutivas específicas. Esta distribución heterogénea, lejos de ser aleatoria, constituye un registro químico detallado de millones de años de coevolución entre plantas, sus ambientes y las comunidades bióticas con las que interactúan, revelando tanto las funciones ecológicas primarias de estos metabolitos especializados como su potencial aplicación en nutrición humana preventiva (Tretutter, 2006). Los patrones filogenéticos observados en la distribución de flavonoides reflejan eventos evolutivos fundamentales en la historia de las plantas vasculares, con una marcada transición desde perfiles simples dominados por flavonas y flavonoles en grupos basales como helechos y gimnospermas, hacia una explosión de diversidad estructural en angiospermas que incluye la aparición de antocianinas como pigmentos de atracción de polinizadores y la especialización de isoflavonas como señales en simbiosis leguminosa-rizobio. Esta diversificación química coevolucionó con la radiación adaptativa de los insectos polinizadores durante el Cretácico, estableciendo síndromes de polinización específicos donde combinaciones particulares de flavonoides (especialmente flavonoles y antocianinas) funcionan como señales visuales y olfativas que guían a polinizadores específicos hacia fuentes de néctar (Rausher, 2006). La distribución intraplanta de flavonoides revela igualmente patrones consistentes que reflejan estrategias ecológicas particulares, con concentraciones máximas típicamente encontradas en órganos expuestos como hojas jóvenes, pétalos florales y epidermis de frutos, donde la protección contra radiación ultravioleta y el ataque de herbívoros representa prioridades fisiológicas inmediatas.

La compartimentación subcelular de flavonoides constituye otro nivel de organización espacial esencial para comprender tanto su función biológica en plantas como su biodisponibilidad posterior en organismos consumidores. Los flavonoides lipofílicos como las flavanonas metiladas y los flavonoles prenilados tienden a localizarse en cutículas y membranas ce-

lulares donde ejercen funciones de barrera contra patógenos y protección UV, mientras que formas más hidrofílicas como antocianinas y glucósidos de flavonoles se acumulan predominantemente en vacuolas donde contribuyen a la coloración de tejidos y funcionan como antioxidantes de reserva (Zhao & Dixon, 2009). Esta compartimentación no es estática sino dinámicamente regulada en respuesta a señales ambientales, con mecanismos de transporte activo que redistribuyen flavonoides entre compartimentos celulares según las necesidades fisiológicas momentáneas. Los avances en microscopía de fluorescencia han revelado patrones sorprendentemente complejos de localización, como la asociación específica de ciertas isoflavonas con membranas perinucleares en células de soja bajo estrés patogénico, o la acumulación preferencial de proantocianidinas en células especializadas de la testa de semillas donde previenen la germinación prematura. La comprensión de estos patrones de distribución a múltiples escalas -desde la biogeográfica hasta la subcelular- proporciona no solo insights fundamentales sobre la ecología química vegetal, sino también principios racionales para optimizar la selección, cosecha y procesamiento de materiales vegetales con fines nutraceuticos.

Fuentes dietéticas principales: de la botánica a la nutrición

Las frutas constituyen sin duda las fuentes dietéticas más reconocidas y apreciadas de flavonoides, presentando perfiles químicos extraordinariamente diversos que reflejan adaptaciones ecológicas específicas a estrategias de dispersión de semillas. Los cítricos (género *Citrus*) representan sistemas modelo particularmente informativos donde diferentes clases de flavonoides exhiben patrones de distribución tisular característicos: las flavanonas como hesperidina y naringina se concentran predominantemente en el albedo y flavedo de la cáscara, donde funcionan como barreras químicas contra patógenos, mientras que los flavonoles como quercetina y kaempferol se distribuyen más uniformemente en la pulpa donde pueden proteger componentes celulares contra el estrés oxidativo metabólico (Peterson et al., 2006). Esta compartimentación tiene implicaciones nutricionales profundas, ya que el consumo convencional de jugos extraídos mecánicamente proporciona principalmente flavonoides de pulpa, mientras que el consumo de fruta entera o el uso de cáscaras en preparaciones culinarias

incorpora perfiles flavonoides más completos que incluyen formas específicas con actividades biológicas distintivas. Las bayas del género *Vaccinium* (arándanos, arándanos rojos) ilustran otro patrón distribucional notable caracterizado por extraordinarias concentraciones de antocianinas -especialmente derivados de delfinidina, cianidina y malvidina- que se acumulan preferencialmente en las capas subepidérmicas de los frutos donde funcionan como filtros solares y atrayentes visuales para aves dispersoras. Estudios farmacocinéticos sofisticados han demostrado que las antocianinas específicas de arándanos exhiben afinidades tisulares particulares por estructuras neurales como el hipocampo y la corteza cerebral, posiblemente mediadas por interacciones específicas con transportadores de glucosa como GLUT1, lo que proporciona una base mecanística para sus efectos beneficiosos documentados sobre la función cognitiva y la neuroprotección (Krikorian et al., 2010).

Las manzanas (*Malus domestica*) ofrecen un caso de estudio fascinante sobre heterogeneidad intra-fruto en la distribución de flavonoides, donde diferentes clases ocupan nichos ecológicos y funcionales claramente diferenciados dentro de la arquitectura del fruto. Los flavonoles como la quercetina y sus derivados glicosilados se concentran casi exclusivamente en la epidermis, donde su capacidad para absorber radiación UV-B y neutralizar especies reactivas de oxígeno contribuye a la protección fotooxidativa, mientras que las catequinas como la epicatequina y procianidinas se distribuyen más uniformemente a través del mesocarpio donde pueden inhibir enzimas pectinolíticas de patógenos fúngicos (Boyer & Liu, 2004). Esta segregación espacial tiene consecuencias nutricionales directas, ya que prácticas comunes como el pelado eliminan selectivamente hasta el 90% de los flavonoles mientras preservan la mayoría de las catequinas, alterando cualitativamente el perfil flavonoide consumido. Los vegetales de hoja verde como espinacas (*Spinacia oleracea*) y col rizada (*Brassica oleracea* var. *acephala*) presentan perfiles dominados por flavonoles metoxilados y flavonas hidroxiladas como luteolina y apigenina que funcionan como protectores solares moleculares en tejidos fotosintéticamente activos, con concentraciones que siguen gradientes lumínicos dentro del dosel foliar. Las cebollas (*Allium cepa*) merecen atención especial como una de las fuentes más concentradas de quercetina glucósidos en la dieta occidental, con distribuciones que reflejan exquisitamente gradientes de

estrés ambiental: las capas externas, expuestas directamente a radiación solar y fluctuaciones térmicas, contienen concentraciones hasta diez veces superiores a las capas internas, mientras que variedades pigmentadas acumulan antocianinas adicionales que complementan las funciones antioxidantes de los flavonoles (Slimestad et al., 2007). Esta variabilidad intra-especie ofrece oportunidades para el mejoramiento genético dirigido hacia cultivares con perfiles flavonoides optimizados para la salud humana.

Factores moduladores de la calidad fitoquímica

La influencia de los factores ambientales sobre el contenido y perfil de flavonoides en materiales vegetales representa una dimensión crítica que conecta prácticas agrícolas con calidad nutricional final, estableciendo puentes fundamentales entre agronomía y medicina preventiva. La radiación ultravioleta, particularmente en el rango UV-B (280-315 nm), constituye uno de los inductores más potentes de la biosíntesis de flavonoides a través de mecanismos de percepción que involucran el receptor UVR8 y cascadas de señalización downstream que activan factores de transcripción de la ruta fenilpropanoides (Hideg et al., 2013). Este fenómeno explica observaciones consistentes de mayores concentraciones de flavonoides en frutos y hojas desarrollados en condiciones de alta irradiancia, como los documentados en uvas de viñedos de alta altitud o tomates cultivados en invernaderos con transmisión UV-B controlada. El estrés hídrico moderado representa otro modulador ambiental significativo, induciendo la acumulación de flavonoides específicos como las flavonas hidroxiladas en plantas mediterráneas y ciertas antocianinas en frutos como uvas, posiblemente a través de mecanismos que involucran señales de ácido abscísico y estrés oxidativo secundario. Las temperaturas extremas, tanto altas como bajas, inducen igualmente respuestas flavonoides distintivas: el estrés por frío favorece típicamente la acumulación de antocianinas que pueden funcionar como crioprotectores mediante la estabilización de membranas, mientras que el estrés térmico promueve la síntesis de flavonoles que protegen el aparato fotosintético contra la desnaturalización térmica.

El manejo agrícola influye profundamente en el perfil fitoquímico final a través de múltiples mecanismos directos e indirectos que modifican el ambiente de crecimiento y los patrones de estrés vegetal. Los sistemas

de cultivo orgánico, caracterizados por la exclusión de pesticidas sintéticos y mayor dependencia de mecanismos de defensa naturales, frecuentemente resultan en acumulaciones significativamente mayores de ciertos flavonoides -especialmente flavonoles y flavanonas- en comparación con sistemas convencionales, aunque estas diferencias varían sustancialmente según la especie, el manejo específico y las condiciones ambientales locales (Hunter et al., 2020). La fertilización, particularmente con nitrógeno, ejerce efectos complejos sobre el metabolismo secundario: mientras que dosis moderadas pueden promover la síntesis general de flavonoides al incrementar la biomasa fotosintética, el exceso de nitrógeno frecuentemente diluye el contenido relativo de metabolitos especializados al redirigir recursos hacia el crecimiento vegetativo. La estacionalidad introduce otra capa de variabilidad significativa, con patrones característicos de acumulación de flavonoides que alcanzan máximos típicamente hacia el final de la temporada de crecimiento después de exposición prolongada a factores de estrés acumulativos, como se observa espectacularmente en uvas para vino tinto donde el “estrés hídrico terminal” se manipula deliberadamente para optimizar el perfil polifenólico. El momento de cosecha representa igualmente un factor crítico, con variaciones diurnas documentadas en la concentración de ciertos flavonoides como las antocianinas en frutos como moras y cerezas, que pueden fluctuar significativamente según los ritmos circadianos de expresión de enzimas biosintéticas y las condiciones microclimáticas del momento de recolección.

Las prácticas post-cosecha y de procesamiento introducen modificaciones adicionales -tanto positivas como negativas- en el perfil de flavonoides disponible para el consumo humano, estableciendo un balance complejo entre pérdidas por degradación y ganancias por aumento de biodisponibilidad. El almacenamiento refrigerado generalmente preserva mejor los flavonoides termosensibles como antocianinas y ciertas catequinas, aunque incluso en condiciones óptimas ocurren pérdidas graduales por actividad enzimática residual y oxidación química espontánea. El procesamiento térmico, como el blanqueado y la pasteurización, puede reducir significativamente el contenido de flavonoides termosensibles -especialmente flavonoles glicosilados y antocianinas- pero simultáneamente puede incrementar la biodisponibilidad de otros al desnaturalizar matrices vegetales y liberar compuestos originalmente unidos a paredes celulares

(van der Sluis et al., 2001). Las tecnologías de procesamiento no térmico como la alta presión hidrostática y los pulsos eléctricos emergen como alternativas prometedoras para minimizar pérdidas de flavonoides mientras mantienen la seguridad microbiológica. La formulación de alimentos incorpora consideraciones adicionales, como la demostrada capacidad de ciertas matrices lipídicas para mejorar la estabilidad y absorción de flavonoides lipofílicos como las flavanonas metiladas, o el uso de técnicas de microencapsulación para proteger flavonoides lábiles durante el almacenamiento y el tránsito gastrointestinal. La comprensión integral de estos factores moduladores -desde el campo hasta el tenedor- proporciona las bases científicas para desarrollar estrategias integradas que maximicen la retención y biodisponibilidad de estos valiosos fitonutrientes a lo largo de toda la cadena de producción alimentaria, materializando así el enorme potencial de los flavonoides dietéticos como herramientas poderosas en la promoción de la salud humana y la prevención de enfermedades crónicas.

Capítulo 6

La odisea farmacocinética de los flavonoides: del plato a la célula

Transformaciones gastrointestinales y absorción intestinal

El complejo itinerario que siguen los flavonoides desde su estado nativo en matrices alimentarias hasta su manifestación como entidades biológicamente activas en tejidos humanos constituye una fascinante travesía farmacocinética que involucra una sucesión coordinada de barreras fisiológicas, transformaciones enzimáticas y mecanismos de transporte especializados. Comprender esta sofisticada farmacocinética resulta fundamental no solo para desentrañar los mecanismos subyacentes a sus efectos saludables, sino también para interpretar adecuadamente la disparidad frecuentemente observada entre las concentraciones *in vitro* necesarias para ejercer efectos biológicos y las concentraciones circulantes alcanzadas tras el consumo dietético (Manach et al., 2004). La biodisponibilidad de estos fitoquímicos comienza a determinarse incluso antes de la ingestión, durante la fase cefálica de la digestión donde la masticación y la insalivación inician la liberación de flavonoides desde sus matrices alimentarias nativas, un proceso cuya eficiencia depende críticamente de la naturaleza específica de la asociación flavonoides-matriz y de la intensidad del procesamiento masticatorio. Los flavonoides incorporados en estructuras celulares intactas o asociados a fibras dietéticas pueden requerir una desintegración mecánica extensiva y la posterior acción de enzimas digestivas como las pectinasas y celulasas para su liberación, mientras que aquellos presentes en formas más accesibles o en alimentos procesados pueden estar inmediatamente disponibles para su absorción desde el lumen intestinal (Neilson & Ferruzzi, 2011). Esta fase preliminar establece las bases para los eventos digestivos subsiguientes, donde las transformaciones químicas y enzimáticas modificarán sustancialmente la estructura y, consecuentemente, la biodisponibilidad y actividad biológica de estas moléculas.

El entorno gástrico representa la primera barrera fisicoquímica significativa donde el pH extremadamente ácido (1.5-3.5) y la presencia de pepsina catalizan transformaciones estructurales cruciales que alteran profundamente el destino posterior de los flavonoides ingeridos. Las antocianinas, que existen predominantemente como cationes flavilio coloreados a pH gástrico, pueden experimentar reacciones de hidratación que generan formas incoloras de chalcona, mientras que las proantocianidinas

oligoméricas pueden sufrir hidrólisis parcial liberando unidades monoméricas más biodisponibles bajo estas condiciones ácidas (McGhie & Walton, 2007). La estabilidad gástrica varía considerablemente entre diferentes clases de flavonoides: las isoflavonas como la genisteína demuestran una notable resistencia a la degradación ácida, mientras que ciertos flavonoles glicosilados pueden experimentar desglicosilación parcial mediada por la acidez. El vaciamiento gástrico, modulado por la composición de la comida y factores individuales, determina adicionalmente el tiempo de exposición a este ambiente ácido, estableciendo así el escenario inicial para los procesos de absorción intestinal subsiguientes. El intestino delgado emerge como el sitio principal de absorción para la mayoría de los flavonoides, aunque este proceso dista considerablemente de ser directo o uniforme entre diferentes compuestos. La mayoría de los flavonoides dietéticos existen naturalmente como conjugados con azúcares -principalmente O-glucósidos- formas que generalmente no pueden atravesar las membranas enterocíticas por difusión pasiva simple y requieren por tanto de mecanismos de transformación o transporte especializados (Day et al., 2018). La hidrólisis de estos glucósidos puede ocurrir a través de dos rutas principales complementarias: la hidrólisis luminal por enzimas de la bordadura en cepillo como la lactasa-florizina hidrolasa, que libera la aglicona libre para su absorción por difusión pasiva, o el transporte intacto del glucósido a través de transportadores específicos como SGLT1 seguido de hidrólisis intracelular por glucosidasas citoplasmáticas.

Metabolismo sistémico y distribución tisular

Una vez que los flavonoides superan la barrera intestinal, se enfrentan al formidable sistema de metabolismo de fase II que transforma rápidamente estas moléculas en formas conjugadas más hidrofílicas destinadas a la eliminación. Las enzimas de conjugación, incluyendo las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs), sulfotransferasas (SULTs) y catecol-O-metiltransferasas (COMT), modifican exhaustivamente los flavonoides añadiendo grupos glucuronido, sulfato y metilo que alteran profundamente su farmacología, biodisponibilidad y actividad biológica (Williamson et al., 2018). Este metabolismo de primer paso puede ser tan extensivo que frecuentemente solo una fracción mínima (generalmente <5%) de la dosis

ingerida alcanza la circulación portal en forma de aglicona libre, mientras que la mayoría circula como conjugados de fase II que exhiben propiedades fisicoquímicas y farmacológicas distintivas. El hígado representa un segundo sitio mayor de metabolismo donde los flavonoides que escapan a la conjugación intestinal son sometidos a transformaciones adicionales por enzimas hepáticas antes de su distribución sistémica. Las isoformas del citocromo P450, particularmente CYP1A2 y CYP3A4, pueden catalizar reacciones de hidroxilación y desmetilación en ciertos flavonoides, mientras que las enzimas de fase II hepáticas completan el proceso de conjugación iniciado en el intestino (Chen et al., 2019). Esta barrera metabólica hepática puede ser particularmente significativa para flavonoides que son sustratos eficientes de estas enzimas, explicando las bajas biodisponibilidades observadas para compuestos como la naringenina y la hesperetina, mientras que otros como la genisteína y la daidzeína experimentan un metabolismo hepático menos extensivo.

La circulación sistémica de flavonoides y sus metabolitos revela patrones fascinantes de distribución tisular que reflejan la compleja interacción entre las propiedades fisicoquímicas de estas moléculas y la fisiología de los diferentes órganos. Estudios farmacocinéticos avanzados utilizando técnicas de microdiálisis y espectrometría de masas de alta resolución han documentado afinidades tisulares distintivas para diferentes flavonoides: la epigallocatequina-3-galato del té verde muestra una notable acumulación en tejido prostático, la quercetina exhibe preferencia por tejido pulmonar, y las antocianinas demuestran una distribución selectiva hacia tejido cerebral (Crozier et al., 2009). Estas distribuciones tisulares específicas están mediadas por múltiples factores que incluyen la expresión diferencial de transportadores de aniones orgánicos (OATs) y transportadores de cationes orgánicos (OCTs) en diferentes tejidos, la variación intertisular en la actividad de enzimas de conjugación/deconjugación, y las diferencias en la composición lipídica de membranas celulares que afectan la permeación pasiva. La barrera hematoencefálica representa un desafío particular para la distribución de flavonoides al sistema nervioso central, donde solo las formas más lipofílicas o aquellas que pueden aprovechar transportadores específicos como GLUT1 y MCT1 pueden acceder eficientemente al parénquima cerebral (Faria et al., 2014). Una vez en el cerebro, los flavonoides pueden acumularse en regiones específicas como el hipocampo y la corteza

cerebral, donde ejercen efectos moduladores sobre la neuroinflamación, la neurogénesis y la función sináptica, proporcionando así una base mecanística para sus efectos neuroprotectores documentados en modelos experimentales y estudios epidemiológicos.

Microbioma intestinal y variabilidad interindividual

La microbiota intestinal emerge como un actor crítico en el metabolismo de flavonoides, particularmente para aquellos compuestos que escapan a la absorción en el intestino delgado y alcanzan el colon donde son sometidos a extensivas transformaciones microbianas. Las bacterias colónicas poseen un repertorio enzimático único -incluyendo glucosidasas, estererasas, demetilinas y enzimas de rotura del anillo- que catalizan reacciones de transformación que difieren cualitativamente de las realizadas por enzimas humanas (Aura, 2008). Este metabolismo microbiano genera una amplia gama de metabolitos, incluyendo ácidos fenólicos simples como el ácido protocatéquico y el ácido gálico, γ -valerolactonas, y diversos catabolitos de cadena corta que pueden exhibir actividades biológicas distintas—y frecuentemente más potentes—que las de los compuestos parentales. La composición específica de la microbiota intestinal, que varía considerablemente entre individuos debido a factores genéticos, dietéticos, ambientales y farmacológicos, influye profundamente en la extensión y naturaleza de este metabolismo microbiano, contribuyendo significativamente a la variabilidad interindividual observada en la respuesta a los flavonoides dietéticos (Cardona et al., 2013). Los metabolitos microbianos resultantes pueden ser absorbidos en el colon a través de mecanismos de difusión pasiva o transporte activo, ingresando a la circulación portal y contribuyendo sustancialmente a los efectos sistémicos atribuidos al consumo de flavonoides, un fenómeno particularmente relevante para compuestos como las antocianinas y los flavonoles polimetoxilados cuya biodisponibilidad como formas parentales es extremadamente baja.

La extraordinaria variabilidad interpersonal en el metabolismo y farmacocinética de flavonoides tiene implicaciones profundas para la personalización de recomendaciones dietéticas y la interpretación de estudios de intervención nutricional. Los polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras como UGT1A1, SULT1A1 y COMT pueden afectar dramáticamente

te los patrones de conjugación y, consecuentemente, la biodisponibilidad y actividad biológica de flavonoides específicos (Lampe et al., 2017). Similarmente, las variaciones en la expresión y función de transportadores como SGLT1, OATP2B1 y BCRP influyen significativamente en la eficiencia de absorción intestinal y la distribución tisular posterior. Los factores ambientales y de estilo de vida, incluyendo la composición de la microbiota intestinal, el consumo concurrente de medicamentos, el tabaquismo y el estado nutricional, contribuyen adicionalmente a esta variabilidad, creando un panorama farmacocinético extraordinariamente complejo y personalizado. La edad representa otro factor crítico que modula la farmacocinética de flavonoides: los niños pueden exhibir patrones de absorción y metabolismo distintivos debido a la inmadurez de sistemas enzimáticos y de transporte, mientras que los adultos mayores pueden experimentar alteraciones en la función gastrointestinal, la masa hepática y el flujo sanguíneo esplácnico que afectan colectivamente la biodisponibilidad (Williamson & Manach, 2005). Estas diferencias relacionadas con la edad tienen implicaciones importantes para el desarrollo de recomendaciones dietéticas específicas para diferentes grupos etarios y para la interpretación adecuada de estudios de intervención realizados en poblaciones con características demográficas heterogéneas.

