



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

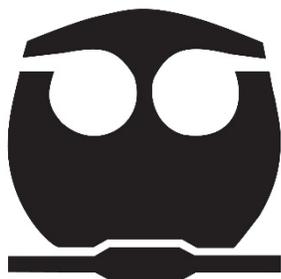
FACULTAD DE QUÍMICA

ANTIOXIDANTES: SU IMPORTANCIA PARA LA SALUD Y USOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTICIA

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
DE QUÍMICO DE ALIMENTOS**

**PRESENTA
GUSTAVO JESÚS GUZMÁN
MELGAREJO**



México, CD. MX. Año 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente: M en C Lucía Cornejo Barrera

Vocal: Dr. José Guillermo de Jesús Aguilar Osorio

Secretario: QFB Bertha Julieta Sandoval Guillén

1er Suplente: Dra. Iliana Elvira González Hernández

2do Suplente: M en C Tania Gómez Sierra

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química,
Conjunto "E".

Asesor del tema:

Q.F.B. Bertha Julieta Sandoval Guillén

Sustentante:

Gustavo Jesús Guzmán Melgarejo

Contenido

	Página
Introducción	1
Objetivos generales y específicos	4
Capítulo I Especies reactivas y estrés oxidativo	5
1.1 Reacciones oxido reducción	5
1.2 Formación de radicales libres	7
1.3 Especies reactivas de oxígeno	8
1.4 Especies reactivas de nitrógeno	12
1.5 Estrés oxidativo	13
1.6 Daños generados por especies reactivas a biomoléculas	14
1.7 Enfermedades relacionadas al estrés oxidativo	21
Capitulo II. Antioxidantes	22
2.1 Antioxidantes de origen endógeno	23
2.1.1 Compuestos con actividad enzimática	23
2.1.2 Compuestos no enzimáticos	33
2.2 Antioxidantes de origen endógeno	37
2.2.1 Compuestos fitoquímicos	37
2.2.1.1 Polifenoles	38
2.2.1.2 Isoprenoides	47
2.2.1.3 Compuestos organosulfurados	50
2.2.1.4 Compuestos nitrogenados	52
2.2.2 Vitaminas	53
2.2.3 Minerales	58
Capitulo III. Antioxidantes y salud humana	62
3.1 Antioxidantes en la dieta	62
3.2 Antioxidantes en la industria alimenticia	66
3.3 Factores en el estilo de vida relacionados con los antioxidantes	75
Conclusiones	87
Bibliografía	89
Cibergrafía	99

Índice de tablas	Página
1 Isoformas de la Superóxido dismutasa	24
2 Isoformas de la Glutación peroxidasa	27
3 Subgrupos que conforman a los flavonoides	40
4 Subgrupos que conforman a los polifenoles	43
5 Componentes en la dieta mediterránea	65
6 Antioxidantes utilizados en la industria alimenticia	68
7 Características de antioxidantes nutricios utilizados en suplementos alimenticios	72
8 Características de antioxidantes no nutricios utilizados en suplementos alimenticios	74
9 Estudios epidemiológicos	80

Índice de figuras	Página
1 Formación de radicales libres	7
2 Generación de especies parcialmente reducidas	10
3 Proceso general de lipoperoxidación	16
4 Resumen del daño oxidativo por especies reactivas a biomoléculas	20
5 Reacción de las catalasas	25
6 Mecanismo de reacción de la glutación peroxidasa	26
7 Mecanismo de acción de peroxirredoxina	28
8 Ecuaciones químicas de la reducción de tiorredoxina y glutación	29
9 Degradación de grupo hemo	32
10 Estructura del glutación según su estado redox	33
11 Estructura de la ubiquinona según su estado redox	36
12 Estructura del ácido lipoico según su estado redox	36
13 Estructura base de los flavonoides	39
14 Mecanismo de inhibición de radicales libres por compuestos fenólicos	42
15 Terpenos	48
16 Fitoesteroides	49
17 Isoprenoides mixtos	49
18 Principales compuestos organosulfurados	51
19 Estructura química de las betalainas	52
20 Par redox del ácido-L-ascórbico	54
21 Estructura química de la vitamina A	56
22 resumen de clasificación de antioxidantes	61
23 Diagrama del equilibrio redox entre especies reactivas y el sistema antioxidante celular	79

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico	ERN: especie reactiva de nitrógeno
ALS: esclerosis amiotrofia	ERO: especies reactivas de oxígeno
ARN: ácido ribonucleico	FADH ₂ : flavin adenin dinucleotido
ATBC: alpha tocopherol betacarotene cancer prevention study	FAO: Organización de las Naciones unidas para la Alimentación y la Agricultura
ATP: trifosfato de adenosina	FDA: food and drug administration
CARET: beta carotene and retinol efficacy trial	GADPH: gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa
CHAOS: Cambridge hearth antioxidant study	GISSI: gruppo italiano per lo studio nell' infarto miocardio
CAGR: compound annual growth rate	GPx: glutatión peroxidasa
COFEPRIS: Comisión Federal para la Prevención de riesgos sanitarios	GR: glutatión reductasa
CoQ ₁₀ : coenzima q10	GRAS: generally recognised as safe
CAT: enzima catalasa	GSSG: glutatión oxidado
CCCPT: Chinese cancer prevention trial	GSH: glutatión reducido
DADS: disulfuro de dialilo	GST: glutatión-s-tranferrasa
DHA: ácido docohexaenoico	HDL: Lipoproteínas de alta densidad
DAS: sulfuro de alilo	HPFS: health professionals follow-up study
DATS: trisulfuro de dialilo	HPS: hearth protection study
EPA: ácido eicosapentanoico	IDR: ingesta diaria recomendada
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
ER: especies reactivas	

JECFA: Expert Committee on food additives

JHPC: Japan health public center

LDL: lipoproteínas de baja densidad

NADH: nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NHANES: National Health and Nutrition Examination survive

NIH: National Institutes of Health

NOS: óxido nítrico sintasa

NOX: NADPH oxidasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PHS: physicians health study

Prx: peroxiderrroxinas

REDOX: reacción óxido reducción

SAC: s-alilcisteina

SAMC: s-alilmercaptocisteina

SCF: Scientific committee for food

SOD: superóxido dismutasa

Trx-P: tiorredoxina peroxidasa

Trx-R: tiorredoxina reductasa

Trx: tiorredoxina

UE: unión europea

UI: unidades internacionales

UL: tolerable upper intake level

Con todo el amor,
donde quiera que te encuentres,
un vaso de pulque a tu salud,
Teodoro Melgarejo Espinoza.

Esta tesis va dedicada:
a Lucy gracias por todo el aguante y el cariño madre,
a mi tía Conchita por estar ahí siempre,
a Sanita y Betote por brindarme una familia,
a Betito y a Rodrigo por ser mis hermanos,
y a mi Ojitos por toda la constancia y apoyo.

"A Túrin Turambar turún' ambartanen",
The Silmarillion, 1977.

INTRODUCCIÓN

¿Qué son los antioxidantes? En términos generales son moléculas capaces de prevenir o retardar la oxidación de otras moléculas. Los antioxidantes neutralizan la acción oxidante de varias especies reactivas como radicales libres, óxidos y peróxidos generados principalmente a partir de diferentes reacciones de oxidación con el oxígeno (Halliwell, 2009).

El ser humano está expuesto a una diversidad de fuentes generadoras de especies reactivas, siendo la principal de éstas el propio metabolismo humano, ya que es un organismo aerobio que utiliza diferentes nutrimentos como hidratos de carbono o lípidos para oxidarlos y obtener energía. En todo este proceso catabólico el oxígeno que se respira se transforma a dióxido de carbono y agua, pero también una pequeña proporción de este oxígeno es transformado a especies reactivas por las propias células de manera natural y con la finalidad de utilizarlas como intermediarios en diferentes vías metabólicas o como arma del sistema inmune para combatir a los microorganismos causantes de infecciones (Cárdenas y Pedraza, 2006). Existen otras fuentes generadoras de especies reactivas que se asimilan principalmente del medio ambiente y con son generadas por factores como la contaminación ambiental, la luz solar, el humo del tabaco, los pesticidas, entre otros (Avello y Suwalsky, 2006).

Debido a que el cuerpo humano se encuentra expuesto a especies reactivas generadas por el propio metabolismo o que son asimiladas de fuentes externas, el organismo cuenta con todo un sistema antioxidante encargado de neutralizarlas, si no lo hiciera, éstas podrían reaccionar de manera negativa con otras biomoléculas que son fundamentales para el cuerpo humano (proteínas, lípidos, ADN, etc.). Por lo que las células se

valen de diferentes compuestos antioxidantes como, por ejemplo; las enzimas que produce el organismo (catalasas, peroxidasas o superóxido dismutasas), o fuentes externas, como lo son los alimentos que componen la dieta y que contienen sustancias antioxidantes como los carotenoides, fitoesteroles, flavonoides, antocianina, betalainas, vitamina C, etc. El uso de estas moléculas por parte de la célula es con el fin de mantener un estado de equilibrio entre las especies oxidantes y antioxidantes generadas en los procesos bioquímicos, previniendo así que las especies oxidantes no se acumulen y provoquen un estrés oxidativo.

La generación descontrolada de especies reactivas y radicales libres producen deterioro en la funcionalidad del organismo, por lo que se ha relacionado en los últimos años ha dicho estrés con la generación de diferentes enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer, la aterosclerosis, cardiomiopatías o enfermedades neurológicas. Debido de la alta incidencia de la población en este tipo de enfermedades se ha buscado implementar alternativas como terapias a base de suplementos alimenticios, por ejemplo, utilizando compuestos como las vitaminas A, C, E y los polifenoles, etc. (Halliwell, 2009).

A partir de las diferentes investigaciones que demuestran los beneficios de los antioxidantes presentes en los alimentos, la industria alimenticia y farmacéutica a sacado al mercado diversidad de productos fortificados o adicionados con antioxidantes como bebidas, salsas, galletas, cereales o golosinas, inclusive el propio compuesto aislado y presentado como cápsula por ejemplo el resveratrol. Ante el consumo de estos productos por parte de la población el mercado de los antioxidantes se ha vuelto muy demandado, pero de cierta manera se malinterpreta su papel en la salud humana (Packaged Facts, 2011).

