



**El resveratrol del vino o las isoflavonas de la soja son sólo algunos ejemplos de la reciente tendencia a buscar compuestos fenólicos en los alimentos. Lo cierto es que estos compuestos de nuestra dieta han demostrado tener un efecto protector frente a las enfermedades cardiovasculares y sus propiedades antioxidantes han sido probadas en estudios en animales y en humanos.**

# Compuestos fenólicos

*Un análisis de sus beneficios para la salud*

**C**uando hablamos de compuestos fenólicos, el caso de la «paradoja francesa» es de los más significativos: los franceses, a pesar de ser grandes consumidores de grasas saturadas (mantequilla, crema de leche), tienen una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares que otros países desarrollados como Finlandia, Alemania, Reino Unido o Estados Unidos. La clave de esta aparente contradicción se debe supuestamente a la costumbre de beber vino de forma regular. Así, se ha demostrado que el consumo de unos 200 ml de vino tinto al día ayuda a reducir el riesgo de presentar un infarto de miocardio. Y esto se atribuye, en parte, a la presencia de antioxidantes fenólicos en éste, como, por ejemplo, el resveratrol. Sin embargo, es evidente que el consumo elevado de alcohol es perjudicial y sobrepasar esta cantidad supone una inversión de la tendencia y aumenta el riesgo de esta y otras enfermedades.

Otro caso, actualmente muy de moda, es el de las isoflavonas de la soja que se encuentran adicionadas a algunos alimentos funcionales o aparecen en complementos de la dieta e incluso, más recientemente, en especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP). El origen de todo esto está en que numerosos estudios han demostrado que gracias a la dieta oriental, muy rica en soja, las mujeres asiáticas presentan menos trastornos durante la menopausia. Así, problemas tan habituales como los cambios de humor, sofocos, osteoporosis y colesterol plasmático elevado son menos frecuentes en estas mujeres. Las isoflavonas son un grupo de compuestos fenólicos con estructura similar a los estrógenos, por lo que se pueden unir al receptor estrogénico y mimetizar la acción de la hormona natural. Se ha calculado que la ración diaria de isoflavonas en oriente es de unos 40 mg, por ello es frecuente ver suplementos o fármacos con esta cantidad.

**EVA GIMENO CREUS**

DOCTORA EN FARMACIA.



## ¿Qué son los compuestos fenólicos?

El término «compuestos fenólicos» engloba a todas aquellas sustancias que poseen varias funciones fenol, nombre popular del hidroxibenceno, unidas a estructuras aromáticas o alifáticas. Únicamente, algunos compuestos fenólicos de la familia de los ácidos fenóles no son polifenoles, sino monofenoles.

Los compuestos fenólicos tienen su origen en el mundo vegetal. Son unos de los principales metabolitos secundarios de las plantas y su presencia en el reino animal se debe a la ingestión de éstas. Los fenoles son sintetizados *de novo* por las plantas y son regulados genéticamente, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, aunque a este nivel también existen factores ambientales. Además, actúan como fitoalexinas (las plantas heridas secretan fenoles para defenderse de posibles ataques fúngicos o bacterianos) y contribuyen a la pigmentación de muchas partes de la planta (p. ej. los antocianos son los responsables del color rojo, naranja, azul, púrpura o violeta que encontramos en las pieles de las frutas y hortalizas). Por otro lado, cuando los fenoles son oxidados, dan lugar a las quinonas que dan un color pardo que muchas veces es indeseable.

Los fenoles se encuentran casi en todos los alimentos de origen vegetal (tabla 1). Son alimentos ricos en fenoles la cebolla, el té, el vino tinto, el cacao, el aceite de oliva virgen, etc. Estas sustancias influyen en la calidad, aceptabilidad y estabilidad de los alimentos, ya que actúan como colorantes, antioxidantes y proporcionan sabor. Así, por