Estrategias para optimización de la biodisponibilidad

La comprensión integral de estos complejos procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción está informando el desarrollo de estrategias innovadoras para optimizar la biodisponibilidad y eficacia biológica de los flavonoides dietéticos. Las formulaciones avanzadas de suplementos, incluyendo sistemas de liberación controlada, complejos de inclusión con ciclodextrinas, nanopartículas lipídicas y conjugados con fosfolípidos, buscan superar las limitaciones de biodisponibilidad inherentes a estas moléculas mediante la protección contra la degradación gastrointestinal, la facilitación del transporte intestinal y la modulación de los patrones de metabolismo de primer paso (D'Archivio et al., 2010). El diseño racional de análogos sintéticos con propiedades farmacocinéticas mejoradas -como una mayor resistencia a la conjugación o una afinidad mejorada por transportadores específicos- representa otra aproximación

prometedora que ya ha generado candidatos con biodisponibilidades significativamente superiores a las de sus contrapartes naturales. Las estrategias dietéticas basadas en combinaciones sinérgicas de alimentos también muestran un potencial considerable: la co-ingestión con lípidos dietéticos puede mejorar la absorción de flavonoides lipofílicos mediante su incorporación en micelas mixtas, mientras que el consumo conjunto con inhibidores naturales de enzimas de conjugación como la piperina de la pimienta negra puede reducir la extensión del metabolismo de primer paso (Shoba et al., 1998). La manipulación de la microbiota intestinal mediante el consumo concurrente de prebióticos o probióticos específicos representa otra vía innovadora para modular el metabolismo colónico de flavonoides hacia la generación preferencial de metabolitos con perfiles de actividad biológica deseables. La integración de estas diversas estrategias -complementadas con una caracterización farmacocinética personalizada que considere la variabilidad genética, microbiana y fisiológica individual- promete materializar finalmente el enorme potencial terapéutico de los flavonoides en la prevención y el manejo de enfermedades crónicas, transformando así nuestro entendimiento científico en aplicaciones nutricionales prácticas con impacto significativo en la salud pública.

Capítulo 7

Mecanismos antioxidantes de los flavonoides: más allá de la neutralización de radicales libres

Sistemas de defensa molecular: mecanismos directos e indirectos

La capacidad antioxidante de los flavonoides constituye sin duda uno de sus atributos bioquímicos más fundamentales y exhaustivamente investigados, aunque la aparente simplicidad conceptual de esta función enmascara una extraordinaria sofisticación de procesos moleculares que operan de manera coordinada a través de múltiples niveles de organización biológica. Lejos de representar meros eliminadores pasivos de especies reactivas, estos fitocompuestos funcionan como componentes dinámicos de redes antioxidantes integradas que modulan activamente la homeostasis redox celular y confieren protección contra el daño oxidativo a través de mecanismos complementarios y frecuentemente sinérgicos (Williams et al., 2004). El estrés oxidativo, conceptualizado como el desequilibrio patológico entre la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y la capacidad de los sistemas antioxidantes endógenos para neutralizarlas, constituye un denominador común en numerosos procesos fisiopatológicos que incluyen el envejecimiento acelerado, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, los procesos neurodegenerativos y las transformaciones carcinogénicas. Los flavonoides han emergido evolutivamente como defensas químicas altamente especializadas contra este estrés oxidativo, y su notable eficacia biológica deriva de un repertorio multifacético de mecanismos moleculares complementarios que operan de manera concertada y frecuentemente sinérgica para preservar la integridad celular frente a agresiones oxidativas de diversa naturaleza y origen.

La capacidad fundamental de los flavonoides para actuar como donantes de electrones a radicales libres, neutralizándolos efectivamente mediante su conversión en especies menos reactivas, depende críticamente de su arquitectura molecular específica, particularmente de la disposición espacial de los grupos hidroxilo en los sistemas de anillos aromáticos que constituyen los sitios activos primarios para esta actividad redox. Cuando un flavonoide cede un electrón a un radical libre, se genera temporalmente un radical flavonoide intermedio, pero esta especie radicalaria derivada exhibe una estabilidad notablemente superior a la del radical original gracias a la deslocalización electrónica extensiva a través del sistema π -conjugado de anillos aromáticos (Heim et al., 2002). Los flavonoides que presentan

configuraciones orto-dihidroxílicas en el anillo B, como la quercetina presente en cebollas y manzanas, y las catequinas abundantes en el té verde, manifiestan una actividad antioxidante particularmente potente debido a que esta disposición estructural específica facilita la formación de quinoonas estables tras los procesos de oxidación, distribuyendo eficientemente la densidad electrónica de manera que estabiliza termodinámicamente el radical resultante. La presencia concomitante de un doble enlace entre las posiciones C2-C3 en el anillo C, junto con un grupo carbonilo en posición 4, crea adicionalmente un sistema conjugado extendido que favorece la resonancia electrónica y contribuye significativamente a la estabilización cinética de estos intermediarios radicalarios, mejorando así la eficiencia global del proceso de neutralización de radicales.

El mecanismo de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT) representa una de las rutas cinéticamente favorables a través de las cuales los flavonoides neutralizan radicales libres, particularmente en ambientes lipofílicos como membranas biológicas donde este mecanismo resulta especialmente eficiente. En este proceso concertado, el flavonoide dona simultáneamente un átomo de hidrógeno junto con su electrón asociado al radical libre, generando un radical flavonoide estabilizado por resonancia que exhibe una reactividad sustancialmente reducida en comparación con el radical original (Leopoldini et al., 2011). Este mecanismo HAT demuestra particular efectividad contra radicales peróxido ($\text{ROO}\cdot$), que constituyen intermediarios clave en las reacciones en cadena de peroxidación lipídica que comprometen la integridad estructural y funcional de las membranas biológicas. La transferencia secuencial de electrones (SET), donde el flavonoide cede exclusivamente un electrón mientras conserva el protón correspondiente, representa un mecanismo alternativo que puede ser termodinámicamente favorecido en ciertos ambientes químicos particulares, especialmente en fases acuosas y a valores de pH específicos. Este proceso SET puede ir seguido de una desprotonación posterior, resultando en la misma neutralización neta del radical libre pero a través de una vía cinéticamente distinta que implica la formación intermedia de cationes flavonoides. Los flavonoides también pueden ejercer funciones antioxidantes indirectas pero igualmente cruciales a través de la quelación eficiente de metales de transición prooxidantes, particularmente iones de hierro ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) y cobre ($\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$) que pueden catalizar la formación de

radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) altamente reactivos mediante las reacciones de Fenton y Haber-Weiss.

Mecanismos celulares integrados y respuestas adaptativas

La efectividad de esta actividad quelante depende críticamente de la presencia de sitios de coordinación molecular apropiados en la estructura flavonoide, típicamente representados por configuraciones orto-dihidroxílicas en el anillo B que permiten la formación de complejos de coordinación estables con estos iones metálicos, previniendo así su participación en reacciones generadoras de radicales (Mira et al., 2002). La capacidad de ciertos flavonoides para regenerar otros antioxidantes endógenos agotados añade otra dimensión significativa a su función protectora global dentro de las redes antioxidantes celulares. Compuestos como la quercetina y la miricetina pueden reducir eficientemente la forma oxidada del α -tocoferol (el radical tocoferoxilo) de vuelta a su estado reducido activo, extendiendo así significativamente la vida media biológica de la vitamina E en ambientes lipídicos. De manera similar, pueden interactuar sinérgicamente con el ácido ascórbico (vitamina C) y el sistema glutatión/glutatión disulfuro, creando redes antioxidantes integradas donde diferentes componentes se protegen y regeneran mutuamente a través de reacciones de óxido-reducción concertadas que maximizan la capacidad antioxidante global del sistema (Cadenas & Packer, 2002). Los mecanismos de acción antioxidante exhiben variaciones significativas entre las diferentes clases estructurales de flavonoides, reflejando adaptaciones funcionales específicas a sus contextos biológicos naturales. Las catequinas, caracterizadas por sus múltiples grupos hidroxilo en posiciones estratégicas, son particularmente efectivas contra radicales peroxilo y pueden interrumpir eficientemente las reacciones en cadena de peroxidación lipídica en membranas biológicas. Las antocianinas, con su distintiva estructura de catión flavilio, exhiben mecanismos antioxidantes únicos que pueden involucrar transferencia de protones además de los mecanismos convencionales de transferencia de electrones, particularmente en condiciones de pH ácido como las prevalentes en compartimentos subcelulares específicos.

Los flavonoides prenilados, que incorporan cadenas laterales isoprenoides en su estructura básica, presentan propiedades antioxidantes

distintivas derivadas de su mayor lipofilidad inherente. Estos compuestos especializados pueden insertarse eficientemente en bicapas lipídicas, proporcionando protección antioxidante dirigida directamente en estos ambientes estructuralmente vulnerables donde se inician frecuentemente los procesos de peroxidación lipídica (Wätjen et al., 2005). Su localización preferencial en interfaces lípido-agua les confiere la capacidad única de proteger simultáneamente tanto componentes lipofílicos (como ácidos grasos poliinsaturados) como especies hidrofílicas, estableciendo así una barrera antioxidante multidimensional. La actividad antioxidante de los flavonoides trasciende considerablemente el ámbito de la neutralización directa de radicales libres para incluir sofisticados mecanismos de modulación de los sistemas antioxidantes endógenos. Numerosos flavonoides pueden regular la actividad de enzimas antioxidantes clave, incluyendo la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), y las diversas isoformas de glutatión peroxidasa (GPx). Esta modulación enzimática puede ocurrir a través de efectos alostéricos directos sobre la actividad catalítica o, más frecuentemente, mediante la regulación fina de la expresión génica a través de la intervención sobre factores de transcripción sensibles al estado redox celular. El factor de transcripción Nrf2 (factor nuclear eritroide 2-related factor 2) emerge como un mediador central de los efectos antioxidantes indirectos de los flavonoides, constituyendo un maestro regulador de la respuesta antioxidante celular coordinada. Cuando se activa por niveles moderados de estrés oxidativo o por interacción directa con compuestos electrófilos como diversos flavonoides, Nrf2 transloca al núcleo celular y se une a elementos de respuesta antioxidante (ARE) en las regiones promotoras de una batería comprehensiva de genes que codifican enzimas de detoxificación y componentes del sistema antioxidante endógeno (Forman et al., 2014).

Modulación de sistemas celulares y aplicaciones terapéuticas

Esta respuesta transcripcional adaptativa inducida por flavonoides puede proporcionar protección duradera contra exposiciones futuras a estrés oxidativo mediante la sobre-expresión sostenida de enzimas como la hemo oxigenasa-1 (HO-1), NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), y las subunidades del glutatión S-transferasa (GST). Los flavonoides tam-

bién pueden influir significativamente en la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, que constituye la fuente principal de radicales superóxido en células aeróbicas bajo condiciones fisiológicas normales. Pueden modular finamente la función de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, potencialmente reduciendo la formación de radicales en sitios específicos como los complejos I y III, que representan los principales puntos de fuga de electrones en condiciones de estrés metabólico (Murphy, 2009). Esta modulación mitocondrial de la generación de ROS puede ser particularmente importante para la protección a largo plazo contra el daño oxidativo acumulativo, especialmente en tejidos postmitóticos con alta demanda energética como el miocardio y el tejido nervioso. La capacidad de los flavonoides para modular la actividad de las óxido nítrico sintasas (NOS) añade otra dimensión crucial a su actividad antioxidante integral en sistemas biológicos complejos. El óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$), aunque ejerce importantes funciones de señalización en bajas concentraciones, puede reaccionar con el anión superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$) para formar peroxinitrito (ONOO^-), un potente oxidante y nitrante que puede dañar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los flavonoides pueden influir en esta interacción crítica modulando tanto la producción de óxido nítrico (a través de la regulación de las NOS) como la disponibilidad de superóxido (mediante su eliminación directa o la inhibición de sus fuentes enzimáticas), afectando así determinadamente el equilibrio dinámico entre los efectos beneficiosos de señalización y los efectos perjudiciales de nitración/oxidación mediados por el óxido nítrico.

Los efectos pro-oxidantes de los flavonoides, aunque menos publicitados que sus actividades antioxidantes, son igualmente importantes para comprender su actividad biológica integral y sus potenciales aplicaciones terapéuticas. Bajo ciertas condiciones específicas, particularmente en presencia de concentraciones elevadas de metales de transición y oxígeno molecular, algunos flavonoides pueden exhibir actividad pro-oxidante mediante la generación de especies reactivas de oxígeno a través de reacciones de auto-oxidación (Metodiewa et al., 1999). Esta actividad pro-oxidante puede ejercer efectos beneficiosos en concentraciones bajas y controladas, actuando como señal de estrés oxidativo moderado que activa respuestas adaptativas de hormesis, pero puede volverse potencialmente perjudicial en concentraciones muy elevadas que superen la capacidad buffer de los

sistemas antioxidantes endógenos. El concepto de hormesis redox, donde exposiciones sub-tóxicas a estreses oxidativos moderados pueden inducir respuestas adaptativas beneficiosas con resultado neto de protección aumentada, es particularmente relevante para comprender los efectos biológicos complejos de los flavonoides. La generación controlada de especies reactivas de oxígeno por ciertos flavonoides puede activar sistemas de defensa endógenos como la vía Nrf2/ARE antes mencionada, resultando en una protección neta mejorada contra exposiciones posteriores a estrés oxidativo de mayor intensidad (Calabrese et al., 2010). La localización subcelular específica de los diferentes flavonoides influye profundamente en su actividad antioxidante y sus efectos biológicos globales, determinando su acceso a dianas moleculares críticas en diferentes compartimentos celulares. Los flavonoides que presentan una distribución preferencial hacia las mitocondrias, como ciertas flavanonas metoxiladas, pueden proporcionar protección antioxidante dirigida contra el estrés oxidativo mitocondrial que está implicado en procesos de apoptosis y envejecimiento celular. Aquellos que se localizan predominantemente en membranas plasmáticas, como los flavonoles más lipofílicos, pueden proteger más eficientemente contra el daño oxidativo extracelular mediado por enzimas como la NADPH oxidasa. Esta distribución subcelular específica, determinada por las propiedades fisicoquímicas de cada flavonoide y por la expresión diferencial de transportadores específicos en los distintos orgánulos, puede explicar algunos de los efectos biológicos selectivos observados para diferentes flavonoides en diversos contextos patofisiológicos.

La cooperación sinérgica entre flavonoides y otros componentes bioactivos de la dieta crea redes antioxidantes complejas que frecuentemente exhiben una efectividad biológica superior a la de cualquiera de sus componentes individuales considerados aisladamente. Los carotenoides, tocoferoles, y otros compuestos fenólicos menores pueden trabajar concertadamente con los flavonoides, cada clase de compuesto contribuyendo protección especializada en diferentes dominios celulares o contra diferentes tipos de especies reactivas (Liu, 2003). Esta cooperación sinérgica explica por qué los alimentos integrales y los patrones dietéticos complejos frecuentemente exhiben actividades antioxidantes y efectos saludables superiores a los de fitoquímicos individuales administrados como suplementos aislados. La comprensión integral de estos múltiples mecanismos

de acción antioxidante, que abarcan desde la neutralización directa de radicales hasta la modulación de sistemas enzimáticos endógenos y la inducción de respuestas adaptativas de hormesis, resulta fundamental para optimizar el uso estratégico de los flavonoides en la prevención y el manejo coadyuvante de enfermedades crónicas relacionadas con el estrés oxidativo. Este conocimiento mecanicista detallado informa racionalmente el desarrollo de estrategias dietéticas personalizadas que maximicen la protección antioxidante global a través del consumo de combinaciones sinérgicas de alimentos ricos en flavonoides con perfiles complementarios de actividad, así como el diseño de formulaciones nutracéuticas avanzadas que aprovechen estos principios de sinergia molecular para applications específicas en medicina preventiva y promoción de la salud. La continua elucidación de estos complejos mecanismos antioxidantes promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de la bioactividad de los flavonoides, sino también traducir este conocimiento en intervenciones nutricionales más efectivas y personalizadas para combatir la carga global de enfermedades asociadas al estrés oxidativo.

Capítulo 8

*Flavonoides y salud cardiovascular: mecanismos
moleculares y evidencia clínica*

Mecanismos vasculares y regulación endotelial

El sistema cardiovascular constituye uno de los dominios fisiológicos donde las propiedades beneficiosas de los flavonoides han sido documentadas con mayor consistencia y solidez científica, estableciendo un vínculo convincente entre el consumo regular de estos fitoquímicos y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Desde las observaciones epidemiológicas iniciales que identificaron la paradoja francesa -la relativamente baja incidencia de enfermedad coronaria en poblaciones mediterráneas a pesar de una dieta rica en grasas saturadas, atribuida parcialmente al consumo regular de vino tinto- hasta las investigaciones mecanísticas contemporáneas que elucidaban las bases moleculares de estos efectos protectores, los flavonoides han emergido como componentes dietéticos cruciales en la promoción de la salud vascular (Perez-Vizcaino & Duarte, 2010). Las enfermedades cardiovasculares, que comprenden condiciones patológicas diversas como la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, y la enfermedad arterial periférica obstructiva, continúan representando la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel global, con proyecciones epidemiológicas que indican un incremento sostenido en su prevalencia durante las próximas décadas. Los procesos fisiopatológicos subyacentes, que incluyen la aterosclerosis progresiva, la disfunción endotelial, la inflamación vascular crónica y los fenómenos trombóticos, proporcionan múltiples dianas terapéuticas para las acciones protectoras de los flavonoides, las cuales operan a través de mecanismos complementarios que abarcan desde efectos antioxidantes directos hasta la modulación de vías de señalización celular específicas.

El endotelio vascular, constituido por una monocapa de células especializadas que recubren la superficie interna de todo el árbol vascular, funciona como un sofisticado órgano endocrino paracrino que regula de manera integral el tono vascular, la permeabilidad microvascular, el equilibrio hemostático y las respuestas inflamatorias locales. La disfunción endotelial, caracterizada por un deterioro progresivo en la síntesis y biodisponibilidad de óxido nítrico junto con un incremento patológico en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, representa no solo un evento temprano en el desarrollo de la aterosclerosis sino también un predictor independiente robusto de eventos cardiovasculares futuros en

diversas poblaciones (Schini-Kerth et al., 2010). Los flavonoides ejercen efectos profundos y multifacéticos sobre la función endotelial a través de mecanismos moleculares convergentes que operan tanto a nivel transcripcional como postraduccional. La modulación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) constituye uno de los mecanismos mejor caracterizados, mediante el cual flavonoides como la epicatequina del cacao y la quercetina de las cebollas pueden incrementar la actividad de esta enzima clave tanto directamente -a través de interacciones proteína-ligando que favorecen la dimerización y fosforilación en el residuo Ser1177- como indirectamente, mediante la preservación de cofactores esenciales como la tetrahidrobioterina (BH4) cuya oxidación representa un mecanismo central de desacoplamiento enzimático en condiciones de estrés oxidativo. La biodisponibilidad del óxido nítrico, un vasodilatador endógeno crucial que media la relajación vascular dependiente del endotelio, puede ser significativamente preservada por los flavonoides a través de su capacidad antioxidante integral, previniendo la inactivación rápida de esta molécula señalizadora por el anión superóxido en una reacción que genera peroxinitrito, un potente oxidante y nitrante biológico.

Los estudios de función endotelial en humanos utilizando técnicas no invasivas como la vasodilatación mediada por flujo (FMD) han demostrado consistentemente que el consumo agudo de alimentos ricos en flavonoides -particularmente cacao, té verde y bayas- puede mejorar significativamente este marcador validado de función endotelial en poblaciones tanto sanas como con factores de riesgo cardiovascular establecidos (Larson et al., 2012). Estos efectos beneficiosos pueden observarse tan pronto como 30-120 minutos después del consumo, sugiriendo mecanismos de acción directos que no requieren adaptaciones genómicas sostenidas, aunque la administración crónica parece inducir mejoras adicionales probablemente mediadas por mecanismos transcripcionales. La rigidez arterial, un predictor independiente bien establecido de eventos cardiovasculares futuros que refleja las alteraciones estructurales y funcionales de la pared vascular, también responde favorablemente al consumo regular de flavonoides. La velocidad de onda de pulso carótido-femoral, considerada el gold standard para la evaluación no invasiva de la rigidez arterial central, puede mejorar significativamente tras la suplementación prolongada con extractos de uva, té verde o cacao, efectos que pueden reflejar mejoras en la función endo-

telial, reducción en la inflamación vascular subclínica, o acciones directas sobre los componentes de la matriz extracelular arterial como las metaloproteinasas. Los efectos antihipertensivos de los flavonoides han sido investigados extensivamente en múltiples poblaciones con diferentes grados de riesgo cardiovascular, generando un cuerpo de evidencia que respalda su potencial como coadyuvantes en el manejo de la hipertensión arterial. Meta-análisis comprehensivos de estudios controlados randomizados han demostrado reducciones modestas pero estadística y clínicamente significativas en la presión arterial sistólica (entre 2-5 mmHg) y diastólica (entre 1-3 mmHg) tras la suplementación con flavonoides específicos o el consumo incrementado de alimentos ricos en estos compuestos (Hooper et al., 2012; Ried, 2017).

Efectos ateroprotectores y antiinflamatorios

Los mecanismos antihipertensivos de los flavonoides exhiben una notable multifactorialidad que trasciende sus efectos sobre la función endotelial. Además de potenciar la producción y biodisponibilidad de óxido nítrico, diversos flavonoides pueden modular la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), un regulador clave de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico. Flavonoides específicos como los presentes en el extracto de hoja de olivo y las proantocianidinas del cacao pueden inhibir competitivamente la enzima convertidora de angiotensina (ECA), reduciendo así la formación de angiotensina II, un potente vasoconstrictor que también promueve la retención de sodio y la proliferación del músculo liso vascular (Actis-Goretta et al., 2003). La aterosclerosis, proceso patológico caracterizado por la acumulación progresiva de lípidos, células inflamatorias y componentes de la matriz extracelular en la íntima arterial, representa la patología subyacente en la mayoría de los eventos cardiovasculares isquémicos. Los flavonoides pueden interferir con múltiples etapas críticas en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, desde la oxidación inicial de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la disfunción endotelial hasta la formación de placas complejas vulnerables a la ruptura y la trombogénesis asociada. La oxidación de las partículas de LDL constituye un evento crucial en la aterogénesis temprana, ya que las LDL oxidadas exhiben propiedades proinflamatorias y citotóxicas y son recono-

cidas por receptores scavenger en los macrófagos, impulsando su transformación en células espumosas cargadas de lípidos. Los flavonoides pueden prevenir esta oxidación patológica tanto directamente -a través de su actividad antioxidante que secuestra radicales libres y quelata iones metálicos catalíticos- como indirectamente, modulando la expresión y actividad de enzimas pro-oxidantes en las células vasculares como la NADPH oxidasa y la lipooxigenasa.

