

Polifenoles y salud. ¿Que hay de nuevo en Pediatría?

José Uberos Fernández

UGC Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio de Granada

Editorial

De un tiempo a esta parte se ha ido renovando el interés por los efectos beneficiosos de diversos componentes vegetales incluidos en algunas bayas, frutos y componentes cereales. Desde hace muchos siglos se ha reconocido el efecto cardiovascular beneficioso sobre la salud de vino tinto ingerido con moderación; similares observaciones son extensibles al té verde, fruto de granada o al cranberry americano sobre el que en particular mi grupo y yo hemos ido adquiriendo alguna experiencia. Aunque existen referencias sobre la utilización del cranberry americano por indios nativos para tratar infecciones urinarias, la primera investigación documentada que viene a avalar dicho efecto data de 1923, fecha en que se planteó la hipótesis de que la disminución del pH de los zumos de fruta era el mecanismo implicado en el efecto protector frente a la infección urinaria. Posteriores investigaciones permitieron aclarar y desmentir esta afirmación, comprobándose que tal efecto era consecuencia de un efecto inhibitorio de la adherencia de *E. coli* al uroepitelio, efecto que se conseguiría fundamentalmente a través del contenido en proantocianidinas de tipo A del cranberry (PAC), que ejercerían un efecto de inhibición competitiva, dependiente de la dosis.

La fructosa contenida en los zumos de frutas y también en el cranberry, inhibe la adhesión de las fimbrias tipo 1 (manosa sensibles) a las células uroepiteliales. Diversos estudios, han demostrado que los PAC de cranberry inhiben la adhesión de *E. coli* P-fimbriado al uroepitelio, con efectos

poco relevantes sobre las fimbrias tipo 1 (1;2). *E. coli* es una especie bacteriana con gran diversidad genética, lo que se debe sin duda al intercambio de material genético con otras especies bacterianas del tracto gastrointestinal. Algunas cepas de *E. coli* han adquirido atributos de virulencia que le permiten colonizar y adaptarse a distintos nichos biológicos del huésped, así *E. coli* puede observarse como agente responsable de enfermedad gastrointestinal, infección del aparato urinario, sepsis o meningitis neonatal.

La adherencia de *E. coli* a los epitelios se considera el primer paso en el desarrollo de infección, de forma que la relación existente entre su poder patógeno y la capacidad del tejido para fijarla son dos factores de gran importancia para el desarrollo de enfermedad (3). Las cadenas de oligosacáridos que contienen manosa son un rasgo muy frecuente en las oligoproteínas de la superficie de las células, de ahí que muchas bacterias y entre ellas *E. coli*, hayan desarrollado fimbrias de adherencia a estas moléculas (fimbrias tipo 1) que pueden bloquearse de forma competitiva con la adición de manosa o fructosa al medio. Acompañando a la expresión de las fimbrias tipo 1, algunas cepas de *E. coli* expresan una lectina específica (α -Gal(1 \rightarrow 4) β -Gal) asociada con fimbrias P, que median la adherencia específica de *E. coli* a células uroepiteliales (2). Tanto las fimbrias tipo 1 (manosa sensibles) como las fimbrias P (manosa resistentes) de *E. coli* están reguladas por genes localizados en el cromosoma de la bacteria, y su expresión

puede verse modificada dependiendo de las características del medio de cultivo o de las características del medio interno del huésped. Algunos autores (4), sugieren que el cranberry induce cambios conformacionales en las macromoléculas de superficie de las fimbrias P, reduciendo tanto la longitud como la densidad de las fimbrias. De esta forma, la cambiante expresión de lectinas en la superficie de la bacteria condiciona de un lado la adherencia específica a receptores de las células epiteliales, y de otro la modificación de algunas características físicas de la bacteria (hidrofobicidad) que favorecen o dificultan su acercamiento a la superficie epitelial y por tanto su adherencia.

POLIFENOLES, UNA FAMILIA MUY NUMEROSA.

Cuando nosotros hablamos de los efectos beneficiosos del cranberry, del té verde y últimamente del aceite de oliva, nos estamos refiriendo al efecto de los polifenoles sobre la salud. En el caso del cranberry, además de los PAC, contiene cantidades significativas de flavonoles, isoflavonoides, cumarinas, antocianinas y ácidos fenólicos. Mas de 30 componentes de los que se desconoce la actividad biológica en su mayoría. Los polifenoles que son un componente importante de la dieta no son necesariamente muy activos en el organismo, ya sea porque tienen una menor actividad intrínseca, porque se absorben mal en el intestino, se metabolizan, o se eliminan rápidamente. La mayoría de los polifenoles están presentes en los alimentos en forma de esterres, glicósidos o polímeros que no pueden ser absorbidos en su forma nativa y deben ser hidrolizados por las enzimas intestinales o por la microflora colónica para ser absorbidas (5).

