

# Estado actual de la búsqueda de plantas con actividad antioxidante

[Current state of the search for plants with antioxidant activity]

Edgar R. PASTENE\*<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Laboratorio de Farmacognosia, Facultad de Farmacia, Casilla 237, Barrio Universitario s/n, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.*

## Abstract

Research on the antioxidant properties of edible and medicinal plants is marking sustained growth over decades. A significant number of products obtained from the plant Kingdom like essential oils, alkaloids and polyphenols have antioxidant effects which are evidenced by different in vitro and in vivo assays. However, it is difficult to harmonise and extrapolate the reported results, given the variety of available assays and constraints associated with each of them. The potential of polyphenols as antioxidant agents has been the most popular subject due to its high consumption in the diet and their ubiquitous presence in many plant species. The current state of knowledge shows us that their potential benefits as prophylactic and therapeutic agents are still not fulfilled but their applications in the fields of nutraceuticals and functional ingredients have been more immediate. In such products, besides their antioxidant capacity, other properties such as the anti-microbial and gastro and cardio-protective activities should be considered. Their use in isolated form is controversial with some authors questioning the real contribution of polyphenols as responsible for the benefits of plants and foods because many polyphenols do not achieve the systemic concentrations required to exert their effects. Therefore, there is an urgent necessity to shed some light about other plant components, a concern which should be shared by the scientific community involved in this area of expertise. Latest evidence points towards a primary action of these compounds in the digestive tract rather than a systemic one, where not only they could display antioxidant properties but that also act as pro-oxidants and/or free radical generators. Thereby, researchers are encouraged to expand the vision currently ascribed to the polyphenolic antioxidants, by proposing new models and experimental protocols, according to the final destination of these compounds.

**Keywords:** Antioxidants; Free radicals; Medicinal plants; polyphenols; essential oils; functional food

## Resumen

La investigación de las propiedades antioxidantes de las plantas medicinales y alimenticias lleva décadas marcando un crecimiento sostenido. Un número importante de productos obtenidos del reino vegetal, como los aceites esenciales, alcaloides y los polifenoles, posee efectos antioxidantes los cuales son evidenciados mediante diferentes ensayos in vitro e in vivo. Sin embargo, resulta difícil armonizar y extrapolar los resultados reportados, dada la gran variedad de ensayos disponibles y las limitaciones asociadas a cada uno de ellos. Por su elevado consumo a través de la dieta y la presencia ubicua en muchas especies vegetales, el potencial de los polifenoles como agentes antioxidantes ha sido el más estudiado. El estado actual del conocimiento nos muestra que además de sus beneficios como agentes profilácticos/terapéuticos, para dichos compuestos debemos visualizar aplicaciones en el campo de las formulaciones nutracéuticas e ingredientes funcionales. En tales productos, a la capacidad antioxidante se sumarían otras propiedades como las antimicrobianas, gastro y cardio-protectoras. Aunque en forma aislada, algunos autores han puesto en duda el aporte de los polifenoles como entidades únicas que expliquen los beneficios de las plantas y alimentos. Particularmente, se sabe que muchos no logran las concentraciones sistémicas necesarias para ejercer sus efectos, lo que plantea la necesidad de buscar explicaciones en otros componentes vegetales. Dicha preocupación debiera ser compartida por toda la comunidad científica involucrada en el área. En virtud de lo anterior, se han planteado que el sitio de acción primordial de estos compuestos estaría en el tubo digestivo donde no sólo podrían actuar como antioxidantes sino que también como pro-oxidantes e incluso generadores de radicales libres. Por todo lo dicho, se llama a los investigadores a ampliar la mirada que hasta ahora se tiene de los antioxidantes, proponiendo nuevos modelos y protocolos experimentales, más acordes con el destino final de estos compuestos.

**Palabras Clave:** Antioxidantes; radicales libres; plantas medicinales; polifenoles; aceites esenciales; alimentos funcionales.

**Recibido | Received:** October 22, 2009.

**Aceptado en Versión Corregida | Accepted in Corrected Version:** November 12, 2009.

**Publicado en Línea | Published Online:** November 30, 2009.

**Declaración de intereses | Declaration of interests:** Authors have no competing interests.

**Financiación | Funding:** This work was supported by a grant from the Universidad Nacional de La Plata (Programa de Incentivos X 446)

**This article must be cited as:** Edgar R. Pastene. 2009. Estado actual de la búsqueda de plantas con actividad antioxidante. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 8(6):449 – 455. {EPub November 30, 2009}.