Hasta el momento se busca demostrar de manera concreta el efecto de los antioxidantes en la salud humana y el uso que se le podría dar a este tipo de compuestos como preventivos o terapéuticos contra enfermedades relacionadas al estrés oxidativo. Por lo que este trabajo busca informar a los lectores acerca de los antioxidantes con la finalidad de que se formen de un criterio con base en uso de estas sustancias.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica del efecto que tiene la ingesta continua de compuestos antioxidantes para la salud humana y analizar si hay una relación entre el sistema antioxidante y el estrés oxidativo con esta.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las principales especies reactivas que están involucradas en el estrés oxidativo, para explicar su relación con la salud humana.
- Estudiar los compuestos principales que conforman el sistema de defensa antioxidante en el cuerpo humano y establecer su relación con el estrés oxidativo.
- Analizar los efectos que tienen los compuestos antioxidantes para la salud humana a partir de sus ventajas y desventajas con base en las investigaciones recientes.

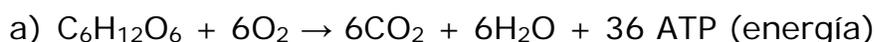
CAPITULO I. ESPECIES REACTIVAS Y ESTRÉS OXIDATIVO

1.1 Reacciones óxido/reducción

Las reacciones de oxidación y reducción son un fenómeno muy común en muchos de los procesos que se llevan a cabo en el planeta y se pueden apreciar en reacciones tan cotidianas como el óxido que se forma en los metales expuestos al medio ambiente, en el proceso de combustión de la gasolina e inclusive en la oxidación de los frutos que se consumen. Además, este tipo de reacciones químicas son parte fundamental de muchos de los procesos metabólicos en los organismos tanto aerobios como anaerobios. Por lo que, siendo los seres humanos dependientes del oxígeno es importante hablar de las reacciones de óxido-reducción relacionadas con este gas.

Se sabe que de todos los gases que componen a la atmósfera cerca del 21% es oxígeno y que este tiene su origen en la oxidación del agua por el complejo de ruptura del fotosistema II en el proceso fotosintético de algas, cianobacterias y plantas (Hansberg, 2002). A diferencia de estos organismos, los seres humanos toman el oxígeno y lo reducen a agua como parte de un mecanismo más eficiente para obtener energía. Los procesos de fotosíntesis y respiración que realizan los organismos aerobios no son más que un ciclo continuo de reducción y oxidación del oxígeno. Por lo que, dada la importancia del oxígeno y antes de que se mencione a sus especies reactivas y el efecto que causan a nivel fisiológico se debe definir que son las reacciones oxido-reducción (redox) desde el punto de vista biológico.

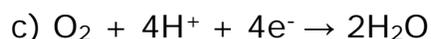
Las reacciones redox no son más que la transferencia de electrones, o de un electrón y un protón, es decir, de un átomo completo de hidrogeno. Para poder ejemplificar este tipo de reacciones se describe de manera general la respiración, que es el proceso por el que un compuesto orgánico como el azúcar se oxida usando al oxígeno como aceptor final de electrones (Madigan et al., 2009). A continuación, se muestra la reacción química general del proceso respiratorio a partir de la ecuación a).



En donde el carbono presente en la molécula de glucosa es oxidado por medio de vías metabólicas como la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico a dióxido de carbono con la finalidad de producir un compuesto de alta energía como lo es el ATP (trifosfato de adenosín). *Con base en lo anterior, se puede definir a la oxidación como el proceso por el cual una especie química pierde electrones y protones y gana oxígeno, ejemplo la oxidación de la glucosa (b).*



Por otra parte, se define como reducción al proceso químico que implica la pérdida de oxígeno y la ganancia de electrones y protones. En la ecuación c) se observa que el oxígeno molecular se reduce a agua debido a la ganancia electrones y protones provenientes de acarreadores de electrones (NADH y FADH₂) que son oxidados por transportadores asociados a la membrana mitocondrial (NADH deshidrogenasas, flavinas, quinonas y citocromos) que participan en la fosforilación oxidativa (Cárdenas y Pedraza, 2006).



1.2 Formación de radicales libres

Los radicales libres son átomos moléculas o iones con electrones no emparejados que son altamente inestables y reactivos hacia reacciones químicas con otras moléculas (Carocho y Ferreira, 2012). Se llegan a generar (ver Fig. 1) en diferentes condiciones por la pérdida o ganancia de un electrón a partir de un no radical o por la ruptura homolítica de alguna molécula, causando que se formen iones y radicales libres (Cárdenas y Pedraza, 2006).

a) $A:B \rightarrow A\cdot + B\cdot$	b) $A \rightarrow e^{-} + A^{+}$ c) $A + e^{-} \rightarrow A^{-}$
--------------------------------------	--

Fig. 1: Formación de radicales libres a partir de: a) Ruptura homolítica generada en el enlace de una molécula con átomos con diferentes electronegatividades, b) Radical formado a partir de la pérdida de un electrón y c) Radical formado a partir de la ganancia de un electrón (Adaptado de Cárdenas y Pedraza, 2006).

Una vez que se generan los radicales éstos siempre tenderán a estabilizarse, por lo que toman un electrón de alguna molécula en el medio para completar su último nivel de energía. La molécula a la cual le toman su electrón quedará desapareada y se convertirá en un nuevo radical libre lo que le obligará a tomar un electrón de otra molécula vecina y así iniciar toda una reacción en cadena de generación de radicales libres. Por lo tanto, la reactividad química de los radicales dependerá de la naturaleza de las moléculas con las que interaccione (Konigsberg, 2012). Aunque depende de la naturaleza química de la que provienen los radicales, desde el punto de vista biológico los más importantes son los derivados principalmente del oxígeno y nitrógeno, creando así especie reactivas del oxígeno (ERO) y especies reactivas del nitrógeno (ERN) (Carocho y Ferreira, 2012).

1.3 Especies reactivas de oxígeno (ERO)

La forma más común del oxígeno presente en la atmósfera es como oxígeno molecular o triplete (O_2), una molécula diatómica con dos electrones desapareados que por restricciones fisicoquímicas no pueden formar un enlace covalente (Konigsberg, 2012). La reactividad del oxígeno triplete es baja debido a que los dos electrones que tiene desapareados se encuentran con el giro del spin de manera paralela en diferentes orbitales moleculares externos. Esta característica hace que el oxígeno sea un birradical, pero a la vez hace que sea menos reactivo que un radical normal.

De acuerdo con el principio de exclusión de Pauli, el oxígeno solo puede recibir electrones libres de otros elementos si se toman de uno en uno para cada orbital molecular externo y con el giro spin del electrón en orientación anti paralela a la de él. Aun siendo poco reactivo, el oxígeno triplete llega a presentar toxicidad hacia los organismos cuando las variables en las cuales se mantiene estable se ven modificadas (ej. luz o temperatura), pero también cuando el nivel de la concentración de este gas llega a modificarse, siendo esto nocivo para la célula.

Así que se define como especies reactivas de oxígeno a todas aquellas moléculas radicales y no radicales que son agentes oxidantes y/o son fácilmente convertidos a oxidantes (Avello y Suwalsky, 2006). Las principales ERO se forman de la excitación o ruptura del oxígeno triplete, para formar ozono, oxígeno atómico y oxígeno singulete. Después se encuentran las especies que son parcialmente reducidas como el anión o radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical y anión hidroxilo (Hansberg, 2002). A continuación, se describirá la formación y el efecto fisiológico de cada especie:

Ozono (O_3) y oxígeno atómico (O): El ozono y el oxígeno atómico son las especies reactivas con menos actividad fisiológica. Están muy ligados en su formación, debido a que cuando el oxígeno triplete absorbe energía en forma de luz (radiación UV) se produce la ruptura del enlace covalente generando oxígeno atómico y este a su vez reacciona de manera inmediata con otra molécula de oxígeno triplete para formar el ozono. De estas especies se ha llegado a encontrar que el ozono reacciona con proteína, lípidos, NADPH, ácido úrico, ascorbato y que sobre todo puede generar otras especies reactivas (Hansberg, 2002).

Oxígeno singulete (1O_2): De otra manera, cuando el oxígeno triplete llega a absorber energía en forma de calor se excita alguno de los electrones desapareados de los orbitales moleculares externos provocando la inversión del giro de uno de sus electrones para formar el oxígeno singulete (1O_2). Puede que uno de los electrones desapareados que invirtió su rotación se aparee con el otro electrón y queden en un mismo orbital ($^1O_2 \Delta$) o que queden en desapareados en diferentes orbitales ($^1O_2 \Sigma$). La diferencia entre ambos tipos de oxígenos singuletes, es que el tipo Δ tiene apareados sus electrones en un mismo orbital lo que hace a la molécula estable, mientras que en el tipo Σ tiene sus electrones sin aparear en diferentes orbitales y con giros anti paralelos, esto genera en la molécula inestabilidad y mayor reactividad que el tipo Δ e incluso el oxígeno triplete (Hansberg, 2002). La inestabilidad del 1O_2 hace que reciba electrones de cualquier molécula vecina generando especies parcialmente reducidas. El oxígeno singulete se forma dentro y fuera de la célula como producto del glutatión reducido y el radical superóxido, y durante la lipoperoxidación. Juega un papel importante en procesos de mutagénesis, carcinogénesis, envejecimiento y desórdenes degenerativos (Gonzales et al., 2000).

A diferencia de las primeras especies reactivas que se formaron de la ruptura o excitación del oxígeno molecular, las segundas especies se generan como consecuencia de la adición secuencial de electrones al oxígeno singulete (tipo Σ) generando especies parcialmente reducidas. A continuación, se presenta un diagrama simplificado de las reacciones que originan las especies reactivas de oxígeno parcialmente reducidas, más adelante en el texto se describe cada una de las ERO y enzimas presentadas en la fig. 2.

