

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TÉ: POLIFENOLES Y PROTECCIÓN A LA SALUD.

Por:

Dr. Alfredo Gutiérrez Maydata.

Profesor Auxiliar de Bioquímica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Resumen

El té es una bebida muy popular que cada día es consumida por cientos de millones de personas de todos los continentes. Además, es una fuente dietética de polifenoles, particularmente flavonoides, compuestos biológicos activos que ayudan a prevenir una amplia variedad de enfermedades. Un grupo creciente de evidencias sugieren que el consumo moderado de té podría proteger contra enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, pero existen divergencias epidemiológicas y experimentales que hacen necesaria la realización de investigaciones futuras para definir la real magnitud de estos beneficios y para elucidar sus posibles mecanismos de acción.

Descriptor DeCS:

TE
ANTIOXIDANTES

Subject headings:

TEA
ANTIOXIDANTS

El té, un extracto de las hojas de la planta *Camellia sinesis*, es la bebida de más alto consumo en el mundo después del agua, pero a diferencia de ésta contiene cantidades considerables de polifenoles que pueden ser responsables de muchos de los supuestos beneficios que el té aporta a la salud¹.

De hecho, el té pudiera ser muy bien la mayor fuente de antioxidantes a escala mundial, debido a su alta composición en compuestos polifenólicos, que constituyen más del 35% del peso en seco de sus hojas², y a su amplio consumo.

Algunos estudios “in vitro” han mostrado una potente actividad antioxidante de los extractos del té³, a la que se le atribuyen, además, interesantes propiedades antitumorales⁴.

En este trabajo se actualizan y examinan críticamente varios aspectos del consumo de los polifenoles del té, los que pudieran estar relacionados con sus potenciales efectos protectores contra enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y el cáncer, encontrados en sistemas “in vitro” y en estudios animales y humanos.

Características de los polifenoles:

Los polifenoles son un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten las características de poseer en su estructura varios grupos bencénicos sustituidos por funciones hidroxílicas⁵ y son importantes para la fisiología de las plantas, pues contribuyen a la resistencia a los microorganismos e insectos y ayudan a preservar su integridad debido a su continua exposición a estresantes ambientales, que incluyen radiaciones ultravioletas y temperaturas relativamente altas⁶.

Un conjunto de estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo de los polifenoles del té puede estar asociado a la reducción de la arteriosclerosis y el cáncer⁷, pues aunque los polifenoles no tienen una función nutricional reconocida, poseen una variedad de efectos biológicos en numerosos sistemas celulares de mamíferos, así como "in vivo". Particularmente, mucha atención se ha dedicado a sus propiedades antioxidantes y su papel inhibitorio en varias etapas del desarrollo de tumores⁸.

Entre los polifenoles, los flavonoides constituyen el grupo más importante, e incluye a más de 5000 compuestos bien identificados⁹.

Todos los flavonoides poseen una estructura de tres anillos consistentes en dos centros aromáticos (Anillos A y B) y un heterociclo oxigenado central (anillo C), y están típicamente conjugados a azúcares¹⁰. Han sido clasificados en seis subgrupos: flavonoles, flavonas, flavononas, isoflavonas, antocianinas y catequinas.

Esta estructura básica de los flavonoides es compartida por los tocoferoles (vitamina E), los antioxidantes naturales de mayor potencia reconocida, y parece ser requerida por su actividad, tanto antioxidante como antiproliferativa¹¹.

Los flavonoides están presentes principalmente en alimentos de origen vegetal y han atraído mucho la atención en relación con su capacidad de prevenir enfermedades. Su capacidad antioxidante, al menos parcialmente, es responsable de su efecto potencial beneficioso a la salud, pues el estrés oxidativo conduce a una variedad de condiciones patofisiológicas, como la aterosclerosis y el cáncer¹².