\*Contactos | Contacts: Edgar R. PASTENE. E-mail: [edgar.pastene@gmail.com](mailto:edgar.pastene@gmail.com).

## Introducción:



BLACPMA es una publicación de la [Cooperación Latinoamericana y Caribeña de Plantas Medicinales y Aromáticas](#)

This is an open access article distributed under the terms of a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivative Works 3.0 Unported Licence. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) which permits to copy, distribute and transmit the work, provided the original work is properly cited. You may not use this work for commercial purposes. You may not alter, transform, or build upon this work. Any of these conditions can be waived if you get permission from the copyright holder. Nothing in this license impairs or restricts the author's moral rights.

Este es un artículo de Acceso Libre bajo los términos de una licencia "Atribución Creativa Común-No Comercial-No trabajos derivados 3.0 Internacional" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es>) Usted es libre de copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra bajo las condiciones siguientes: Reconocimiento. Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra). No comercial. No puede utilizar esta obra para fines comerciales. Sin obras derivadas. No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra. Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra. Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor. Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.

## INTRODUCCIÓN

En la presente edición de BLACPMA se presenta una serie de artículos científicos que cubren varios aspectos de la investigación en plantas medicinales con propiedades antioxidantes. En dichos trabajos, el lector puede encontrar esfuerzos destinados a generar datos sobre la capacidad antioxidante de plantas medicinales de uso regional, y cómo ésta se asociaría con algunas de las propiedades terapéuticas reportadas por la etnomedicina (Rojo et al., 2009; Dadé et al., 2009, éste número). Desde hace varias décadas se ha venido reconociendo que el consumo regular de antioxidantes contribuye a disminuir el riesgo relativo de desarrollar enfermedades crónicas degenerativas no-transmisibles. Al respecto, gran parte de esta literatura hace referencia a fuentes alimentarias ricas en antioxidantes, principalmente del tipo polifenólico. En este número, la necesidad de profundizar en la química y actividad biológica de los pigmentos antocianícos de berries nativos y granos, es abordada en tres trabajos (Ramírez et al., 2009; Fredes, 2009, Gorrini et al., 2009, éste número). Las propiedades antioxidantes no sólo deben ser enfocadas desde el punto de vista de las interacciones químico-biológicas señaladas anteriormente, además, pudieran verse como una oportunidad para frenar el deterioro oxidativo que ciertamente afecta a los alimentos y los productos de uso cosmético. Dichos aspectos, en conjunto con la determinación de sus propiedades antimicrobianas sobre patógenos relevantes a la piel, son reportados para extractos de las hojas de *Ugni molinae* y *Aristotelia chilensis* (Avello et al., 2009, éste número). Dadas sus características fisicoquímicas, los aceites esenciales pueden ejercer interesantes efectos antioxidantes tanto en matrices alimentarias como en sistemas biológicos. Hasta hace poco, era infrecuente encontrar trabajos que describieran otros efectos de los antioxidantes, particularmente aquellos que potencialmente pueden modular la biotransformación de xenobióticos. Por tal motivo, resulta altamente relevante el enfoque planteado por Letelier et al., (2009, éste número) y sus observaciones relativas al efecto de un extracto de Romero sobre las reacciones de biotransformación. Los ensayos utilizados en éste y otros estudios realizados con células, se podrían clasificar en un nivel más avanzado, debido a su mayor cercanía con sistemas biológicos complejos. Al existir un mayor número de sustratos biológicos oxidables y sistemas antioxidantes endógenos (enzimáticos o no), éstos ensayos permiten

determinar con mayor claridad aspectos mecanísticos y concentraciones necesarias para lograr los efectos pesquisados. Sin embargo, cabe señalar que aún se esta muy lejos de entender cómo las plantas contribuyen a prevenir o mejorar enfermedades ligadas a la producción de radicales libres. Lo anterior representa una tarea pendiente que necesariamente requiere de una mirada diferente. Al respecto, en el mundo científico existe una tendencia sostenida a considerar los aspectos siguientes:

### **RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES, CAMBIO DE PARADIGMAS.**

#### **Aspectos metodológicos: ¿Usamos uno o más ensayos antioxidantes?**

La importancia de los polifenoles en salud humana ha sido ampliamente revisada (Ross, 2002; Kim et al., 2003; Kris-Etherton et al., 2004; Raumussen et al., 2005; Ramassamy, 2006; Lira Mora et al., 2009). No obstante, uno de los aspectos críticos de la investigación sobre la capacidad antioxidante de productos naturales se relaciona con la elección de las herramientas de medición. El estado del arte nos indica que cada vez es necesario contar con una batería de ensayos que nos permitan obtener información complementaria. Al respecto, en esta edición se incluye un trabajo donde el potencial antioxidante de los pigmentos antocianícos de frutos de Mortiño fue evaluado mediante varios ensayos (Montoya et al., 2009, este número), destinados a revelar el potencial de este fruto como agente antioxidante de matrices oleosas. Al respecto, el uso de radicales estables coloreados como el DPPH, ABTS, DMPD, o reactivos como el FRAP; se recomiendan como criterio preliminar para jerarquizar las distintas plantas, extractos o fracciones de éstos, de acuerdo a su poder antioxidante. Dado que en los ensayos mencionados ocurren reacciones de transferencia de electrones y/o hidrógeno, el adecuado conocimiento de la química de tales sistemas es condición *sine qua non* para interpretar correctamente los resultados, particularmente cuando estos ensayos se aplican a muestras de fluidos biológicos.

Como se puede apreciar en muchos estudios, los datos a menudo son cruzados con el contenido de polifenoles totales de las muestras, determinados como equivalentes de ácido gálico (GAE). Sin embargo, cada vez es más frecuente recurrir a técnicas de separación acopladas a sistemas de

detección como el arreglo de diodos (DAD) o la espectrometría de masas (LC-MS). Dichas técnicas permiten diseccionar de mejor manera la actividad antioxidante y asignarla a un grupo específico de compuestos. Si bien es cierto, no existe una metodología que pueda ser considerada como un “*Gold Standard*”, numerosos estudios consideran que ciertos ensayos como el ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*), poseen ventajas comparativas en relación al resto (Ou et al., 2001). El índice ORAC permite combinar en un solo parámetro, información sobre la cinética de oxidación utilizando el área bajo la curva de decaimiento de la fluorescencia o absorbancia de una sonda como la fluoresceína (ORAC-FL) o el rojo de pirogalol (ORAC-PGR), la cual es desafiada por radicales peroxilo (AAPH). En el ensayo ORAC-FL los tiempos de inducción están fuertemente influenciados por el número de grupos fenólicos presentes en la muestra mientras que, en el ensayo ORAC-PGR, dichos tiempos prácticamente no se observan y el decaimiento de la absorbancia se ve influenciado principalmente por la reactividad de los fenoles de la muestra. Recientemente, se ha planteado que ambos índices ORAC (FL y PGR) son complementarios y su relación es un mejor indicador de la calidad promedio de los antioxidantes de una muestra (Poblete et al., 2009). El mismo grupo de investigadores, ha propuesto el ORAC-PRG como una forma rápida de determinar el contenido específico de vitamina C en extractos y fluidos biológicos, dado que esta sustancia es una de las pocas que genera tiempos de inducción en forma concentración-dependiente (Atala et al., 2009; Torres et al., 2008). En busca del “*Santo Grial metodológico*”, y con el objetivo de ampliar su espectro de aplicación, varios refinamientos han sido introducidos a este ensayo. Por ejemplo, el uso de ciclodextrina metilada permite obtener el índice ORAC lipofílico en distintas muestras vegetales o fluidos biológicos (Huang et al., 2002). Adicionalmente, el ensayo ha demostrado ser altamente versátil, debido a que en él se han introducido modificaciones que permiten medir el efecto de antioxidantes sobre otras especies reactivas del oxígeno y nitrógeno dando origen a variantes para el radical hidroxilo (HORAC), peroxinitrito (NORAC), anión superóxido (SORAC), (Ou et al., 2002; <http://www.brunswicklabs.com/>). Paralelamente, otros investigadores han desarrollado un ensayo denominado CUPRAC (*Cupric ion reducing antioxidant capacity*), el cual se ha

empleado para la determinación de la capacidad antioxidante de polifenoles, ácido ascórbico y tioles (Apak et al., 2004; Cekic et al., 2009). El ensayo también se ha adaptado para al análisis de antioxidantes hidrofílicos como lipofílicos (Celik et al., 2007) y en la determinación de la capacidad captadora de radical hidroxilo (Bektasoglu et al., 2008). Hace poco, el uso del índice ORAC como criterio de poder antioxidante ha sido empleado por la USDA (*United States Department of Agriculture*), la cual ha publicado una serie de tablas con la composición antioxidante de alimentos y plantas medicinales de uso en Norteamérica. (<http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/ORAC>).