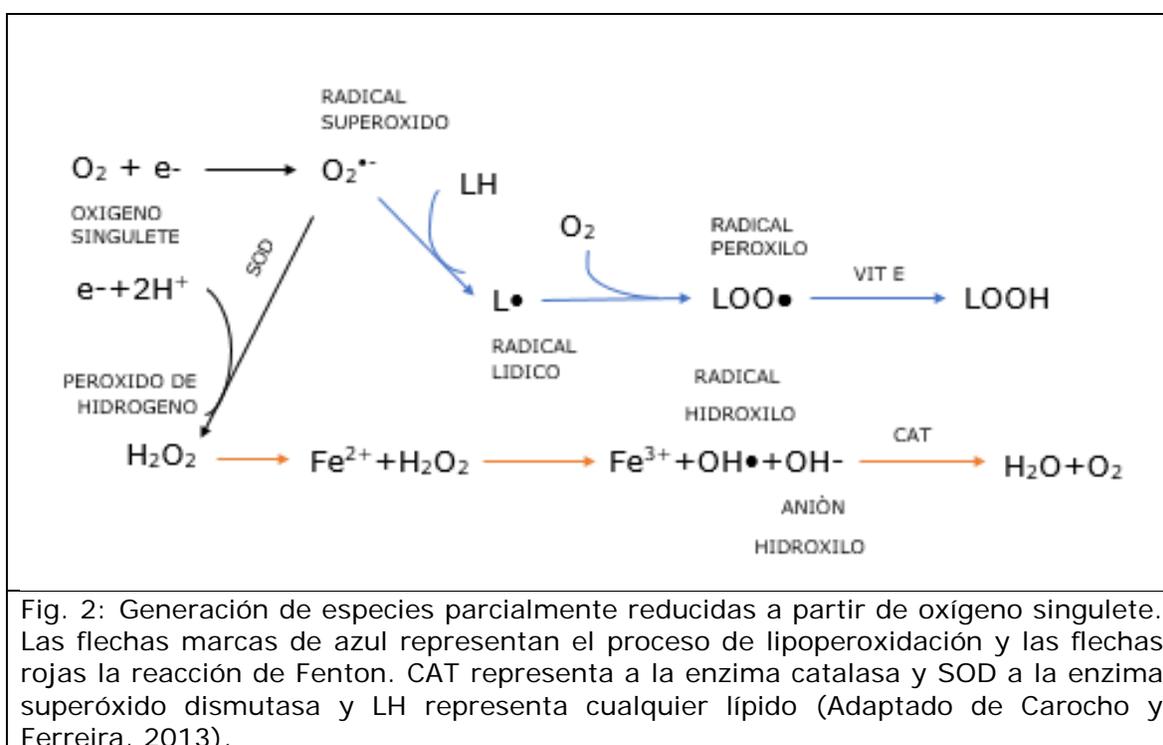


Fig. 2: Generación de especies parcialmente reducidas a partir de oxígeno singulete. Las flechas marcadas de azul representan el proceso de lipoperoxidación y las flechas rojas la reacción de Fenton. CAT representa a la enzima catalasa y SOD a la enzima superóxido dismutasa y LH representa cualquier lípido (Adaptado de Carochó y Ferreira, 2013).

Anión o radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$): esta especie reactiva se forma a partir de la adición de un electrón al oxígeno singulete, provocando el apareamiento de uno de sus electrones y generando que la molécula quede en forma de anión. Mientras que el otro electrón queda aún desapareado siendo un radical (figura 2). El radical superóxido se produce de manera endógena en la célula por el escape de electrones en la cadena transportadora de los mismos. Este radical es poco reactivo, y solo llega

a reaccionar de manera importante con otros radicales libres, con metales como el cobre y el hierro libre o con los centros hierro-azufre de las proteínas, además del óxido nítrico y de manera más lenta con el glutatión y el ascorbato. No puede atravesar de manera libre las membranas biológicas y tampoco reacciona con el NADPH, con el ADN, con los lípidos, ni con los aminoácidos de las proteínas. Las células fagocitas del sistema inmune también producen esta especie reactiva como un mecanismo de defensa para combatir agentes extraños al cuerpo (Konigsberg, 2012).

Peróxido de hidrógeno (H_2O_2): por acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD) el radical superóxido se transforma a peróxido de hidrógeno debido a que recibe un electrón y dos hidrógenos. Al tener el H_2O_2 todos sus electrones sin desaparecer deja de ser un radical libre, pero no por eso deja de ser importante ya que es un precursor esencial de radicales libres, en especial del radical hidroxilo que es una de las especies reactivas más dañinas para la célula (Hansberg, 2002). Además, el peróxido de hidrógeno es poco reactivo con otras biomoléculas y difunde bien a través de las membranas celulares debido a su lipofilicidad. Se ha reportado que a concentraciones fisiológicas actúa como un segundo mensajero y que participa en la transducción de señales en diferentes vías metabólicas (Thannickal y Fanburg, 2000).

Radical hidroxilo ($HO\bullet$) y anión hidroxilo (HO^-): es un producto de la reacción de Fenton, la cual es inducida por algún metal de transición (Fe^{+2} o Cu^{+1}) que cede un electrón al peróxido de hidrógeno provocando la ruptura del enlace entre átomos de oxígeno. En la reacción de Fenton se forma el anión y el radical hidroxilo, el primero rápidamente se protona para formar agua. A diferencia del anión el radical es sumamente reactivo, por lo que reacciona de manera importante con los lípidos que conforman las membranas, generando la lipoperoxidación. También reacciona con

los azúcares y las bases nitrogenadas del ADN y con los aminoácidos de las proteínas (Konigsberg ,2012).

Radicales alcoxilo y peroxilo: A partir de la interacción de las principales especies reactivas con las biomoléculas que componen a las células se llegan a generar otras importantes especies reactivas. Por ejemplo, a partir del proceso de lipoperoxidación se forman como intermediarios de la ruptura de peróxidos lipídicos los radicales alcoxilo ($LO\bullet$) y peroxilo ($LOO\bullet$). Estas especies reactivas al ser radicales generan otros radicales libres propagando aún más la reacción de lipoperoxidación en la membrana celular (Martínez, 2005).

1.4 Especies reactivas de nitrógeno (ERN)

Es importante mencionar que también existen especies reactivas de nitrógeno (ERN), y al igual que las ERO incluye especies tanto radicales como no radicales. Las más importantes son el óxido nítrico ($NO\bullet$), el dióxido de nitrógeno ($NO_2\bullet$), el catión nitronio (NO_2^+) y el peroxinitrito ($ONOO^-$) (Symons, 2000).

El $NO\bullet$ que se forma de manera enzimática por efecto de la óxido nítrico sintasa (NOS) es quizá una de las especies más importantes de las ERN, ya que esta participa como señalizador en numerosos procesos biológicos. Por ejemplo, ayudando al control de la presión sanguínea y actuando como factor en la relajación de vasos y de músculo sanguíneo, participa en procesos de neurotransmisión y es un componente del sistema inmune en la vía fagocítica. Reacciona de manera importante con metales de transición como el hierro de las hemoproteínas o los centros hierro-azufre de las enzimas mitocondriales (Hansberg, 1999).

Otra especie importante es el ONOO^- , que se forma a partir de la reacción entre el $\text{NO}\cdot$ y el $\text{O}_2^{\cdot-}$. El peroxinitrito reacciona con los aminoácidos, las proteínas, las enzimas y los cofactores de enzimas. En general el aumento de este tipo de especies reactivas genera un estrés nitrosativo por lo que puede causar daño estructural a la célula, afectando su funcionalidad al igual que el estrés oxidativo (Chirino et al., 2006).

1.5 Estrés oxidativo

Para entender que es el estrés oxidativo se debe saber que el ser humano se encuentra expuesto a un sin fin de fuentes generadoras de especies reactivas (ER). Como se ha mencionado anteriormente estas pueden ser factores exógenos como, por ejemplo, la contaminación ambiental, la luz solar, las radiaciones ionizantes, una concentración de oxígeno demasiado elevada, los pesticidas, metales pesados, la acción de ciertos xenobióticos (cloroformo, paracetamol, etanol, tetracloruro de carbono, violeta de genciana) o el humo de cigarro. Por otra parte, también se encuentran los factores endógenos que son las especies reactivas generadas por el metabolismo propio de la célula. Se estima que alrededor del 5% del oxígeno que se aspira en condiciones fisiológicas normales se escapa para formar principalmente tres especies reactivas altamente tóxicas, dos de los cuales son literalmente radicales libres (el anión superóxido y el hidroxilo) (Avello y Suwalsky, 2006). De aquí que el 0.1 a 0.5 % de un 90% del oxígeno que se utiliza en la cadena respiratoria para la producción de ATP en la mitocondria se desvía y se convierte en el radical superóxido (Davies, 1995).

A pesar de que las especies reactivas se llegan a formar a partir de la fuga de electrones en la cadena respiratoria existen otras razones por las cuales las ER también se generan dentro de la célula, y es que varias vías

metabólicas llegan a generar ERO como intermediarios, segundos mensajeros o subproductos. Por ejemplo, durante la respuesta inmune los fagocitos tienen las enzimas NADPH oxidasa (NOX) y la mieloperoxidasa para producir H_2O_2 y HClO (ácido hipocloroso), utilizadas para poder eliminar a los microorganismos patógenos (Khanna, et al, 2005; Klebanoff, 2005).

Por todas estas razones las células al estar en contacto con radicales libres y otras especies reactivas tratan de mantener un equilibrio homeostático con la ayuda de un sistema de defensa antioxidante. Es decir, buscan mantener una condición interna estable con respecto a sí misma y su entorno, en donde haya un equilibrio de las reacciones que ocurren entre especies oxidantes y antioxidantes. Muchas veces este equilibrio redox se maneja en la célula a conveniencia para ciertas circunstancias donde la célula prefiere tener un estado más oxidado o más reducido. Por lo que, el estado redox dentro de la célula es más un estado dinámico que un equilibrio. Cuando este dinamismo es superado en sus límites por las especies reactivas, es decir que la célula se encuentre en un estado sumamente oxidado es cuando se puede causar daños a las biomoléculas, como, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Este fenómeno se llama estrés oxidativo (Konigsberg, 2012).

1.6 Daños generados por especies reactivas (ER)

Las principales biomoléculas que atacan las especies reactivas, ya sean radicales o no, son: el ADN, las proteínas, los lípidos y los hidratos de carbono. El organelo que más se ve afectado por el estrés oxidativo es la mitocondria y en la cual se refleja una cantidad elevada de lípidos y proteínas oxidados, así como de mutaciones en el ADN mitocondrial

(Lenaz, 1998). A continuación, se describe el efecto de las ERO sobre las principales biomoléculas que componen a la célula.