Los polifenoles del té:

El té, aunque contiene pocos nutrientes convencionales, tiene una gran cantidad de flavonoides, y es considerada la fuente más rica de ellos¹³. En el té verde, las catequinas (catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina) representan del 80 al 90% del total, y los flavonoles (kaempferol, quercetina y glicósidos de mirecetina), menos del 10%¹⁴.

Durante el proceso de producción del té negro, estos polifenoles forman complejos de condensación (theaflavinas y thearubiginas), y el contenido de catequina del té se reduce de un 20 a un 30%, mientras el de las theaflavinas y thearubiginas representa entre el 10 y el 60% del total de flavonoides¹⁵. Las theaflavinas, presentes en el té negro, poseen al menos la misma potencia antioxidante de las catequinas del té verde, pues la conversión de catequinas a theaflavinas, que ocurre durante la fermentación del procesamiento del té negro, no altera significativamente su actividad antirradical¹⁶.

Una taza de té típica (200 ml) contiene de 24 a 40 mg de catequinas, 8 a 15 mg de flavonoles y flavonas, alrededor de 85 mg de thearubiginas y de 7 a 15 mg de theaflavinas, para dar una cantidad total de flavonoides de 166 a 193 mg por taza¹⁶.

El conocimiento de la absorción de los flavonoides es crucial para entender si estos compuestos mantienen "in vivo" la actividad biológica que muestran "in vitro". Los flavonoides del té parecen ser absorbidos en el tracto gastrointestinal humano. Van het Hof y colaboradores¹⁷ encontraron que las catequinas del té aparecen en el plasma humano y en las lipoproteínas circulantes en personas que ingirieron cinco tazas de té a intervalos de dos horas, lo que elevó la concentración de catequinas más de 12 veces, resultados coincidentes con los de otros investigadores⁷. La absorción de otros flavonoides del té (theaflavinas y thearubiginas) no ha sido estudiada o, al menos, no aparecen publicados los resultados.

El té como protector contra el estrés oxidativo:

Estudios prospectivos sugieren que el té podría proteger contra varias enfermedades vinculadas al estrés oxidativo. Un potencial mecanismo incluiría la inhibición de la peroxidación lipídica por los antioxidantes polifenólicos derivados del té¹⁸.

Polifenoles del té lograron efectos protectores sobre los desórdenes metabólicos vinculados al estrés oxidativo derivados de la inhalación de oxígeno puro (> 96 %) en ratones, en condiciones hipobáricas similares a las de una altura de 5 500 m¹⁹; mientras, el efecto protector del extracto de polifenoles del té a una dosis de 200 mg/kg de peso redujo la peroxidación de lípidos cerebrales de ratas estresadas mediante sesiones repetidas de +10 Gz²⁰.

También los polifenoles del té reducen la peroxidación lipídica hepática por C14C en ratones (un fenómeno vinculado a la producción de radicales libres a ese nivel, como respuesta al tóxico) a niveles más altos que la vitamina C²¹, de acción antioxidante reconocida. Sin embargo, en un modelo donde se determina la peroxidación lipídica en humanos que habían ingerido té verde y negro, (utilizando como indicador la excreción urinaria de F2-isoprostano – un marcador de peroxidación lipídica–), no se encontraron diferencias significativas con el grupo control, que en lugar de té había bebido igual cantidad de agua caliente cafeinizada¹⁸.

Es habitual el consumo del té acompañado con leche en muchas partes del mundo. Un trabajo dirigido a investigar sobre el papel de los flavonoides del té negro como antioxidantes en humanos, encontró que cuando el té se consumía con leche no se incrementaba la capacidad antioxidante total del plasma, contrario a lo que sucedía cuando se ingería sin leche, hecho también informado por otros investigadores⁷. Esto parece depender de las grasas de la leche más que de las proteínas, pues los efectos son menos marcados con leche descremada o semidescremada⁶, las que pudieran reducir la absorción de flavonoides; aunque los autores de dicho trabajo señalan que el alto consumo de té de una manera habitual (6 ó más tazas al día) es suficiente para incrementar el potencial antioxidante; otra experiencia²² donde se administraron 10 tazas de té por día durante cuatro semanas a mujeres sanas, sólo logró reducir las concentraciones de malondialdehído plasmático (MDA), uno de los indicadores clásicos de estrés oxidativo, pero no otros.