**Tabla 1. Propiedades organolépticas atribuidas a los compuestos fenólicos**

<b>Color</b>
Como las antocianidinas, responsables de los tonos rojos, azules y violáceos de muchas frutas, hortalizas y derivados: fresas, ciruelas, uvas, berenjena, col lombarda, rábano, vino tinto, etc.
<b>Sabor amargo</b>
Como las flavanonas de los cítricos (naringina del pomelo, neohesperidina de la naranja) o la oleuropeína en las aceitunas
<b>Astringencia</b>
Como las proantocianidinas (taninos condensados) y los taninos hidrolizables, por ejemplo, en el vino
<b>Aroma</b>
Fenoles simples como el eugenol en los plátanos

ejemplo, las aceitunas contienen compuestos fenólicos que pasan en pequeña proporción al aceite durante el período de extracción. El aceite de oliva virgen es casi el único aceite que contiene cantidades notables de sustancias fenólicas naturales, ya que el resto de aceites comestibles al consumirse refinados pierden estos compuestos. Por este motivo, el aceite de oliva virgen posee un sabor característico imperceptible en el aceite refinado.

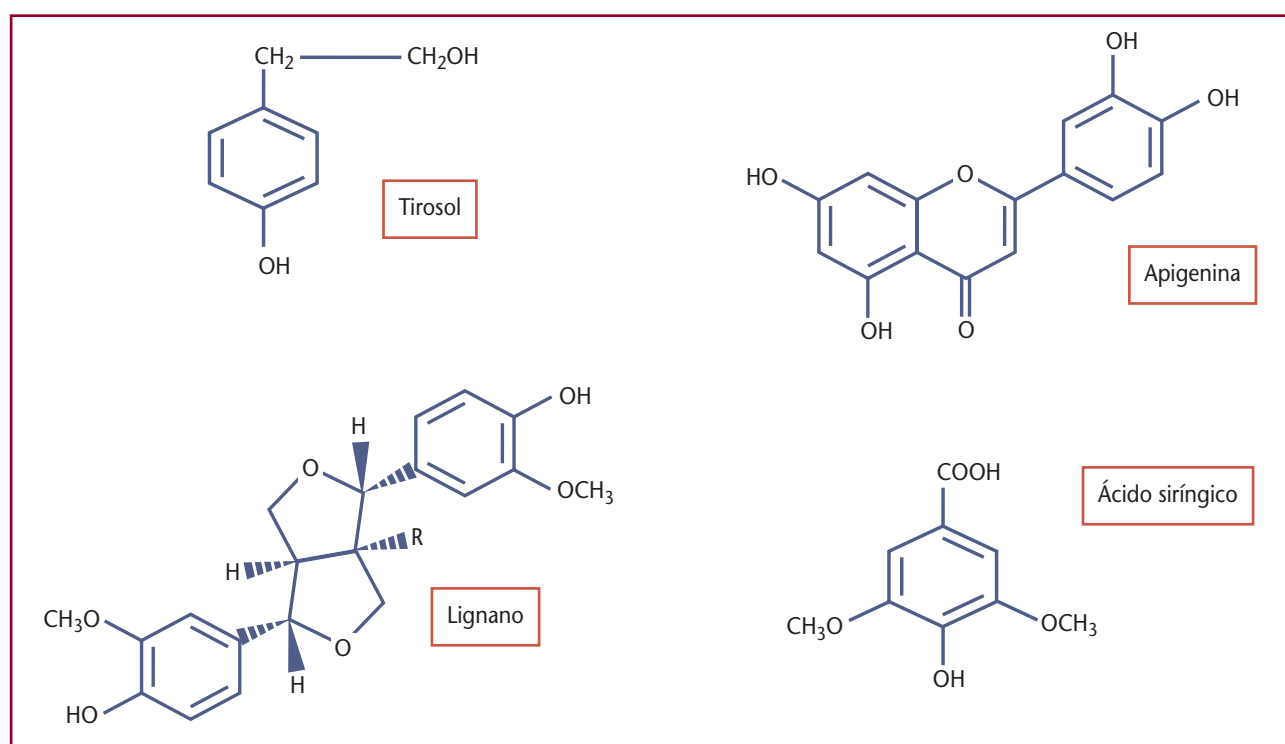


Fig. 1. Ejemplos de estructuras de compuestos fenólicos.

## Clasificación general

Los polifenoles se pueden clasificar de muchas maneras debido a su diversidad estructural (fig. 1). Según su estructura química tenemos 2 grandes grupos:

### No flavonoides

Entre ellos hay dos subgrupos:

- Fenoles no carboxílicos: C6, C6-C1, C6-C3.
- Ácidos fenoles: derivados del ácido benzoico C6-C1 y derivados del ácido cinámico C6-C3.

