



# Flavonoides catequina, hesperidina y rutina: sus efectos sobre la salud cardiovascular

## Catechin, Hesperidin and Rutin Flavonoids: their Effects on Cardiovascular Health

Loipa Galán Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** Los flavonoides constituyen una familia muy diversa de compuestos polifenólicos que se biosintetizan en todas las plantas terrestres. El conocimiento de las acciones biológicas de estos compuestos ha alcanzado gran interés por parte de la comunidad científica, ya que el hombre los consume con los vegetales, infusiones y vinos. En este sentido, los flavonoides han mostrado propiedades muy estimadas en medicina, como antimicrobianos, anticancerígenos, en la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre otras.

**Objetivos:** Revisar y actualizar los conocimientos sobre los flavonoides en general y, en particular, sobre la catequina, hesperidina y rutina, dado que se encuentran presentes en diversos vegetales y frutas, así como sus efectos cardiovasculares.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la bibliografía internacional actualizada. La búsqueda se desarrolló en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos PubMed y SciELO. Se emplearon los términos: cardiovascular, flavonoides, corazón, catequina, hesperidina y rutina, según el descriptor de Ciencias de la Salud.

**Resultados:** Se efectuó una reseña histórica del descubrimiento de estas moléculas y sus estudios avanzados, con énfasis en sus efectos sobre la salud cardiovascular.

**Conclusiones:** Los flavonoides catequina, hesperidina y rutina poseen propiedades cardioprotectoras y efectos biológicos relacionados con la salud cardiovascular.

**Palabras clave:** flavonoides; cardiovascular; corazón; catequina; hesperidina; rutina.

### Abstract

**Introduction:** Flavonoids constitute a very diverse family of polyphenolic compounds that are biosynthesized in all terrestrial plants. Knowledge of the biological actions of these compounds has become of great interest to the scientific community, since they are consumed by humans with vegetables, infusions and wines. In this sense, flavonoids have shown highly esteemed properties in medicine, such as antimicrobial, anticarcinogenic, and in the reduction of the risk of cardiovascular diseases, among others.

**Objectives:** To review and update knowledge on flavonoids in general and, in particular, on catechin, hesperidin and rutin, since they are present in various vegetables and fruits, as well as their cardiovascular effects.

**Methods:** A review of the updated international literature was carried out. The search was carried out in Google Scholar and open access articles were consulted in the PubMed and SciELO databases. The following terms were used: cardiovascular, flavonoids, heart, catechin, hesperidin and rutin, according to the Health Sciences descriptor.

**Results:** A historical review of the discovery of these molecules and their advanced studies was performed, with emphasis on their effects on cardiovascular health.

**Conclusions:** The flavonoids catechin, hesperidin and rutin possess cardioprotective properties and biological effects related to cardiovascular health.

**Keywords:** flavonoids; cardiovascular; heart; catechin; hesperidin; rutin.

## Introducción

Los flavonoides son compuestos naturales, moléculas polifenólicas, sintetizadas por todas las plantas terrestres. Están presentes en las hojas (se reconocen como los pigmentos responsables de la coloración de estos órganos, especialmente en otoño), en frutas, semillas, granos, así como en alimentos procesados, tales como el chocolate negro, el vino tinto y las infusiones,<sup>(1,2,3,4)</sup> por lo que constituyen componentes importantes en la dieta humana.

De manera general, los flavonoides son moléculas de bajo peso molecular que tienen dos anillos bencénicos, unidos a través de una cadena de tres átomos de carbono ciclada a través de un oxígeno. Pueden presentarse en forma de aglicona o hidroxilados, acetilados, isoprenilados, como derivados metilados, o unidos a azúcares sustituyentes como, por ejemplo, la glucosa, la galactosa y la

ramnosa (fig.).<sup>(2,3,5,6)</sup> Por esta razón, se han agrupado en seis subfamilias fundamentales (de acuerdo con su estructura y para facilitar su estudio): flavanoles, flavanonas, flavonas, flavonoles, isoflavonas y antocianidinas.<sup>(3,7)</sup> Por mucho tiempo se han empleado para el tratamiento de enfermedades humanas, por lo cual se ha propuesto que los efectos beneficiosos de frutas y vegetales sobre la salud podrían ser parcialmente atribuidos a su alto contenido en flavonoides.<sup>(3,8)</sup>