Los efectos antiinflamatorios de los flavonoides en el contexto cardiovascular involucran la modulación fina de múltiples mediadores y vías de señalización inflamatorias. Numerosos flavonoides, incluyendo la apigenina, la luteolina y la genisteína, pueden reducir significativamente la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias clave como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), mientras incrementan la producción de citocinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) a través de mecanismos que involucran la inhibición de factores de transcripción proinflamatorios centrales como el factor nuclear kappa-B (NF- κ B) (Middleton et al., 2000). Las moléculas de adhesión, que facilitan el reclutamiento y la adhesión de leucocitos al endotelio activado, representan dianas importantes para los efectos antiaterogénicos de los flavonoides. La expresión de moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y diversas selectinas puede ser significativamente reducida por varios flavonoides tanto in vitro como en modelos animales de aterosclerosis, limitando potencialmente la infiltración de monocitos/macrófagos en la pared arterial y retardando así la progresión de las lesiones ateroscleróticas. Los efectos de los flavonoides sobre la función plaquetaria añaden otra dimensión crucial a su potencial cardioprotector integral. Las plaquetas, además de sus roles fundamentales en la hemostasia primaria, participan activamente en los procesos trombóticos patológicos y en la inflamación vascular a través de la liberación de diversos mediadores. Los flavonoides pueden modular múltiples aspectos de la función plaquetaria, incluyendo la agregación, la adhesión al subendotelio vascular y la liberación de mediadores vasoactivos y proinflamatorios, reduciendo potencialmente el riesgo de eventos trombóticos agudos como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico.

La modulación de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) por diversos flavonoides puede alterar significativamente el perfil de producción de eicosanoides, mediadores lipídicos que regulan críticamente la función plaquetaria, el tono vascular y las respuestas inflamatorias. Algunos flavonoides como la quercetina y la miricetina pueden inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-1 (COX-1) en las plaquetas -reduciendo así la síntesis de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario- mientras preservan o incluso potencian la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las células endoteliales, favoreciendo la producción de prostaciclina (PGI2), un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (Hubbard et al., 2003). Este perfil de modulación enzimática diferencial podría proporcionar efectos antitrombóticos significativos sin comprometer las funciones protectoras del endotelio vascular, representando un mecanismo particularmente favorable desde el punto de vista del balance riesgo-beneficio cardiovascular. Los estudios epidemiológicos prospectivos han proporcionado evidencia convincente y consistente de asociaciones inversas entre el consumo dietético de flavonoides y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en diversas poblaciones. Grandes cohortes prospectivas como el Nurses' Health Study y el Health Professionals Follow-up Study han demostrado repetidamente que los individuos en los quintiles más altos de consumo de flavonoides totales o de subclases específicas (especialmente flavonoles, flavanonas y antocianinas) presentan tasas significativamente menores de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular total después de ajustar por múltiples factores de confusión potenciales. El Nurses' Health Study, que siguió a más de 66,000 mujeres durante dos décadas, documentó que aquellas en el quintil más alto de consumo de flavonoides presentaban un riesgo 32% menor de enfermedad coronaria incidente en comparación con aquellas en el quintil más bajo, después de ajustar exhaustivamente por factores de estilo de vida y dieta (Rimm et al., 1996).

Evidencia clínica y perspectivas futuras

De manera similar, el Health Professionals Follow-up Study, que incluyó a más de 38,000 hombres profesionales de la salud, mostró reducciones significativas en el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal aso-

ciadas con un mayor consumo de flavonoides, particularmente de fuentes como el té, las manzanas y las cebollas (Sesso et al., 2003). Los estudios de intervención controlada han comenzado a proporcionar evidencia causal más directa de los efectos cardioprotectores de los flavonoides, superando las limitaciones inherentes a los estudios observacionales. Numerosos ensayos clínicos randomizados bien diseñados que han empleado extractos estandarizados de arándanos, cacao, té verde, soja y otras fuentes ricas en flavonoides han demostrado consistentemente mejoras significativas en múltiples marcadores de riesgo cardiovascular intermedios, incluyendo la función endotelial evaluada mediante FMD, la presión arterial ambulatoria, el perfil lipídico plasmático y diversos biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo sistémico. Los efectos de los flavonoides sobre el perfil lipídico exhiben una notable complejidad y pueden variar sustancialmente dependiendo del tipo específico de flavonoide, la dosis administrada, la matriz alimentaria y las características de la población estudiada. Mientras algunos estudios han reportado reducciones modestas pero significativas en los niveles de colesterol LDL y triglicéridos plasmáticos -particularmente con flavonoides como las catequinas del té verde y las isoflavonas de la soja- otros han documentado incrementos beneficiosos en los niveles de colesterol HDL o mejoras en la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad, efectos que pueden involucrar mecanismos diversos como la modulación de la síntesis hepática de colesterol, la absorción intestinal de colesterol dietético, el metabolismo de las lipoproteínas y la actividad de los receptores hepáticos.

La variabilidad interindividual en la respuesta a los flavonoides representa un área de investigación particularmente activa con implicaciones importantes para el desarrollo de enfoques de medicina personalizada en la prevención cardiovascular. Polimorfismos genéticos comunes en enzimas metabolizadoras de fase II (como las UDP-glucuronosiltransferasas y sulfotransferasas), transportadores de membrana (como OATP2B1 y BCRP) y receptores diana (como los receptores de estrógeno para las isoflavonas) pueden influir significativamente en la biodisponibilidad, el metabolismo y la eficacia biológica final de los flavonoides específicos (Manach et al., 2005). La identificación y validación de estos factores genéticos moduladores podría permitir en el futuro la personalización de las recomendaciones dietéticas para la prevención cardiovascular basada en

el perfil genético individual, maximizando así los beneficios mientras se minimizan las posibles interacciones o efectos no deseados. Los efectos sinérgicos entre diferentes flavonoides y entre estos y otros componentes bioactivos de la dieta sugieren que los patrones dietéticos completos y diversos pueden ser considerablemente más importantes que compuestos individuales aislados para lograr una protección cardiovascular óptima. La dieta mediterránea tradicional, caracterizada por su riqueza en múltiples fuentes naturales de flavonoides (frutas, verduras, legumbres, frutos secos, aceite de oliva virgen extra y vino tinto con moderación), ha demostrado efectos cardioprotectores consistentes y robustos en numerosos ensayos de intervención a largo plazo como el estudio PREDIMED, efectos que probablemente reflejan las acciones cooperativas y sinérgicas de diversos fitoquímicos que actúan sobre múltiples dianas fisiopatológicas simultáneamente (Estruch et al., 2013).

Las consideraciones relacionadas con la dosificación óptima y el momento de consumo están emergiendo como factores importantes para optimizar los efectos cardiovasculares de los flavonoides. Mientras algunos estudios sugieren que el consumo regular y sostenido a lo largo del tiempo puede ser más beneficioso que el consumo intermitente o agudo -posiblemente debido a la inducción de adaptaciones fisiológicas y transcripcionales duraderas-, otros indican que ciertos flavonoides pueden presentar ventanas temporales óptimas de consumo en relación con las comidas principales o con la actividad física que podrían modular su biodisponibilidad y efectos metabólicos. El futuro de la investigación cardiovascular sobre flavonoides probablemente se enfocará en la identificación y validación de biomarcadores predictivos de respuesta, el desarrollo de formulaciones avanzadas con biodisponibilidad mejorada mediante tecnologías de nanoencapsulación y complejación, y la integración comprehensiva de los efectos de los flavonoides en modelos multifactoriales de prevención cardiovascular que consideren de manera holística las interacciones entre factores genéticos, ambientales, microbiológicos y de estilo de vida. La convergencia de estas líneas de investigación promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de los mecanismos cardioprotectores de estos fascinantes fitoquímicos, sino también traducir este conocimiento en estrategias de prevención cardiovascular más efectivas, personalizadas

y basadas en evidencia científica sólida que puedan contribuir significativamente a abordar la creciente carga global de las enfermedades cardiovasculares.

Capítulo 9

Flavonoides como moduladores maestros de la respuesta inflamatoria: mecanismos moleculares y aplicaciones terapéuticas

Mecanismos celulares y regulación inmune innata

La inflamación constituye una respuesta biológica fundamental que, aunque esencial para la defensa orgánica contra patógenos invasores y los procesos de reparación tisular, puede transformarse en un fenómeno problemático cuando adquiere características de cronicidad o experimenta procesos de desregulación. Los flavonoides han emergido como moduladores sofisticados de la respuesta inflamatoria, exhibiendo una capacidad notable para calibrar finamente las reacciones inmunológicas con el propósito de promover la resolución eficiente de la inflamación aguda mientras previenen simultáneamente la transición hacia estados inflamatorios crónicos de naturaleza patológica (Gonzalez et al., 2011). La inflamación crónica de bajo grado representa un sustrato fisiopatológico subyacente a numerosas enfermedades contemporáneas de alta prevalencia, incluyendo el espectro completo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, diversas enfermedades neurodegenerativas y ciertos tipos de neoplasias malignas. Esta condición de “inflamación silente” se caracteriza por elevaciones persistentes aunque relativamente modestas en marcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C-reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), y puede persistir de manera subclínica durante años o incluso décadas antes de manifestarse como enfermedad clínica plenamente establecida (Furman et al., 2019). Los flavonoides abordan la inflamación a través de un repertorio multifacético de mecanismos moleculares que operan de manera coordinada en diferentes niveles de la cascada inflamatoria, desde la señalización intracelular más temprana hasta la expresión génica final de mediadores inflamatorios. A nivel celular, pueden modular finamente la activación y diferenciación de diversas poblaciones de células inmunitarias incluyendo macrófagos tisulares, células dendríticas presentadoras de antígeno, linfocitos T efectoras y reguladoras, y mastocitos residentes en tejidos. A nivel molecular, pueden interferir específicamente con vías de señalización inflamatoria clave, factores de transcripción nucleares, y la producción y actividad de múltiples clases de mediadores inflamatorios.

Los macrófagos, células inmunes fagocíticas extraordinariamente versátiles que pueden adoptar fenotipos funcionales marcadamente dife-

rentes dependiendo de las señales microambientales específicas, representan dianas particularmente importantes para los efectos antiinflamatorios de los flavonoides. Los macrófagos M1, activados clásicamente por interferón- γ (IFN- γ) o lipopolisacáridos bacterianos (LPS), producen abundantemente citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12, y generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno a través de la activación de la NADPH oxidasa y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Por contraste, los macrófagos M2, activados alternativamente por citocinas como IL-4 e IL-13, promueven activamente la resolución de la inflamación y los procesos de reparación tisular a través de la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β , y mediante la expresión de enzimas involucradas en la remodelación de la matriz extracelular (Murray & Wynn, 2011). Los flavonoides pueden promover significativamente la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2 antiinflamatorio a través de múltiples mecanismos moleculares convergentes. Pueden modular la expresión y actividad de factores de transcripción clave como STAT6 (señal transdutora y activadora de transcripción 6) y KLF4 (factor similar a Kruppel 4) que impulsan molecularmente la activación alternativa, mientras inhiben simultáneamente factores proinflamatorios como NF- κ B (factor nuclear kappa-B) e IRF5 (factor regulador del interferón 5) que promueven la activación clásica hacia el fenotipo M1. Esta modulación balanceada del equilibrio M1/M2 puede resultar en una resolución más eficiente y completa de los procesos inflamatorios y una mejoría significativa en los mecanismos de reparación tisular, particularmente en contextos de inflamación crónica como la observada en la obesidad, la diabetes y las enfermedades autoinmunes.

El factor de transcripción NF- κ B emerge como un regulador maestro central de la respuesta inflamatoria y una diana molecular primordial para los efectos antiinflamatorios de numerosos flavonoides. En condiciones basales de reposo inflamatorio, NF- κ B se encuentra secuestrado en el citoplasma celular mediante su asociación con proteínas inhibitorias específicas del grupo I κ B (inhibitor of kappa B). La exposición a estímulos inflamatorios diversos activa complejos enzimáticos de kinasas I κ B (IKK) que fosforilan específicamente las proteínas I κ B, marcándolas para ubiquitinación y posterior degradación proteosómica, lo que libera a NF- κ B para translocar al núcleo celular y activar la transcripción de una amplia

batería de genes inflamatorios que incluyen citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas proinflamatorias (Tak & Firestein, 2001). Los flavonoides pueden interferir con la activación de NF- κ B en múltiples puntos críticos de esta vía de señalización central. Pueden inhibir directamente la actividad catalítica de las kinasas I κ B, prevenir la fosforilación y degradación de las proteínas I κ B, o interferir competitivamente con la unión del complejo NF- κ B a sus elementos de respuesta específicos en el ADN. Diferentes flavonoides exhiben especificidades variables para distintos componentes de esta vía de señalización, proporcionando así un repertorio molecular diverso de mecanismos antiinflamatorios que pueden ser seleccionados estratégicamente según el contexto fisiopatológico específico. La vía del inflamasoma representa otro sistema regulatorio crucial que los flavonoides pueden modular de manera efectiva. Los inflamasomas son complejos multiproteicos intracelulares que detectan diversas señales de peligro endógenas y exógenas y activan la enzima caspasa-1, conduciendo al procesamiento proteolítico y secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18, mediadores clave en numerosos procesos de inflamación aguda y crónica. Los flavonoides pueden inhibir la activación del inflamasoma NLRP3 tanto directamente, interfiriendo con el ensamblaje y activación del complejo multiproteico, como indirectamente, reduciendo la generación de las señales de peligro que lo activan, como el estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial (Zhou et al., 2011).

Modulación de la inmunidad adaptativa y resolución de la inflamación

Los efectos de los flavonoides sobre las células T linfocíticas añaden otra dimensión crucial a su capacidad de modulación inmune integral. Las células T colaboradoras (helper) pueden diferenciarse hacia múltiples subtipos funcionales con roles inmunológicos distintivos: las células Th1 que promueven predominantemente la inmunidad celular contra patógenos intracelulares, las células Th2 que favorecen la inmunidad humoral contra parásitos extracelulares, las células Th17 que median respuestas inflamatorias en autoinmunidad y defensa mucosal, y las células T reguladoras (Treg) que suprimen respuestas inmunes excesivas y promueven la tolerancia inmunológica. Los flavonoides pueden influir significativamente

en el equilibrio homeostático entre estos distintos subtipos de células T, generalmente promoviendo respuestas antiinflamatorias y de regulación inmunológica. Pueden inhibir selectivamente la diferenciación hacia el linaje Th17 -asociado con patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple- mientras promueven simultáneamente la expansión y función de las células T reguladoras, un perfil de modulación inmunológica particularmente beneficioso para la prevención y el manejo coadyuvante de enfermedades autoinmunes y la promoción de tolerancia inmune (Muthian & Bright, 2004). Estos efectos inmunomoduladores pueden ser mediados a través de la modulación de citocinas polarizantes como IL-6, TGF- β e IL-23, y de factores de transcripción específicos de linaje como ROR γ t para Th17 y FoxP3 para Treg. Las células dendríticas, que funcionan como centinelas profesionales del sistema inmune y orquestadoras cruciales de las respuestas inmunes adaptativas, también responden de manera significativa a la modulación por flavonoides. Los flavonoides pueden promover el desarrollo y maduración de células dendríticas con características tolerogénicas que inducen preferentemente respuestas T regulatorias en lugar de respuestas efectoras proinflamatorias. Esta modulación del fenotipo dendrítico puede ser particularmente importante en contextos clínicos donde la inducción o restauración de la tolerancia inmune es altamente deseable, como en enfermedades autoinmunes órgano-específicas, condiciones alérgicas y en el contexto del trasplante de órganos.

Los mastocitos, células inmunes residentes en tejidos que median críticamente las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata y diversos procesos de inflamación local, representan otra diana celular importante para los efectos antiinflamatorios de los flavonoides. Los flavonoides como la quercetina y la luteolina pueden estabilizar eficientemente los mastocitos, reduciendo significativamente la liberación de mediadores preformados como la histamina y la serotonina, así como la síntesis de novo de leucotrienos, prostaglandinas y otras citocinas proinflamatorias (Kempuraj et al., 2005). Esta estabilización mastocitaria puede ser particularmente beneficiosa para individuos que padecen condiciones alérgicas alimentarias o ambientales, asma bronquial alérgico y diversas dermatosis inflamatorias donde la activación mastocitaria patológica juega un papel fisiopatológico central. Los mediadores lipídicos de la inflamación, incluyendo las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de

plaquetas (PAF), son producidos por enzimas específicas que pueden ser moduladas efectivamente por diversos flavonoides. La inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la 5-lipooxigenasa (5-LOX) por ciertos flavonoides como la apigenina y la baicaleína puede reducir significativamente la producción de mediadores proinflamatorios como la prostaglandina E2 (PGE2) y el leucotrieno B4 (LTB4), mientras potencialmente promueve un cambio hacia la síntesis de mediadores lipídicos con actividades pro-resolución. Los mediadores especializados pro-resolución (SPM), incluyendo las resolvinas, protectinas y maresinas, representan una clase de mediadores lipídicos bioactivos recientemente descubierta que activamente promueven la resolución de la inflamación mediante mecanismos que incluyen el reclutamiento de macrófagos no inflamatorios, el clearance de neutrófilos apoptóticos y la restauración de la homeostasis tisular (Serhan et al., 2008). Evidencia emergente sugiere que algunos flavonoides como las catequinas del té verde y las antocianinas de las bayas pueden promover la síntesis endógena de estos mediadores pro-resolución, lo que indica que sus efectos antiinflamatorios pueden involucrar no solo la supresión de la inflamación en curso sino la promoción activa de los procesos fisiológicos de su resolución.

Interacciones sistémicas y aplicaciones translacionales

Los efectos de los flavonoides sobre la integridad y permeabilidad de la barrera intestinal tienen implicaciones importantes para la inflamación sistémica de bajo grado. El aumento patológico de la permeabilidad intestinal (“intestino permeable”) puede permitir la translocación de componentes bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) desde la luz intestinal hacia la circulación portal, donde actúan como potentes inductores de inflamación sistémica a través de la activación de receptores de reconocimiento de patrones como TLR4 (receptor Toll-like 4). Los flavonoides como la queretina y los flavonoles cítricos pueden fortalecer las uniones estrechas intestinales mediante la regulación positiva de proteínas de oclusión como la ocludina y la zonulina-1, reduciendo significativamente la permeabilidad paracelular y limitando así la translocación de endotoxinas bacterianas hacia la circulación sistémica (Carrasco-Pozo et al., 2016). La microbiota intestinal comensal emerge como un mediador importante de los efectos

antiinflamatorios sistémicos de los flavonoides dietéticos. Los metabolitos microbianos de flavonoides generados en el colon -como los ácidos fenólicos simples y las γ -valerolactonas- pueden exhibir propiedades antiinflamatorias distintas y frecuentemente más potentes que los compuestos parentales originales. Además, los flavonoides mismos pueden modular activamente la composición y función de la microbiota intestinal, promoviendo selectivamente el crecimiento de especies bacterianas con propiedades antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, mientras inhiben simultáneamente especies proinflamatorias como *Bacteroides fragilis* y ciertos clostridios patobiontes. Los estudios clínicos controlados han comenzado a proporcionar evidencia sólida de los efectos antiinflamatorios de los flavonoides en poblaciones humanas diversas. Reducciones significativas en marcadores inflamatorios circulantes como proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), IL-6 y TNF- α han sido consistentemente reportadas tras el consumo sostenido de varios alimentos ricos en flavonoides o suplementos estandarizados, efectos que pueden ser particularmente pronunciados en individuos con inflamación basal elevada como aquellos con síndrome metabólico, obesidad abdominal o enfermedades autoinmunes establecidas (Ellinger et al., 2012).

La especificidad tisular de los efectos antiinflamatorios de los diferentes flavonoides añade una capa adicional de complejidad a su perfil de actividad biológica. Distintos flavonoides pueden mostrar preferencias de distribución y acumulación por diferentes tejidos y órganos, potencialmente debido a variaciones intertejido en la expresión de transportadores específicos, enzimas metabolizadoras o receptores diana. Esta especificidad tisular puede explicar mecanísticamente por qué ciertos flavonoides son particularmente efectivos para condiciones inflamatorias específicas -como la curcumina para la inflamación articular en artritis y la silimarina para la inflamación hepática en esteatosis- mientras otros exhiben espectros de acción más amplios. Los efectos sinérgicos entre flavonoides y otros componentes antiinflamatorios dietéticos sugieren convincentemente que los patrones dietéticos completos y diversos pueden ser considerablemente más efectivos que compuestos individuales aislados para la modulación inmune integral. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (EPA y DHA), diversos carotenoides como el β -caroteno y la luteína, y otros fitoquímicos como los glucosinolatos y los compuestos organosulfurados pueden tra-

bajar cooperativamente con los flavonoides para crear efectos antiinflamatorios más robustos, duraderos y fisiológicamente balanceados, como ejemplifica el patrón de dieta mediterránea tradicional. Los polimorfismos genéticos comunes en genes que codifican componentes clave de las vías inflamatorias pueden influir significativamente en la respuesta individual a la suplementación con flavonoides. Variaciones en genes que codifican citocinas proinflamatorias (como TNF- α e IL-6), sus receptores específicos, o enzimas críticas en vías de señalización inflamatoria (como COX-2 y IKK β) pueden modular sustancialmente la efectividad biológica de diferentes flavonoides para distintos individuos. Esta variabilidad genética interindividual tiene implicaciones profundas para el desarrollo futuro de enfoques nutricionales personalizados para la modulación inmune a través de la dieta basados en el perfil genómico individual. Los efectos de los flavonoides sobre el inmunosenescencia -el deterioro gradual y progresivo de la función inmune con el envejecimiento cronológico- representan un área de investigación particularmente emergente y promisoria. Los flavonoides pueden ayudar a mantener una función inmune apropiada en adultos mayores, potencialmente reduciendo la susceptibilidad a infecciones oportunistas mientras limitan simultáneamente la inflamación crónica de bajo grado asociada con el envejecimiento (“inflammaging”), un equilibrio inmunológico particularmente deseable en la población geriátrica (Shi et al., 2021).

La consideración del momento óptimo y la duración necesaria del consumo de flavonoides puede ser un factor crítico para maximizar sus efectos antiinflamatorios en diferentes contextos fisiopatológicos. Mientras algunos estudios sugieren que el consumo preventivo y sostenido a lo largo del tiempo puede ser significativamente más efectivo que el consumo terapéutico iniciado tras el establecimiento de la inflamación crónica -posiblemente debido a la inducción de adaptaciones epigenéticas y transcripcionales duraderas-, otros indican que ciertos flavonoides pueden requerir períodos de “lavado” intermitentes para evitar el desarrollo de adaptación celular o tolerancia farmacológica. El desarrollo futuro de estrategias basadas en flavonoides para la modulación inmune integral probablemente involucrará la identificación y validación de biomarcadores predictivos de respuesta, el desarrollo de formulaciones avanzadas dirigidas específicamente a tejidos inflamados, y la integración racional de los flavonoides en

enfoques comprehensivos de medicina de precisión que consideren holísticamente la interacción entre factores genéticos predeterminados, exposiciones ambientales modulables y estilos de vida individuales. La convergencia de estas líneas de investigación translacionales promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de los mecanismos inmunomoduladores de estos fascinantes fitoquímicos, sino también traducir este conocimiento en intervenciones nutricionales más efectivas y personalizadas para la prevención y manejo coadyuvante del espectro creciente de enfermedades inflamatorias crónicas que caracterizan a las sociedades contemporáneas.