Lípidos: son componentes esenciales dentro de las membranas celulares, principalmente como fosfolípidos que conforman la bicapa lipídica, la cual es la estructura base de la membrana. Dentro de esta estructura encontramos ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, estos últimos son mucho más reactivos que los primeros debido a los dobles enlaces conjugados dentro de su estructura por lo que pueden reaccionar de manera drástica con los radicales libres y especies reactivas. Este fenómeno oxidativo es conocido como lipoperoxidación y afecta a las propiedades de la membrana como su fluidez y permeabilidad, así como la actividad de proteínas, enzimas y canales iónicos asociados a ella. La lipoperoxidación es un proceso oxidativo que involucra la acción no enzimática y enzimática, es decir; en el primero de los casos se presenta un daño oxidativo causado por la acción de las ERO a los lípidos membranales. En el segundo caso se presenta la actividad de enzimas como lipasas y fosfolipasas, encargadas de hidrolizar los enlaces éster de los ácidos grasos oxidados unidos a los fosfolípidos membranales (Zenteno y Saldaña, 2008).

Para ejemplificar mejor el primer caso, es decir el ataque de las especies reactivas, en la figura 3 se muestra el proceso químico de la lipoperoxidación que se inicia cuando los radicales libres atacan a un grupo metileno (-CH₂-) de los ácidos grasos poliinsaturados unidos a los fosfolípidos dentro de la membrana como, por ejemplo: el ácido linoléico, linolénico y araquidónico. La generación de un radical en el carbono que perdió su hidrógeno provocará un reacomodo en la molécula para dar origen un dieno conjugado que se estabiliza como radical lipídico (L•) (iniciación), después este reaccionará con el oxígeno molecular para

producir el radical peroxilo (LOO•) y a su vez este radical reaccionara con otro fosfolípido cercano para generar un hidroperóxido (LOOH) y otro radical lipídico (L•), y así sucesivamente (propagación). Así mismo los radicales como los peroxilo pueden reaccionar entre ellos para dar origen a agregados, dímeros o bien peróxidos cíclicos, los cuales se pueden volver a descomponer para formar nuevos radicales libres (terminación) (Dargel, 1992). Por otra parte, los hidroperóxidos que estén presentes en la membrana sí reaccionan con complejos metálicos pueden dar paso a los radicales peroxilo (LOO•) y alcoxilo (LO•) (iniciación catalizada por metales) (Halliwell y Gutteridge, 1984).

Iniciación	$R\cdot + LH \rightarrow L\cdot + RH$
Propagación	$L\cdot + {}^1O_2 \rightarrow LOO\cdot$ $LOO\cdot + LH \rightarrow LOOH + L\cdot$
Terminación	$LOO\cdot + LOO\cdot \rightarrow LOOL + {}^1O_2$ $LOO\cdot + L\cdot \rightarrow LOOL$ $L\cdot + L\cdot \rightarrow LL$
Iniciación catalizada por metales Ej. Fe y Cu	$M^{n+} + LOOH \rightarrow LO\cdot + {}^-OH + M^{(n+1)+}$ $M^{(n+1)+} + LOOH \rightarrow LOO\cdot + H^+ + M^{(n)+}$

Fig. 3: Proceso general de la lipoperoxidación (Adaptado de Zenteno y Saldaña, 2008).

Los efectos de la oxidación de los lípidos que componen las membranas celulares pueden propiciar la pérdida de su fluidez y tener como efecto la alteración de la estructura de las proteínas transmembranales. Esto a su vez altera varios procesos fisiológicos como la cadena respiratoria mitocondrial, los mecanismos de detoxificación vía P450, así como la pérdida de afinidad de los receptores hormonales y los factores de crecimiento. Otro aspecto que se ve afectado es la permeabilidad de la membrana, por lo que deja de ser una barrera iónica y osmótica. Esto

trae como consecuencia la muerte de los tejidos por necrosis (Erridge y Spickett, 2007; Iacobini et al., 2009).

La acumulación de hidroperóxidos en la membrana puede provocar que estos se puedan transformar a aldehídos, como el malondialdehído y el 4-hidroxi-2-nonenal, teniendo un efecto citotóxico e interactuando de manera negativa con el ADN, inhibiendo la síntesis de proteínas y de ARN y evitando la reparación del mismo, así como disminuyendo la actividad antioxidante del glutatión, del cual se hablará más adelante. (Gonzales et al., 2000). También se ha relacionado a la oxidación de lípidos con padecimientos cardiovasculares y neurológicos, quizá los más estudiados sean la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que está estrechamente relacionada con la aparición de aterosclerosis y la oxidación de las lipoproteínas del sistema nervioso central que están relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, y que son piezas importantes para mantener funciones cerebrales como el transporte lipídico intercelular, la homeostasis del colesterol y la reparación de daños en la membrana (López et al., 2012 y Elejalde, 2001).

En relación a este tema se puede decir que los fosfolípidos también juegan un papel interesante en la prevención y tratamiento de padecimientos ligados al estrés oxidativo, siendo que el consumo de alimentos presentes en la dieta como los derivados de la soya, de la yema de huevo, lácteos y productos de origen marino que son ricos en fosfolípidos presentan un beneficio nutricional a la salud, principalmente los alimentos marinos que contienen altos contenidos en ácidos grasos omega-3 como los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docohexaenoico (DHA) y de los cuales se ha relacionado con beneficios fisiológicos como acciones antiinflamatorias y actividad antioxidante en los lípidos del cerebro, así como la mejora en el aprendizaje y la memoria, reducción de lípidos plasmáticos y en tejidos y

finalmente disminuye la tendencia a la ganancia de peso (Torres y Durán, 2015).

Proteínas: La oxidación de las proteínas es debida al ataque en los aminoácidos que componen su estructura primaria por parte de las especies reactivas, siendo los residuos más susceptibles al ataque de estas especies, la histidina, la prolina, la cisteína, el triptófano, la tirosina y en menor grado la arginina, la lisina y la metionina (Davies, 2005). Los cambios generados por la oxidación de residuos aminoácidos de la proteína provoca la pérdida de la función de la misma, como puede ser alguna función catalítica, daño en las proteínas estructurales o incluso interrumpir la regulación de las vías metabólicas (Cárdenas y Pedraza, 2006).

Se puede clasificar a la oxidación proteínica de dos maneras, como reversible, un ejemplo sería la formación de puentes disulfuro en cisteínas cercanas dentro de la conformación tridimensional en una proteína, de hecho, este tipo de oxidación tiene la función de activar o inactivar enzimas y factores transcripción que responden según el estado redox de la célula. La otra manera sería la oxidación irreversible por medio de cuatro mecanismos: la carbonilación, la ruptura de enlaces peptídico, la nitración y la formación de enlace proteína-proteína (Konigsberg, 2012; Díaz y Membrillo, 2006).

La célula tiene un mecanismo propio homeostático (Proteóstasis) para controlar la concentración de las proteínas oxidadas dentro de la célula, así como su correcto doblamiento y degradación, además de la adecuada interacción de estas con otras proteínas que componen el proteoma. Pero cuando este sistema se ve superado por proteínas oxidadas o mal plegadas, las cuales no pueden ser degradadas eficientemente es cuando

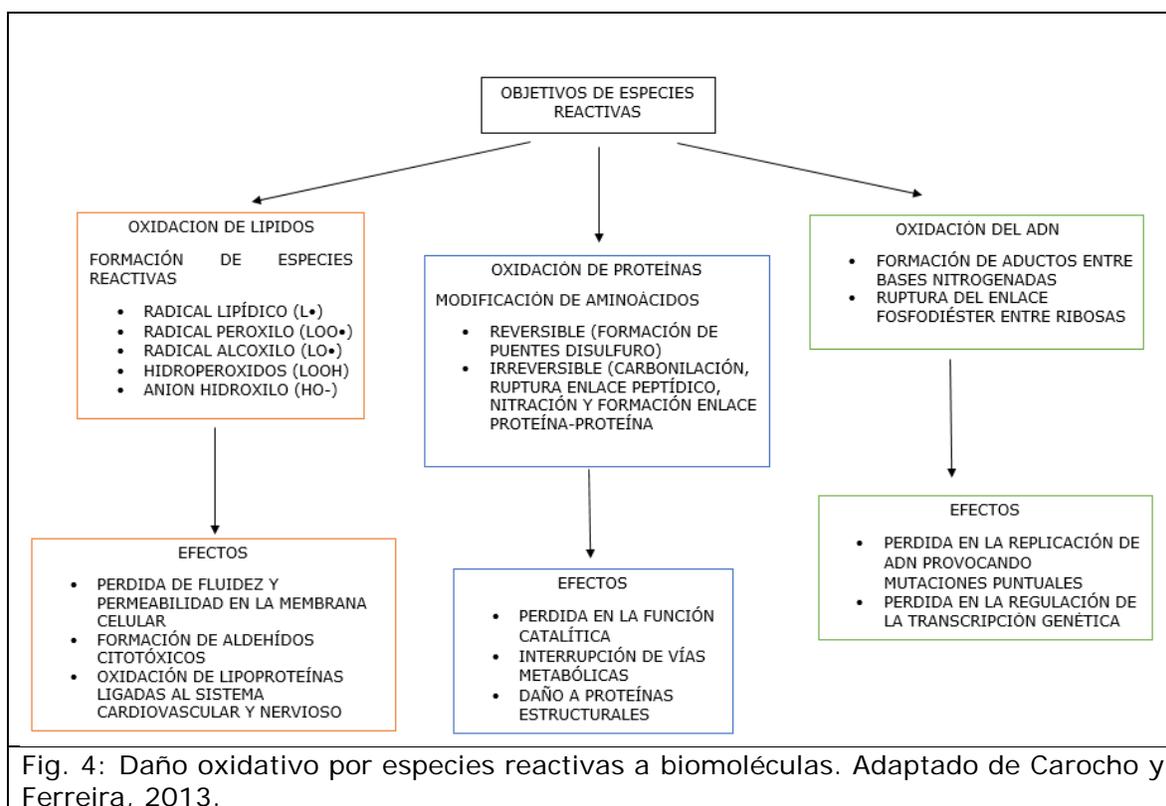
se ha relacionado como una explicación a muchas enfermedades como la diabetes, la aterosclerosis y las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad como el Alzheimer, esclerosis amiotrófica (ALS) y Parkinson (Konigsberg, 2012).