Efectos del consumo de te y sus flavonoides sobre el proceso aterosclerótico:

Observaciones epidemiológicas iniciales no relacionaron el consumo de té con la reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el riesgo de infarto del miocardio se redujo en un 40 % en un estudio, pero no en otros dos¹⁵, y es difícil explicar las discrepancias en estos ensayos, debido a que no se señalan detalles en cuanto a cantidad, variedad y concentración del té ingerido.

Varios estudios epidemiológicos a gran escala (que también se caracterizan por gran variedad en su diseño) han reexaminado la relación entre consumo de té y enfermedad cardiovascular^{23,24}, y algunos –pero no todos– mantienen la idea de que los flavonoides del té reducen el riesgo de estas enfermedades.

Modelos “in vitro” han encontrado que las catequinas del té inhiben la proliferación de células musculares lisas humanas expuestas a altos niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL)²⁵, por lo que estos componentes pudieran ejercer una protección vascular contra la arteriosclerosis al inhibir este fenómeno asociado a la hipercolesterolemia.

Hay evidencias sustanciales de que la oxidación de las LDL es un hecho central en los procesos que conducen a la arteriosclerosis. Un mínimo de LDL oxidada promueve la infiltración de monocitos en las paredes arteriales coronarias y la formación de células espumosas²⁶. Los flavonoides, presentes tanto en el té negro como en el verde, han mostrado inhibir la oxidación de las LDL “in vitro” y, por tanto, la iniciación de la aterosclerosis a este nivel^{15,27}. Aunque una acción “in vivo” no ha sido convenientemente demostrada²⁸, se han obtenido algunos resultados positivos, como los alcanzados al examinar el efecto de la suplementación en humanos con galato de epigalocatequina sobre la capacidad antioxidante del plasma, mediante la medición del hidroperóxido de fosfatidilcolina como marcador de la oxidación de las lipoproteínas (la fostatidil colina es uno de los mayores constituyentes de la

superficie de las lipoproteínas y su hidropéroxido es una consecuencia del daño oxidativo a este nivel), y se encontró una reducción del hidropéroxido de fosfatidilcolina que se correlacionaba con el incremento plasmático del galato de epigallocatequina²⁹. Esto hizo a los autores recomendar el consumo del té como una vía para reducir el riesgo cardiovascular, resultados divergentes de los de Van het Hof y colaboradores³⁰, pues no encontraron que los flavonoides incorporados a las LDL incrementaran significativamente su resistencia a la oxidación. Otros estudios "in vivo" de los efectos del té en humanos en la protección contra enfermedades derivadas del proceso aterosclerótico, tampoco arrojaron resultados afirmativos; 10 tazas de té al día durante cuatro semanas no lograron efectos sobre los lípidos séricos, 8-iso-prostaglandina E2 alfa urinaria, 2,3-dinor-tromboxano B2 o indicadores de la coagulación de mujeres sanas²², ni seis tazas –por ese mismo período de tiempo– modificaron el colesterol sérico en fumadores³¹ o la presión arterial en otro ensayo similar, pero en hombres hipertensos³², lo que a nuestro juicio pudiera deberse a factores confusores asociados entre el consumo de té y el estilo de vida.

Té y cáncer:

La relación entre el consumo de té y el riesgo de padecer cáncer es más incierta, y difiere según su localización.