Capítulo 10

*Flavonoides y salud cerebral: mecanismos neuroprotectores
y aplicaciones clínicas*

Mecanismos fundamentales de neuroprotección

El cerebro humano, con su extraordinaria complejidad estructural de aproximadamente 86 mil millones de neuronas interconectadas a través de trillones de sinapsis dinámicas, representa simultáneamente el órgano más sofisticado desde el punto de vista funcional y el más vulnerable a los procesos degenerativos del cuerpo humano. Los flavonoides han emergido como agentes neuroprotectores particularmente prometedores, demostrando una capacidad notable para atravesar selectivamente la barrera hematoencefálica y ejercer efectos beneficiosos multifacéticos sobre la función neuronal, la plasticidad sináptica estructural y funcional, y la protección contra diversas enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad (Spencer, 2008). El envejecimiento cerebral fisiológico normal involucra una constelación de cambios graduales pero progresivos en la estructura y función neuronal que pueden manifestarse clínicamente como declive cognitivo leve, reducción característica en la velocidad de procesamiento de información, y deterioro específico en ciertos dominios de memoria, particularmente la memoria episódica y de trabajo. Superpuestos a estos cambios relacionados con la edad existen procesos patológicos acelerados que caracterizan enfermedades neurodegenerativas devastadoras como Alzheimer, Parkinson, y Huntington, las cuales aceleran dramáticamente la pérdida neuronal selectiva y el deterioro cognitivo global a través de mecanismos fisiopatológicos complejos y frecuentemente interconectados. Los mecanismos moleculares y celulares subyacentes al declive cognitivo relacionado con la edad y las enfermedades neurodegenerativas establecidas incluyen estrés oxidativo sostenido, neuroinflamación crónica, disfunción mitocondrial progresiva, agregación patológica de proteínas mal plegadas, y pérdida gradual de conectividad sináptica esencial. Los flavonoides pueden abordar múltiples aspectos de estos procesos patológicos interrelacionados a través de un repertorio diverso de mecanismos complementarios que operan de manera sinérgica a diferentes niveles de organización cerebral.

La capacidad fundamental de numerosos flavonoides para atravesar eficientemente la barrera hematoencefálica constituye un requisito previo esencial para sus efectos neuroprotectores directos. Esta barrera altamente selectiva, formada por células endoteliales cerebrales especializadas

unidas mediante complejos de unión estrecha, protege al parénquima cerebral de toxinas circulantes y fluctuaciones metabólicas sistémicas, pero simultáneamente limita significativamente el acceso de muchos compuestos terapéuticos potenciales al compartimento cerebral. Los flavonoides más lipofílicos, como ciertas agliconas y metabolitos metilados, pueden atravesar esta barrera más eficientemente que sus correspondientes glucósidos hidrofílicos, mediante mecanismos que incluyen difusión pasiva a través de la bicapa lipídica y transporte activo mediado por transportadores específicos como la glicoproteína-P (Youdim et al., 2004). Una vez en el compartimento cerebral, los flavonoides se distribuyen de manera notablemente no uniforme, con ciertos compuestos mostrando afinidades particulares por regiones neuroanatómicas específicas. Las antocianinas, por ejemplo, tienden a acumularse preferencialmente en la corteza cerebral y el hipocampo, regiones críticamente involucradas en procesos de aprendizaje, memoria y consolidación de información. Las catequinas del té verde pueden concentrarse selectivamente en áreas con alta actividad metabólica basal como la corteza prefrontal y el giro dentado del hipocampo, donde su potente actividad antioxidante puede ser particularmente beneficiosa para contrarrestar el estrés oxidativo asociado a la alta demanda energética de estas regiones.

Los efectos neuroprotectores de los flavonoides a nivel celular y subcelular involucran una compleja red de mecanismos interdependientes. Su bien caracterizada actividad antioxidante puede proteger las neuronas vulnerables contra el daño oxidativo acumulativo, que es particularmente problemático en el tejido cerebral debido a su extraordinariamente alto consumo de oxígeno (aproximadamente 20% del total corporal), contenido elevado de lípidos poliinsaturados susceptibles a peroxidación, y niveles relativamente bajos de enzimas antioxidantes endógenas como catalasa y glutatión peroxidasa. Los flavonoides pueden neutralizar eficientemente especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, prevenir la peroxidación lipídica de membranas neuronales esenciales para la integridad celular, y proteger el ADN mitocondrial particularmente vulnerable contra el daño oxidativo que compromete la producción de energía neuronal (Williams et al., 2004). La modulación fina de la neuroinflamación representa otro mecanismo crucial de neuroprotección mediada por flavonoides. La microglía, las células inmunes residentes especializadas del sistema nervioso central,

pueden activarse patológicamente en respuesta a diversos estímulos como lesión tisular, infección, o proteínas agregadas aberrantes, liberando entonces citocinas proinflamatorias y especies reactivas que pueden dañar irreversiblemente las neuronas vecinas. Los flavonoides pueden modular significativamente la activación microglial, promoviendo fenotipos antiinflamatorios que apoyan los procesos de reparación neuronal en lugar de la destrucción tisular, a través de mecanismos que incluyen la inhibición de la vía de señalización NF- κ B y la reducción de la expresión de enzimas proinflamatorias como la COX-2 y iNOS.

Protección mitocondrial y modulación sináptica

Los efectos profundos de los flavonoides sobre la función mitocondrial neuronal son particularmente importantes dado el papel central de las mitocondrias en el metabolismo energético cerebral y los procesos de muerte celular programada. Los flavonoides como la epigallocatequina-3-galato del té verde y la quercetina pueden mejorar la eficiencia mitocondrial global, proteger específicamente contra la disfunción de la cadena de transporte electrónico, y modular positivamente la biogénesis mitocondrial a través de la activación de la vía PGC-1 α (Murphy, 2009). Estos efectos mitoprotectores pueden ser especialmente beneficiosos en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson donde la disfunción mitocondrial temprana representa un factor patogénico clave que contribuye al estrés oxidativo y a la apoptosis neuronal. La agregación patológica de proteínas mal plegadas constituye un sello distintivo molecular de muchas enfermedades neurodegenerativas humanas. En la enfermedad de Alzheimer, la agregación progresiva de péptidos β -amiloide en placas seniles extracelulares y de proteína tau hiperfosforilada en ovillos neurofibrilares intracelulares contribuye significativamente a la neurodegeneración y disfunción sináptica. Los flavonoides pueden interferir con estos procesos de agregación proteica a múltiples niveles, ya sea estabilizando conformaciones nativas de proteínas mediante interacciones hidrofóbicas específicas o promoviendo la degradación de agregados tóxicos preformados a través de la activación de sistemas proteolíticos como el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia mediada por chaperonas.

Los efectos específicos de diversos flavonoides sobre la patología β -amiloide han sido extensivamente estudiados en modelos experimentales. Algunos flavonoides como la miricetina y la baicaleína pueden inhibir selectivamente la actividad de β -secretasa (BACE1) y γ -secretasa, enzimas proteolíticas que procesan secuencialmente la proteína precursora de amiloide para generar péptidos β -amiloide neurotóxicos. Otros flavonoides como las catequinas del té verde pueden promover la degradación celular de β -amiloide por la microglía a través de la estimulación de enzimas degradativas como la neprilisina, o interferir directamente con el proceso de agregación de péptidos amiloidogénicos en fibrillas amiloides maduras mediante interacciones π - π con residuos aromáticos clave (Mandel et al., 2008). La modulación fina de la función sináptica por flavonoides proporciona una base mecanicista sólida para sus efectos beneficiosos sobre el aprendizaje y la memoria documentados en estudios preclínicos y clínicos. Las sinapsis son sitios dinámicos de comunicación interneuronal que pueden experimentar fortalecimiento o debilitamiento persistente basándose en patrones de actividad neuronal, un fenómeno conocido como plasticidad sináptica que subyace fisiológicamente a la formación de memorias. Los flavonoides pueden promover significativamente la plasticidad sináptica a largo plazo mediante la modulación de vías de señalización intracelular que regulan críticamente la fuerza sináptica, particularmente aquellas involucradas en la traducción de señales sinápticas en cambios transcripcionales duraderos.

La vía de señalización CREB (elemento de respuesta al AMP cíclico), que regula la expresión de numerosos genes involucrados en plasticidad sináptica y supervivencia neuronal, puede ser activada potenciamente por varios flavonoides a través de mecanismos que incluyen la activación de kinasas aguas arriba como MAPK/ERK y PI3K/Akt. Esta activación sostenida puede llevar a incrementos significativos en la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una neurotrofina crucial para la supervivencia neuronal, el crecimiento axonal dirigido, y la formación de nuevas sinapsis funcionales (Spencer, 2009). Los efectos complementarios de los flavonoides sobre sistemas de neurotransmisión específicos añaden otra dimensión importante a sus acciones neuroactivas integrales. Pueden modular finamente la síntesis, liberación vesicular, recaptación presináptica, o degradación enzimática de neurotransmisores clave como acetilco-

lina, dopamina, serotonina, y GABA. Estas modulaciones neuroquímicas específicas pueden influir diferencialmente en aspectos particulares de la función cognitiva y la regulación del estado de ánimo, explicando al menos parcialmente los efectos conductuales específicos observados para diferentes clases de flavonoides.

Evidencia translacional y aplicaciones clínicas

Los estudios preclínicos rigurosos utilizando modelos animales de envejecimiento cognitivo y enfermedades neurodegenerativas han proporcionado evidencia experimental convincente de los efectos neuroprotectores de diversos flavonoides. Ratones de edad avanzada alimentados crónicamente con dietas enriquecidas en flavonoides de arándanos muestran mejoras consistentes en memoria espacial evaluada mediante el laberinto de agua de Morris, incrementos significativos en neurogénesis del giro dentado del hipocampo, y protección sustancial contra el declive cognitivo relacionado con la edad (Joseph et al., 2009). Los modelos transgénicos de enfermedad de Alzheimer han demostrado reproduciblemente que la suplementación prolongada con flavonoides específicos puede reducir significativamente la carga de placas amiloides cerebrales, disminuir marcadores de neuroinflamación activa, y mejorar el rendimiento cognitivo en baterías conductuales comprehensivas. Estos efectos neuroprotectores robustos han sido observados consistentemente con flavonoides provenientes de múltiples fuentes botánicas, incluyendo catequinas del té verde, flavanoles del cacao, antocianinas de bayas, y extractos estandarizados de Ginkgo biloba. Los estudios avanzados de neuroimagen en humanos han comenzado a proporcionar evidencia directa de los efectos de los flavonoides sobre la estructura y función cerebral in vivo. La resonancia magnética funcional (fMRI) ha demostrado que el consumo agudo de cacao rico en flavanoles puede incrementar significativamente el flujo sanguíneo cerebral regional en áreas asociadas con atención sostenida y procesamiento ejecutivo, como la corteza prefrontal dorsolateral y el cíngulo anterior. Estos cambios beneficiosos en la perfusión cerebral pueden facilitar la entrega eficiente de oxígeno y nutrientes esenciales a poblaciones neuronales activamente comprometidas en tareas cognitivas demandantes.

Los estudios de intervención cognitiva controlados en poblaciones humanas han demostrado efectos beneficiosos del consumo regular de flavonoides sobre múltiples dominios cognitivos específicos. El consumo sostenido de té verde se ha asociado consistentemente con mejor función ejecutiva y memoria de trabajo en adultos mayores con quejas cognitivas subjetivas (Kuriyama, 2006). Los suplementos estandarizados de extracto de arándano han mostrado efectos beneficiosos particularmente robustos sobre memoria episódica verbal en individuos con declive cognitivo leve objetivo (Krikorian, 2010). Los efectos específicos de diferentes clases estructurales de flavonoides sobre dominios cognitivos particulares están comenzando a emerger de la literatura científica. Las antocianinas de bayas parecen ser particularmente efectivas para la memoria episódica y el aprendizaje asociativo, posiblemente debido a su acumulación preferencial en regiones hipocampales y su capacidad para potenciar la potenciación a largo plazo sináptica. Las catequinas del té verde pueden ser más beneficiosas para la atención sostenida y la función ejecutiva, consistente con sus efectos documentados sobre el flujo sanguíneo cerebral en regiones frontoparietales y su capacidad para modular sistemas de neurotransmisión catecolaminérgica. Los mecanismos vasculares cerebrales contribuyen significativamente a los efectos cognitivos beneficiosos de los flavonoides. El tejido cerebral depende críticamente de un flujo sanguíneo continuo y bien regulado para satisfacer sus altas demandas metabólicas basales y activas. Los flavonoides pueden mejorar la función vascular cerebral a través de mecanismos similares a aquellos bien caracterizados en la vasculatura periférica, incluyendo la mejora de la función endotelial dependiente de óxido nítrico y la reducción de la rigidez arterial que compromete la pulsátilidad óptima del flujo sanguíneo cerebral.

La neuroplasticidad estructural y funcional, la capacidad fundamental del cerebro para reorganizarse en respuesta a experiencias y desafíos ambientales, puede ser potenciada significativamente por los flavonoides a través de múltiples mecanismos celulares y moleculares. Pueden estimular la neurogénesis adulta, el proceso de generación de nuevas neuronas funcionales a partir de células progenitoras neurales que continúa activo en regiones específicas del cerebro adulto como el giro dentado del hipocampo y la zona subventricular. También pueden promover la sinaptogénesis activa, la formación de nuevas conexiones sinápticas que permite la

adaptación funcional continua y el almacenamiento de información novedosa (Vauzour, 2012). Los efectos prometedores de los flavonoides sobre el estado de ánimo y la salud mental representan un área de investigación particularmente creciente y clínicamente relevante. Algunos flavonoides específicos pueden modular sistemas neurotransmisores críticamente involucrados en la regulación del estado de ánimo, particularmente las vías serotoninérgicas y dopaminérgicas que están desreguladas en trastornos afectivos como la depresión mayor. Los estudios epidemiológicos prospectivos a largo plazo han sugerido consistentemente asociaciones inversas entre un mayor consumo dietético de flavonoides y un menor riesgo de desarrollar síntomas depresivos clínicamente significativos, particularmente en poblaciones de mediana edad y adultos mayores.

La variabilidad interindividual sustancial en la respuesta cognitiva a la suplementación con flavonoides puede ser influenciada significativamente por factores genéticos polimórficos, incluyendo variaciones comunes en enzimas metabolizadoras de fase II, transportadores específicos de la barrera hematoencefálica, y receptores neuronales diana. El genotipo APOE, un determinante genético importante del riesgo de enfermedad de Alzheimer esporádica, puede modular sustancialmente la efectividad de ciertos flavonoides para la neuroprotección, con portadores del alelo $\epsilon 4$ mostrando frecuentemente respuestas atenuadas en comparación con portadores del alelo $\epsilon 3$ (Lamport et al., 2016). Los efectos sinérgicos bien documentados entre flavonoides y otros componentes neuroprotectores dietéticos sugieren convincentemente que los patrones dietéticos completos y diversos pueden ser considerablemente más beneficiosos que compuestos individuales aislados para la salud cerebral óptima a lo largo de la vida. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (DHA y EPA), las vitaminas antioxidantes como la vitamina E y la vitamina C, y otros fitoquímicos como los carotenoides y los compuestos organosulfurados pueden trabajar cooperativamente con los flavonoides para proporcionar neuroprotección comprehensiva a través de mecanismos complementarios que abordan múltiples aspectos de la vulnerabilidad neuronal.

Las consideraciones prácticas relacionadas con la dosificación óptima y el momento de administración para maximizar la neuroprotección por flavonoides están siendo exploradas activamente en estudios preclínicos y clínicos. Mientras algunos estudios sugieren que el consumo regular y

sostenido a lo largo de décadas puede ser necesario para una neuroprotección significativa contra enfermedades neurodegenerativas de inicio tardío, otros indican que incluso el consumo a corto plazo o intermitente puede proporcionar beneficios cognitivos detectables en dominios específicos, particularmente en contextos de demanda cognitiva aguda o estrés oxidativo transitorio. El futuro prometedor de la investigación en neuroprotección mediada por flavonoides probablemente se enfocará en la identificación y validación de biomarcadores predictivos de respuesta cognitiva, el desarrollo racional de formulaciones avanzadas con mejor penetración selectiva de la barrera hematoencefálica, y la integración científica de los flavonoides en estrategias comprehensivas y personalizadas para la promoción de la salud cerebral que incluyan componentes de actividad física regular, estimulación cognitiva continua, y manejo efectivo del estrés psicológico crónico. La convergencia de estas líneas de investigación translacionales promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de los mecanismos neuroprotectores de estos fascinantes fitoquímicos dietéticos, sino también traducir este conocimiento en intervenciones nutricionales más efectivas y accesibles para la preservación de la función cognitiva y la prevención de las enfermedades neurodegenerativas en nuestra población que envejece.

Capítulo 11

*Flavonoides en la quimiopreención del cáncer:
mecanismos moleculares y aplicaciones traslacionales*

Mecanismos de protección celular y molecular

El cáncer representa una de las principales causas de mortalidad a nivel global, caracterizado fundamentalmente por el crecimiento descontrolado y la diseminación metastásica de células anormales que han experimentado una pérdida progresiva de los sofisticados mecanismos regulatorios que normalmente mantienen la homeostasis tisular. Los flavonoides han emergido como agentes quimiopreventivos particularmente prometedores, demostrando una capacidad notable para interferir simultáneamente con múltiples etapas críticas del proceso carcinogénico, desde la iniciación mutagénica inicial hasta la progresión metastásica avanzada, ofreciendo así enfoques complementarios innovadores para la prevención primaria y potencialmente el tratamiento coadyuvante del cáncer (Kaufmann & Bohn, 2014). La carcinogénesis constituye un proceso multietápico complejo que típicamente requiere décadas para desarrollarse completamente desde las primeras mutaciones celulares somáticas hasta la manifestación clínica de tumores malignos detectables. Este prolongado período de latencia proporciona múltiples ventanas de oportunidad temporal para intervenciones preventivas estratégicas, y los flavonoides pueden ejercer efectos protectores significativos en cada etapa secuencial de esta progresión patológica a través de mecanismos moleculares diversos y frecuentemente sinérgicos. La iniciación carcinogénica involucra daño molecular al ADN genómico que puede resultar de exposición a carcinógenos químicos exógenos, radiación ionizante, especies reactivas de oxígeno endógenas, o errores espontáneos en los complejos procesos de replicación del ADN. Los flavonoides pueden prevenir eficazmente este daño genotóxico inicial a través de múltiples mecanismos complementarios. Su bien caracterizada actividad antioxidante puede neutralizar específicamente especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que de otra manera causarían lesiones mutagénicas en las bases del ADN, como la formación de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina, un marcador bien establecido de daño oxidativo al ADN.

Además, los flavonoides pueden modular finamente la actividad de enzimas citocromo P450 críticamente involucradas en el metabolismo de carcinógenos procarcinogénicos, particularmente las isoformas CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, potencialmente reduciendo la formación de metabolitos electrofílicos reactivos capaces de formar aductos covalentes de ADN

que inician el proceso carcinogénico (Moon et al., 2006). Los sistemas de reparación del ADN celular representan defensas moleculares críticas contra la fase de iniciación del cáncer. Los flavonoides pueden modular significativamente la actividad y expresión de múltiples enzimas de reparación del ADN, incluyendo glicosilasas específicas que reconocen y excisan bases dañadas a través de la vía de reparación por escisión de base (BER), y nucleasas especializadas que procesan sitios de lesión complejos mediante la vía de reparación por escisión de nucleótidos (NER). La activación farmacológica de estas vías de reparación molecular puede reducir sustancialmente la probabilidad de que las lesiones iniciales del ADN se fijen como mutaciones permanentes durante los sucesivos ciclos de replicación celular, previniendo así la acumulación de alteraciones genéticas que conducen a la transformación maligna. La promoción tumoral involucra la expansión clonal progresiva de células iniciadas genéticamente a través de mecanismos que incluyen proliferación incrementada, resistencia a apoptosis, e inflamación crónica del microambiente tisular. Los flavonoides pueden interferir eficazmente con múltiples vías de señalización intracelular que promueven la proliferación celular descontrolada, incluyendo vías de transducción de señales mediadas por factores de crecimiento, hormonas esteroideas, y citocinas proinflamatorias. Pueden modular finamente la expresión de genes reguladores clave del ciclo celular, particularmente las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs), potencialmente induciendo arresto del ciclo celular en puntos de control críticos en células con daño genómico significativo, previniendo así la propagación de mutaciones oncogénicas.

La apoptosis, o muerte celular programada fisiológica, representa un mecanismo de defensa crucial contra el desarrollo del cáncer que elimina selectivamente células con daño genómico irreparable. Las células cancerosas frecuentemente desarrollan resistencia intrínseca a los estímulos apoptóticos, permitiéndoles sobrevivir y proliferar a pesar de albergar anomalías genéticas extensas. Los flavonoides pueden restaurar significativamente la sensibilidad apoptótica en células transformadas a través de la modulación de múltiples vías de señalización de muerte celular, incluyendo la vía intrínseca mitocondrial y la vía extrínseca del receptor de muerte (Ramos, 2008). Los efectos pro-apoptóticos específicos de los flavonoides pueden involucrar la modulación fina de proteínas regulatorias críticas de

la familia Bcl-2, que controlan la permeabilidad mitocondrial externa y la liberación secuencial de factores apoptóticos como el citocromo c y el factor inductor de apoptosis (AIF). Algunos flavonoides como la apigenina y la quercetina pueden incrementar significativamente la expresión y activación de proteínas pro-apoptóticas como Bax y Bad mientras reducen simultáneamente la expresión de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2 y Bcl-xL a nivel transcripcional y postraducciona. Este cambio fundamental en el equilibrio homeostático Bcl-2/Bax puede sensibilizar dramáticamente las células cancerosas a diversos estímulos apoptóticos, incluyendo aquellos generados por agentes quimioterapéuticos convencionales.