En estudios epidemiológicos, nutricionales y clínicos uno de los sistemas más investigados es el cardiovascular, donde se ha planteado que un elevado consumo de flavonoides en la dieta está asociado con la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.<sup>(2,3,8,9,10,11)</sup> Muchos de estos efectos se atribuyen a

sus propiedades cardiovasculares indirectas como antioxidantes y antiinflamatorios. Se conoce que la inflamación crónica es un factor de riesgo clave para las enfermedades cardiovasculares, causante de aterosclerosis, infarto del miocardio y de insuficiencia cardíaca.<sup>(2,3,4,10)</sup> Asimismo, dichos beneficios a la salud podrían estar estrechamente relacionados con varias acciones integradas de estos compuestos, dentro de los que se encuentran, que afectan el metabolismo lipídico e inhiben la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL);<sup>(8)</sup> reducen la formación de la placa aterosclerótica;<sup>(11)</sup> inhiben la agregación plaquetaria;<sup>(12)</sup> y mejoran la función endotelial.<sup>(13)</sup>

Sin embargo, algunas investigaciones no han encontrado correlación entre el consumo de flavonoides y la reducción del riesgo de los padecimientos mencionados.<sup>(4,9,14)</sup> Además, estudios electrofisiológicos han mostrado que estos compuestos pueden producir efectos tanto antiarrítmicos<sup>(15)</sup> como proarrítmicos,<sup>(16,17,18)</sup> y actuar como agentes prooxidantes, dependiendo de la concentración del compuesto y el pH del medio.<sup>(5,9)</sup>

Como valor agregado, varios flavonoides, incluidos la nupitrina y la hesperidina, atenúan la respuesta de la angiotensina y contribuyen a reducir la inflamación causada por la COVID-19.<sup>(3,19)</sup>

El artículo tuvo como objetivos revisar y actualizar los conocimientos sobre los flavonoides en general y, en particular, sobre la catequina, hesperidina y rutina, dado que se encuentran presentes en diversos vegetales y frutas, así como sus efectos cardiovasculares.

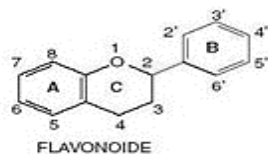


Fig. - Estructura genérica de un flavonoide.

## Métodos

Se realizó la búsqueda en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos de PubMed y SciELO. Se utilizaron los términos de búsqueda “flavonoides”, “cardiovascular”, “corazón”, “catequina”, “hesperidina” y “rutina”. Se manejaron, cuando fue necesario, los operadores lógicos AND y OR. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente, se reflejan los resultados en el texto. Finalmente, se seleccionaron los artículos que ofrecían una información no reiterada y más completa.

## Desarrollo

### Algo de historia

Los flavonoides son un grupo de sustancias vegetales descubiertas por el húngaro Albert Szent-Gyorgi, premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1937, quien los denominó “vitamina P”. Esto se debe a que se plantea que estos compuestos presentan un efecto protector de la pared vascular, disminuyen la permeabilidad y aumentan la resistencia de los capilares.<sup>(5)</sup> Sin embargo, se definieron como no esenciales para la vida de los humanos, razón por la cual dejó de emplearse el término vitamina para su clasificación. Finalmente, la denominación de “flavonoides” se propuso en 1952 por el químico norteamericano Geissman.<sup>(20)</sup> Se trata de un grupo de compuestos fenólicos, generalmente derivados de benzo- $\gamma$ -pirona, y la mayor

parte de las veces unidos a azúcares que están presentes en vacuolas de flores, hojas y tallos de plantas.<sup>(2,3,5,6)</sup>

Por más de dos décadas los polifenoles se han estudiado ampliamente por su capacidad de mejorar la salud humana. Estos análisis incluyen estudios epidemiológicos, nutricionales y clínicos, donde se sugiere que las poblaciones cuya dieta es rica en estos compuestos son menos susceptibles de padecer enfermedades cardiovasculares. Muchos de estos efectos se les atribuyen a sus propiedades como antioxidantes.<sup>(2,3,4,10)</sup> Asimismo, dichos beneficios a la salud podrían estar estrechamente relacionados con varias acciones integradas de estos compuestos, toda vez que se plantea que pueden afectar el metabolismo lipídico e inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL);<sup>(8)</sup> reducir la formación de la placa aterosclerótica;<sup>(11)</sup> inhibir la agregación plaquetaria;<sup>(12)</sup> y disminuir la expresión de moléculas de adhesión en la pared endotelial.<sup>(13)</sup>