Se ha planteado que los polifenoles pueden inhibir la carcinogénesis afectando las transformaciones moleculares de las etapas de iniciación, promoción o propagación³³, y para los flavonoides –específicamente del té– se han sugerido propiedades quimioprotectoras contra el cáncer³⁴; sin embargo, no todos los polifenoles y no todas las acciones de cada uno de ellos son necesariamente beneficiosas, pues algunos tienen efectos mutagénicos o prooxidantes o interfieren las vías metabólicas esenciales³⁵.

Las contradictorias evidencias para la relación entre el hábito de consumir té negro y el cáncer colorrectal, aunque dispersas, pudieran indicar un incremento del riesgo para su consumo regular. El informe de que su consumo habitual duplicaba el riesgo de cáncer de colon en fumadores finlandeses³⁶ fue desconcertante, mientras un reciente estudio –realizado esta vez en Suecia entre más de 60 000 mujeres por más de nueve años–, no encontró asociación positiva con el cáncer de colon, pero sí con el rectal a partir de los 65 años³⁷, lo que también había sido comprobado por investigadores de la Universidad de Uppsala en 1994³⁸, los que informan Odds Ratio de 0,56 para el cáncer rectal en aquellas personas que consumían dos o más tazas, en comparación con las que no lo tomaban. Los polifenoles del té pueden afectar el metabolismo del ácido araquidónico colónico, y con ello alterar el riesgo del cáncer en humanos, como lo evidencian los resultados de una experiencia donde 300 microgramos/mL de catequinas del té verde y theaflavinas del té negro inhibieron la ciclooxigenasa de microsomas, tanto de la mucosa colónica normal como tumoral humanas³⁹; además, la reducción de la muerte vía apoptosis o necrosis en células murinas del intestino, expuestas a oxidantes e incubadas posteriormente con extractos de té por 24 horas⁴⁰, sugiere que esta bebida tiene efectos citoprotectores que limitan la muerte epitelial ante el estrés oxidativo, acción que pudiera alterar el riesgo de cáncer de colon en humanos.

El cáncer de esófago es tres veces más frecuente en mujeres inglesas que las del resto de Europa. En un estudio de casos y controles donde se confirmó histológicamente la aparición de carcinomas de células escamosas con localización esofágica en mujeres de cuatro regiones de Inglaterra y Escocia, se encontró que aunque la cantidad de té consumido era un factor de riesgo, también había una fuerte correlación con la temperatura a la que se consumía⁴¹.

Para otras localizaciones del cáncer, la situación es bien diferente.

La exposición de queratinocitos epidérmicos normales a radiaciones ultravioletas, previamente tratados con galato de epigallocatequina, muestran una inhibición de la liberación de H₂O₂ y de la fosforilación de la proteína quinasa activadora de mitógenos⁴². mientras este compuesto inhibe fuertemente el crecimiento y metástasis de melanomas "in vitro" e "in vivo" en ratones⁴³; por ello, algunos consideran que éste y otros componentes del té tienen un prometedor uso para la formulación tópica de productos para la prevención del cáncer de piel⁴⁴.

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasias malignas en el hombre en casi todo el mundo. El consumo de extractos de té como única bebida, redujo en un porcentaje

significativo el número de animales (ratones albinos suizos) con adenocarcinomas inducidos por dietilnitrosamina en relación con los que no consumían el extracto⁴⁵, y para el cáncer de próstata, (la neoplasia más invasiva y segunda después del cáncer de pulmón en la mortalidad masculina por tumores malignos), el tratamiento de células tumorales humanas con galato de galatocatequina causó la muerte de dichas células a bajas dosis y completa pérdida de viabilidad a altas⁴⁶.

De todo lo anterior se infiere que a pesar de que existen claras evidencias que indican potenciales efectos protectores del té y sus componentes sobre enfermedades hoy muy comunes (cardiovasculares, cerebrovasculares y cáncer), existen divergencias, tanto epidemiológicas como experimentales, que enfatizan la necesidad del diseño de estudios especialmente bien controlados, tanto para el consumo de té como de flavonoides derivados, que permitan ganar en claridad y evidencias inequívocas de sus propiedades biológicas, particularmente en ensayos "in vivo". Las dudas en cuanto a los efectos protectores del té se mantendrán hasta que estos estudios hayan concluido.