Mecanismos de supresión tumoral y anti-metástasis

La inflamación crónica de bajo grado proporciona un microambiente permisivo que promueve activamente el desarrollo y progresión del cáncer a través de múltiples mecanismos interconectados. Las citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β pueden estimular directamente la proliferación celular descontrolada, inhibir los programas apoptóticos fisiológicos, promover la angiogénesis tumoral, y facilitar los procesos de invasión y metástasis. Los flavonoides pueden modular eficazmente esta inflamación asociada al cáncer a través de mecanismos moleculares similares a aquellos bien caracterizados en otros contextos inflamatorios, incluyendo la inhibición específica de la vía de señalización NF- κ B y la modulación de la activación y polarización funcional de macrófagos tumorales (Surh, 2003). La angiogénesis patológica, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, es esencial para el crecimiento tumoral sólido más allá de tamaños microscópicos de aproximadamente 1-2 mm³. Los tumores sólidos malignos deben inducir activamente la formación de nuevos vasos sanguíneos aberrantes para obtener oxígeno y nutrientes suficientes para sostener su crecimiento progresivo y para facilitar la diseminación metastásica. Los flavonoides pueden inhibir significativamente la angiogénesis tumoral a través de múltiples mecanismos complementarios, incluyendo la inhibición directa de la expresión y señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la modulación de vías de señalización intracelular críticas en células endoteliales como las vías PI3K/Akt y MAPK/ERK. Los efectos anti-angiogénicos

específicos de los flavonoides pueden involucrar la modulación integral de múltiples aspectos de la función endotelial, incluyendo la proliferación, migración direccional, y formación de estructuras tubulares de células endoteliales. Algunos flavonoides como la genisteína y la fisetina pueden interferir directamente con la unión del VEGF a sus receptores de tirosina quinasa VEGFR-1 y VEGFR-2, mientras que otros como las catequinas del té verde pueden modular vías de señalización downstream que median las respuestas angiogénicas, como la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la expresión del factor de transcripción HIF-1 α .

La invasión tisular y la metástasis a distancia representan los aspectos clínicamente más letales del cáncer, responsables de la gran mayoría de muertes relacionadas con enfermedades oncológicas. Estos procesos patológicos complejos involucran secuencialmente la degradación enzimática de la matriz extracelular, la migración celular direccional, la intravasación activa en vasos sanguíneos o linfáticos, la supervivencia en circulación, la extravasación en sitios orgánicos distantes, y finalmente el establecimiento de colonias tumorales secundarias. Los flavonoides pueden interferir simultáneamente con múltiples aspectos críticos de esta cascada metastásica multifásica (Weng & Yen, 2012). Las metaloproteinasas de matriz (MMPs), enzimas zinc-dependientes que degradan específicamente diversos componentes de la matriz extracelular, son esenciales para la invasión tumoral inicial y la remodelación del microambiente metastásico. Los flavonoides como la curcumina y la baicaleína pueden inhibir significativamente la actividad catalítica y expresión génica de MMPs específicas como MMP-2 y MMP-9, potencialmente limitando la capacidad de las células cancerosas para degradar barreras tisulares como la lámina basal. Estos efectos anti-invasivos pueden ser particularmente importantes en las etapas tempranas de la invasión cuando las células cancerosas deben atravesar físicamente la membrana basal para acceder a la vasculatura. Los mecanismos epigenéticos, que involucran modificaciones heredables en la expresión génica sin cambios en la secuencia primaria de ADN, desempeñan roles cada vez más reconocidos en la carcinogénesis humana. Los flavonoides pueden modular finamente la actividad de múltiples enzimas epigenéticas clave incluyendo ADN metiltransferasas (DNMTs), histona desacetilasas (HDACs), e histonas metiltransferasas específicas. Estas modulaciones

farmacológicas pueden resultar en la reactivación transcripcional de genes supresores de tumores críticamente silenciados como p16INK4a y BRCA1, o la represión específica de oncogenes hiperactivos como c-Myc y cyclin D1, restaurando así programas de expresión génica más diferenciados y menos malignos.

Aplicaciones específicas y evidencia translacional

Los efectos hormonales de ciertos flavonoides, particularmente las isoflavonas de la soja como la genisteína y la daidzeína, tienen implicaciones especiales para cánceres hormono-dependientes como el cáncer de mama y próstata. Las isoflavonas pueden actuar como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), ejerciendo efectos estrogénicos débiles que pueden competir eficazmente con estrógenos endógenos más potentes como el 17 β -estradiol por la unión a los receptores de estrógeno α y β , modulando así diferencialmente la transcripción de genes estrógeno-dependientes involucrados en la proliferación y supervivencia celular (Messina et al., 2006). Los estudios epidemiológicos prospectivos a largo plazo han proporcionado evidencia importante de asociaciones inversas consistentes entre el consumo dietético de flavonoides y el riesgo de desarrollar varios tipos comunes de cáncer. Grandes cohortes prospectivas como el European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) y el Nurses' Health Study han demostrado reducciones significativas en el riesgo de cáncer colorrectal, pulmonar, de mama, y de próstata asociadas con un mayor consumo de flavonoides totales y específicos. Estas asociaciones protectoras son generalmente más fuertes para ciertos subtipos estructurales de flavonoides y tipos histológicos específicos de cáncer, sugiriendo interacciones moleculares específicas. El cáncer colorrectal ha mostrado asociaciones particularmente consistentes y robustas con el consumo dietético de flavonoides en múltiples estudios epidemiológicos internacionales. Meta-análisis comprehensivos de estudios de cohorte prospectivos han demostrado reducciones del 20-30% en el riesgo de cáncer colorrectal para individuos en los cuartiles más altos de consumo de flavonoides en comparación con aquellos en los cuartiles más bajos (Grosso et al., 2017; Hua et al., 2016). Estas asociaciones protectoras pueden reflejar tanto los efectos directos de los flavonoides sobre el epite-

lio colónico como sus complejas interacciones con la microbiota intestinal comensal, que puede metabolizar los flavonoides en metabolitos bioactivos con propiedades quimiopreventivas mejoradas.

Los estudios de laboratorio rigurosos utilizando líneas celulares cancerosas humanas y modelos animales de carcinogénesis han demostrado consistentemente efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos significativos de múltiples flavonoides contra diversos tipos de cáncer. Estos estudios mecanicistas han identificado concentraciones biológicamente efectivas, mecanismos de acción moleculares específicos, y especificidades celulares que informan tanto nuestra comprensión científica fundamental de la carcinogénesis como el desarrollo terapéutico potencial de agentes basados en flavonoides. Los estudios de xenoinjerto humano, donde células cancerosas humanas se implantan subcutáneamente o ortotópicamente en ratones inmunodeficientes, han demostrado reproduciblemente que la administración oral o intraperitoneal de flavonoides puede reducir significativamente el crecimiento tumoral primario y la formación de metástasis a distancia. Estos modelos experimentales proporcionan sistemas preclínicos valiosos para evaluar la eficacia antitumoral *in vivo* de flavonoides específicos y para identificar dosificaciones óptimas y regímenes de administración farmacológicamente relevantes. Los modelos genéticos de carcinogénesis espontánea, incluyendo ratones knockout y transgénicos que desarrollan tumores malignos espontáneamente debido a alteraciones genéticas específicas, han proporcionado evidencia adicional convincente de los efectos quimiopreventivos de los flavonoides cuando se administran antes del desarrollo tumoral. Estos modelos genéticamente definidos pueden recapitular más fielmente los procesos carcinogénicos humanos multietápicos que los modelos de xenoinjerto convencionales y pueden ser particularmente valiosos para evaluar la prevención primaria del cáncer en contextos de alto riesgo genético.

Los estudios de intervención clínica en humanos con flavonoides para la prevención del cáncer están en etapas relativamente tempranas de desarrollo, pero han mostrado resultados preliminares prometedores en varias poblaciones de alto riesgo. Estudios de intervención bien diseñados con suplementos de extracto de té verde estandarizado en individuos con lesiones precancerosas establecidas han demostrado regresión significativa de displasia cervical y reducciones sustanciales en marcadores de proli-

feración celular en tejido prostático obtenido por biopsia. Estos estudios piloto proporcionan evidencia de concepto clínicamente relevante de que los flavonoides pueden interferir con procesos carcinogénicos humanos incluso en etapas relativamente avanzadas de la progresión neoplásica. Los biomarcadores de riesgo de cáncer validados, incluyendo marcadores sensibles de daño al ADN, proliferación celular, e inflamación sistémica, han respondido favorablemente a la suplementación con flavonoides en múltiples estudios de intervención humana. Reducciones significativas en 8-oxo-deoxyguanosina, un marcador específico de daño oxidativo al ADN, han sido consistentemente observadas siguiendo el consumo crónico de antocianinas y otros flavonoides con actividad antioxidante pronunciada. Estos cambios favorables en biomarcadores intermedios sugieren que los efectos quimiopreventivos robustos observados en estudios preclínicos pueden traducirse en beneficios clínicos significativos en poblaciones humanas con riesgo elevado de cáncer.

Perspectivas futuras y aplicaciones clínicas

La especificidad del tipo de cáncer para diferentes clases estructurales de flavonoides está emergiendo consistentemente de la integración de estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos. Las isoflavonas de soja muestran efectos protectores particulares contra cánceres hormono-dependientes como el cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno y el cáncer de próstata, las antocianinas de bayas pueden ser especialmente efectivas contra el cáncer colorrectal esporádico, y las catequinas del té verde han mostrado promesa particular contra el cáncer de próstata y el carcinoma de células escamosas de esófago. Los efectos sinérgicos potenciales entre flavonoides específicos y terapias convencionales del cáncer representan un área de investigación particularmente activa y clínicamente relevante. Algunos flavonoides como la quercetina y la curcumina pueden sensibilizar significativamente las células cancerosas a agentes quimioterapéuticos como el cisplatino y la doxorubicina, potencialmente permitiendo el uso de regímenes de tratamiento menos tóxicos sin comprometer la eficacia antitumoral. Sin embargo, también existe la posibilidad teórica de antagonismo farmacológico, particularmente con flavonoides que poseen propiedades antioxidantes muy potentes que podrían interferir con los me-

canismos de acción pro-oxidantes de ciertas modalidades de radioterapia y quimioterapia.

Los polimorfismos genéticos comunes en enzimas metabolizadoras de fase I y II, transportadores de membrana específicos, y vías de reparación del ADN pueden influir significativamente en la efectividad quimiopreventiva individual de diferentes flavonoides. La identificación y validación de estos factores genéticos moduladores puede permitir eventualmente la personalización de estrategias de prevención del cáncer basadas en el perfil genómico individual, maximizando así los beneficios mientras se minimizan las posibles interacciones adversas. Las consideraciones de seguridad integrales para el uso quimiopreventivo a largo plazo de flavonoides incluyen la evaluación rigurosa de efectos crónicos, interacciones farmacológicas potenciales con medicamentos concomitantes, y efectos específicos en poblaciones especiales como mujeres embarazadas, niños, y individuos con compromiso hepático o renal. Aunque los flavonoides dietéticos son generalmente considerados seguros cuando se consumen en cantidades nutricionales normales, las dosificaciones farmacológicas más altas utilizadas con fines quimiopreventivos pueden tener efectos biológicos no anticipados que requieren evaluación cuidadosa en estudios preclínicos y clínicos bien controlados. El futuro prometedor de la investigación en quimiopreención mediada por flavonoides probablemente se enfocará en la identificación sistemática de combinaciones sinérgicas óptimas, el desarrollo racional de formulaciones avanzadas con biodisponibilidad mejorada dirigidas específicamente a tejidos de riesgo, y la integración científica de los flavonoides en estrategias comprehensivas de prevención del cáncer que consideren holísticamente la interacción entre factores de estilo de vida modificables, predisposiciones genéticas individuales, y exposiciones ambientales relevantes. La convergencia de estas líneas de investigación translacionales promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de los mecanismos quimiopreventivos de estos fascinantes fitoquímicos dietéticos, sino también traducir este conocimiento en intervenciones nutricionales más efectivas y accesibles para la prevención primaria del cáncer en poblaciones con riesgo elevado.

Capítulo 12

Flavonoides y homeostasis metabólica: mecanismos integrados y aplicaciones terapéuticas

Regulación de la Absorción Nutricional y Metabolismo Energético

La epidemia global de obesidad y sus comorbilidades metabólicas asociadas, incluyendo diabetes tipo 2, síndrome metabólico, y enfermedad del hígado graso no alcohólico, han creado una necesidad urgente de enfoques innovadores para la regulación del peso corporal y la optimización metabólica. Los flavonoides han emergido como moduladores prometedores del metabolismo energético, demostrando una capacidad notable para influir simultáneamente en múltiples aspectos de la homeostasis metabólica, desde la absorción intestinal de nutrientes hasta el gasto energético sistémico y la composición corporal (Gonzalez-Castejon & Rodriguez-Casado, 2011). El metabolismo energético humano representa un sistema integrado extraordinariamente complejo que involucra la coordinación precisa entre múltiples órganos, sistemas hormonales, y vías moleculares de señalización intracelular. Los flavonoides pueden interferir con este sistema sofisticado en múltiples niveles regulatorios, desde la modulación de enzimas digestivas específicas hasta la alteración de la expresión génica en tejidos metabólicamente activos como el tejido adiposo, músculo esquelético, e hígado, estableciendo así una red de efectos beneficiosos que actúan de manera sinérgica para mejorar la eficiencia metabólica global. La absorción de carbohidratos y lípidos dietéticos representa el primer punto de control fisiológico donde los flavonoides pueden influir significativamente en el balance energético total. Ciertos flavonoides como las proantocianidinas y las catequinas pueden inhibir específicamente enzimas digestivas clave como α -amilasa y α -glucosidasa, que son responsables de la hidrólisis de almidones complejos en monosacáridos absorbibles como la glucosa. Esta inhibición enzimática puede resultar en una absorción reducida de carbohidratos y respuestas glucémicas postprandiales sustancialmente atenuadas, particularmente beneficiosa para individuos con alteraciones del metabolismo glucídico.

La lipasa pancreática, la enzima principal responsable de la hidrólisis de triglicéridos dietéticos en ácidos grasos libres y monoglicéridos absorbibles, también puede ser modulada por varios flavonoides como las teaflavinas del té negro y las flavanonas cítricas. La inhibición competitiva de esta enzima puede reducir significativamente la absorción intestinal de

grasas dietéticas, potencialmente contribuyendo a un balance energético negativo y facilitando la pérdida de peso (González-Abuín et al., 2015). Sin embargo, la modulación farmacológica de la absorción de lípidos debe balancearse cuidadosamente para no interferir con la absorción de vitaminas liposolubles esenciales (A, D, E, K) y ácidos grasos esenciales que desempeñan roles cruciales en numerosos procesos fisiológicos. Los transportadores intestinales de glucosa, incluyendo el cotransportador sodio-glucosa SGLT1 y el transportador facilitado GLUT2, pueden ser modulados por diversos flavonoides, afectando tanto la velocidad como la magnitud de la absorción intestinal de glucosa. Esta modulación de los sistemas de transporte puede influir no solo en las respuestas glucémicas postprandiales inmediatas sino también en la señalización incretina subsiguiente, que desempeña roles importantes en la regulación del apetito y el metabolismo sistémico de la glucosa a través de efectos sobre la secreción de insulina y el vaciamiento gástrico. El tejido adiposo, tradicionalmente visto como un sitio pasivo de almacenamiento de energía, es ahora reconocido como un órgano endocrino activo que secreta numerosas hormonas y citocinas que influyen profundamente en el metabolismo sistémico. Los flavonoides pueden modular múltiples aspectos de la función del tejido adiposo, incluyendo la diferenciación de adipocitos, la lipogénesis de novo, la lipólisis regulada, y la secreción de adipocinas con efectos pleiotrópicos sobre la sensibilidad a la insulina y la inflamación metabólica.

Modulación del tejido adiposo y función mitocondrial

La diferenciación de adipocitos, el proceso complejo por el cual las células precursoras mesenquimales se desarrollan en adipocitos maduros funcionales, puede ser influenciada significativamente por flavonoides a través de la modulación de factores de transcripción clave como PPAR γ (receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas) y C/EBP α (proteína de unión potenciadora CCAAT/alfa). Algunos flavonoides como la genistéina de soja y la apigenina pueden inhibir la adipogénesis al interferir con la cascada de señalización que conduce a la expresión de estos factores de transcripción maestros, potencialmente limitando la expansión patológica del tejido adiposo en la obesidad, mientras que otros como la quercetina pueden promover la diferenciación hacia adipocitos con fenoti-

pos metabólicos más favorables caracterizados por una mejor sensibilidad a la insulina y un perfil de secreción de adipocinas más antiinflamatorio (Hsu & Yen, 2008). El concepto de “brunimiento” del tejido adiposo blanco, donde los adipocitos blancos tradicionales adoptan características fenotípicas y funcionales similares al tejido adiposo marrón termogénico, ha generado considerable interés científico como estrategia innovadora para incrementar el gasto energético basal y combatir la obesidad. Los flavonoides como la resveratrol y las catequinas del té verde pueden promover este proceso de brunimiento a través de la activación de vías de señalización específicas que inducen la expresión de proteínas desacopladoras mitocondriales, particularmente UCP1 (proteína desacopladora 1), que disipa la energía derivada de la oxidación de sustratos en forma de calor en lugar de sintetizar ATP.

El tejido adiposo marrón, que está especializado para la termogénesis no tiritona mediada por UCP1, puede ser activado farmacológicamente por ciertos flavonoides como las antocianinas y las flavanonas. Esta activación termogénica puede incrementar sustancialmente el gasto energético diario incluso en ausencia de actividad física voluntaria, potencialmente contribuyendo a un balance energético negativo y facilitando la pérdida de peso a largo plazo (Sánchez et al., 2017). Los mecanismos subyacentes pueden involucrar tanto la modulación del tono del sistema nervioso simpático que inerva el tejido adiposo marrón como efectos directos sobre la función mitocondrial en los adipocitos marrones, incluyendo la estimulación de la biogénesis mitocondrial y la activación de vías de señalización que regulan la expresión y actividad de UCP1. El músculo esquelético, que representa aproximadamente el 40% de la masa corporal total en adultos y es un sitio principal de consumo de glucosa postprandial y oxidación de lípidos durante el ejercicio, puede ser significativamente influenciado por la intervención con flavonoides. Estos compuestos pueden modular favorablemente la captación de glucosa muscular mediada por GLUT4, la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, y la biogénesis mitocondrial, todos procesos metabólicos que pueden contribuir significativamente a la mejora en la sensibilidad a la insulina y la eficiencia del metabolismo energético global.

La modulación de AMPK (proteína quinasa activada por AMP), una quinasa clave que actúa como sensor energético celular central, representa un mecanismo molecular importante a través del cual numerosos flavonoi-

des pueden influir profundamente en el metabolismo muscular. La activación alostérica de AMPK por flavonoides como la quercetina y la epigallocatequina galato puede promover la oxidación de ácidos grasos mediante la fosforilación e inhibición de la acetil-CoA carboxilasa, inhibir la síntesis de novo de ácidos grasos a través de la regulación de la proteína de unión a elementos reguladores de colesterol SREBP-1c, e incrementar la biogénesis mitocondrial mediante la activación del coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1 α), todos efectos metabólicos integrados que pueden mejorar sustancialmente la eficiencia metabólica del músculo esquelético (Cordero-Herrera et al., 2015). El hígado, como órgano central del metabolismo de carbohidratos y lípidos, representa otra diana crucial para los efectos metabólicos sistémicos de los flavonoides. Estos compuestos pueden modular múltiples vías metabólicas hepáticas incluyendo la gluconeogénesis, la síntesis de novo de ácidos grasos, la oxidación mitocondrial y peroxisomal de lípidos, y la síntesis de colesterol. Estos efectos hepáticos integrados pueden influir profundamente en la homeostasis de la glucosa en ayunas, el perfil lipídico plasmático, y el desarrollo y progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, una condición patológica íntimamente asociada con resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Regulación hepática y microbiana del metabolismo

La modulación específica de enzimas gluconeogénicas clave como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pase) por flavonoides como la naringenina y la hesperetina puede reducir significativamente la producción hepática de glucosa de novo, contribuyendo a un mejor control glucémico en estados de ayuno. Esto puede ser particularmente importante durante el período de ayuno nocturno cuando la producción hepática de glucosa representa la principal fuente de glucosa circulante para tejidos glucosa-dependientes como el cerebro y los eritrocitos, y su regulación alterada contribuye significativamente a la hiperglucemia en ayunas característica de la diabetes tipo 2. La síntesis de ácidos grasos hepáticos, regulada transcripcionalmente por factores como SREBP-1c (proteína de unión a elementos reguladores de colesterol 1c) y ChREBP (proteína de unión a elementos de respuesta a carbohidratos), puede ser inhibi-

da por varios flavonoides como las antocianinas y las teaflavinas. Esta inhibición de la lipogénesis hepática puede reducir la acumulación patológica de lípidos intrahepáticos y potencialmente prevenir o revertir la enfermedad del hígado graso no alcohólico, una condición metabólica íntimamente asociada con resistencia a la insulina y síndrome metabólico que afecta a una proporción creciente de la población mundial (Vargas et al., 2018). Las incretinas, hormonas intestinales que incluyen el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP), desempeñan roles cruciales en la regulación postprandial del metabolismo de la glucosa y pueden influir significativamente en el apetito y la motilidad gástrica. Los flavonoides como las flavanonas cítricas y las antocianinas pueden modular la secreción de incretinas por las células enteroendocrinas L y K del epitelio intestinal, potencialmente mejorando las respuestas metabólicas postprandiales y contribuyendo a la sensación de saciedad a través de mecanismos que involucran la interacción con receptores específicos y la modulación de canales iónicos.