Uno de los sistemas más estudiados es el cardiovascular, donde se ha planteado que un elevado consumo de flavonoides en la dieta está asociado con la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.<sup>(2,4,7,8,9,11)</sup> Ello que puede estar relacionado con su actividad antihipertensiva<sup>(4,11)</sup> y citoprotectora.<sup>(10)</sup> Estos compuestos son utilizados, además, para el diseño de medicamentos con perfil farmacéutico en el tratamiento de estas enfermedades.<sup>(3,4,11)</sup>

Muchos de los flavonoides actúan como moduladores de varios tipos de canales, por tanto, pueden mostrar efectos farmacológicos impredecibles.<sup>(6,9,11,15,16,17,18)</sup> Esto puede deberse a que las acciones moduladoras intracelulares de los flavonoides son bastante diversas y complejas,<sup>(6,15)</sup> dado que pueden interactuar con proteínas de membranas, enzimas y moléculas intermediarias de procesos celulares.<sup>(4,9,11,18)</sup>

### Flavonoides catequina, hesperidina y rutina

Entre los flavonoides de mayor consumo en la dieta humana y de mayor distribución en el reino de las plantas se encuentran la catequina, la rutina y la hesperidina, los cuales están siendo usados para el mejoramiento de la salud humana, desde el punto de vista preventivo y terapéutico.

#### Catequina

El nombre de catequina proviene de *catechu* del extracto de *Acacia catechu* L., es el 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavano. También, el término catequina se emplea comúnmente para referirse a la familia de los flavan-3-oles (o simplemente flavanoles), distribuidos en una variedad de alimentos y plantas, entre las que se incluye el té (*Camellia sinensis*), el vino tinto, la manzana, el cacao, las uvas, los granos, las fresas, entre otros.<sup>(21)</sup>

La mayoría de los estudios encontrados en la literatura se refieren a las catequinas que con mayor proporción se encuentran en estos alimentos (sobre todo en el té verde) como la epigalocatequina y la epigalocatequina 3-gallato, que tienen relación estructural con la catequina, pero sus acciones pueden diferir.<sup>(21,22)</sup> La epigalocatequina posee acciones directas sobre el músculo cardíaco de la rata. Este flavonoide tuvo una tendencia a prolongar el intervalo QRS y disminuyó la fuerza de contracción de corazones aislados de la rata.<sup>(23)</sup>

Los efectos beneficiosos del té verde sobre la salud cardiovascular están bien documentados en estudios epidemiológicos, clínicos y preclínicos, referidos a acciones indirectas de las catequinas sobre el sistema cardiovascular, como antiaterogénico, antioxidante, antiagregante plaquetario, antiinflamatorio e hipolipemiente.<sup>(24)</sup>

Jackson y otros<sup>(25)</sup> demostraron que la (-) epicatequina redujo la presión arterial, tuvo la habilidad de prevenir la rigidez miocárdica y preservar la distensibilidad cardíaca en un modelo de ratas hipertrofiadas e hipertensas con acetato de deoxicorticosterona (*DOCA-salt hypertensive rats*).

Otro grupo de investigadores demostró que la (-) epicatequina protegió el daño miocárdico por isquemia, a través de una vía de señalización que involucra a los mediadores de fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN)/, fosfoinositol 3-quinasa (PI3K)/ y proteína quinasa B (AKT).<sup>(26)</sup>

En una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre los efectos de los suplementos dietéticos de catequinas del té verde sobre medidas antropométricas, la presión sanguínea y los marcadores bioquímicos, asociados a riesgo de enfermedad cardiovascular, Lau y otros<sup>(27)</sup> demuestran reducciones significativas en el índice de masa corporal, la presión sanguínea y los lípidos plasmáticos de los sujetos. No obstante, este efecto habría sido menor, si se hubieran considerado los efectos entre grupos.

La base de la evidencia actual también tiene limitaciones metodológicas considerables, debido a los métodos estadísticos utilizados en el análisis de datos. Los esfuerzos de investigaciones futuras deben apuntar a rectificar esta escasez de evidencia con estudios prospectivos bien diseñados e informados. Sin embargo, poco se conoce acerca de las posibles acciones cardiovasculares directas de la catequina.