Recientemente, dicha experiencia ha sido tomada como ejemplo por el Laboratorio de Antioxidantes del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile (INTA, CORFO-Innova, <http://www.inta.cl>). Ellos se han embarcado en un ambicioso proyecto para analizar el contenido de antioxidantes de gran parte de los frutos consumidos en Chile, convirtiéndose en el segundo país del mundo en contar con una base de datos de similares características a la de la USDA.

### **Cambiando paradigmas: Uso de las plantas medicinales y alimenticias como fuente de sistemas generadores de especies reactivas del oxígeno y nitrógeno.**

Cada vez es más evidente que los polifenoles son moléculas promiscuas que pueden afectar distintas funciones biológicas para bien o para mal. Al respecto, existe creciente evidencia que éstos compuestos en determinadas condiciones pueden actuar como pro-oxidantes. La forma en que los polifenoles podrían actuar como generadores de especies reactivas del oxígeno (ERO) ha sido abordada por varios investigadores (Aragawa et al., 2003; Arakawa et al. 2002, 2004; Aoshima et al. 2005). Utilizando como modelo de polifenol, catequinas de té verde (cuya propiedad bactericida es conocida), los autores demostraron que a pH 7-8 (o superiores), tal tipo de estructura es capaz de generar cantidades significativas de peróxido de hidrógeno. De acuerdo a los autores, la generación de peróxido de hidrógeno podría explicar el efecto bactericida de los flavan-3-oles. La habilidad de las catequinas para generar peróxido de hidrógeno sería favorecida por el arreglo de grupos hidroxilo en este tipo de moléculas, lo que permitiría la disociación del H<sup>+</sup> en solución y un electrón en el fenol que reduce al oxígeno,

generándose en consecuencia anión superóxido. El anión superóxido posteriormente sufre reducción por la catequina (ej. EGCG), lo que lleva a la formación de  $O_2^{2-}$ ; adicionalmente, el protón se combina con el superóxido generando  $H_2O_2$ . Este mecanismo no sólo explicaría la generación de  $H_2O_2$  producida por catequinas puras sino también por parte de infusiones de té negro, té verde y té *Oolong* conteniendo del orden de  $1-2.4 \times 10^{-4}$  mol/L de catequinas. Estas concentraciones de  $H_2O_2$  serían suficientes para ejercer una acción bactericida en cepas Gram positivas y negativas (Arakawa *et al.*, 2004). La generación de  $H_2O_2$  por parte de las catequinas del té verde no sólo es un fenómeno concentración-dependiente sino también dependiente del contexto celular (Yamamoto *et al.*, 2004). Llama la atención que en estos modelos se observe una capacidad de inducir muerte y/o arresto de la proliferación en líneas celulares inmortalizadas derivadas de tumores (Wang, 2000; Lu *et al.*, 2002). Esta polifuncionalidad por parte de algunos compuestos fenólicos (EGCG, por ejemplo), es evidente si se considera que además, éstos podrían generar ambientes oxidativos diferenciales que permitan proteger a las células del huésped de las ERO y por otro lado promover la apoptosis de las células tumorales (Yamamoto, *et al.*, 2003).

En otro ámbito, la investigación de las propiedades antioxidantes in vivo, habitualmente está expuesta a las vicisitudes propias de los sistemas biológicos. Resulta emblemático el caso de la elevación de la capacidad antioxidante plasmática post-consumo de manzanas, la cual finalmente fue asociada a un aumento del ácido úrico derivado del metabolismo de la fructosa (Lotito y Frei, 2004). Aún más sorprendente resultan los hallazgos recientemente publicados en la revista *Hypertension* (Webb *et al.*, 2008), en la cual se reporta que los efectos anti-hipertensivos, vasoprotectores y anti-agregantes plaquetarios de muchos frutos estarían más bien asociados a su concentración de nitratos. En efecto, en voluntarios sanos, la administración de 500mL de jugo de betarraga (remolacha) produjo una disminución significativa de la presión sanguínea, la cual coincidió con un pico plasmático de nitrito. La disfunción endotelial también fue contrarestanda por el consumo de jugo de betarraga. Los autores proponen que la reconversión entero-salival de nitrato a nitrito (facilitada por bacterias anaerobias situadas en la superficie de la lengua), facilita la posterior producción de óxido nítrico (NO) en las condiciones