La leptina, la hormona de la saciedad secretada predominantemente por el tejido adiposo blanco, puede ver su sensibilidad mejorada por ciertos flavonoides como la genisteína y la daidzeína. La resistencia central a la leptina, condición en la cual el hipotálamo no responde apropiadamente a las señales de saciedad circulantes, es una característica fisiopatológica común de la obesidad establecida. Los flavonoides pueden mejorar la señalización de leptina en los núcleos hipotalámicos a través de mecanismos que incluyen la reducción de la inflamación hipotalámica, la modulación de la expresión de receptores de leptina, y la normalización de vías de señalización post-receptor como JAK/STAT (janus quinasa/señal transductora y activadora de transcripción), potencialmente restaurando los mecanismos fisiológicos normales de control del apetito y balance energético. La microbiota intestinal emerge como un mediador importante de los efectos metabólicos sistémicos de los flavonoides dietéticos. Los flavonoides pueden modular significativamente la composición y función de la microbiota intestinal, promoviendo selectivamente el crecimiento de especies bacterianas asociadas con perfiles metabólicos favorables como *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*, mientras inhiben especies proinflamatorias como *Bacteroides fragilis* y ciertos clostridios patobiontes. Los metabolitos microbianos de flavonoides, generados a

través de reacciones de hidrólisis, reducción, y deshidroxilación, también pueden tener efectos metabólicos directos que difieren cualitativamente de los compuestos parentales originales, incluyendo una mayor biodisponibilidad y afinidad por receptores metabólicos específicos.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la fermentación microbiana colónica de flavonoides y fibras dietéticas pueden influir profundamente en el metabolismo del huésped a través de múltiples mecanismos entrelazados. Pueden servir como sustratos energéticos para colonocitos y hepatocitos, modular la función de barrera intestinal mediante la regulación de la expresión de proteínas de unión estrecha, e influir en la señalización incretina a través de la interacción con receptores acoplados a proteínas G como GPR41 y GPR43. El butirato, un AGCC particularmente importante producido por bacterias fermentadoras, puede tener efectos beneficiosos específicos sobre la sensibilidad a la insulina periférica y la reducción de la inflamación metabólica de bajo grado a través de mecanismos que incluyen la inhibición de histona deacetilasas y la activación de la vía de señalización AMPK (Canfora et al., 2015). Los estudios epidemiológicos prospectivos a largo plazo han proporcionado evidencia consistente de asociaciones inversas entre el consumo dietético de flavonoides y el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2, y síndrome metabólico. Grandes cohortes prospectivas como el estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) y el Nurses' Health Study han demostrado que individuos en los cuartiles más altos de consumo de flavonoides totales y específicos tienden a tener menores tasas de ganancia de peso a lo largo del tiempo y una incidencia significativamente reducida de diabetes tipo 2 incidente, incluso después de ajustar por múltiples factores de confusión potenciales.

Evidencia clínica y perspectivas futuras

Los estudios de intervención controlada y randomizados han comenzado a proporcionar evidencia causal más directa de los efectos metabólicos beneficiosos de los flavonoides específicos. Suplementos estandarizados de extracto de té verde rico en catequinas han demostrado efectos modestos pero consistentes sobre la pérdida de peso y la mejora en la composición corporal en múltiples estudios realizados en diversas po-

blaciones. Los mecanismos subyacentes pueden involucrar incrementos medibles en el gasto energético de reposo, oxidación mejorada de grasas durante el ejercicio y en reposo, y modulación favorable de los patrones de apetito y saciedad a través de efectos sobre hormonas gastrointestinales. Los efectos metabólicos específicos de las antocianinas sobre el metabolismo de la glucosa han sido particularmente bien documentados en estudios preclínicos y clínicos rigurosos. Estudios de intervención bien controlados han demostrado consistentemente que la suplementación con antocianinas purificadas o extractos de bayas ricos en antocianinas puede mejorar significativamente la sensibilidad a la insulina medida mediante clamp hiperinsulinémico-euglicémico, reducir las respuestas glucémicas postprandiales evaluadas mediante curvas de tolerancia a la glucosa, y mejorar marcadores de control glucémico a largo plazo como la hemoglobina glicada en individuos con prediabetes y diabetes tipo 2 establecida (Tsuda et al., 2003; Castro-Acosta et al., 2017). Los flavonoides cítricos, particularmente naringenina y hesperetina, han mostrado efectos particularmente prometedores sobre el metabolismo lipídico en estudios experimentales y clínicos. Estos compuestos pueden reducir significativamente los niveles de triglicéridos plasmáticos, mejorar el perfil aterogénico de lipoproteínas mediante la reducción de partículas de LDL pequeñas y densas, y reducir la acumulación de lípidos intrahepáticos evaluada mediante espectroscopía de resonancia magnética. Estos efectos metabólicos beneficiosos pueden involucrar la modulación integrada de vías de síntesis y oxidación de lípidos a nivel hepático y muscular, incluyendo la regulación de la actividad de enzimas clave como la acetil-CoA carboxilasa y la carnitina palmitoil-transferasa 1.

La variabilidad interindividual sustancial en la respuesta metabólica a la suplementación con flavonoides puede ser influenciada significativamente por factores genéticos polimórficos, incluyendo variaciones comunes en enzimas metabolizadoras de fase II como las UDP-glucuronosil-transferasas, receptores nucleares como PPAR γ , y componentes de vías de señalización metabólica como los sustratos del receptor de insulina. La identificación y validación de estos factores genéticos moduladores puede permitir eventualmente el desarrollo de enfoques personalizados para la optimización metabólica usando flavonoides basados en el perfil genómico individual, maximizando así los beneficios metabólicos mientras se mini-

mizan las posibles interacciones adversas. Los efectos sinérgicos bien documentados entre flavonoides específicos y otros componentes dietéticos bioactivos, así como intervenciones de estilo de vida como el ejercicio físico regular, pueden amplificar significativamente los beneficios metabólicos observados. La combinación estratégica de flavonoides con actividad física aeróbica y de resistencia puede tener efectos aditivos o incluso sinérgicos sobre la sensibilidad a la insulina, la composición corporal, y el gasto energético diario, posiblemente a través de mecanismos que involucran la activación concertada de vías de señalización como AMPK y PGC-1 α en músculo esquelético y tejido adiposo. Las consideraciones prácticas relacionadas con la dosificación óptima y el momento de administración para maximizar los efectos metabólicos de los flavonoides están siendo exploradas activamente en estudios farmacocinéticos y de intervención. Mientras algunos estudios sugieren que el consumo de flavonoides antes de las comidas principales puede ser más efectivo para modular las respuestas metabólicas postprandiales, otros indican que el consumo regular y distribuido a lo largo del día puede ser necesario para efectos metabólicos sostenidos sobre parámetros como la sensibilidad a la insulina en ayunas y el perfil lipídico basal.

Los efectos a largo plazo del consumo crónico de flavonoides sobre el metabolismo energético y la homeostasis glucídica requieren investigación adicional en estudios longitudinales bien diseñados. Mientras que los estudios de intervención a corto plazo han demostrado consistentemente efectos metabólicos beneficiosos, los efectos adaptativos a largo plazo pueden diferir cualitativamente y podrían involucrar cambios plásticos en la expresión génica, la función mitocondrial, y la composición de la microbiota intestinal que se desarrollan gradualmente a lo largo de meses o años de exposición continuada. El futuro prometedor de la investigación en flavonoides y metabolismo humano probablemente se enfocará en la identificación y validación de biomarcadores predictivos de respuesta metabólica, el desarrollo racional de formulaciones avanzadas dirigidas específicamente a tejidos metabólicos clave, y la integración científica de los flavonoides en estrategias comprehensivas de manejo del peso y optimización metabólica que incluyan consideraciones dietéticas individualizadas, prescripción de actividad física personalizada, y modificaciones de comportamiento sostenibles. La convergencia de estas líneas de investigación translatio-

nal promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de los mecanismos metabólicos de estos fascinantes fitoquímicos dietéticos, sino también traducir este conocimiento en intervenciones nutricionales más efectivas y accesibles para la prevención y manejo de los trastornos metabólicos que caracterizan a las sociedades contemporáneas.

Capítulo 13

Flavonoides y longevidad: mecanismos moleculares en la modulación del envejecimiento

Mecanismos fundamentales del envejecimiento y dianas de intervención

El envejecimiento representa el proceso biológico más universal y fundamental que experimentan los organismos vivos, caracterizado por el deterioro gradual y progresivo de funciones fisiológicas esenciales, el incremento en la susceptibilidad a enfermedades crónicas, y eventualmente la muerte. Los flavonoides han emergido como candidatos particularmente prometedores para intervenciones antienvjecimiento, demostrando una capacidad notable para modular múltiples mecanismos moleculares y celulares subyacentes al proceso de envejecimiento y potencialmente extender tanto la vida útil máxima como la duración de la salud, un concepto conocido como “healthspan” (López-Lluch & Navas, 2016). Los mecanismos fundamentales del envejecimiento, según los pilares establecidos por López-Otín et al. (2013), incluyen la acumulación de daño oxidativo macromolecular, el acortamiento telomérico replicativo, la disfunción mitocondrial progresiva, la senescencia celular irreversible, las alteraciones epigenéticas acumulativas, la desregulación de sensores de nutrientes, el agotamiento de poblaciones de células madre, la comunicación intercelular alterada, y la inestabilidad genómica creciente. Los flavonoides pueden abordar simultáneamente múltiples aspectos de estos procesos interconectados, posicionándolos como intervenores multifacéticos únicos en el complejo proceso de envejecimiento, capaces de ejercer efectos beneficiosos a través de mecanismos que operan desde el nivel molecular hasta el nivel organizmico.

La teoría del envejecimiento por radicales libres, propuesta originalmente por Denham Harman en 1956, aunque no completamente explicativa del proceso de envejecimiento en su totalidad, proporciona un marco conceptual valioso para comprender algunos aspectos cruciales del declive funcional relacionado con la edad. La acumulación a lo largo de la vida de daño oxidativo a macromoléculas celulares críticas, incluyendo lesiones en el ADN genómico y mitocondrial, modificación oxidativa de proteínas estructurales y enzimáticas, y peroxidación de lípidos de membrana, puede contribuir significativamente al deterioro funcional progresivo observado con el envejecimiento avanzado. Los flavonoides, con su potente y versátil actividad antioxidante, pueden mitigar este daño acumulativo a través de

mecanismos que incluyen la neutralización directa de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, la quelación de metales de transición prooxidantes, y la regeneración de antioxidantes endógenos como el α -tocoferol y el glutatión (Vauzour et al., 2008). Sin embargo, los efectos antienviejecimiento de los flavonoides probablemente se extienden considerablemente más allá de su actividad antioxidante directa, abarcando la modulación sofisticada de vías de señalización evolutivamente conservadas que regulan la longevidad, incluyendo las vías de insulina/IGF-1, mTOR, sirtuinas, y AMPK, que pueden representar mecanismos molecularmente más importantes para sus efectos sobre el envejecimiento saludable y la extensión de la longevidad.

Las sirtuinas, una familia de desacetilasas dependientes de NAD⁺ que funcionan como sensores metabólicos y reguladores de la longevidad, han recibido considerable atención científica como mediadores clave de los efectos beneficiosos de diversas intervenciones antienviejecimiento. SIRT1, en particular, puede modular múltiples procesos celulares íntimamente relacionados con el envejecimiento incluyendo el metabolismo energético, la respuesta al estrés celular, la estabilidad genómica, y la autofagia. Varios flavonoides, notablemente el resveratrol encontrado en uvas y vino tinto, pueden activar directamente a SIRT1, potencialmente imitando los efectos moleculares de la restricción calórica que se ha demostrado consistentemente extiende la vida útil en múltiples especies desde levaduras hasta primates no humanos (Baur & Sinclair, 2006). La vía mTOR (diana de rapamicina en mamíferos), que integra señales convergentes sobre disponibilidad de nutrientes, energía, y factores de crecimiento para regular el crecimiento celular, la proliferación, y el metabolismo, representa otra diana molecular importante para intervenciones antienviejecimiento. La inhibición farmacológica o genética de mTOR ha demostrado extender significativamente la vida útil en diversos organismos modelo, y algunos flavonoides como la curcumina y la quercetina pueden modular esta vía central, potencialmente promoviendo longevidad a través de mecanismos similares a los observados en la restricción calórica, incluyendo la inducción de autofagia y la mejora de la homeostasis proteica.

Modulación de vías de longevidad y mantenimiento celular

AMPK (proteína quinasa activada por AMP), el sensor energético celular maestro que se activa durante condiciones de estrés energético como el ejercicio y la restricción calórica, puede ser modulado por diversos flavonoides de maneras que podrían promover significativamente la longevidad. La activación alostérica de AMPK por flavonoides como la epigallocatequina galato del té verde y la genisteína de la soja puede promover la autofagia lisosomal, mejorar la función mitocondrial a través de la biogénesis, e incrementar la resistencia al estrés oxidativo y metabólico, todos procesos celulares fundamentales que pueden contribuir sustancialmente al envejecimiento saludable (Pallauf & Rimbach, 2013). La autofagia, el proceso celular esencial que degrada y recicla componentes celulares dañados o innecesarios a través de la formación de autofagosomas que se fusionan con lisosomas, declina progresivamente con la edad y su restauración farmacológica o genética ha demostrado tener efectos antienviejecimiento profundos en múltiples modelos experimentales. Los flavonoides pueden modular diversas vías autofágicas, incluyendo la vía ULK1/Atg13/FIP200 y la vía de señalización de clase III PI3K, potencialmente mejorando el “mantenimiento” celular y reduciendo la acumulación de componentes celulares disfuncionales como proteínas agregadas y mitocondrias dañadas que caracterizan molecularmente el envejecimiento avanzado. La senescencia celular, el proceso por el cual las células pierden permanentemente su capacidad proliferativa en respuesta a diversos estreses como el acortamiento telomérico, el daño en el ADN, y la activación oncogénica, puede contribuir al envejecimiento orgánico a través de la acumulación progresiva de células senescentes que secretan un espectro de factores inflamatorios, proteasas, y factores de crecimiento colectivamente conocidos como el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP).

Los flavonoides pueden modular la senescencia celular tanto reduciendo las señales que la inducen, como el estrés replicativo y el daño genómico, como potencialmente promoviendo la eliminación selectiva de células senescentes existentes a través de mecanismos que incluyen la restauración de la apoptosis o la estimulación del sistema inmune para clearar estas células disfuncionales. Los telómeros, las estructuras nucleoproteicas protectoras especializadas en los extremos de los cromoso-

mas eucarióticos que se acortan progresivamente con cada división celular debido al problema de la replicación terminal del ADN, representan un mecanismo de envejecimiento celular bien caracterizado que limita el potencial replicativo de las células somáticas. Algunos flavonoides como el resveratrol y las catequinas del té verde pueden modular la actividad de la telomerasa, la enzima ribonucleoproteica que puede extender los télómeros mediante la adición de secuencias repetidas de TTAGGG, potencialmente retardando la senescencia replicativa en ciertos tipos celulares. Sin embargo, esta modulación de la telomerasa debe ser cuidadosamente controlada y contextualizada para evitar promover inadvertidamente la proliferación descontrolada de células premalignas o cancerosas que frecuentemente reactivan la expresión de telomerasa como mecanismo de inmortalización. Las alteraciones epigenéticas, incluyendo cambios específicos en los patrones de metilación del ADN global y específicos de gen, y diversas modificaciones postraduccionales de histonas como acetilación, metilación, y fosforilación, se acumulan progresivamente con la edad y pueden contribuir significativamente a cambios característicos en la expresión génica asociados con el envejecimiento. Los flavonoides pueden modular la actividad de enzimas epigenéticas clave como las ADN metiltransferasas (DNMTs) y las histona desacetilasas (HDACs), potencialmente manteniendo patrones de expresión génica más juveniles y resistiendo cambios epigenéticos relacionados con la edad que subyacen al declive funcional en múltiples tejidos.

Mitocondria, hormesis y evidencia en modelos experimentales

La función mitocondrial declina progresivamente con la edad en la mayoría de los tejidos mamíferos, contribuyendo sustancialmente a la reducción en la producción de energía celular y al incremento concomitante en la generación de especies reactivas de oxígeno mitocondrial. Los flavonoides pueden mejorar múltiples aspectos de la función mitocondrial a través de mecanismos complementarios, incluyendo la promoción de la biogénesis mitocondrial mediante la activación de PGC-1 α , la mejora de la eficiencia de la cadena de transporte electrónico a través de efectos sobre los complejos respiratorios, y la protección específica contra el daño oxidativo mitocondrial mediante la neutralización local de radicales libres y la estabilización de cardiolipina en la membrana mitocondrial interna

(Biasutto et al., 2017). La biogénesis mitocondrial, el proceso dinámico de formación de nuevas mitocondrias a partir de las preexistentes, puede ser estimulada significativamente por diversos flavonoides a través de la activación transcripcional de PGC-1 α (coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas), un coactivador transcripcional maestro que regula la expresión coordinada de numerosos genes nucleares y mitocondriales involucrados en la función respiratoria. El incremento en el número y la mejora en la función de las mitocondrias puede mejorar sustancialmente la capacidad energética celular y la resistencia al estrés oxidativo, dos características fundamentales del envejecimiento saludable. El concepto de hormesis, donde exposiciones de bajo nivel a diversos estreses pueden inducir respuestas adaptativas beneficiosas que mejoran la resistencia a desafíos posteriores más intensos, es particularmente relevante para comprender los efectos antienvjecimiento de muchos flavonoides. La generación controlada y transitoria de especies reactivas de oxígeno por ciertos flavonoides prooxidantes puede activar sistemas de defensa endógenos como la respuesta de Nrf2/ARE y las vías de reparación del ADN, resultando en resistencia mejorada a estreses futuros y potencialmente retardando el proceso de envejecimiento a través de mecanismos de preconditioning celular.

Los estudios en organismos modelo genéticamente tractables han proporcionado evidencia convincente y reproducible de los efectos antienvjecimiento de varios flavonoides específicos. En *Caenorhabditis elegans*, un nematodo ampliamente utilizado para estudios de longevidad debido a su corta vida útil, genética bien caracterizada, y conservación de vías de envejecimiento, múltiples flavonoides como la quercetina, la fisetina, y el resveratrol han demostrado extender significativamente la vida útil y mejorar la resistencia a diversos estreses ambientales. Estos efectos frecuentemente involucran la activación de vías de señalización evolutivamente conservadas que regulan la longevidad, como la vía de insulina/IGF-1 y la vía de restricción calórica, destacando la conservación evolutiva de los mecanismos antienvjecimiento de los flavonoides. Los estudios en *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta, han confirmado y extendido los efectos promotores de longevidad de varios flavonoides, identificando mecanismos moleculares específicos, incluyendo la modulación de vías de señalización de insulina y la activación transcripcional de genes de res-

puesta al estrés térmico y oxidativo, que pueden explicar los efectos sobre la vida útil máxima y la duración de la salud en este organismo modelo más complejo. Los estudios en modelos mamíferos, particularmente en ratones de diferentes fondos genéticos, han demostrado consistentemente que la suplementación crónica con diversos flavonoides puede mejorar múltiples marcadores fisiológicos de envejecimiento saludable, incluyendo la función cognitiva evaluada mediante pruebas de aprendizaje y memoria, la capacidad física medida como resistencia al ejercicio y fuerza muscular, y diversos marcadores bioquímicos de función fisiológica como la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico. Algunos estudios bien controlados han reportado extensiones modestas pero estadísticamente significativas en la vida útil media y máxima, aunque estos efectos pueden ser dependientes de factores como la cepa genética, el género, la dieta basal, y las condiciones experimentales específicas.

Evidencia humana y aplicaciones translacionales

Los estudios epidemiológicos observacionales en poblaciones humanas han proporcionado evidencia sugestiva aunque no concluyente de asociaciones entre un mayor consumo dietético de flavonoides y una longevidad incrementada. Cohortes de poblaciones con excepcional longevidad, como ciertas poblaciones mediterráneas de Cerdeña e Ikaria y los centenarios de Okinawa, frecuentemente consumen dietas tradicionales ricas en diversos flavonoides provenientes de frutas, verduras, legumbres, y bebidas como el té y el vino, aunque múltiples factores de estilo de vida concurrentes como la actividad física regular, las redes sociales sólidas, y el manejo del estrés contribuyen probablemente de manera sinérgica a su longevidad excepcional (Willcox et al., 2014). Los biomarcadores moleculares y fisiológicos de envejecimiento, incluyendo la longitud telomérica en leucocitos, marcadores inflamatorios sistémicos como IL-6 y PCR, parámetros de función mitocondrial, y marcadores epigenéticos como la metilación del ADN, han respondido favorablemente a la suplementación con flavonoides en estudios de intervención humana bien controlados. Estos cambios favorables en biomarcadores sugieren que los efectos antienviejimiento robustos observados en organismos modelo pueden traducirse en beneficios fisiológicos significativos en poblaciones humanas que enve-

jecen, aunque se necesitan estudios a más largo plazo para establecer relaciones causales definitivas. La función cognitiva, que típicamente declina con la edad avanzada en dominios como la memoria episódica, la velocidad de procesamiento, y la función ejecutiva, puede ser preservada o incluso mejorada por el consumo regular de flavonoides según múltiples estudios observacionales y de intervención. Los estudios longitudinales prospectivos han demostrado consistentemente que individuos con mayor consumo dietético de flavonoides totales y específicos tienden a experimentar declive cognitivo global más lento y menor riesgo incidente de demencia por todas las causas y enfermedad de Alzheimer. Estos efectos neuroprotectores pueden reflejar tanto la protección neuronal directa a través de mecanismos como la reducción del estrés oxidativo y la neuroinflamación, como efectos indirectos sobre la salud vascular cerebral que mejoran la perfusión y entrega de nutrientes a regiones críticas como el hipocampo y la corteza prefrontal.

La función física, incluyendo parámetros como la fuerza de prensión manual, el balance postural, la velocidad de la marcha, y la capacidad aeróbica máxima, también puede beneficiarse sustancialmente del consumo regular de flavonoides según la evidencia epidemiológica y de intervención emergente. Los mecanismos subyacentes pueden involucrar efectos pleiotrópicos sobre la función mitocondrial muscular, la reducción de la inflamación sistémica de bajo grado, y la mejora de la salud vascular que contribuyen colectivamente al declive físico relacionado con la edad conocido como sarcopenia y fragilidad. La salud de la piel, un indicador visible y socialmente significativo del envejecimiento biológico, puede ser influenciada favorablemente por los flavonoides tanto a través del consumo dietético regular como la aplicación tópica en formulaciones cosmecéuticas. Los flavonoides pueden proteger contra el daño actínico inducido por la radiación UV mediante sus propiedades de absorción de luz y actividad antioxidante, promover la síntesis de colágeno dérmico mediante la estimulación de fibroblastos, y reducir la inflamación cutánea y la glicación avanzada de proteínas, todos procesos fisiopatológicos que contribuyen significativamente al envejecimiento extrínseco e intrínseco de la piel. Los efectos sobre la longevidad reproductiva representan otro aspecto fisiológico del envejecimiento que puede ser influenciado favorablemente por ciertos flavonoides. Algunos estudios experimentales y observacionales han sugerido

que flavonoides específicos como las isoflavonas de soja pueden preservar aspectos de la función reproductiva femenina y potencialmente retrasar la transición menopáusica, aunque se necesita considerablemente más investigación rigurosa para confirmar estos efectos y establecer los mecanismos subyacentes en humanos.