Uno de los principales efectos negativos del tratamiento con doxorubicina (DOXO) en la terapia contra el cáncer es la cardiotoxicidad, que puede ocurrir después de tres días (cardiotoxicidad aguda) o de 30 días de tratamiento (cardiotoxicidad crónica). En primer lugar, la DOXO es responsable de los efectos inflamatorios en el miocardio, caracterizados por el aumento de la expresión del factor nuclear kappa B (NF-κB), implicado en los procesos inflamatorios. Además, la inflamación cardíaca contribuye a la cardiotoxicidad.

Las proantocianidinas son una clase de flavonoides oligoméricos derivados de catequinas y epicatequinas, que se encuentran en muchas plantas, como el arándano rojo, azul y las semillas de uva. Las proantocianidinas derivadas de extractos de semillas de la uva ejercen efectos antioxidantes, pueden reducir la infiltración de neutrófilos y la expresión de ciclooxigenasa, y, finalmente, reducir los efectos adversos del tratamiento con DOXO en la terapia contra el cáncer.

Recientemente, se demostró que la vía NF-κB es responsable de los efectos profilácticos del extracto de proantocianidina contra la fibrosis y la lesión cardíaca inducida por DOXO. Las ratas inyectadas por vía intraperitoneal con DOXO (10 mg/kg los días 3, 9, 15 y 21 del experimento) y extracto de proantocianidina (50 mg/kg/una vez al día) durante cuatro semanas mostraron una reducción significativa de la inflamación de los cardiomiocitos inducida por DOXO, lo que sugiere un posible papel del extracto de proantocianidina contra este tipo de toxicidad cardíaca.<sup>(2)</sup>

### Rutina

Por su parte, la rutina es un flavonol, cuya presencia se reporta en más de 70 especies de plantas. El nombre de rutina proviene de la planta *Ruta graveolens*, la cual contiene este flavonoide, pero el trigo se considera la principal fuente natural de rutina, aunque también está presente en el té y en las manzanas.<sup>(28)</sup> Es un flavonol glucósido que comprende a la aglicona quercetina flavonólica, junto con el

disacárido rutinoso; así la quercetina-3-rutósido o rutina es una de las formas más comunes de la quercetina en fuentes naturales.<sup>(22)</sup>

La quercetina en bajas concentraciones (1-3 μmol/L) tuvo un efecto inotrópico positivo y, a altas concentraciones (10-100 μmol/L), un efecto inotrópico negativo en corazones aislados de rata y produjo vasorelajación de manera dependiente de la concentración en anillos de aorta de la rata, desnudos de endotelio vascular.<sup>(29)</sup>

La rutina muestra beneficios farmacológicos en enfermedades crónicas tales como el cáncer, la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia.<sup>(28)</sup> Las especies reactivas de oxígeno ejercen efectos tóxicos durante el daño por isquemia-reperusión de varios órganos.

Bhandary y otros<sup>(30)</sup> observaron que la rutina tuvo efectos beneficiosos contra las alteraciones hemodinámicas asociadas con el daño cardíaco por isquemia-reperusión en corazones aislados de la rata, principalmente por sus acciones antioxidantes.

En un estudio reciente, Fei y otros<sup>(31)</sup> mostraron, en un modelo de cardiotoxicidad por pirarubicina (antibiótico citostático del grupo de las antraciclinas derivado de la doxorubicina) en ratones y cardiomiocitos, que el tratamiento con rutina proporciona un efecto cardioprotector por sus propiedades antioxidantes. Esto activa la vía de señalización de la PI3K/AKT/mTOR (del inglés *Phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR)*).

### Hesperidina

La hesperidina es una flavanona presente de manera abundante en la cáscara de los frutos cítricos. Este flavonoide ha mostrado múltiples efectos beneficiosos como ser anticarcinogénico, antihipertensivo, antiviral, antioxidante, antidiabético, hepatoprotector y antiinflamatorio.<sup>(32)</sup>

Un estudio reciente en un modelo de ratas hipertensas demostró el rol de hesperidina en la disminución de la presión sanguínea, de manera dependiente de la dosis, y disminuyó los niveles de angiotensina II y la expresión de la proteína receptora angiotensina 1.<sup>(33)</sup>

La hesperidina también reveló un efecto cardioprotector en ratas diabéticas con enfermedad cardíaca isquémica, que activa la señalización de PPARγ (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor*) y redujo, además, la presión telediastólica final del ventrículo izquierdo y la presión arterial media en este modelo animal.<sup>(34)</sup>