ADN: El daño generado por las ERO en el ADN, se presenta de dos maneras: la primera es el ataque a bases nitrogenadas (púricas y pirimídicas) y la segunda sobre los azúcares (desoxirribosa). De todas las especies reactivas la que más se ha relacionado con el daño al material genético es el radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$), el cual se une de manera directa con alguna de las bases nitrogenadas formando un aducto, hasta la fecha se conocen más de 20 aductos diferentes generados en las estructuras de las bases. El aducto mas estudiado y que sirve para cuantificar el daño generado por el estrés oxidante en el ADN, es la 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina o 8-OHdG, el cual es el aducto más estable que se forma en la oxidación de la Guanina y una de las especies más abundantes y resistentes en la oxidación de bases nitrogenadas (Ravanat et al., 2001). La segunda manera en que es afectado el ADN es el ataque de radicales libres a la ribosa, el cual es un proceso muy parecido a la lipoperoxidación y en la cual al final hay rompimiento en el enlace fosfodiéster generando escisiones en la cadena sencilla y doble.

Las especies reactivas oxidan y fragmentan al ADN presente en los nucleosomas, provocando que se generen fragmentos internucleosomales que afectan de manera directa el enrollamiento y compactación del ADN en la cromatina. Con este daño se presenta un efecto negativo en las principales funciones del ADN, por ejemplo, la regulación de la transcripción génica. Además de esto la generación de aductos en la doble hélice del ADN afecta la interacción entre puentes de hidrógeno de las bases que las componen alterando la complementarización de la doble

cadena, errores como este durante el proceso de replicación del ADN conllevan a que se generen transversiones y translocaciones, las cuales son mutaciones puntuales. Este tipo de daños al material genético están ampliamente relacionados con la carcinogénesis, la apoptosis, la necrosis y algunas enfermedades hereditarias (Medeiros,2008; Cárdenas y Pedraza, 2006).

A modo de resumen en el cuadro (Fig. 4) se describe el daño oxidativo que se produce a las biomoléculas antes mencionadas.



1.7 Enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo

La producción descontrolada de especie reactivas a partir de la interacción con las principales biomoléculas (proteínas, lípidos, azúcares y DNA) que conforman la célula y así como el déficit de actividad de las diferentes fuentes antioxidantes (endógenas y exógenas) del sistema antioxidante produce lesiones en los principales componentes celulares que afectan las actividades fisiológicas de la célula.

Actualmente hay demasiada información y estudios que demuestran la relación de la oxidación de los componentes celulares con el proceso del envejecimiento u otros padecimientos como aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, accidentes cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, cáncer, enfisema, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome metabólico, diabetes, hipertensión, inmunodeficiencia, sida, toxemia del embarazo, úlceras pépticas, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistemático, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerodermia y esclerosis múltiple) enfermedad inflamatoria genérica, gastritis, shock séptico, migraña, sensibilidad química múltiple, psoriasis, dermatitis atópica, pancreatitis aguda, enfermedad de Alzheimer y disfunción cerebral, enfermedad de Parkinson, demencia multiinfarto, osteoporosis, cataratas, degeneración macular y cáncer (secundario a quimioterapia y radiación) (Anderson, 2009).

Capítulo II. ANTIOXIDANTES

Los antioxidantes son un conjunto de compuestos biológicos y químicos que actúan en el cuerpo humano con la función de evitar la oxidación de los componentes que conforman las principales estructuras celulares. *Halliwell (2007) define a los antioxidantes como cualquier sustancia que retrasa, previene o elimina el daño oxidativo a una molécula diana.* Así que los antioxidantes en el cuerpo humano funcionan como un sistema de defensa que regula a las especies reactivas y radicales libres que se llegan a generar como parte de las funciones normales del metabolismo celular o bien que puedan ser asimilados o inducidos por efecto de diferentes factores ambientales o fisiológicos.

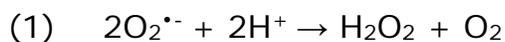
Con base en el papel que juegan los compuestos antioxidantes en la conservación del equilibrio homeostático celular se clasificarán según su origen en: endógenos y exógenos. El primer grupo de estos compuestos son los que se generan de manera natural en el cuerpo humano y que conforman al sistema de defensa antioxidante primario, se clasifican con base en si presentan o no actividad enzimática. El segundo grupo de compuestos antioxidantes son aquellas sustancias que se asimilan de fuentes externas principalmente de los alimentos que conforman la dieta y se clasificarán con base en su naturaleza química, pero a la vez se hará énfasis en los que tienen importancia fisiológica.

2.1 Antioxidantes de origen endógeno

2.1.1 Compuestos con actividad enzimática

Las principales enzimas que actúan en el sistema de defensa antioxidante primario son: la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (Cat), pero también existen otras enzimas importantes que participan en el correcto funcionamiento de este sistema, por ejemplo, la glutatión reductasa (GR), la NAD(P)H deshidrogenasa (NQO1), la glutatión-S-transferasa (GST), etc. (De la Rosa et al., 2012).

Superóxido dismutasa (SOD): es una metaloproteína que cuenta con tres diferentes isoformas: SOD 1, 2 Y 3 o Cu/Zn-SOD1, Mn-SOD2 y Cu/Zn-SOD3. La principal diferencia entre estas tres es que la SOD 1 Y 3 utilizan como centro catalítico al par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$, además de utilizar al Zn^{2+} para estabilizar a la estructura de la enzima, mientras que la SOD2 utiliza al par redox $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$ como centro catalítico. Las tres isoformas eliminan al radical superóxido mediante una reacción de dismutación para producir oxígeno y peróxido de hidrogeno (1), el cual a su vez es eliminado por las enzimas glutatión peroxidasa y catalasa (Gómez y Cuevas, 2008).



En la tabla 1 se presenta las principales características y funciones fisiológicas de las diferentes isoformas de la enzima superóxido dismutasa:

Tabla 1: Isoformas de la Superóxido dismutasa (SOD): características y funciones fisiológicas.

Isoforma	Ubicación celular	Función fisiológica	Asociación a enfermedades
SOD1 o Cu/Zn-SOD (homodímero de 32 kDa/subunidad).	Citosol, núcleo, peroxisoma y en la membrana externa de la mitocondria.	Evitar daño al ADN y otros organelos celulares.	Esclerosis lateral amiotrófica
SOD 2 o Mn-SOD (homotetrámero de 22 kDa/subunidad).	Membrana interna de la mitocondria	Evitar daño en mitocondria y el ADN mitocondrial.	Enfermedades neurodegenerativas, miocardiopatías y cáncer mamario.
SOD3 o Cu/Zn-SOD (glucoproteína tetrámerica de 33.7 kDa/subunidad)	Extracelular, en líquido intersticial y se asocia a heparina.	Evitar daño en fluidos extracelulares y espacios intersticiales de tejidos.	Cardiopatías como arterioesclerosis, Diabetes Mellitus Tipo 1 y polineuropatía amiloide tipo 1.
Fuente: Adaptado de Gómez y Cuevas, (2008) y Riera Romo, (2015).			

Catalasa (Cat): es una metaloproteína tetrámerica de un peso molecular cercano a 210-280 kDa, en cada subunidad contiene un grupo hemo como sitio activo. Esta enzima se encuentra principalmente en mitocondria y peroxisomas, pero también se le llega a encontrar en el citosol solo de eritrocitos (Céspedes et al., 1996).

La función de las catalasas es descomponer al peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, esta reacción se lleva a cabo en dos pasos debido a que estas enzimas utilizan al peróxido de hidrógeno como agente reductor y agente oxidante. En el primer paso de la reacción (ver Fig. 5) se rompe el enlace oxígeno-oxígeno del H₂O₂ para formar una molécula de agua y

un enlace entre el otro oxígeno y el hierro del grupo hemo (1), la segunda parte consiste cuando el grupo prostético cede un electrón del hierro y otro electrón de la porfirina al oxígeno unido al mismo para formar otra molécula de agua, esto produce la oxidación del hierro a ferroxilo y que la porfirina quede como radical catiónico porfirínico. Ya como último en este proceso una molécula de H₂O₂ reduce al grupo prostético oxidado generando una molécula de oxígeno (2) (Pereza, 2008).

1) $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}\text{-O} + \text{H}_2\text{O}$
2) $\text{Fe}^{3+}\text{-O} \rightarrow \text{Fe}^{4+} + \bullet\text{C} + \text{H}_2\text{O}$
$\text{Fe}^{4+} + \bullet\text{C} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{C} + \text{O}_2$
Fig. 5: Reacción de las catalasas. Donde C representa a la catalasa. (Adaptado de Peraza, 2008)

La función fisiológica de la catalasa es controlar al peróxido de hidrógeno que se llega a generar dentro del peroxisoma como resultado de la β -oxidación de los ácidos grasos. Se ha relacionado a los problemas de estrés oxidativo en este organelo con una deficiencia o disminución en la actividad de la catalasa (Bonekamp et al., 2009). La actividad de la catalasa es muy elevada en hígado y eritrocitos, alta en tejido adiposo y riñón, moderada en páncreas y pulmones y baja en suero, corazón y cerebro. Debido a esto varios autores sugieren que ante una deficiencia de la funcionalidad de esta enzima en los peroxisomas puede haber un incremento en las afecciones del tipo coronarias y mayor incidencia en diabetes, principalmente del tipo 2 (Peraza, 2008).

Glutación peroxidasa (GPx): es una selenoproteína con actividad peroxidasa, que a diferencia de la catalasa elimina tanto el peróxido de hidrógeno producido a partir de la actividad de SOD como los hidroperóxidos que son producto de la lipoperoxidación de ácidos grasos

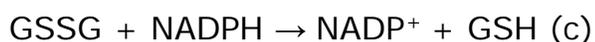
como por ejemplo el ácido linoleico y el linolénico y el 7β-hidroperóxido del colesterol. La GPx también puede actuar como peroxinitrito reductasa ya que inhibe la reacción de oxidación y nitración causada por el peroxinitrito (ONOO⁻) (Cárdenas, Medina y Pedraza, 2008).