### Flavonoides (C6-C3-C6)

Formados por 2 grupos bencénicos unidos por un puente tricarbonado. Subgrupos:

- Antocianos.
- Flaconas, flavononas, flavanoles y flavanonoles.
- Flavanoles, taninos condensados y lignanos.

## Propiedades beneficiosas: papel en la prevención de enfermedades

Los compuestos fenólicos que encontramos en los distintos alimentos constituyen una fracción muy compleja formada por un número muy grande de compuestos, algunos todavía no identificados. La concentración en polifenoles de cualquier alimento también es muy variable, porque depende de muchos factores tales como la variedad o el grado de maduración del vegetal. También su biodisponibilidad es muy variable: muchos de ellos son metabolizados por microorganismos del colon antes de ser absorbidos. Además, los procesos tecnológicos y los hábitos culinarios del consumidor pueden reducir en gran parte los fenoles del alimento.



Los compuestos fenólicos que encontramos en los distintos alimentos constituyen una fracción muy compleja formada por un número muy grande de compuestos, algunos todavía no identificados

## Características químicas generales

Lo más destacable de los compuestos fenólicos son sus propiedades antioxidantes. Por un lado, son muy susceptibles a ser oxidados y por otro, impiden que los metales catalicen las reacciones de oxidación. Así, los grupos hidroxilo, al estar unidos a un anillo bencénico, presentan la posibilidad de que el doblete del átomo de oxígeno interactúe con los electrones del anillo, lo que les confiere unas características especiales respecto al resto de alcoholes. Por otro lado, pueden actuar de quelantes (sobre todo los fenoles no flavonoides) y formar complejos con metales di o tri-valentes, especialmente con el hierro y el aluminio, lo que puede tener también implicaciones nutricionales.

En cuanto a sus características organolépticas, los taninos son conocidos por dar sensación de astringencia (p. ej., en el vino), ya que son capaces de unirse a las proteínas lubricantes de la saliva por puentes de hidrógeno.



Los polifenoles tradicionalmente han sido considerados como antinutrientes por los nutricionistas de animales, debido al efecto adverso de los taninos sobre la digestibilidad de las proteínas que provoca un menor crecimiento del ganado y una menor puesta de huevos por parte de las aves de corral. Sin embargo, actualmente hay un interés creciente debido a su capacidad antioxidante, tanto como captadores de radicales libres como quelantes de metales. Estas propiedades antioxidantes son el motivo de sus posibles implicaciones en la salud humana, como son la prevención del cáncer, de las enfermedades cardiovasculares o incluso de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Como hemos comentado anteriormente, también existen sustancias con actividad estrogénica (fitoestrógenos) como las isoflavonas, los lignanos y el estilbeno resveratrol, y otras con propiedades antimicrobianas.



## En la prevención de enfermedades cardiovasculares

De todos los compuestos fenólicos, el grupo de los flavonoides es el más extendido en la naturaleza y dentro de ellos, los flavonoles son los que poseen una mayor actividad antioxidante. Estudios epidemiológicos han demostrado que una ingestión rica en flavonoides se correlaciona con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular y se ha observado que actúan a diferentes niveles (tabla 2). Por un lado, disminuyen las tasas de

**Tabla 2. Efectos beneficiosos atribuidos a los compuestos fenólicos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares**

- Disminución de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Disminución del proceso inflamatorio en la placa de ateroma
- Inhibición de la agregación plaquetaria
- Estimulación de la síntesis de óxido nítrico
- Estabilización de las fibras de colágeno de la pared arterial
- Actuación como fitoestrógenos (isoflavonas y lignanos)

Fuente: Petroni et al (1994); Mazur y Adlercreutz (1999).