Un estudio conducido en ratas espontáneamente hipertensas mostró que la toma continua durante ocho semanas de hesperidina redujo significativamente la presión sanguínea, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la hipertrofia vascular y cardíaca. Además, al tomar G-hesperidina (alfa-glucosil hesperidina) en estas ratas, se incrementó la vasodilatación dependiente de endotelio inducida por acetilcolina, aunque no afectó la expresión de la enzima óxido-nítrico-sintasa y no fue responsable del incremento en la producción de óxido nítrico.<sup>(35)</sup>

No obstante, los efectos cardioprotectores de la hesperidina son controversiales y no muy claros en la literatura revisada. Investigaciones realizadas en animales han revelado que el consumo de hesperidina reduce varios parámetros del perfil lipídico. Sin embargo, no hay conclusiones definitivas en los estudios clínicos existentes en humanos.<sup>(9,36,37)</sup>

Resultan necesarias investigaciones para confirmar lo observado en modelos animales y que pueda demostrarse en humanos. La aglicona de la hesperidina es la hesperetina, la cual tiene acciones directas cardiovasculares.<sup>(15)</sup> Schar otros<sup>(14)</sup> encontraron que los biomarcadores de riesgo cardiovascular no variaron después de cinco horas de haberles administrado jugo de naranja o hesperetina pura a un grupo de pacientes. Según estos autores, no pueden ser excluidos los efectos sinérgicos y antagónicos, al consumir mezclas que contengan varios flavonoides u otros compuestos. Además, las acciones moduladoras intracelulares de los flavonoides pueden ser bastante diversas y complejas.<sup>(6,18)</sup>

No obstante, son limitados los estudios acerca de las acciones cardiovasculares directas de los flavonoides catequina, la hesperidina y la rutina.

Existe antecedentes de resultados en el Laboratorio de Electrofisiología Básica del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular con flavonoides como la naringina,<sup>(38,39)</sup> la epigallocatequina,<sup>(23)</sup> la quercetina, la naringenina y la genisteína<sup>(30)</sup> y la hesperetina,<sup>(15)</sup> así como con acciones directas sobre el músculo cardíaco y el liso vascular de ratas Wistar. Sin embargo, las propiedades biológicas y bioquímicas pueden variar considerablemente con modificaciones mínimas en la estructura química, las cuales influyen en su actividad como moduladores del estrés oxidativo, de la actividad enzimática, entre otras, tanto *in vivo* como *in vitro*.<sup>(4,9,18)</sup>

## Conclusiones

Muchos flavonoides tienen propiedades cardioprotectoras y con efectos biológicos potencialmente favorables para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Se precisa de más estudios sobre los mecanismos moleculares de acción y de la evaluación de la eficacia y seguridad cardiovascular de sus acciones. Dada su naturaleza compleja y las acciones tan diversas sobre canales iónicos, enzimas y cascadas de señalización celular, que pueden provocar efectos, en algunos casos impredecibles y contradictorios, resulta necesario investigar las posibles acciones directas de los flavonoides sobre el sistema cardiovascular. Los resultados derivados de estas investigaciones permitirán esclarecer los efectos cardiovasculares de estos flavonoides, las probables acciones cardiotoxícas, los usos y limitaciones que pudieran tener en la salud humana, así como el desarrollo de fármacos a partir de su estructura base.

## Referencias bibliográficas

1. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000 [acceso 22/01/2024];52:673-751. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121513/>
2. Barreca MM, Alessandro R, Corrado C. Effects of flavonoids on cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases: Role of NF-κB signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:9236. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119236>
3. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules* 2022;27:2901. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27092901>
4. Almeida B, Carvalho A, Cortes SF, Soares V. Vascular effects of flavonoids. *Curr. Med. Chem.* 2016 [acceso 22/01/2024];(1):87-102. Disponible en: <https://benthamscience.com/article/71756>
5. Martínez-Florez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ.