ácidas del estómago. El NO, puede ser oxidado a nitrito nuevamente a nivel portal y finalmente ser convertido en NO en aquellos vasos sanguíneos que presentan resistencia. El aumento de la producción de NO a nivel gástrico también puede ser beneficioso, protegiendo la mucosa en aquellos pacientes sometidos a tratamientos con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) o infectados por *Helicobacter pylori*. Más aún, se ha observado que ciertos polifenoles promueven la formación no enzimática de NO en el estómago, lo que consecuentemente produce una relajación del músculo liso vascular in vivo (Silva Rocha, 2009). Así, para las manzanas (cuya pulpa es rica en ácido clorogénico), ya se había reportado un aumento de la producción gástrica de NO a partir del nitrito previamente generado por las bacterias de la lengua (Peri *et al.*, 2005). De esta manera, se han ido sumando reportes de efectos de los polifenoles que no requieren concentraciones plasmáticas elevadas de éstos y que nos llevan a pensar que el sitio más importante de acción de ellos es el tracto digestivo (*vide infra*).

### **¿EL TRACTO GASTROINTESTINAL COMO PRINCIPAL SITIO DE ACCIÓN DE LOS ANTIOXIDANTES?**

Sabemos que la actividad antioxidante parece estar asociada a determinadas especies vegetales de uso médico y/o alimenticio, y por consiguiente pudiera estar limitada a sólo algunas familias de metabolitos secundarios. Ejemplos de esto lo constituyen diferentes bayas (berries ricos en polifenoles), algunas crucíferas (brócoli rico en glucosinolatos), propóleos y especies con aceites esenciales. Al respecto, dentro de los grupos de metabolitos secundarios más estudiados destacan los polifenoles. Sin embargo, como ya adelantamos, lo disperso de la información relativa con su absorción, metabolismo, distribución y excreción ha llevado a muchos investigadores a poner en duda los efectos de los polifenoles a nivel sistémico. De esta forma, se ha sugerido que el primer y tal vez principal sitio donde éstos compuestos podrían ejercer su acción antioxidante, sería el tracto gastrointestinal (Revisado por Clifford, 2004). Muchos estudios en humanos destacan que sólo algunos polifenoles son absorbidos en el intestino delgado. Cabe destacar que la mayor parte de los que logran llegar a nivel sistémico lo hacen conjugados por glucuronidación, sulfconjugación y metilación, y siempre en concentraciones plasmáticas extremadamente bajas.

Sólo entre un 5 y un 10% de los polifenoles absorbidos circulan en forma no-conjugada. Por lo tanto, es muy difícil realizar estudios reales de farmacocinética, y las muestras de plasma u orina habitualmente deben ser sometidas a hidrólisis con  $\beta$ -glucuronidasa y/o sulfatasa para liberar las agliconas. Tales estudios pseudofarmacocinéticos han llevado a concluir que las concentraciones de polifenoles en plasma son bajas, muy variables y con máximos transitorios ( $T_{\text{máx}}$  1 - 2.5 horas). Es improbable que los conjugados sobrepasen concentraciones de 10  $\mu\text{M}$  en total, o de 1  $\mu\text{M}$  en el caso de las agliconas. Puesto que es un hecho que gran parte de los polifenoles no se absorben, entonces es válido formular la pregunta ¿qué funciones pueden cumplir esta gran masa de antioxidantes en las diferentes porciones del tubo digestivo? Recientemente, Selma et al., (2009), han publicado una impecable revisión que da cuenta del universo de potenciales interacciones y reacciones entre los polifenoles y la biota intestinal. En este trabajo se sugiere que el efecto sistémico de los polifenoles sería atribuible a la modulación del equilibrio bacteriano intestinal y a los metabolitos intestinales generados a partir de éstos.