Summary

Tea is a very popular beverage consumed every day by hundreds of millions of people in every continent. Besides, it is a dietetic source of polyphenols, particularly flavonoids, active biological compounds that contribute to prevent a wide range of diseases. An increasing group of evidences suggest that a moderate consumption of tea might protect against cardiovascular diseases as well as some kinds of cancer, but there are some epidemiological and experimental discrepancies that make necessary to carry out future investigations to define the real greatness of these benefits and determine its possible mechanisms of action.

Referencias bibliográficas

1. Beecher GR, Wander BA, Merken H. Analysis of tea polyphenols. Proc Soc Exp Biol Med 1999;220(4):267-70.
2. Balentine AD. Manufacturing and chemistry of tea. Washington DC: Ediciones ACS; 1992.
3. Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that antioxidant flavonoids in tea are beneficial for cardiovascular health. Curr Opin Lipidol 2002;13(1):41-9.
4. Yan CS, Landan JM, Huang MT. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. Annu Rev Nutr 2001;21:381-406.
5. Hernández Angel M, Prieto González EA. Plantas que contienen polifenoles. Rev Cubana Invest Biomed 1999;18(1):12-4.
6. Visiolo F, Borsoni L, Galli C. Diet prevention of coronary heart disease: the potential role of phytochemicals. Cardiovasc Res 2000;47:419-425.
7. Langley E, Simon C. Consumption of black tea elicits an increase in plasma antioxidant potential in humans. Int J Food Sci Nutr 2000;51(5):309-15.
8. Hollman PC, Katan MB. Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. Arch Toxicol Suppl 1998;20:237-48.
9. Harburne JB. The flavonoids: advances in research since 1986. London: Chapman Hall; 1993.
10. Gee JM, Johnson TI. Polyphenolic compounds: Interactions with the Gut. Current Medicinal Chemistry 2001;8:1245-55.
11. Middleton E, Kandaswami C. The effect of plant flavonoids on mammalian cell. Pharmacol Rev 2000;52(4):673-751.
12. Terao J. Dietary flavonoids as antioxidants "in vivo": Conjugated metabolites of epicatechin and quercetin participate in antioxidative defense in blood plasma. J Med Invest 1999;46:(3-4):159-68.
13. Trevisanato SI, Kim VI. Tea and health. Nutr Rev 2000;58(3):88-89.
14. Balentine DA, Wiseman SA. The chemistry of tea flavonoids. Crit Rev Food Sci Nutr 1997;37: 693-704.