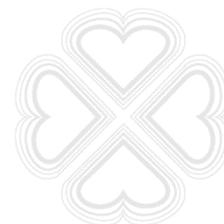
- Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp.* 2002 [acceso 22/01/2024];17:271-8. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>
6. Wright B, Spencer PE, Lovegrove A, Gibbins M. Insights into dietary flavonoids as molecular templates for the design of anti-platelet drugs. *Cardiovasc Res.* 2013 [acceso 22/01/2024];97:13-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527766/>
  7. Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI. Basic biochemical mechanism behind the health benefits of polyphenols. *Mol Asp Med.* 2010 [acceso 22/01/2024];31:435-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854840/>
  8. Salvamani S, Gunasekaran B, Shaharuddin NA, Ahmad SA, Shukor MY. Antiatherosclerotic effects of plant flavonoids. *Biomed Res Int.* 2014 [acceso 22/01/2024];480258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058282/>
  9. Fusi F, Trezza A, Tramaglino M, Sgaragli G, Saponara S, Spiga O. The beneficial health effects of flavonoids on the cardiovascular system: focus on K<sup>+</sup> channels. *Pharmacological Research.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104625>
  10. Tavan M, Hanachi P, de la Luz Cádiz-Gurrea M, Segura Carretero A, Mirjalili MH. Natural phenolic compounds with neuroprotective effects. *Neurochem Res.* 2024 [acceso 22/01/2024];49(2):306-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-023-04046-z>
  11. Pérez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Asp Med.* 2010 [acceso 22/01/2024];31:478-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20837053/>
  12. López JJ, Haouari EI, Jardín M, Alonso N, Regodón S, Díez-Bello R, et al. Flavonoids and platelet-derived thrombotic disorders. *Curr Med Chem.* 2019 [acceso 22/01/2024];26(39):7035-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667548/>
  13. Yamagata K, Yamori Y. Inhibition of endothelial dysfunction by dietary flavonoids and preventive effects against cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000757>
  14. Schar MY, Curtis PS, Hazim S, Ostertag LM, Kay CD, Porter JF, et al. Orange juice-derived flavanone and phenolic metabolites do not acutely affect cardiovascular risk biomarkers: a randomized, placebo-controlled, crossover trial in men at moderate risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2015 [acceso 22/01/2024];101:931-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4409690/>
  15. Álvarez-Collazo J, López-Requena A, Galán L, Talavera A, Álvarez JL, Talavera K. The citrus flavanone hesperetin preferentially inhibits slow-inactivating currents of a long QT syndrome type 3 syndrome Na<sup>+</sup> channel mutation. *Br J Pharmacol.* 2019;176(8):1090-1105. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14577>
  16. Scholz EP, Zitron E, Kiesecker C, Lück S, Thomas D, Kathöfer S, et al. Inhibition of cardiac HERG channels by grapefruit flavonoid naringenin: implications for the influence of dietary compounds on cardiac repolarization. *Naunyn. Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005 [acceso 22/01/2024];371(6):516-25. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-005-1069-z>
  17. Zitron E, Scholz E, Owen RW, Lück S, Kiesecker C, Thomas D, et al. QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. *Circulation.* 2005;111(7):835-8. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.0000155617.54749.09>
  18. Saponara S, Fusi F, Iovinelli D, Ahmed A, Trezza A, Spiga O, et al. Flavonoids and hERG channels: Friends or foes? *Eur J Pharmacol.* 2021;15:899:174030. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174030>
  19. Yang JY, Ma YX, Liu Y, Peng XJ, Chen XZ. A Comprehensive