La modulación del sistema inmune por diversos flavonoides puede contribuir significativamente al envejecimiento saludable a través de la prevención o retraso de la inmunosenescencia, el declive relacionado con la edad en la función inmune que se caracteriza por una inmunidad adaptativa disminuida junto con una inflamación crónica de bajo grado. Los flavonoides pueden ayudar a mantener respuestas inmunes apropiadas contra patógenos y células transformadas mientras reducen simultáneamente la inflamación crónica estéril que caracteriza el envejecimiento a través de mecanismos que incluyen la modulación de la activación de células T y la polarización de macrófagos. Los efectos sinérgicos entre flavonoides específicos y otras intervenciones antienvejecimiento establecidas, incluyendo la restricción calórica intermitente, el ejercicio físico regular, y las técnicas de manejo del estrés, pueden amplificar significativamente los beneficios para la longevidad y la duración de la salud. La integración estratégica de flavonoides en enfoques comprensivos y multifactoriales de envejecimiento saludable puede ser considerablemente más efectiva que cualquier intervención individual, reflejando la naturaleza multifacética del proceso de envejecimiento mismo. La variabilidad interindividual sustancial en la respuesta a los flavonoides para aplicaciones antienvejecimiento puede ser influenciada significativamente por factores genéticos polimórficos, incluyendo variaciones comunes en genes relacionados con la longevidad como FOXO3A, el metabolismo de flavonoides, y la respuesta celular al estrés oxidativo e inflamatorio. La identificación y validación de estos factores genéticos moduladores puede permitir eventualmente el desarrollo de enfoques personalizados de precisión para el antienvejecimiento usando flavonoides basados en el perfil genómico individual, maximizando así los beneficios mientras se minimizan los posibles efectos adversos.

Las consideraciones de seguridad a largo plazo para el uso antienvejecimiento crónico de flavonoides en dosis suprafisiológicas incluyen la evaluación rigurosa de efectos acumulativos, interacciones potenciales con medicamentos comúnmente utilizados por adultos mayores, y efectos es-

pecíficos en diferentes etapas del curso de vida. Aunque los flavonoides dietéticos son generalmente reconocidos como seguros cuando se consumen en cantidades nutricionales normales, las dosificaciones farmacológicas a largo plazo utilizadas con fines antienviejecimiento pueden tener efectos biológicos no anticipados que requieren monitoreo cuidadoso en estudios clínicos longitudinales. El futuro prometedor de la investigación en flavonoides y antienviejecimiento humano probablemente se enfocará en la identificación sistemática de combinaciones sinérgicas óptimas, el desarrollo racional de formulaciones avanzadas dirigidas específicamente a procesos de envejecimiento particulares en diferentes tejidos, y la integración científica de los flavonoides en estrategias comprehensivas de medicina de precisión para el envejecimiento que consideren holísticamente la interacción entre factores genéticos individuales, exposiciones ambientales acumulativas, y elecciones de estilo de vida para optimizar el envejecimiento saludable en poblaciones diversas. La convergencia de estas líneas de investigación translacional promete no solo profundizar nuestra comprensión fundamental de los mecanismos antienviejecimiento de estos fascinantes fitoquímicos dietéticos, sino también traducir este conocimiento en intervenciones nutricionales más efectivas y accesibles para promover la longevidad saludable en nuestra población que envejece globalmente.

Capítulo 14

Desarrollo farmacéutico y aplicaciones clínicas de flavonoides: de la formulación a la terapia personalizada

Avances Tecnológicos en Extracción y Formulación

La transición de los flavonoides desde objetos de curiosidad científica hasta agentes terapéuticos potenciales ha requerido el desarrollo de enfoques sofisticados para su formulación, administración y aplicación clínica. La complejidad estructural de estos compuestos polifenólicos, combinada con los desafíos inherentes de biodisponibilidad y la necesidad de dosificación precisa, ha impulsado innovaciones significativas en tecnología farmacéutica y medicina nutricional que están transformando fundamentalmente cómo conceptualizamos y utilizamos terapéuticamente los productos naturales (Dias et al., 2021). El desarrollo de suplementos de flavonoides presenta desafíos únicos que trascienden aquellos encontrados con vitaminas y minerales tradicionales, principalmente debido a la inestabilidad química inherente de muchos flavonoides, su sensibilidad pronunciada a factores ambientales como luz ultravioleta, oxígeno molecular, y fluctuaciones de pH, y su biodisponibilidad sistémica variable que requiere consideración cuidadosa de métodos de extracción, purificación, formulación y empaque especializados. Los métodos de extracción para flavonoides han evolucionado considerablemente desde técnicas tradicionales de maceración con solventes orgánicos hasta enfoques más sofisticados que preservan la integridad molecular mientras maximizan el rendimiento de extracción. La extracción supercrítica con CO₂, que opera en condiciones de temperatura y presión críticas, ofrece ventajas significativas para compuestos termolábiles como las antocianinas, mientras que la extracción asistida por microondas puede mejorar dramáticamente la eficiencia del proceso manteniendo la actividad biológica de flavonoides sensibles mediante la reducción del tiempo de exposición térmica (Azmir et al., 2013). La selección del método de extracción apropiado depende críticamente del tipo específico de flavonoide, la complejidad de la matriz de la fuente botánica, y la aplicación terapéutica prevista, requiriendo un enfoque personalizado para cada escenario de desarrollo.

La estandarización de extractos de flavonoides representa un desafío técnico significativo dado que las plantas medicinales contienen típicamente mezclas complejas de compuestos estructuralmente relacionados que pueden ejercer efectos sinérgicos. El desarrollo de marcadores analíticos específicos y métodos de cuantificación precisos es esencial para ase-

gurar consistencia lote a lote y para establecer relaciones dosis-respuesta confiables necesarias para aplicaciones clínicas. La cromatografía líquida de ultra alta resolución (UHPLC) acoplada a espectrometría de masas en tándem de alta resolución se ha convertido en el estándar analítico para la cuantificación precisa de flavonoides en matrices complejas, permitiendo la identificación simultánea de múltiples compuestos y sus metabolitos con sensibilidad nanomolar (Nijveldt et al., 2001). Los enfoques de formulación avanzados para mejorar la biodisponibilidad sistémica de flavonoides incluyen técnicas de nanotecnología farmacéutica, sistemas de administración lipídicos, complejos de inclusión molecular con ciclodextrinas, y formulaciones de liberación controlada. Las nanopartículas poliméricas biodegradables como las basadas en PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico) pueden proteger eficazmente a los flavonoides contra degradación enzimática y química mientras mejoran significativamente su absorción a través de membranas biológicas mediante mecanismos de endocitosis. Los sistemas lipídicos como liposomas, nanoemulsiones y sistemas auto-emulsificantes de administración de fármacos (SEDDS) pueden mejorar dramáticamente la solubilidad acuosa de flavonoides lipofílicos y facilitar su transporte a través de la barrera intestinal mediante mecanismos que incluyen el transporte linfático.

La encapsulación farmacéutica representa otra estrategia importante para mejorar simultáneamente la estabilidad y biodisponibilidad de flavonoides susceptibles. Las microcápsulas y nanocápsulas pueden proteger flavonoides sensibles contra factores ambientales degradativos mientras proporcionan liberación controlada en regiones específicas del tracto gastrointestinal. Los materiales de encapsulación pueden incluir polímeros naturales biocompatibles como quitosano, alginato y pectina, así como sistemas más sofisticados que responden a pH específico o condiciones enzimáticas particulares del intestino delgado o colon (Fang & Bhandari, 2010). Los profármacos de flavonoides representan un enfoque emergente donde los flavonoides se modifican químicamente mediante la introducción de grupos promotores para mejorar sus propiedades farmacocinéticas. Estos profármacos pueden diseñarse estratégicamente para ser activados selectivamente por enzimas específicas sobreexpresadas en tejidos diana, potencialmente mejorando tanto la biodisponibilidad sistémica como la especificidad tisular mediante el aprovechamiento de sistemas de activación

enzimática localizada. Sin embargo, este enfoque de profármacos requiere validación cuidadosa para asegurar que los metabolitos activos generados *in vivo* retengan la actividad biológica deseada del compuesto parental y no generen metabolitos inactivos o potencialmente tóxicos.

Sistemas de administración dirigida y consideraciones clínicas

Las formulaciones dirigidas a tejidos específicos están siendo desarrolladas activamente para optimizar la administración de flavonoides a sitios de acción particulares, maximizando así la eficacia terapéutica mientras se minimizan los efectos sistémicos. Los sistemas dirigidos al cerebro pueden utilizar mecanismos de transporte específicos de la barrera hematoencefálica como el transportador de glucosa GLUT1 o receptores de transferrina, o emplear nanopartículas diseñadas molecularmente para atravesar esta barrera selectiva mediante estrategias de camuflaje con polisorbatos o funcionalización con ligandos específicos. Las formulaciones dirigidas al colon pueden utilizar recubrimientos entéricos sensibles al pH o sistemas activados específicamente por enzimas microbianas colónicas como las azorreductasas y glucosidasas bacterianas para administrar flavonoides específicamente al intestino grueso, una estrategia particularmente relevante para aplicaciones en enfermedades inflamatorias intestinales y modulación de la microbiota (Beloqui et al., 2016). Los estudios rigurosos de bioequivalencia entre diferentes formulaciones farmacéuticas de flavonoides son esenciales para establecer equivalencias terapéuticas confiables y para guiar selecciones de productos clínicos basadas en evidencia. Estos estudios deben considerar integralmente no solo los perfiles farmacocinéticos de los compuestos parentales sino también los de sus metabolitos activos, que pueden contribuir significativamente a la actividad biológica general observada *in vivo*, particularmente dado el extenso metabolismo de primer paso que caracteriza a muchos flavonoides.

Las interacciones fármaco-flavonoide representan una consideración clínica importante, particularmente para pacientes polimedicados que consumen múltiples medicamentos de forma crónica. Los flavonoides pueden modular significativamente la actividad de enzimas del citocromo P450, particularmente las isoformas CYP3A4, CYP2C9 y CYP1A2, así como transportadores de fármacos cruciales como la glicoproteína-P (P-

gp), potencialmente alterando la farmacocinética de medicamentos coadministrados mediante mecanismos de inhibición o inducción enzimática. Estas interacciones metabólicas pueden resultar en efectos terapéuticos aumentados o disminuidos de medicamentos de estrecho margen terapéutico, requiriendo ajustes de dosis precisos o monitoreo terapéutico intensificado para prevenir reacciones adversas o falla terapéutica (Yang et al., 2020). Las interacciones específicas con anticoagulantes orales como warfarina son particularmente importantes desde una perspectiva de seguridad clínica, dado que varios flavonoides como la quercetina y las cumarinas naturales pueden afectar significativamente la cascada de coagulación sanguínea a través de múltiples mecanismos. El monitoreo cuidadoso del tiempo de protrombina (TP) y del INR (International Normalized Ratio), junto con ajustes de dosis apropiados, pueden ser necesarios cuando se inician o discontinúan suplementos de flavonoides en pacientes anticoagulados crónicos, especialmente durante el período de transición terapéutica.

Las interacciones con medicamentos antidiabéticos también requieren atención clínica cuidadosa, ya que algunos flavonoides como las flavanonas cítricas y las catequinas del té verde pueden tener efectos hipoglucémicos significativos que podrían potenciar sinérgicamente la acción de medicamentos antidiabéticos como sulfonilureas, metformina e inhibidores de DPP-4. El monitoreo frecuente de glucosa sanguínea y ajustes potenciales en la medicación antidiabética pueden ser necesarios para prevenir episodios de hipoglucemia sintomática, particularmente en pacientes ancianos o con función renal comprometida. Los efectos sobre la absorción intestinal de minerales esenciales representan otra área de preocupación clínica, particularmente para flavonoides con fuerte actividad quelante como los taninos condensados y los ácidos fenólicos. Los taninos hidrolizables y otros polifenoles pueden reducir significativamente la absorción de hierro no hemínico, zinc, cobre y otros cationes divalentes esenciales mediante la formación de complejos insolubles en el lumen intestinal, potencialmente contribuyendo a deficiencias minerales en individuos susceptibles como mujeres en edad fértil, vegetarianos estrictos y pacientes con síndromes de malabsorción.

Aplicaciones terapéuticas específicas y consideraciones de dosificación

Las aplicaciones terapéuticas específicas de formulaciones de flavonoides estandarizadas están siendo exploradas científicamente para múltiples condiciones clínicas crónicas. En el contexto cardiovascular, formulaciones estandarizadas de extractos de arándano enriquecidos en antocianinas, cacao rico en flavanoles y té verde estandarizado a contenido de catequinas están siendo evaluadas rigurosamente para la mejora de función endotelial medida mediante vasodilatación mediada por flujo (FMD), reducción de presión arterial ambulatoria, y prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores en poblaciones de alto riesgo (Larson et al., 2012). Para aplicaciones cognitivas y neuroprotectoras, extractos de Ginkgo biloba estandarizados a contenido específico de flavonoides (24-27%) y terpenolactonas (6%) han sido extensivamente estudiados en ensayos clínicos para demencia vascular y enfermedad de Alzheimer. Aunque los resultados han sido heterogéneos entre estudios, algunos metanálisis han mostrado beneficios modestos pero estadísticamente significativos en ciertos dominios cognitivos como la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento, particularmente en individuos con deterioro cognitivo leve (Weinmann et al., 2010). Las aplicaciones dermatológicas de flavonoides incluyen tanto formulaciones tópicas como sistémicas para protección UV, efectos antienvjecimiento, y condiciones inflamatorias de la piel como rosácea y dermatitis. Los flavonoides tópicos como la quercetina y la genisteína pueden proporcionar efectos antioxidantes y antiinflamatorios localizados sin exposición sistémica significativa, reduciendo así el riesgo de efectos adversos sistémicos mientras se maximizan los beneficios locales mediante mecanismos que incluyen la inhibición de metaloproteinasas y la protección del colágeno dérmico.

En el contexto de salud articular y reumatología, los flavonoides con propiedades antiinflamatorias pronunciadas como la apigenina y la luteolina están siendo evaluados científicamente para osteoartritis y artritis reumatoide. Los extractos de cúrcuma estandarizados a curcuminoides, aunque técnicamente pertenecientes a una clase diferente de polifenoles, han mostrado promesa clínica significativa para reducir dolor articular e inflamación sinovial en múltiples ensayos controlados, con perfiles de se-

guridad favorables en comparación con antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (Daily et al., 2016). Las aplicaciones en salud ocular incluyen flavonoides específicos como las antocianinas de arándano para degeneración macular relacionada con la edad y flavonoides cítricos como la hesperidina para presión intraocular en glaucoma. Estas aplicaciones oftálmicas aprovechan las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los flavonoides mientras se dirigen a aspectos específicos de la fisiología ocular como la protección del epitelio pigmentario retinal y la mejora del flujo sanguíneo coroidal. Los regímenes de dosificación optimizados para flavonoides varían ampliamente dependiendo del compuesto específico, la condición patológica diana, y la formulación farmacéutica utilizada. Las dosis efectivas identificadas en estudios clínicos rigurosos han variado desde decenas de miligramos hasta varios gramos por día, reflejando diferencias sustanciales en biodisponibilidad, potencia intrínseca, y objetivos terapéuticos específicos, requiriendo así una individualización cuidadosa basada en las características farmacocinéticas de cada flavonoide.

La consideración del momento de dosificación puede ser farmacológicamente importante para optimizar la eficacia terapéutica de ciertos flavonoides. Algunos compuestos como las isoflavonas pueden ser mejor absorbidos con comidas que contengan grasas dietéticas, mientras que otros como las catequinas del té verde pueden requerir administración en estómago vacío para evitar interacciones con componentes alimentarios. Los ritmos circadianos endógenos también pueden influir significativamente en la respuesta farmacodinámica a flavonoides, sugiriendo que el momento de administración podría optimizarse basándose en principios de cronofarmacología para sincronizar con los picos de expresión de enzimas metabólicas o receptores diana (León et al., 2021). Los efectos acumulativos versus agudos de los flavonoides tienen implicaciones importantes para el diseño racional de regímenes de dosificación clínicos. Mientras que algunos efectos como la vasodilatación aguda mediada por óxido nítrico pueden ser observables minutos después de una dosis única, otros efectos como la modulación epigenética o la acumulación tisular pueden requerir administración crónica sostenida durante semanas o meses para desarrollarse completamente. La distinción precisa entre estos tipos de efectos temporales es fundamental para establecer expectativas clínicas realistas

y diseñar regímenes de tratamiento apropiados para diferentes indicaciones terapéuticas.

Monitorización, seguridad y perspectivas futuras

La monitorización terapéutica de flavonoides presenta desafíos analíticos únicos dado que las concentraciones plasmáticas circulantes pueden no correlacionarse bien con los efectos tisulares debido al extenso metabolismo de primer paso hepático e intestinal y a la acumulación tisular selectiva en órganos diana. El desarrollo y validación de biomarcadores de efecto farmacodinámico, como la actividad antioxidante *ex vivo* o la modulación de vías de señalización específicas en células sanguíneas periféricas, puede ser más útil clínicamente que la monitorización convencional de concentraciones de fármacos para guiar la terapia individualizada con flavonoides. Los efectos adversos de los suplementos de flavonoides son generalmente mínimos y transitorios en las dosis utilizadas en estudios clínicos controlados, pero pueden incluir molestias gastrointestinales leves como náuseas y dispepsia, reacciones de hipersensibilidad en individuos genéticamente predispuestos, y las interacciones potenciales con medicamentos previamente mencionadas. La evaluación integral de la relación riesgo-beneficio debe considerar tanto la severidad de la condición médica tratada como la disponibilidad y perfil de seguridad de alternativas terapéuticas convencionales, particularmente en poblaciones vulnerables como embarazadas, niños y adultos mayores frágiles.

Las consideraciones de calidad farmacéutica para suplementos de flavonoides comercializados incluyen la verificación rigurosa de identidad botánica, potencia analítica, pureza química, y ausencia de contaminantes potencialmente peligrosos. Los contaminantes potenciales pueden incluir pesticidas organoclorados residuales, metales pesados como plomo y cadmio, disolventes de extracción residuales como hexano y metanol, y adulterantes añadidos intencionalmente como colorantes sintéticos o compuestos farmacológicamente activos no declarados. Los programas de certificación de terceros independientes como USP (United States Pharmacopeia) y NSF International pueden proporcionar aseguramiento adicional de calidad del producto mediante la verificación de cumplimiento con especificaciones farmacopeicas estrictas y prácticas de manufactura

adecuadas. Las regulaciones para suplementos de flavonoides varían significativamente entre diferentes jurisdicciones regulatorias a nivel global. En algunos países como los Estados Unidos, los extractos de flavonoides son clasificados predominantemente como suplementos dietéticos bajo el DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) y requieren supervisión regulatoria mínima previa a la comercialización, mientras que en la Unión Europea muchos extractos botánicos estandarizados son clasificados como medicamentos herbarios tradicionales que requieren registro regulatorio formal basado en evidencia de uso tradicional y calidad farmacéutica (Walker, 2006). Esta variabilidad regulatoria internacional puede afectar significativamente tanto la disponibilidad como la calidad consistente de productos de flavonoides en diferentes mercados.

El futuro de las aplicaciones terapéuticas de flavonoides probablemente involucrará desarrollos innovadores en medicina personalizada de precisión donde los regímenes de flavonoides se adaptan individualmente basándose en perfiles genómicos específicos, biomarcadores farmacodinámicos, y factores modificables de estilo de vida. La integración sistémica de flavonoides en enfoques de medicina de sistemas que consideran múltiples intervenciones complementarias simultáneas también puede mejorar significativamente los resultados terapéuticos mientras minimiza los riesgos de interacciones adversas, particularmente en el manejo de condiciones crónicas multifactoriales como el síndrome metabólico, las enfermedades neurodegenerativas y el envejecimiento patológico. La convergencia continua de la investigación traslacional en flavonoides con avances en tecnologías farmacéuticas, herramientas de diagnóstico molecular y plataformas de salud digital promete transformar fundamentalmente el papel terapéutico de estos fascinantes fitoquímicos, posicionándolos como componentes integrales de paradigmas de medicina integrativa basada en evidencia para el siglo XXI.

Capítulo 15

*El futuro transformador de la investigación en flavonoides:
convergencia tecnológica y medicina personalizada*

Revolución en medicina de precisión y enfoques personalizados

El panorama contemporáneo de la investigación en flavonoides se encuentra en un momento pivotal de transformación paradigmática, donde las tecnologías emergentes, las nuevas metodologías de investigación y las comprensiones conceptuales en evolución están convergiendo sinérgicamente para crear oportunidades sin precedentes para el descubrimiento científico y la aplicación terapéutica. Esta convergencia tecnocientífica promete revelar aspectos previamente ocultos de la biología de los flavonoides y traducir este conocimiento en beneficios tangibles para la salud humana mediante enfoques cada vez más personalizados y precisos (Fraga et al., 2019). La medicina de precisión representa una de las fronteras más prometedoras y dinámicas para la investigación futura en flavonoides, impulsada por el reconocimiento fundamental de que los individuos varían dramáticamente en su respuesta a estos compuestos debido a diferencias genéticas, epigenéticas, microbiológicas y ambientales interindividuales. Esta variabilidad sustancial está impulsando el desarrollo de enfoques personalizados para la suplementación y terapia con flavonoides que pueden optimizar tanto la eficacia como la seguridad mientras minimizan la heterogeneidad de respuesta que ha complicado la interpretación de estudios previos y limitado la aplicabilidad clínica general. Los avances revolucionarios en tecnología genómica de próxima generación están facilitando la identificación sistemática de polimorfismos genéticos de nucleótido único (SNPs) que influyen críticamente en el metabolismo, transporte y respuesta farmacodinámica a los flavonoides. Los estudios de asociación genómica amplia (GWAS) específicamente diseñados para investigar interacciones gen-flavonoide están comenzando a revelar variaciones genéticas en loci específicos que pueden predecir robustamente la respuesta individual a diferentes clases de flavonoides, información genómica que puede informar algoritmos de dosificación personalizados y selección de flavonoides específicos optimizados para perfiles genéticos particulares (Manach et al., 2017).