colesterol y de LDL oxidada debido a sus propiedades antioxidantes como fuertes quelantes de metales y como donadores de hidrógeno (a través de los grupos hidroxilo). Así, en general, el grado de actividad antioxidante se correlaciona con el número de grupos hidroxilo. Por ello, los ortodifenoles son buenos antioxidantes, mientras que compuestos monofenol, como el tirosol, no lo son tanto. También algunos, como el hidroxitirosol o la oleuropeína, tienen la capacidad de ser captadores de radicales libres. Por otro lado, pueden inhibir la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, lo que se traduce en una disminución en la formación de tromboxano y leucotrienos. Con todo ello, los fenoles pueden controlar, en parte, la reacción inflamatoria de la placa de ateroma. Además, algunos fenoles, como el hidroxitirosol, también inhiben la agregación plaquetaria y estabilizan las fibras de colágeno de la pared arterial. Por último, cabe destacar que 2 subclases de compuestos fenólicos, las isoflavonas y los lignanos, tienen una estructura muy similar a los estrógenos, por lo que se engloban dentro del grupo de los fitoestrógenos. Estos compuestos son metabolizados por las bacterias intestinales y dan lugar a sustancias, como la enterolactona, que tienen la propiedad de unirse a los receptores estrogénicos y mimetizar su acción. Así, se ha observado que los fitoestrógenos pueden disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y algunos cánceres por vías hormonadependientes.

**Tabla 3. Efectos beneficiosos atribuidos a los compuestos fenólicos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares**

- Actividad estrogénica/antiestrogénica
- Inhibición de la proliferación celular: inhibición del ciclo celular o inducción de apoptosis en células tumorales
- Inhibición del daño oxidativo del ADN
- Activación de las enzimas de detoxificación de carcinógenos

Fuente: Birt et al (2001).

## En la prevención del cáncer

Los mecanismos a través de los que los compuestos fenólicos pueden prevenir el cáncer no están aún definitivamente establecidos. Estudios de laboratorio en animales de experimentación han puesto de manifiesto efectos y actividades biológicas muy variadas, que se resumen en la tabla 3. Por otro lado, Steinmetz y Potter (1996) recogieron datos procedentes de 206 estudios epidemiológicos, lo que puso de manifiesto que consumos elevados de frutas y hortalizas están relacionados con una baja incidencia de distintos tipos de cáncer, como los de estómago, pulmón, cavidad oral, faringe, endometrio, páncreas y colon. Sin embargo, en estos estudios es muy difícil discernir si el efecto es debido a un compuesto en concreto o si, lo más probable, es debido a un efecto sinérgico de distintos fitoquímicos presentes en estos alimentos como son, además de los polifenoles, las vitaminas C y E, los carotenos, el ácido fólico, la fibra, etc.

## Biodisponibilidad

A pesar de haberse demostrado estos efectos en muchos estudios, en otros no se han obtenido resultados significativos. Estas discrepancias pueden ser debidas, entre otros factores, a deficiencias en los métodos de evaluación de la ingestión de compuestos fenólicos. También la matriz del alimento y otros constituyentes de la dieta que acompañan a los polifenoles pueden tener un efecto relevante sobre su biodisponibilidad y metabolismo. La verdad es que se conoce poco sobre la absorción, biodisponibilidad y metabolismo de los compuestos fenólicos y es probable que cada grupo tenga una cinética diferente. Su estructura química determina la velocidad de absorción, la naturaleza de los metabolitos circulantes y su eliminación. Por ejemplo, Benito-Gales (2001), a pesar de no encontrar flavonoides o conjugados de éstos en plasma, encontró un incremento en la capacidad antioxidante plasmática en ratas alimentadas con vino tinto desalcoholizado. Estos resultados demostrarían que los derivados de los flavonoides circulantes en el plasma



mantendrían su actividad antioxidante. También se supone que debido a su naturaleza hidrofílica los compuestos fenólicos son eliminados muy rápidamente de la circulación. En el caso del aceite de oliva por ejemplo, Bonamone (2000) sugiere que los compuestos fenólicos son absorbidos por el intestino y que son transportados por un sistema independiente a la formación del quilomicrón, de aquí su rápida presencia en orina.

Un tema también muy debatido es si el efecto antioxidante de la vitamina E es mayor o no que el de los compuestos fenólicos. Van Acker (2000) afirmó que los flavonoides son unos antioxidantes excelentes comparables a la vitamina E y que pueden mimetizar el efecto del  $\alpha$ -tocoferol al romper la cadena de radicales libres en las membranas microsomales hepáticas. Lo que es evidente es que, sólo por su distinta liposolubilidad, cada antioxidante tendrá su lugar preferente de acción. Se cree que el mayor antioxidante *in vivo* de la LDL es la vitamina E (Esterbauer et al, 1993). Sin embargo, Frankel (1993) vio que algunos compuestos fenólicos tenían más poder antioxidante que el  $\alpha$ -tocoferol *in vitro*. Por ejemplo, los mecanismos por los que los compuestos fenólicos pueden proteger a la LDL son todavía desconocidos. Lamuela-Raventós et al (1999) demostraron que la LDL contiene compuestos fenólicos de los que se identificaron 2 derivados de la quercetina. Se ha sugerido que los compuestos fenólicos se localizan en la superficie de la bicapa lipídica y neutralizan los radicales libres presentes en el medio acuoso, retrasando así el consumo de antioxidantes endógenos como la vitamina E.