- review of natural flavonoids with anti-SARS-CoV-2 activity. *Molecules*. 2023;17:28(6):27-35. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28062735>
20. Dweck AC. The internal and external use of medicinal plants. *Clin Dermatol*. 2009 [acceso 22/01/2024];27:148-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167996/>
21. Isemura M. Catechin in human health and disease. *Molecules*. 2019;24(3):528. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24030528>
22. Latos-Brozio M, Masek A. Structure-activity relationships analysis of monomeric and polymeric polyphenols (quercetin, rutin and catechin) obtained by various polymerization methods. *Chem Biodivers*. 2019;16(12):e1900426. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900426>
23. Galán Martínez L, Herrera Estrada I, Fleites Vázquez A. Cardiac effects of (-)- epigallocatechin on isolated rat hearts. *Global J Med Res*. 2018 [acceso 22/01/2024];18(2):21-4. Disponible en: [https://globaljournals.org/GJMR\\_Volume18/4-Cardiac-Effects-of-Epigallocatechin.pdf](https://globaljournals.org/GJMR_Volume18/4-Cardiac-Effects-of-Epigallocatechin.pdf)
24. Guo J, Li K, Lin Y, Liu Y. Protective effects and molecular mechanisms of tea polyphenols on cardiovascular diseases. *Front Nutr*. 2023;28:10:1202378. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1202378>
25. Jackson D, Connolly K, Batacan R, Ryan K, Vella R, Fenning A. (-)-Epicatechin reduces blood pressure and improves left ventricular function and compliance in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Molecules*. 2018;23:1511. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071511>
26. Li JW, Wang XY, Zhang X, Gao L, Wang LF, Yin XH. (-)-Epicatechin protects against myocardial ischemia induced cardiac injury via activation of the PTEN/PI3K/AKT pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17:8300-8. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8870>
27. Lau SO, Georgousopoulou EN, Kellett J, Thomas J, McKune A, Mellor D, et al. The effect of dietary supplementation of green tea catechins on cardiovascular disease risk markers in humans: A systematic review of clinical trials. *Beverages*. 2016;2:16. DOI: <https://doi.org/10.3390/beverages2020016>
28. Ganeshpurkar A, Saluda AK. The pharmacological potential of rutin. *Saudi Pharmac J*. 2017 [acceso 22/01/2024];25:149-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355559/>
29. Galán-Martínez L, Herrera-Estrada I, Fleites-Vázquez A. Direct actions of the flavonoids naringenin, quercetin and genistein on rat cardiac and vascular muscles. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2018 [acceso 22/01/2024];6(3):158-66. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4960/49605572003/html/>
30. Bhandary B, Piao CS, Kim DS, Lee GH, Chae SW, Kim HR, et al. The Protective Effect of Rutin against Ischemia/reperfusion-associated Hemodynamic Alteration through Antioxidant Activity. *Arch. Pharm. Res*. 2012;35(6):1091-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0617-6>
31. Fei J, Sun Y, Duan Y, Xia J, Yu S, Ouyang P, et al. Low concentration of rutin treatment might alleviate the cardiotoxicity effect of pirarubicin on cardiomyocytes via activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Biosc Rep*. 2019;39. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20190546>
32. Mahmoud AM, Hernández RJ, Sandhu MA, Hussein OE. Beneficial Effects of Citrus Flavonoids on Cardiovascular and Metabolic Health. *Hindawi Oxidat Med Cell Long*. 2019;5484138. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2019/5484138>
33. Wunpathe C, Potue P, Maneesai P, Bunbupha S, Prachaney P, Kukongviriyapan, et al. Hesperidin suppresses renin-angiotensin system mediated NOX2 overexpression and sympathoexcitation in 2K-1C hypertensive rats. *Am J Chin Med*. 2018;46(4):751-7. DOI: <https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/S0192415X18500398>
34. Agrawal YO, Sharma PK, Shrivastava B, Ojha S, Upadhyaya HM, Arya DS, et al. Hesperidin produces cardioprotective activity via PPAR- $\gamma$  pathway in ischemic heart disease model in diabetic rats. *PLoS ONE*. 2014 [acceso 22/01/2024];9(11):e111212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219710/>
35. Yamamoto M, Suzuki A, Jokura H, Yamamoto N, Hase T. Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition* 2008 [acceso 22/01/2024];24(5):470-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900708000336?via%3Dihub>
36. Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Lorzadeh E, Khoshbakht Y, Salehi-Abargouei A. Hesperidin, a major flavonoid in orange juice, might not affect lipid profile and blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Phytother Res*. 2019 [acceso 22/01/2024];33:534-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632207/>
37. Pla-Pagá L, Companys J, Calderón-Pérez L, Llauredó E, Solá R, Valls RM, et al. Effects of hesperidin consumption on cardiovascular risk biomarkers: a systematic review of animal studies and human randomized clinical trials. *Nutr. Rev*. 2019;77(12):845-64. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz036>
38. Álvarez-Collazo J, López-Medina AI, Rodríguez AA, Álvarez JL. Mechanism of the negative inotropic effect of naringin in mouse heart. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2014 [acceso 22/01/2024];2(5):148-57. Disponible en: <https://jppres.com/jppres/volume-2-issue-5-in-progress/>
39. López-Medina AI, Álvarez-Collazo J, Rodríguez AA, Morón-Rodríguez F, Cabrera-Suárez H, Álvarez JL. Direct actions of naringin on rat cardiac and vascular smooth muscle. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*. 2014 [acceso 22/01/2024];13:238-48. Disponible en: <https://blacpma.mse-ediciones.cl/index.php/blacpma/issue/archive>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: Loipa Galán Martínez, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba. E-mail: [loipa@infomed.sld.cu](mailto:loipa@infomed.sld.cu)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).