En la figura 6 se presenta el mecanismo de acción de la GPx para la eliminación del peróxido de hidrógeno y otros hidroperóxidos. Como primer paso la enzima actúa sobre el H₂O₂ y rompe el enlace oxígeno-oxígeno para generar agua y ácido selénico, cuando la misma actúa sobre un ROOH se genera un alcohol y el ácido selénico (1). A continuación, una molécula de GSH se une al ácido, reduciendo al oxígeno y produciendo una molécula de agua y un complejo selenio-glutatiión oxidado (Se-GS), por lo que otra GSH reduce completamente al selenio generando glutatiión oxidado (GSSG) y la proteína reducida (2). En la reacción global (3) por cada H₂O₂ que se elimina se producen dos moléculas de agua mientras que por cada ROOH se genera una molécula de alcohol y una de agua.

<p>1) Reacciones iniciales</p> $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Se}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{SeOH}$ $\text{Se}^- + \text{ROOH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{SeOH}$
<p>2) Reducciones secuenciadas</p> <p>1. $\text{SeOH} + \text{GSH} \rightarrow \text{Se-GS} + \text{H}_2\text{O}$</p> <p>2. $\text{Se-GS} + \text{GSH} \rightarrow \text{Se}^- + \text{GSSG}$</p>
<p>3) Reacciones globales</p> $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$
<p>Fig. 6: Mecanismos de reacción de la glutatiión peroxidasa. (Adaptado de Cárdenas et al., 2008).</p>

La reacción redox que se produce por la actividad GPx involucra la participación de la enzima glutatiión reductasa (GR) para la regeneración

del glutati3n reducido a trav3s de la oxidaci3n del NADPH (c). Debido a que este es un proceso en el cual es importante la concentraci3n de glutati3n y de NADPH otras enzimas no antioxidantes se ven involucradas como la glutamato ciste3na ligasa (GCL) y la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH), los cuales son sensibles al estado redox en la c3lula y funcionan como interruptores para la producci3n de GSH y NADPH. Al estar en un estado pro-oxidativo la GCL induce la s3ntesis del glutati3n (GSH) y la GAPDH inhibe la gluc3lisis para la acumulaci3n de NADPH por medio de la v3a de las pentosas fosfato (De la Rosa et al., 2012).



Los seres humanos cuentan con tres isoformas diferentes del glutati3n peroxidasa que son: la GPx citos3lica, la GPx plasm3tica y la GPx con actividad espec3fica para los fosfolipoper3xidos. En la tabla 2 se muestran las caracter3sticas espec3ficas de cada isoforma, de sus funciones fisiol3gicas y de las enfermedades con las que se relaciona.

Tabla 2: Isoformas de la GPx, caracter3sticas y funciones fisiol3gicas.		
Isoformas	Ubicaci3n celular	Funci3n fisiol3gica
GPx citos3lica o cGPx (homotetr3mero de 22 kDa/subunidad).	Citos3lica (todos los tejidos). Concentraci3n alta en h3gado y tracto gastrointestinal.	Inhibir hidrop3roxidos en el citosol.
GPx plasm3tica o pGPX (homotetr3mero de 26 kDa/subunidad).	Fluidos extracelulares (varios tejidos). Concentraci3n alta en ri3n3n.	Inhibir hidrop3roxidos en fluidos extracelulares y en plasma.
GPx espec3fica de fosfol3pidos o PHGPx (mon3mero de 19.7 kDa/unidad)	Membrana celular y citosol de varios tejidos.	Inhibir hidrop3roxidos en la membrana celular. Participa en la apoptosis y funci3n reproductiva (espermatog3nesis).
Fuente: adaptado de Cisneros-Prego <i>et al</i> , 1997 y C3rdenas et al, 2008.		

No hay reportes de enfermedades específicas ligadas a la actividad del glutatión peroxidasa, pero a ésta y otras selenoproteínas se les liga con padecimientos que tienen que ver con el selenio. Diversos estudios han relacionado a la deficiencia de este micronutriente con problemas, en el sistema inmunológico, problemas cardiovasculares y con varios tipos de cáncer (esófago, colon, estómago y próstata).

Tiorredoxina peroxidasa (Trx-P): estas enzimas pertenecen a una familia de proteínas que tienen funciones antioxidantes a las que se les ha denominado peroxirredoxinas (Prx). Estas enzimas son homodimeros que no contienen grupo prostéticos y por lo cual sus reacciones óxido reducción solo involucran residuos de cisteína en su sitio activo. A su vez las Prx son dependientes de agentes reductores como la tiorredoxina, que tienen un grupo tiol capaz de donar electrones en la reacción de peroxidación (ver Fig. 7). Los sustratos de esta enzima pueden ser peróxido de hidrógeno, ácido peroxinitroso e hidroperóxidos orgánicos (Hernández y Bucio, 2008).

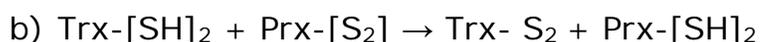
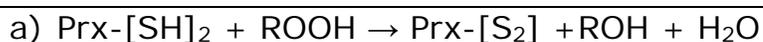


Fig. 7: Mecanismo de acción de peroxirredoxina en la ecuación a) se muestra la reducción del sustrato a alcohol y agua. Mientras que en b) se muestra la reducción de la enzima Prx por parte de la tiorredoxina donadora de electrones (Adaptado de (Hernández y Bucio, 2008).

La localización celular de las peroxirredoxinas es el citosol, núcleo, mitocondria y peroxisomas. Debido a que estas enzimas participan en diferentes procesos de señalización celular como apoptosis, diferenciación y proliferación celular se cree que pueden estar relacionadas con el desarrollo de cáncer (Hernández y Bucio, 2008).

Tiorredoxina reductasa (Trx-R) y glutatión reductasa (GR): la tiorredoxina reductasa (Trx-R) es la enzima encargada de regenerar a la tiorredoxina, proteína que participa como agente reductor en diferentes reacciones óxido reducción del sistema antioxidante endógeno y que ayuda a proteger a diferentes proteínas ante la oxidación (ver Fig. 8). La Trx-R es un homodimero que tiene un peso molecular aproximado de 55 kDa y en su estructura cuenta con un residuo de selenocisteína en su sitio activo. Además de tener como sustrato a la tiorredoxina esta proteína puede actuar sobre el ácido lipoico, hidroperóxidos lipídicos, péptido citotóxico lisina-NK, ácido dihidroascórbico, vitamina K3, la proteína supresora de tumores p53 y el radical ascorbilo (Mustacich y Powis, 2000).

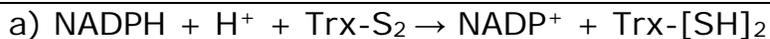


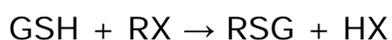
Fig. 8: Reducción de tiorredoxina y glutatión a) reducción de la tiorredoxina a expensas de NADPH por acción de la enzima tiorredoxina reductasa. b) reducción del glutatión a expensas de NADPH por acción de la enzima glutatión reductasa (De la Rosa et al., 2012).

La enzima glutatión reductasa al igual que la tiorredoxina reductasa son dependientes de NADPH para la reducción de su sustrato. La GR es la enzima encargada de regenerar el glutatión oxidado y su actividad es indispensable para mantener la actividad de enzimas como la glutatión peroxidasa y la glutatión-S-transferasa (De la Rosa et al., 2012).

La función primaria de las enzimas, ya mencionadas, superóxido dismutasas, catalasas, peroxidasas y reductasas, así como de sus diferentes isoformas, es la defensa base en contra de las especies reactivas generadas por el metabolismo basal en diferentes compartimentos celulares como la mitocondria, los peroxisomas, el retículo endoplásmico o el citosol, pero ante factores exógenos de estrés

oxidativo el sistema antioxidante se puede ver superado por lo que se induce la actividad de otras enzimas, principalmente glutatión-S-transferasas (GST), hemo-oxigenasa 1 (HO1) y NAD(P)H: quinona oxidorreductasa 1 (NQO1).

Glutatión-s-transferasa (GST): las GST son un grupo de enzimas que se localizan principalmente en el citosol, mitocondria (espacio citosólico) y microsomas (membrana). Son elementos importantes en las vías de detoxificación celular, por lo que inactivan y eliminan agentes xenobióticos pro-oxidantes como pesticidas, herbicidas, fármacos, contaminantes ambientales y carcinógenos. Este grupo enzimático trabaja utilizando reacciones de isomerización y conjugación para formar compuestos menos reactivos que el compuesto original. Utiliza al glutatión (GSH) como donador de electrones para formar estos conjugados, que son de fácil eliminación para la célula:



Se considera que esta enzima también tiene la capacidad de reducir productos de peroxidación lipídica como los hidroperóxidos de fosfatidilcolina o los hidroperóxidos de colesterol además de ayudar en la eliminación de productos de la oxidación de macromoléculas como proteínas y nucleótidos (Hayes et al., 2005).

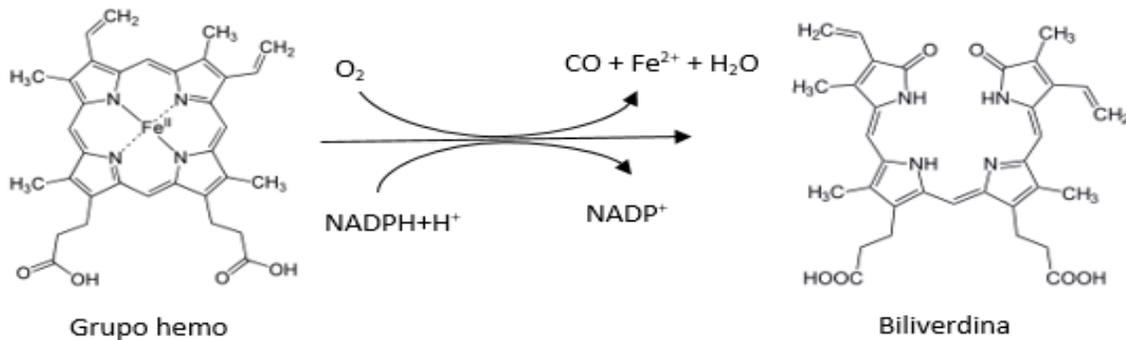
NAD(P)H quinona oxidorreductasa 1 (NQO1): la NQO1 es una flavoproteína encargada de inactivar compuestos oxidantes como quinonas, quinona-iminas y otros compuestos aromáticos. Esta enzima tiene la habilidad de reducir totalmente a las quinonas en hidroquinonas, de manera que estas pierden reactividad y toxicidad. La actividad de la NQO1 no solo se limita a la eliminación de agentes xenobióticos también

participa en el control antioxidante de las quinonas endógenas como la de la vitamina E y el de la coenzima Q₁₀, además, esta enzima llega a neutralizar al anión superóxido cuando hay una baja expresión de la enzima superóxido dismutasa (Siegel et Al., 2004).