## ¿Toxicidad?

A pesar de todo esto, los fenoles pueden tener efectos antinutricionales debido a que pueden interactuar con algunos elementos de la dieta. Por ejemplo, una ingestión muy elevada y crónica de estos compuestos puede interferir en la absorción del hierro de la dieta y provocar anemia. Sin embargo, en general, la toxicidad de los fenoles en una ingestión moderada es muy poca debido a su baja absorción, rápido metabolismo y a la presencia de un sistema muy eficaz de detoxificación. El problema es que la mayoría de estudios están hechos *in vitro* o en animales de experimentación, lo que limita la extrapolación de resultados en el hombre. Se ha visto que los polifenoles pueden ser tóxicos si su ingestión está entre el 1 y el 5% del total de la dieta, cosa imposible en condiciones normales, ya que lo habitual es ingerir, aproximadamente, entre 25 mg-1 g/día. Aun así, conviene ser prudentes y no recomendar un consumo muy elevado de compuestos fenólicos hasta que su bioactividad no esté mejor entendida.

En resumen, como los antioxidantes podrían desempeñar un papel destacado en la prevención de distintas enfermedades, la recomendación para la población general (prevención primaria) es enriquecer la dieta en antioxidantes naturales (frutas y verduras frescas, frutos secos, aceite de oliva virgen, etc.). El uso profiláctico de antioxidantes a dosis elevadas está aún en discusión y requiere de más estudios, aunque, en algunos casos de alto riesgo de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria), se puede utilizar suplementos, fundamentalmente de vitamina E, ya que una dieta equilibrada difícilmente aportará más de 30 mg/día (Acaso, 2000). ■

## Bibliografía general

- Benito S. Los flavonoides en la protección vascular a través de la dieta en ratas: actividad antioxidante y vasorrelajante. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona. Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia (División IV) y Departamento de Fisiología de la Facultad de Biología (División III), 2001.
- Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention. Flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther* 2001;90:157-77.
- Bonamone A, Pagnan A, Caruso D, Toia A, Xamin A, Fedeli E, Berra B, et al. Evidence of postprandial absorption of olive oil phenols in humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:111-20.
- Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabi H. Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1991;23:573-8.
- Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman P, Katan M, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007-11.
- Hollman P, Hertog MGL, Katan M. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem* 1996;57(1):43-6.
- Kinsella JE, Frankel E, German B, Kanner J. Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods. *Food Technol* 1993;85-9.
- Lamuela-Raventós RM, Covas MI, Fitó M, Marrugat J, de la Torre-Boronat MC. Detection of dietary antioxidant phenolic compounds in human low density lipoproteins. *Clin Chem* 1999;45:1870-2.
- Mazur W, Adlercreutz H. Dietary intakes and levels in body fluids of lignans and isoflavonoids in various populations. En: *Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. JT Kumpulainen and JT Salonen. The Royal Society of Chemistry, 1999;356-68.
- Petroni A, Blasevich M, Salami M, Servili M, Montedoro GF, Galli C. A phenolic antioxidant extracted from olive oil inhibits platelet aggregation and arachidonic acid metabolism *in vitro*. En *Fatty acids and lipids: biological aspects*. Galli C, Simopoulos AP, Tremoli E. *Wld Rev Nutr Diet Basel Karger* 1994;75:169-72.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-5.
- Rice-Evans C, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad Biol Med* 1996;20:933-56.
- Robards K, Prenzler PD, Tucker G, Swatsitang P, Glover W. Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. *Food Chem* 1999;66:401-36.
- Visioli F, Galli C, Bornet F, Mattei A, Patelli R, Galli G, Caruso D. Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans. *FEBS Letters* 2000;468:159-60.