El estrés oxidativo asociado a la respuesta inmune que sucede a la presencia de algunos patógenos como *Helicobacter* y *Salmonella*, representa uno de los principales mecanismos de defensa pero que, a su vez ocasiona daño colateral a la mucosa gástrica e intestinal. Por lo tanto, parece muy relevante disponer de eficientes sistemas antioxidantes (tanto endógenos como dietarios) en la zona de infección. Sin embargo, algunos patógenos como *H. pylori* poseen estrategias de supervivencia contra el estrés oxidativo que hacen surgir la interrogante de cuán beneficiosa puede ser la administración o ingesta de antioxidantes. Los antecedentes sugieren que estos compuestos podrían tener un efecto protector, no sólo para el huésped (citoprotegiendo el epitelio), sino también sobre el *H. pylori* (contribuyendo a sus defensas antioxidantes). Teóricamente, al aumentar la capacidad de las bacterias para “lidiar” con las ERO generadas por el sistema inmune del huésped, se aumentaría también la posibilidad de que la infección se consolide. No obstante, estudios en los cuales se han testeado extractos de plantas ricos en compuestos antioxidantes dan cuenta de efectos anti-*H. pylori* tanto *in vitro* como *in vivo* (Nostro et al., 2005; Mahady et al., 2005; Ustun et al., 2006). De acuerdo a antecedentes preliminares, los compuestos polifenólicos poseen reconocida actividad

bactericida, asociada probablemente a mecanismos inespecíficos que no necesariamente guardan relación con su actividad antioxidante (citoprotectora) sobre las células del epitelio gástrico (Puupponen-Pimia et al., 2001, 2008). Una de las hipótesis que se ha aceptado como paradigma, es que los polifenoles ejercen parte de su actividad antimicrobiana mediante una interacción no específica con componentes de la membrana plasmática (Mori et al., 1987; Haraguchi et al., 1998; Funatogawa et al., 2004). Otro enfoque que resulta altamente atractivo, es cómo los polifenoles pueden modular la adhesión tanto de bacterias patógenas como de aquellas con función probiótica (*Lactobacilos*). Mientras la mayoría de los polifenoles muestra capacidad antimicrobiana en distintos rangos, sólo algunos como la floridzina (chalcona) y la rutina (flavonol), aumentan la adherencia de *Lactobacillus rhamosus* a células Caco-2 (Parkar et al., 2008). Interesantemente, la propiedad adhesiva de las bacterias prebióticas es uno de los tantos obstáculos que se deben sortear para lograr un efecto beneficioso en el intestino (Revisado por Prakash et al., 2008)

En virtud de lo anterior, ¿En qué medida se vinculan mecanísticamente la actividad antibacteriana con la actividad antioxidante de los polifenoles? Al respecto, dependiendo del grupo de metabolitos secundarios presentes en la especie estudiada, existiría una asociación “no-obligada” entre la actividad antioxidante de algunos polifenoles y su actividad anti-microbiana (Correia et al., 2004; Shin et al. 2005). Por ejemplo, se sabe que las antocianidinas contribuyen en forma importante a la capacidad antioxidante del arandano, no obstante, recientemente se ha demostrado que la inhibición de la adhesión de *H. pylori*, a la mucosa gástrica humana se debería, más bien, a sus constituyentes de alto peso molecular (procianidinas) (Burger et al., 2000).

## PALABRAS FINALES.

Durante años, diversas sub-disciplinas de la química y la biología nos han enseñado y revelado aspectos sesgados, que sólo permiten una visión parcial de la complejidad de los procesos oxidativos. Claramente se requiere complementar las herramientas de medición existentes e incorporar paulatinamente tecnologías de punta así como consensuar metodologías entre academia e industria. Lejos aún de entender como se mueven los delicados engranajes que sub-yacen al equilibrio redox celular, en algún punto se hace absolutamente necesario que

la investigación de antioxidantes tienda hacia modelos celulares. En ellos se podría refinar y comprender el comportamiento de estas sustancias en un escenario real, lo que finalmente nos permitirá diseñar por ejemplo, mejores estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades o crear nuevos alimentos funcionales. Para que la tarea sea exitosa, se requiere de un esfuerzo mancomunado de colaboración entre todos aquellos investigadores que deseen ampliar la frontera del conocimiento. En otras palabras, a ratos los científicos debiéramos abandonar paulatinamente los demiurgos propios del Hegelianismo, que ponen al pensamiento por sobre la realidad.