Hemo-oxigenasas (HO): las hemo-oxigenasas son las enzimas que tiene como función la correcta degradación del grupo hemo libre proveniente de otras proteínas como la hemoglobina, la mioglobina, citocromos, enzimas oxidasas, peroxidasas, catalasas, óxido nítrico sintasa, guanilato ciclasa y la NADPH oxidasa. Este grupo enzimático está conformado por dos isoformas: la HO1, una isoforma inducible que se expresa como respuesta a estímulos pro-oxidantes como hipoxia, hiperoxia, endotoxinas bacterianas, radiaciones ionizantes, citosinas, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, metales pesados, factores de crecimiento, etc. (Sánchez et al., 2005). Y la HO2 que es constitutiva y que se cree funciona como un regulador fisiológico celular en tejidos como endotelio (vasos sanguíneos) y porción distal de la nefrona (riñón) o en órganos como cerebro, testículos, e hígado (Orozco y Pedraza, 2008).

El proceso por el cual el grupo hemo es degradado consta de dos pasos, ambos dependientes de NADPH. En el primero la HO abre el anillo tetrapirrólico produciendo biliverdina, hierro libre, agua y CO. El segundo paso involucra la participación de una segunda enzima llamada biliverdina reductasa, que como su nombre lo indica reduce la biliverdina a bilirrubina. En la figura 9 se presenta el proceso de esta reacción.

Paso 1. Actividad hemo-oxigenasa



Paso 2. Actividad biliverdina reductasa

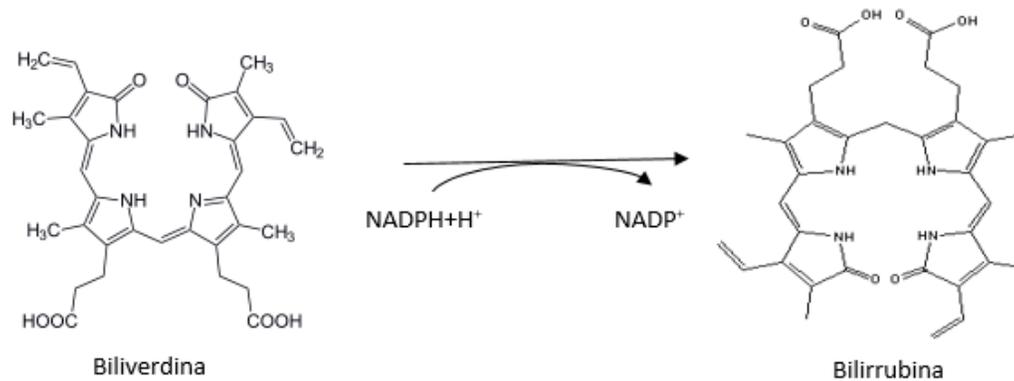


Fig. 9: Degradación del grupo hemo (Adaptado de Sánchez et al, 2005).

Los productos de la degradación del grupo hemo también juegan un rol fisiológico importante en el sistema antioxidante. Empezando por el hierro que se produce, y el cual necesita ser inhibido puesto que produciría especies reactivas a partir de la reacción de Fenton. Cuando se induce la HO1 también se induce una proteína llamada ferritina encargada de almacenar al hierro producido. Se ha relacionado al CO con diferentes funciones biológicas como neuromodulador, antiapoptótico, antiinflamatorio y vasodilatador. Además, la biliverdina y la bilirrubina tienen actividad antioxidante sobre especies como el oxígeno singulete, el radical hidroxilo y el ácido hipocloroso, aunque la biliverdina también puede secuestrar especies como el radical superóxido, el peroxilo y el peroxinitrito (Sánchez et al., 2005).

2.1.2 Compuestos antioxidantes no enzimáticos

El sistema antioxidante endógeno primario descrito anteriormente también está conformado por compuestos que no presentan actividad enzimática, y que son moléculas pequeñas que reaccionan rápidamente con especies reactivas, neutralizándolas y evitando su propagación en la célula.

Glutathión reducido (GSH) (ver Fig. 10): es un tripéptido, γ -glutamil-cisteinil-glicina, sintetizado en el citosol por la acción de las enzimas glutamato cisteína ligasa y la glutathión sintasa, esta molécula se distribuye a diferentes organelos intracelulares en donde su concentración es de 1 a 11 mM en el citosol, de 3 a 15 mM en el núcleo y de 5 a 11 mM en la mitocondria. El glutathión al ser oxidado pasa a ser un dímero con un puente disulfuro entre cisteínas oxidadas (GSSG), la relación de GSH/GSSG funciona como indicador para evaluar el estado redox del organismo y por ende su nivel oxidante (De la Rosa et al., 2012). Desde el punto de vista redox el glutathión tiene la propiedad de ceder electrones desde su grupo sulfidrilo a diferentes especies oxidadas (Benítez, 2006).

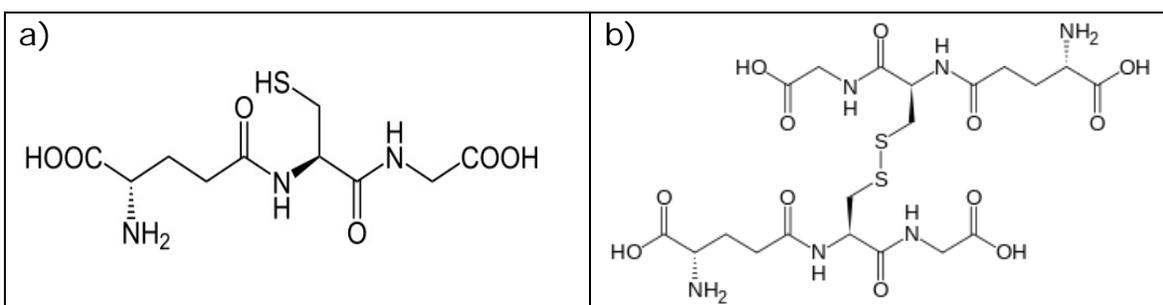


Fig. 10: Composición estructural del estado redox en glutathión a) glutathión reducido (GSH) conformado por ácido glutámico, cisteína y glicina. b) glutathión oxidado (GSSG) conformado por dos moléculas de glutathión unidas por un puente disulfuro (Adaptado de Benítez, 2006 y De la Rosa et al., 2005).

Entre las principales funciones fisiológicas en las que participa el glutathión está la detoxificación de xenobióticos, ser cofactor de diferentes enzimas

antioxidantes como la GPx y GST, neutraliza directamente radicales hidroxilos y oxígeno singlete, regenera los principales antioxidantes exógenos como la vitamina C y E (Valko et al., 2007). Sirve como transporte y almacenamiento de cisteína, también mantiene el estado redox de la célula, ya que mantiene reducidos a los grupos tiol de las proteínas y por ende permite el correcto funcionamiento de las vías de señalización (Martínez et al., 2011).

Tiorredoxina (Trx): son un grupo de proteínas con un peso molecular de alrededor de 12 kDa que participan en diferentes reacciones oxidoreducción involucradas con el mantenimiento del estado redox celular, así como del correcto funcionamiento de otras proteínas antioxidantes. Esta familia está conformada por enzimas como glutatión peroxidasa (GPx), glutatión-S-transferasa (GST), glutarredoxina (Grx), enzima promotora del puente disulfuro (DsbA), proteína disulfuro isómera (PDI).

En específico la proteína tiorredoxina tiene la capacidad de actuar como agente reductor debido a que en su estructura contiene un grupo tiol y al igual que el glutatión este grupo le confiere la capacidad de reaccionar con otras proteínas intercambiando electrones en un sistema complejo de activación y desactivación antioxidante. En la siguiente reacción se observa este mecanismo, en donde la Trx-[SH₂] (forma reducida) inicia un ataque nucleofílico al puente disulfuro de la proteína oxidada, por lo que la tiorredoxina pasa a un estado oxidado con la formación de un puente disulfuro en su estructura (Trx-S₂) y la proteína vuelve a su estado reducido y recupera su actividad. A su vez la Trx oxidada es reducida de nueva cuenta por las enzimas como la tiorredoxina reductasa (TR) y la glutarredoxina (Grx) (Arvizu et al., 2012).



La función de proteínas como la tioredoxina y el glutatión es muy importante para mantener a diferentes proteínas intracelulares reducidas en condiciones de estrés oxidativo, ya que en este estado los grupos tiol de las proteínas tienden a oxidarse y por ende a inactivar la función de la misma afectando a los diferentes procesos fisiológicos en los que participan.

Ácido úrico: El ácido úrico es otro potente antioxidante no enzimático, que se genera como producto final del catabolismo de las purinas. Actúa neutralizando especies reactivas como el oxígeno singulete, ácido hipocloroso y peroxinitrito. El ácido úrico ayuda a proteger a las membranas celulares de los eritrocitos y la oxidación del ADN en leucocitos. Por otra parte, tiene la habilidad de formar complejos estables con los iones hierro y el ascorbato de la vitamina C para proteger a esta última (González y García, 2012).

Coenzima CoQ₁₀: la CoQ₁₀ es parte fundamental del transporte de electrones en la membrana mitocondrial. Esta molécula, según su estado redox, puede ser ubiquinona (forma oxidada) o ubiquinol (forma reducida) (ver Fig. 11). Al ubiquinol se le atribuye la capacidad de evitar la oxidación de componentes membranales como los fosfolípidos teniendo como efecto la regulación de la fluidez en las membranas. Esta coenzima también participa en la regeneración de la vitamina C y E (Quinzii et Al., 2008).