15. Riemersma RA, Rice-Evans RM. Tea flavonoids and cardiovascular health. *Q J Med* 2001;94: 277-282.
16. Leung LK, Su Y, Chen R. The aflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *J Nutr* 2001;131(9):2248-51.
17. Van het Hof KH, Wiseman SA. Plasma lipoprotein levels of the catechins following repeated tea consumption. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;203-9.
18. Hodgson JM, Croft KD, Murit A. Regular ingestion of tea does not inhibit "in vivo" lipid peroxidation in humans. *J Nutr* 2002;132(1):55-58.
19. Zhan H, Lu JY, Zhang QT, Hao AG. Protective effects of tea polyphenols on myocardial free radical metabolic disorder in mice by inhalation of pure oxygen. *Space Med Eng* 2001;14(1): 6-10.
20. Zhan H, Chen LM, Xin YM. Effects of tea polyphenols on cerebral lipid peroxidation in rats after repeated +Gz stress. *Space Med Eng* 1999;12(1):1-5.
21. Zhang QJ, Li T, Zhan H. Inhibitory effects of tea polyphenols and vitamin C on lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced liver free radical injury in mice. *Space Med Eng* 2001;14(1):50-3.
22. Freese R, Basu S, Hietanen E. Green tea extracts decrease plasma malondialdehyde concentrations but do not affect other indicators of oxidative stress. *Eur J Nutr* 1999;(3):149-57.
23. Hertog MGL, Sweetnan PM, Fehily AM. Antioxidant flavonol and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:489-94.
24. Yochum L, Kushi LH. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149:943-9.
25. Locher R, Emmanuele L, Suter PM, Vetter W. Green tea polyphenols inhibit human vascular smooth muscle cell proliferation stimulated by native LDL. *Eur J Pharmacol* 2002;434(1-2):1-7.
26. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;40:115-25.
27. Zhenhua D, Yuan C. Inhibitory effect of China green tea polyphenol on the oxidative modification of LDL by macrophages. *Med Sci Res* 1991;19:767-8.
28. Mc Anlis GT, McEnney J. Tea consumption does not protect low density lipoprotein from oxidative modification. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:202-6.
29. Miyazawa T. Absorption, metabolism and antioxidative effects of tea catechin in humans. *Biofactors* 2000;3 (¼): 55-59.
30. Van het Hof KH, de Boer HSM. Consumption of green or black tea does not increase resistance of LDL to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1125-1132.
31. Princen HMG, van Duyvenvoorde W. No effect of consumption of green and black tea on plasma lipid in smokers. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:833-41.
32. Hodgson JM, Puddey IB, Burke V. Effects on blood pressure and aspects of bowel habit. *Br J Nutr* 1997; 78: 41-55.
33. Yang CS, Landan JM, Huang MT, Newman HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001;21:381-406.
34. Vaidyanathan JB, Waller T. Transport and metabolism of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human intestinal cell line Caco-2. *Pharm Res* 2001;18(10):420-5.
35. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 2001; 18 (1-2): 89-91.
36. Hartman Tj, Tangrea JA, Pietinen P, Malila N. Tea and coffee consumption and risk of colon and rectal cancer in middle-aged Finnish men. *Nutr Cancer* 1998;31(1):41-8.
37. Terry P, Wolk A. Tea consumption and the risk of colorectal cancer in Sweden. *Nutr Cancer* 2001;39(2):176-9.
38. Baron TA, Gerhardsson de Verdier M, Ekblom A. Coffee, tea, tobacco and cancer in the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(7): 565-70.
39. Hong J, Smith TJ, Ho CT, August DA, Yang CS. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase and lipoxygenase dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem Pharmacol* 2001;62(9):1175-83.

40. Katiyar SK, Afaq F, Azizuddin K. Inhibition of UVB-induced oxidative stress-mediated phosphorylation of nitrogen-activated protein kinase signaling pathways in cultured human epidermal keratinocytes by green tea polyphenol epigallocatechin 3 gallate. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;176(2):110-17.
41. Sharp L, Chilver Le. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus in women: a case-control study. *Br J Cancer* 2001;30(11):1667-70.
42. Pronink S, Liederer BM, Blanchard J. Preformulation study of epigallocatechin gallate, a promising antioxidant for topical skin prevention. *J Pharm Sci* 2002;91(11):111-6.
43. Liu JD, Chan SH, Lin CL, Tsai SH, Liang YC. Inhibition of melanoma growth and metastasis by combination with (-) –epigallocatechin-3-gallate and dacarbazine in mice. *J Cell Biochem* 2001;83(4):631-42.
44. Muller MJ, Angeles FM, Reuter BK. Dietary antioxidants protect gut epithelial cell from oxidant-induced apoptosis. *BMC* 2001;1(1):11
45. Shuka Y, Taruja P. Anticarcinogenic effect of black tea on pulmonary tumours in Swiss albino mice. *Cancer Lett* 2002;176(2):137-41.
46. Agarwal R. Cells signaling and regulator of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem Pharmacol* 2000;15:(8):1051-9.