La farmacogenómica de flavonoides está emergiendo como un campo de investigación distintivo que examina sistemáticamente cómo las variaciones genéticas en enzimas metabolizadoras, transportadores de membrana y receptores específicos afectan las respuestas interindividuales a

los flavonoides. Los polimorfismos funcionales en enzimas de fase II como las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) y sulfotransferasas (SULTs) pueden influir dramáticamente en la biodisponibilidad y eficacia terapéutica de flavonoides particulares mediante la modulación de sus tasas de conjugación y eliminación. Similarmente, las variaciones genéticas en transportadores de absorción como OATP (proteínas transportadoras de aniones orgánicos) y en sistemas de eflujo como la P-glicoproteína (P-gp) pueden afectar sustancialmente la distribución tisular y acumulación subcelular de flavonoides, modificando así sus perfiles de actividad biológica. La epigenómica está proporcionando perspectivas novedosas sobre cómo los flavonoides pueden ejercer efectos duraderos y potencialmente transgeneracionales a través de la inducción de modificaciones epigenéticas estables. Los estudios comprehensivos de metilación del ADN a nivel de genoma completo y de modificaciones postraduccionales de histonas están revelando que los flavonoides pueden inducir cambios epigenéticos específicos que persisten significativamente más allá de su presencia directa en los tejidos, efectos que pueden explicar mecanicísticamente algunos de los beneficios a largo plazo observados epidemiológicamente con el consumo regular y sostenido de flavonoides en la dieta (Hardy & Tollefsbol, 2011).

Revolución microbiana y modelos experimentales avanzados

Los estudios del microbioma intestinal están revolucionando fundamentalmente nuestra comprensión de cómo los flavonoides ejercen sus efectos biológicos sistémicos, particularmente a través del reconocimiento emergente de que la microbiota intestinal comensal es esencial para el metabolismo enterobacteriano de muchos flavonoides glicosilados. Este entendimiento ha catalizado el desarrollo de enfoques farmacogenómicos microbianos innovadores donde la composición taxonómica y funcional de la microbiota individual se utiliza para predecir respuestas específicas a diferentes flavonoides, un enfoque que puede permitir la personalización de regímenes de flavonoides basada en perfiles de microbiota individuales obtenidos mediante secuenciación metagenómica shotgun (Cory et al., 2018). La tecnología de secuenciación metagenómica de alta resolución está permitiendo caracterizaciones detalladas sin precedentes de cómo diferentes cepas bacterianas específicas metabolizan flavonoides particula-

res a través de enzimas bacterianas especializadas como las glicosidasas, esterases y enzimas de rotura del anillo C. Este conocimiento mecanicístico profundo está informando racionalmente el desarrollo de probióticos de próxima generación diseñados específicamente para optimizar el metabolismo de flavonoides y mejorar su biodisponibilidad sistémica. La co-administración estratégica de flavonoides específicos con cepas bacterianas cuidadosamente seleccionadas puede representar una nueva frontera transformadora en la medicina nutricional de precisión, permitiendo modular direccionalmente la producción de metabolitos bioactivos específicos con perfiles farmacológicos mejorados.

Los sistemas de organoides tridimensionales y los dispositivos de órganos-en-chip están proporcionando modelos experimentales radicalmente más fisiológicamente relevantes para estudiar los efectos complejos de los flavonoides en microambientes tisulares humanos. Estos sistemas innovadores pueden recapitular aspectos críticos de la estructura y función de órganos humanos que son extremadamente difíciles de modelar adecuadamente en cultivos celulares tradicionales bidimensionales o en modelos animales con diferencias especies-específicas significativas. Los organoides intestinales derivados de células madre, en particular, están proporcionando nuevas perspectivas mecanicísticas sobre cómo los flavonoides interactúan dinámicamente con el epitelio intestinal polarizado, la microbiota asociada y el sistema inmune mucosal de maneras que reflejan más fielmente la fisiología humana *in vivo* (Fatehullah et al., 2016). Los modelos cerebrales sofisticados en chip están siendo desarrollados activamente para estudiar los efectos neuroprotectores de los flavonoides en sistemas microfluídicos que pueden modelar la barrera hematoencefálica y las complejas interacciones neurona-glía de maneras más realistas que los modelos tradicionales. Estos sistemas avanzados pueden acelerar significativamente la identificación y caracterización de flavonoides con potencial neuroprotector genuino mientras reducen progresivamente la dependencia en modelos animales con limitaciones de traslación clínica. La tecnología de edición genética CRISPR-Cas9 está siendo aplicada de manera creciente para crear modelos celulares y animales genéticamente modificados que pueden elucidar mecanismos específicos de acción de flavonoides particulares. La capacidad de crear knockouts específicos de genes candidatos o introducir variaciones genéticas humanas polimórficas en modelos expe-

rimentales está proporcionando herramientas poderosas para diseccionar sistemáticamente las vías moleculares precisas que median los efectos biológicos de los flavonoides, permitiendo establecer relaciones causales más robustas.

Avances tecnológicos y enfoques computacionales

Los enfoques pioneros de biología sintética están siendo explorados intensivamente para la producción optimizada y sostenible de flavonoides de interés terapéutico. La ingeniería metabólica de microorganismos como *Saccharomyces cerevisiae* y *Escherichia coli* para producir flavonoides específicos con propiedades farmacológicas mejoradas puede superar limitaciones fundamentales de fuentes naturales como la variabilidad estacional, los bajos rendimientos de extracción y la presencia de contaminantes, mientras proporciona acceso a compuestos raros o sintéticamente modificados con perfiles optimizados. Esta tecnología disruptiva puede permitir eventualmente la producción a escala industrial de flavonoides “diseñados” racionalmente con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas optimizadas para aplicaciones terapéuticas específicas (Trantas et al., 2015). Los avances revolucionarios en tecnología analítica de vanguardia están permitiendo caracterizaciones más detalladas y comprehensivas de flavonoides y sus metabolitos complejos. La espectrometría de masas de ultra alta resolución acoplada a técnicas de separación avanzadas como la cromatografía líquida bidimensional está revelando la complejidad previamente no apreciada del metabolismo de flavonoides in vivo, incluyendo la identificación de metabolitos minoritarios y conjugados atípicos. La metabolómica no dirigida de alta cobertura está identificando sistemáticamente metabolitos de flavonoides previamente desconocidos que pueden contribuir significativamente a sus efectos biológicos sistémicos, expandiendo sustancialmente el universo molecular de compuestos bioactivos derivados de flavonoides.

La proteómica cuantitativa de última generación está proporcionando perspectivas profundas sobre cómo los flavonoides alteran la expresión global y las modificaciones postraduccionales de proteínas en sistemas biológicos complejos. Los estudios proteómicos comprehensivos están identificando redes de proteínas específicas que son moduladas por flavonoides

particulares, proporcionando nuevas dianas potenciales para intervención terapéutica y revelando mecanismos de acción previamente no caracterizados. La fosfoproteómica cuantitativa está revelando detalladamente cómo los flavonoides modulan dinámicamente vías de señalización intracelular a través de cambios específicos en la fosforilación de proteínas reguladoras clave, ofreciendo una visión temporalmente resuelta de su actividad moduladora. Los enfoques integradores de biología de sistemas están combinando sistemáticamente datos de múltiples niveles ómicos (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) para crear modelos computacionales predictivos de cómo los flavonoides afectan redes biológicas complejas en su totalidad. Estos modelos matemáticos sofisticados pueden predecir efectos de flavonoides en sistemas biológicos complejos con una precisión sin precedentes y pueden identificar racionalmente combinaciones sinérgicas de flavonoides que pueden ser significativamente más efectivas que compuestos individuales mediante efectos de policomponentes (Barabási et al., 2011).

La inteligencia artificial y el aprendizaje automático avanzado están siendo aplicados transformadoramente para analizar grandes conjuntos de datos multifacéticos sobre flavonoides e identificar patrones complejos y relaciones no lineales que pueden no ser evidentes para el análisis humano tradicional. Los algoritmos de aprendizaje automático supervisado y no supervisado pueden predecir propiedades biológicas de flavonoides novedosos basándose únicamente en características estructurales moleculares, potencialmente acelerando dramáticamente la identificación de compuestos con actividades terapéuticas específicas deseadas. Los modelos de redes neuronales profundas están siendo desarrollados y validados para predecir la biodisponibilidad y eficacia terapéutica de flavonoides basándose en descriptores moleculares complejos y factores del huésped individuales, modelos que pueden informar racionalmente el diseño de nuevas formulaciones farmacéuticas y regímenes de dosificación personalizados. La realidad virtual inmersiva y la realidad aumentada interactiva están siendo exploradas innovadoramente para visualización molecular tridimensional de interacciones flavonoide-proteína y para entrenamiento educativo avanzado sobre biología estructural de flavonoides. Estas tecnologías inmersivas pueden acelerar significativamente la comprensión de relaciones estructura-función complejas y pueden facilitar la colaboración

remota entre investigadores multidisciplinarios mediante entornos virtuales compartidos.

Metodologías de investigación clínica y sistemas de implementación

Los diseños de ensayos clínicos adaptativos bayesianos están siendo desarrollados y aplicados progresivamente para estudios de flavonoides que pueden ajustar dinámicamente sus protocolos basándose en datos acumulados durante la conducción del estudio. Estos diseños innovadores pueden mejorar sustancialmente la eficiencia ética y operativa de ensayos clínicos y pueden identificar poblaciones de respuesta óptimas más rápidamente que los diseños tradicionales fijos, particularmente importantes para compuestos con alta variabilidad interindividual como los flavonoides. Los biomarcadores digitales novedosos, incluyendo datos continuos de dispositivos portátiles como monitores de glucosa, sensores de actividad y trackers de sueño, están siendo integrados crecientemente en estudios de flavonoides para proporcionar medidas más detalladas, objetivas y en tiempo real de respuestas fisiológicas dinámicas. Esta tecnología wearable puede detectar efectos sutiles y temporalmente variables que pueden ser fácilmente perdidos por evaluaciones clínicas tradicionales episódicas, capturando así dimensiones adicionales de la actividad biológica de los flavonoides. Las plataformas integrales de salud digital están siendo desarrolladas para proporcionar recomendaciones personalizadas y adaptativas sobre consumo óptimo de flavonoides basándose en datos individuales integrados de salud, genética, microbioma, y estilo de vida continuamente actualizados. Estas plataformas pueden integrar algorítmicamente múltiples fuentes de datos heterogéneos para optimizar dinámicamente regímenes de flavonoides para objetivos de salud específicos individuales, representando la convergencia entre nutrición de precisión y salud digital.

Los enfoques participativos de ciencia ciudadana están siendo explorados metódicamente para recopilar datos del mundo real sobre respuestas a flavonoides de poblaciones grandes, diversas y representativas en entornos de vida real. Estas iniciativas colaborativas pueden proporcionar datos ecológicamente válidos sobre efectividad y seguridad de flavonoides que complementan críticamente los estudios clínicos controlados tradiciona-

les, capturando la heterogeneidad de la práctica clínica real. La nanotecnología farmacéutica está evolucionando aceleradamente hacia sistemas de administración más sofisticados y biocompatibles que pueden dirigir flavonoides específicamente a tejidos diana particulares o liberar flavonoides de manera controlada en respuesta a estímulos biológicos específicos como cambios de pH, enzimas sobreexpresadas o biomarcadores moleculares. Los sistemas de nanorobots y otros sistemas de administración avanzados de próxima generación pueden eventualmente permitir la administración de precisión subcelular de flavonoides, maximizando la eficacia terapéutica mientras se minimizan los efectos fuera del blanco (Moghimi et al., 2020). Los enfoques innovadores de medicina regenerativa están explorando sinérgicamente cómo los flavonoides pueden ser integrados estratégicamente con terapias avanzadas de células madre e ingeniería tisular para crear microambientes regenerativos optimizados. Los flavonoides pueden modular finamente la diferenciación y función de células madre mesenquimales y pueden crear microambientes bioquímicos que apoyan específicamente la regeneración tisular mediante la modulación de señales paracrinas y la matriz extracelular.

Consideraciones sistémicas y perspectivas futuras

El desarrollo sostenible está influyendo crecientemente en la investigación de flavonoides a través del énfasis estratégico en fuentes renovables, métodos de extracción verdes con menor impacto ambiental, y consideración integral del ciclo de vida completo de la producción de flavonoides. Los enfoques de química verde están siendo aplicados sistemáticamente para desarrollar métodos más sostenibles para síntesis y purificación de flavonoides que minimicen el uso de solventes orgánicos peligrosos, reduzcan el consumo energético y generen menos residuos, alineando la investigación con los principios de la química sostenible. La colaboración interdisciplinaria genuina se está volviendo cada vez más crucial para la investigación de vanguardia en flavonoides, requiriendo la integración sinérgica de expertise diverso de química analítica, biología molecular, medicina clínica, ciencia de datos computacionales, e ingeniería de materiales. Estas colaboraciones transdisciplinarias están facilitando enfoques más holísticos y comprehensivos para la investigación de flavonoides que

pueden abordar preguntas complejas y multifacéticas que no pueden ser respondidas adecuadamente por disciplinas individuales aisladas (Klein, 2021). Las consideraciones éticas en la investigación de flavonoides están evolucionando rápidamente, particularmente en relación con estudios genómicos de grandes cohortes, uso y protección de datos de salud personal sensibles, y acceso equitativo a los beneficios de la investigación traslacional. El desarrollo de marcos éticos robustos para investigación personalizada de flavonoides será fundamental para asegurar que los beneficios de la investigación sean distribuidos equitativamente entre diferentes grupos poblacionales y que se mantengan los más altos estándares de privacidad y consentimiento informado.

La educación y entrenamiento especializado en investigación de flavonoides deben evolucionar sustancialmente para preparar adecuadamente a la próxima generación de investigadores para este campo inherentemente interdisciplinario y de rápido avance. Los programas de entrenamiento innovadores que integran curricularmente múltiples disciplinas y enfatizan enfoques de colaboración transdisciplinaria serán esenciales para avanzar el campo de manera sostenible y formar investigadores con mentalidades y habilidades adecuadas para los desafíos complejos futuros. La traducción efectiva de la investigación básica de flavonoides a aplicaciones clínicas significativas y a intervenciones de salud pública escalables requerirá colaboración estrecha y continua entre investigadores básicos, clínicos traslacionales, formuladores de políticas públicas, y la industria farmacéutica y nutracéutica. El desarrollo de vías claras y eficientes para traducir descubrimientos de investigación en beneficios de salud tangibles será crucial para realizar el potencial completo de los flavonoides para mejorar la salud humana a nivel poblacional.

Capítulo 16

Conclusión integral: hacia una nueva era en medicina de flavonoides

Los flavonoides representan una de las clases más fascinantes, versátiles y prometedoras de compuestos bioactivos disponibles para la promoción de la salud humana integral. A través de este viaje exhaustivo por su universo molecular multidimensional, hemos explorado sistemáticamente desde los fundamentos estructurales básicos que determinan su actividad biológica fundamental hasta las aplicaciones terapéuticas más avanzadas y personalizadas que pueden transformar radicalmente la medicina preventiva en las décadas venideras. La historia epistemológica de los flavonoides es esencialmente una historia de convergencia sinérgica: la convergencia de la evolución vegetal con las necesidades de salud humana, la convergencia de disciplinas científicas tradicionalmente separadas con tecnologías emergentes disruptivas, y la convergencia de medicina tradicional empírica con investigación biomédica moderna mecanicista. Esta convergencia multifacética ha revelado progresivamente que los flavonoides no son simplemente antioxidantes pasivos como se conceptualizó inicialmente, sino más bien moduladores activos y sofisticados de procesos biológicos fundamentales que pueden influir significativamente en prácticamente todos los aspectos de la fisiología y fisiopatología humanas.

La comprensión científica contemporánea de los flavonoides trasciende ampliamente su caracterización inicial como meros pigmentos vegetales para revelar su papel crucial como señales moleculares evolutivamente optimizadas que pueden comunicarse con sistemas biológicos humanos de maneras exquisitamente específicas y contextualmente dependientes. Su capacidad multifacética para modular expresión génica a través de múltiples mecanismos, influir dinámicamente en vías de señalización celular críticas, interactuar complejamente con la microbiota intestinal comensal, y atravesar selectivamente barreras biológicas especializadas posiciona definitivamente a los flavonoides como protagonistas centrales en la revolución actual de la medicina nutricional de precisión. La evidencia científica acumulada a lo largo de décadas de investigación rigurosa proporciona una base sólida y consistente para considerar los flavonoides como componentes esenciales de estrategias comprehensivas de salud preventiva. Sin embargo, esta misma evidencia también revela inequívocamente la complejidad inherente de estos compuestos y la necesidad imperativa de enfoques más sofisticados, personalizados y sistémicos para su aplicación óptima en diferentes contextos individuales y poblacionales.

El futuro prometedor de los flavonoides en la promoción de la salud humana dependerá críticamente de nuestra capacidad colectiva para navegar exitosamente esta complejidad inherente a través de enfoques personalizados que consideren holísticamente la variabilidad individual, enfoques sistémicos que reconozcan las interacciones sinérgicas entre componentes, y enfoques sostenibles que respeten simultáneamente tanto la salud humana como planetaria. Los flavonoides nos enseñan profundamente que la naturaleza ha evolucionado soluciones elegantes y eficientes a problemas biológicos complejos a lo largo de millones de años, y que nuestra capacidad humana para aprender humildemente de estas soluciones naturales puede abrir nuevas posibilidades transformadoras para la optimización de la salud humana. En última instancia, la historia de los flavonoides es una narrativa de esperanza fundamentada: la esperanza de que a través de la comprensión científica rigurosa y la aplicación clínica sabia y ética, podemos aprovechar sosteniblemente el poder intrínseco de la naturaleza para co-crear un futuro más saludable, resiliente y equitativo para toda la humanidad.

La invitación abierta que nos ofrecen los flavonoides es clara y urgente: adoptar colectivamente una visión más holística, integrada y sistémica de la salud que reconozca explícitamente la interconexión fundamental entre todos los seres vivos y que aproveche estratégicamente esta comprensión profunda para crear intervenciones que sean simultáneamente efectivas, seguras, personalizadas y sostenibles. En este futuro preferible, los flavonoides pueden servir elegantemente como puentes conceptuales y prácticos entre la sabiduría antigua tradicional y la ciencia moderna, entre la prevención proactiva y el tratamiento reactivo, y entre la salud individual y planetaria. La historia científica de los flavonoides continúa escribiéndose dinámicamente, y cada nuevo descubrimiento innovador añade otra capa de complejidad y comprensión a estos guardianes moleculares extraordinarios. Su potencial completo para transformar positivamente la salud humana apenas está comenzando a realizarse plenamente, y las posibilidades que ofrecen son tan vastas y prometedoras como la diversidad misma de la vida vegetal que los ha creado y perfeccionado a lo largo de millones de años de evolución continua.

Referencias

- Bondonno, C. P., Croft, K. D., Ward, N., Considine, M. J., & Hodgson, J. M. (2015). Dietary flavonoids and nitrate: effects on nitric oxide and vascular function. *Nutrition Reviews*, 73(4), 216–235. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu014>
- Castro-Acosta, M. L., Stone, S. G., Mok, J. E., Mhajan, R. K., Fu, C. I., Lenihan-Geels, G. N., & Hall, W. L. (2017). Apple and blackcurrant polyphenol-rich drinks decrease postprandial glucose, insulin and incretin response to a high-carbohydrate meal in healthy men and women. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 49, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.07.013>
- Crozier, A., Jaganath, I. B., & Clifford, M. N. (2009). Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Reports*, 26(8), 1001–1043. <https://doi.org/10.1039/b802662a>
- Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(14), 1818–1892. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>
- Grosso, G., Godos, J., Lamuela-Raventos, R., Ray, S., Micek, A., Pajak, A., ... & Galvano, F. (2017). A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(4). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600930>
- Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., & Kromhout, D. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet*, 342(8878), 1007–1011. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92876-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92876-u)
- Hollman, P. C., de Vries, J. H., van Leeuwen, S. D., Mengelers, M. J., & Katan, M. B. (1995). Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 1276–1282. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.6.1276>

- Hooper, L., Kay, C., Abdelhamid, A., Kroon, P. A., Cohn, J. S., Rimm, E. B., & Cassidy, A. (2012). Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(3), 740–751. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.023457>
- Hua, X., Yu, L., You, R., Yang, Y., Liao, J., Chen, D., & Yu, L. (2016). Association among dietary flavonoids, flavonoid subclasses and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *PLOS ONE*, 11(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151134>
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Bielinski, D., Martin, A., McEwen, J. J., & Bickford, P. C. (1999). Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *The Journal of Neuroscience*, 19(18), 8114–8121. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-18-08114.1999>
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Järvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., & Aromaa, A. (2002). Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(3), 560–568. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.560>
- Krikorian, R., Shidler, M. D., Nash, T. A., Kalt, W., Vinqvist-Tymchuk, M. R., Shukitt-Hale, B., & Joseph, J. A. (2010). Blueberry supplementation improves memory in older adults. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(7), 3996–4000. <https://doi.org/10.1021/jf9029332>
- Kuriyama, S., Hozawa, A., Ohmori, K., Shimazu, T., Matsui, T., Ebihara, S., Awata, S., Nagatomi, R., Arai, H., & Tsuji, I. (2006). Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 355–361. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.355>
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
- Middleton, E., Jr., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 673–751.

- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042. <https://doi.org/10.1021/np9904509>
- Rein, D., Paglieroni, T. G., Wun, T., Pearson, D. A., Schmitz, H. H., Gosselin, R., & Keen, C. L. (2000). Cocoa inhibits platelet activation and function. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 30–35. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.30>
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7), 933–956. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9)
- Ried, K., Sullivan, T. R., Fakler, P., Frank, O. R., & Stocks, N. P. (2017). Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008893.pub3>
- Rimm, E. B., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1996). Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Annals of Internal Medicine*, 125(5), 384–389. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00005>
- Scalbert, A., Johnson, I. T., & Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 215–217. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>
- Sesso, H. D., Gaziano, J. M., Liu, S., & Buring, J. E. (2003). Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1400–1408. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.6.1400>
- Shukitt-Hale, B., Lau, F. C., & Joseph, J. A. (2008). Berry fruit supplementation and the aging brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(3), 636–641. <https://doi.org/10.1021/jf072505f>
- Spencer, J. P. (2008). Flavonoids: modulators of brain function? *The British Journal of Nutrition*, 99(1), 60–77. <https://doi.org/10.1017/S0007114508965776>
- Szent-Györgyi, A. (1928). Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex: description of a new carbohydrate derivative. *The Biochemical Journal*, 22(6), 1387–1409. <https://doi.org/10.1042/bj0221387>

- Tsuda, T., Horio, F., Uchida, K., Aoki, H., & Osawa, T. (2003). Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *The Journal of Nutrition*, 133(7), 2125–2130. <https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2125>
- Vita, J. A. (2005). Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 292–297. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.292S>
- Williamson, G., & Manach, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 243–255. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.243S>
- Williams, R. J., Spencer, J. P., & Rice-Evans, C. (2004). Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*, 36(7), 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>



Religación
Press
Ideas desde el Sur Global



Religación
Press

ISBN: 978-9942-561-88-6