## REFERENCIAS

- Ahoshima H, Okita Y, Hossain SJ, Fukue K, Mito M, Orihara Y, Yokoyama T, Yamada M, Kumagai A, Nagaoka Y, Uesato S, Hara Y. 2005. Effect of 3-*O*-octanoyl-(+)-catechin on responses of GABA<sub>A</sub> receptors and Na<sup>+</sup>/glucose cotransporters expressed in *Xenopus* Oocytes and the oocyte membrane potential. *J. Agric. Food Chem.* 53: 1955-1959.
- Apak R, Guclu K, Ozyurek, M, Karademir, SE. 2004. Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *J. Agric. Food Chem.* 52: 7970-7981.
- Arakawa H, Kanemitsu M, Tarima N, Maeda M. 2002. *Anal. Chim. Acta.* 472: 75-82.
- Arakawa H, Maeda M, Okubo S, Shimamura T. 2004. Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin. *Biol. Pharm. Bull.* 27: 277-281.
- Atala E, Vásquez L, Speisky H, Lissi E, López-Alarcón C. 2009. Ascorbic acid contribution to ORAC values in berry extracts: An evaluation by the ORAC-pyrogallol red methodology. *Food Chem.* 113: 331-335.
- Bektasoglu B, Ozyurek M, Guclu K, Apak R. 2008. Hydroxyl radical detection with a salicylate probe using modified CUPRAC spectrophotometry and HPLC. *Talanta* 77: 90-97.
- Burger O, Ofek, I, Tabak M, Weiss E, Sharon N, Neeman I. 2000. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol Med. Microbiol* 29: 295-301.
- Cekic SD, Baskan KS, Tutem E, Apak R. 2009. Modified cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC) assay for measuring the antioxidant capacities of thiol-containing proteins in admixture with polyphenols. *Talanta* 79: 344-351.
- Celik SE, Ozyurek M, Guclu K, Apak, R. 2007. CUPRAC total antioxidant capacity assay of lyophilic antioxidants in combination with hydrophilic antioxidants using macrocyclic oligosaccharide methyl  $\beta$ -cyclodextrin as the solubility enhancer. *Reactive & Functional Polymers* 67: 1548-1560.
- Clifford MN. 2004. Diet-Derived Phenols in Plasma and Tissues and their Implications for Health. *Planta Med.* 70: 1103-1114.
- Correia RTP, Mccue P, Vatted DA, Magalhaes MMA, Macedo GR, Shetty K. 2004. Amylase and *Helicobacter pylori* inhibition by phenolic extracts pineapple wastes bioprocessed by *Rhizopus oligosporus*. *Journal of Food Biochemistry* 28: 419-434.
- Funatogawa K, Hayashi S, Shimomura H, Yoshida T, Hatano T, Ito H, Hirai Y. 2004. Antibacterial activity of hydrolyzable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *Microbiol. Immunol.* 48: 251-261.
- Haraguchi H, Tanimoto K, Tamura, Y, Mizutani, K, Kinoshita, T. 1998. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry* 48: 125-129.
- Huang D, Ou B, Hampsch-Woodhill M, Flanagan JA, Deemer EK. 2002. Development and Validation of oxygen radical absorbance capacity assay for lyophilic antioxidants using randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin the solubility enhancer. *J. Agric. Food Chem.* 50: 1815-1821.
- Kim H-W, Kim O-H, Sung M-K. 2003. Effects of Phenol-Depleted and Phenol-Rich Diets on Blood Markers of Oxidative Stress, and Urinary Excretion of Quercetin and Kaempferol in Healthy Volunteers. *Journal of the American College of Nutrition* 22: 217-223.
- Lotito S, Frei B. 2004. The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to the metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine* 37: 251-258.
- Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Liao I, Yang CS, Huang MT, Conney AH. 2002. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 12455-12460.
- Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR. 2005. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother. Res.* 11: 988-91.
- Mori A, Nishino C, Enoki N, Tawata S. 1987. Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry* 26: 2231-2234.
- Nostro A, Cellini L, Bartolomeo SD, Cannatelli MA, Campli ED, Procopio F, Grande R, Marzio L, Alonzo V. 2005. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarythromycin

- on *Helicobacter pylori*. *Phytother. Research.* 20:187-190.
- Ou B, Hampsch-Woodhill M, Flanagan JA, Deemer EK, Prior RL, Huang D. 2002. Novel Fluorometric assay for hydroxyl radical prevention capacity using fluorescein as the probe. *J. Agric. Food Chem.* 50: 2772-2777.
- Ou B, Hampsch-Woodhill M, Prior RL. 2001. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescence probe. *J. Agric. Food Chem.* 49, 4619-4626.
- Parkar SG, Stevenson DE, Skinner MA. 2008. The potential influence of fruit polyphenols on colonic microflora and human gut health. *International Journal of Food Microbiology* 124: 295-298.
- Prakash S, Malgorzata Urbanska. 2008. Colon-targeted delivery of live bacterial cell biotherapeutics including microencapsulated live bacterial cells. *Biologics: Targets & Therapy* 3: 355-378.
- Peri L, Pietraforte D, Scorza G, Napolitano A, Fogliano V, Minetti M. 2005. Apples increase nitric oxide production by human saliva at the acidic pH of the stomach: a new biological function for polyphenols with a catechol group? *Free Rad. Biol. & Med.* 39: 668-681.
- Poblete A, López-Alarcón C, Lissi E, Campos AM. 2009. Oxygen Radical Antioxidant Capacity (ORAC) values of herbal teas obtained employing different methodologies can provide complementary data. *J. Chil. Chem. Soc.* 54: 154-157.
- Puupponen-Pimia R, Nohynek L, Meier C, Kahkonen M, Heinonen M, Hopia A, Oksman-Caldenty, KM. 2001. Antimicrobial properties of phenolic compounds from berries. *Journal of Applied Microbiology* 90: 494-507.
- Ramassamy C. 2006. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. *European Journal of Pharmacology* 545: 51-64.
- Rasmussen, SE, Frederiksen H, Krogholm KS, Poulsen L. 2005. Dietary proanthocyanidins: Occurrence, dietary intake, bioavailability, and protection against cardiovascular disease. *Mol. Nutr. Food. Res.* 49: 159-174.
- Ross JA, Kasum CM. 2002. Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annu. Rev. Nutr.* 22: 19-24.
- Selma MV, Espín JC, Tomás Barberán FT. 2009. Interaction between Phenolics and Gut Microbiota: Role in Human Health. *J. Agric. Food Chem.* 57: 6485-6501.
- Shin J-E, Kim J-M, Bae E-A, Hyun Y-J, Kim D-H. 2005. In vitro inhibitory effect of the flavonoids on growth, infection and vacuolation of *Helicobacter pylori*. *Planta Med.* 71: 197-201.
- Silva-Rocha B. 2009. Dietary nitrite interacts with polyphenols in the stomach, inducing smooth muscle relaxation via production of nitric oxide. *Free Radicals and Antioxidants in Chile. VI Meeting of SFRBM South American Group.*, 27-30 september, O14, 44.
- Torres P, Galleguillos P, Lissi E, López-Alarcón C. 2008. Antioxidant capacity of human blood plasma and human urine: Simultaneous evaluation of the ORAC index and ascorbic acid concentration employing pyrogallol red as probe. *Bioorg. Med. Chem.* 16: 9171-9175.
- Ustun O, Ozcelik B, Akyon Y, Abbasoglu U, Yesilada E. 2006. Flavonoids with anti-*Helicobacter pylori* activity from *Cistus laurifolius* leaves. *Journal of Ethnopharmacology* 108: 457-461.
- Wang HK. 2000. The therapeutic potential of flavonoids. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 9: 2103-2119.
- Webb AJ, Patel N, Luokogeorgakis S, Okorie M, Zainab A, Misra S, Rashid R, Miall P, Deanfield J, Benjamín N, MacAllister R, Hobbs AJ, Ahluwalia A. 2008. Acute Blood Pressure Lowering, Vasoprotective, and Antiplatelet Properties of Dietary Nitrate via Bioconversion to Nitrite. *Hypertension* 51: 784-790.
- Yamamoto T, Hsu S, Lewis J, Huata J, Dickinson D, Singh B, Bollag WB, Lockwood P, Ueta E, Osaki T, Schuster G. 2003. Green tea polyphenol causes differential oxidative environments in tumor versus normal epithelial cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 307: 230-236.
- Yamamoto T, Lewis J, Wataha J, Dickinson D, Singh B, Bollag W, Ueta E, Osaki T, Athar M, Schuster G, Hsu S. 2004. Roles of catalase and hydrogen peroxide in Green Tea Polyphenol-Induced Chemoprotective effects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 308: 317-323.