Todos los compuestos en la naturaleza obedecen a un fin, tal vez llegado a este punto valga la pena detenerse y plantear cuál es la finalidad de esta familia de compuestos que se agrupan

bajo la denominación de polifenoles. Se trata de moléculas muy inestables, fácilmente oxidables que brindan a las plantas en que encuentran de una protección adicional frente a la colonización por bacterias y hongos. Se trata por tanto, de un mecanismo de defensa ancestral desarrollado por las plantas para defenderse de infecciones bacterianas y fúngicas. Este mecanismo de defensa resulta compartido con los animales que se alimentan de ellas.

El efecto de los polifenoles sobre el organismo humano y sobre la actividad adherente de las bacterias no es equivalente para todas las moléculas de la familia. Además de los PAC, que han sido más estudiados en los últimos años, otros componentes del grupo de los flavonoles y los ácidos fenólicos han sido objeto de nuestra curiosidad. Nuestros datos (no publicados), demuestran que uno de los componentes del té verde, la (-)-epigalocatequina-galato, disminuye la formación de biofilm por *E. coli* en medios de cultivo enriquecidos para favorecer la expresión de fimbrias tipo P, efecto similar al que observamos tras la incubación de *E. coli* con cranberry. Nosotros hemos realizado una caracterización del jarabe de cranberry utilizado en diversos ensayos clínicos financiados por organismos oficiales y hemos detectamos una concentración de 750 µg/ml de (+)-catequina.

Un ácido fenólico en el que merece la pena detenerse, por tratarse de un metabolito resultante de la degradación de los flavonoles, aunque también se encuentra en forma natural en concentraciones muy elevadas en los cereales es el ácido ferúlico. Se trata del ácido fenólico más abundantemente excretado por orina tras recibir una dieta de cereales (5). Nuestro grupo, ha observado una fuerte asociación entre la excreción de ácido ferúlico y el riesgo de infección urinaria, aspecto que en nuestra opinión merece ser investigado en

profundidad. En diversos estudios in vitro (6), el ácido ferúlico ha mostrado actividad in vitro como inhibidor de la interleucina 8 con efecto proinflamatorio y activador de neutrófilos, en consecuencia diversas medicinas tradicionales han utilizado el rizoma de *Cimicifuga* sp., que contiene altas concentraciones de ácido ferulico e isoferúlico como remedio para diversos procesos inflamatorios (7). Parece razonable pensar que altas concentraciones mantenidas de ácido ferulico en orina pueden favorecer el desarrollo de infecciones urinarias al inhibir los mecanismos proinflamatorios del huésped. Con esta hipótesis hemos realizado diversos estudios comparativos (datos pendientes de publicación) y hemos observado que la excreción de ácido ferúlico esta incrementada en lactantes por debajo de 1 año, este aumento debe estar en relación con el predominio de cereales en la dieta y aunque parezca extraño en nuestra muestra observamos un aumento muy significativo del riesgo de infección urinaria relacionado con este aumento de excreción de ácido ferúlico (8).

REFERENCIAS

1. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000 May;54(2):173-81.
2. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Jan;33(1):92-8.
3. Sellwood R, Gibbons RA, Jones GW, Rutter JM. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: the existence of two pig phenotypes. *J Med Microbiol* 1975 Aug;8(3):405-11.
4. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007 Jun;51(6):732-7.
5. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004 May;79(5):727-47.
6. Hirabayashi T, Ochiai H, Sakai S, Nakajima K, Teresawa K. Inhibitory Effect of Ferulic Acid and Isoferulic Acid on Murine Interleukin-8 Production in Response to Influenza Virus Infections in vitro and in vivo. *Planta Med* 1995;61(3):221-6.
7. Sakai S, Kawamata H, Kogure T, Mantani N, Terasawa K, Umatake M, et al. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on the production of macrophage inflammatory protein-2 in response to respiratory syncytial virus infection in RAW264.7 cells. *Mediators Inflamm* 1999;8(3):173-5.
8. Uberos J, Nurmi T, Rodríguez-Belmonte R, Fernández-Puentes V, A. Muñoz-Hoyos. Cranberry utility in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection of children (II): Urinary excretion of phenolic acids in different age strata. 5th International Conference on Polyphenols and Health, editor. 2011. 17-10-2011.