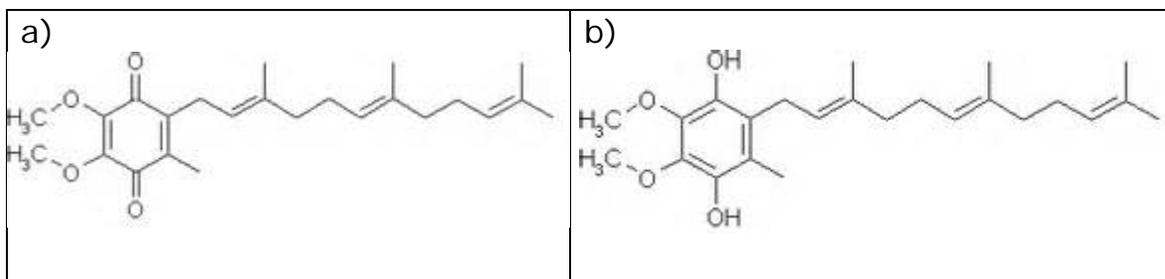


Fig. 11: Estructura de la ubiquinona dependiendo su estado redox a) por oxidado ubiquinona y b) por reducido ibiquinol (Adaptado de Quinzii et Al., 2008).

Ácido α -lipoico: es una molécula azufrada que se forma *in vivo* a partir de un ácido graso de cadena corta. Además, se encuentra de manera abundante en la levadura de cerveza, el germen de trigo y las carnes rojas. El α -lipoato es la forma oxidada del par redox, mientras que el dihidrolipoato es la forma reducida (ver Fig. 12). La naturaleza anfipática de la molécula la hace soluble en agua y lípidos por lo que puede circular de manera libre entre las células, aunque en el espacio intersticial es donde se encuentra de manera abundante y donde mayor actividad presenta (González et al., 2012).

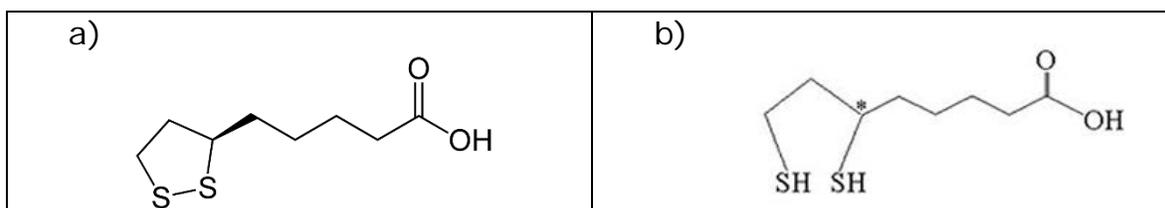


Fig. 12: Estructura del ácido lipoico según su estado redox a) por oxidado α -lipoato y b) por reducido dihidrolipoato (Adaptado de Gonzales et al., 2012).

La actividad antioxidante del par α -lipoato/dihidrolipoato se debe a que los grupos tiol de la molécula reacciona directamente con los radicales libres. Otra de sus funciones es regenerar otros antioxidantes endógenos y exógenos como el glutatión, la CoQ₁₀ y las vitaminas C y E. También juega un papel importante en el metabolismo mitocondrial y celular, ya que como lipoamida funciona como cofactor de los complejos deshidrogenasa de los α -acetoácidos que modulan las proporciones NADH/NAD⁺ y NADPH/NADP⁺ mitocondriales e incrementa del 30 a 70%

los niveles intracelulares de glutatión. Por último, se ha estudiado a esta molécula como suplemento en el tratamiento y prevención estudio de enfermedades como isquemia de tejidos o enfermedades neurodegenerativas (De la Rosa et Al., 2012).

2.2 Antioxidantes de origen exógeno

Los alimentos proporcionan nutrimentos como proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales necesarios para el óptimo crecimiento y desarrollo del organismo, dentro de estas funciones también se encuentra la actividad antioxidante y compuestos como la vitamina A o E y minerales como el selenio o el manganeso juegan papeles importantes en el sistema de defensa antioxidante. Además, alimentos como frutas y vegetales contienen compuestos que se han reportado con actividad antioxidante y de los cuales se cree tienen un beneficio para la salud, estos son los fitoquímicos. A continuación, se describen las principales características químicas y biológicas de estos compuestos.

2.2.1 Compuestos fitoquímicos.

Los fitoquímicos son sustancias que se sintetizan en concentraciones altas a partir del metabolismo secundario de las plantas y son los responsables del sabor, olor, color y textura característico del alimento que produce la planta. No ofrecen ningún aporte nutricional, pero se les ha asociado con diferentes propiedades beneficiosas para la salud como antioxidante, antibacteriano, antiviral, hipotensivo, antiinflamatorio, hipocolesterémico y anticancerígeno. Por otra parte, la concentración de los compuestos fitoquímicos presentes en los alimentos tiene que ver con factores de tipo morfológico (piel, pulpa, semilla, cáscara y hojas), agronómicos (variedad, clima, tipo de suelo, técnicas agrícolas y estrés fisiológico) y

postcosecha (madurez, manejo, almacenado y procesado de alimentos) (González et al., 2012).

González y colaboradores (2012) clasifica a los fitoquímicos en 4 diferentes grupos de compuestos: los polifenoles, isoprenoides, compuestos organosulfurados y compuestos nitrogenados. A continuación, se describe las principales características de cada grupo:

2.2.1.1. Polifenoles:

Los polifenoles son un conjunto de compuestos orgánicos que presentan como estructura base al menos un anillo bencénico con uno o varios grupos hidroxilo ligados a él. Este grupo de compuestos fitoquímicos se divide dependiendo del número de anillos fenólicos que contiene y en base a los diferentes elementos estructurales que ligan estos anillos a otros (Lewandowska et al., 2016). Con base en la estructura los polifenoles se dividen en dos grupos: los flavonoides y los no flavonoides.

Flavonoides: son pigmentos heterocíclicos que confieren colores como amarillo, rojo y azul a una gran variedad de plantas, frutas y hortalizas, además de estar presentes en productos como el café, el té negro, la cocoa, la cerveza y el vino. Se estima que el valor medio de ingesta de estos alimentos es de 23 mg/día, siendo la quercetina la predominante con un valor promedio de 16 mg por día (Martínez et al., 2002).

Los flavonoides están estructuralmente constituidos por dos anillos fenilos (A y B) ligados a través de un anillo pirano (C) (figura 13). Se clasifican con base en el grado de oxidación del anillo C y de la posición del anillo B, además de que cada subgrupo se diferencia por la posición y el número de grupos hidroxilo que presentan y de los diferentes grupos funcionales

que contienen (metilos, azúcares o ácidos orgánicos) (Quiñones et al., 2012).

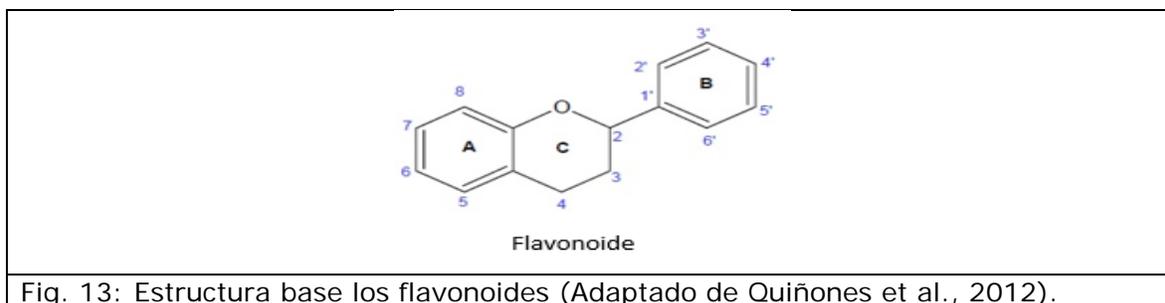
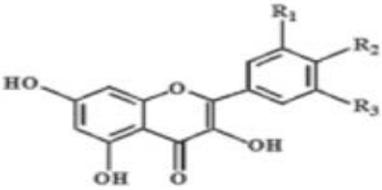
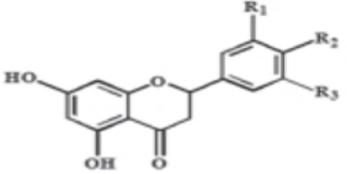
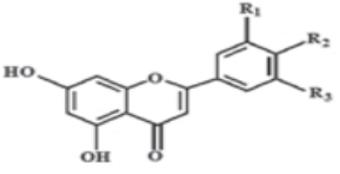
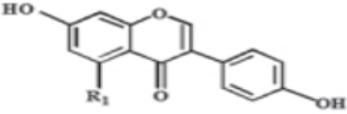
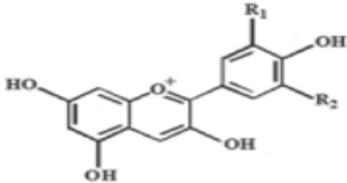
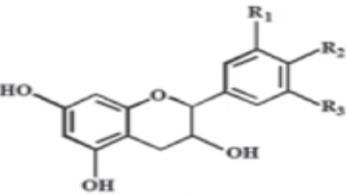


Fig. 13: Estructura base los flavonoides (Adaptado de Quiñones et al., 2012).

De esta manera los flavonoides pueden encontrarse en los alimentos en forma libre (agliconas) o mayoritariamente unidos azúcares por medio de un enlace carbono-carbono (C-glucósido) o a través de un enlace con oxígeno (O-glucósido); siendo la D-glucosa el residuo de azúcar unido más común pero también se pueden unir residuos como D-galactosa, L-ramnosa, L-arabinosa, D-xilosa y así como el ácido D-glucurónico. Por último, estos compuestos también se pueden encontrar presentes en los alimentos como sulfatos, dímeros o polímeros (Martínez et al., 2002). En función a esto los flavonoides se clasifican en flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas, antocianinas y flavanoles. En la tabla 3 se describen las principales características de cada subgrupo:

Tabla 3: principales características de los subgrupos que conforman a los flavonoides.

Estructura base	Grupos funcionales	Alimentos en los que se presentan
 <p style="text-align: center;">Flavonoles</p>	<p>R1 y R2= OH, R3=H (Quercetina) R2=OH, R1 y R3=H (Kaempferol)</p>	<p>Naranjas, manzanas, albaricoques, arándanos, zarzamoras, cerezas, frutos de sauco, pomelos, limones, melocotones, ciruelas, frambuesas, grosellas, uvas, fresas, té y vino.</p>
 <p style="text-align: center;">Flavanonas</p>	<p>R1=OH, R2=OCH₃ (Hesperatina) R1=H, R2=OH (Naringenina)</p>	<p>Toronjas, limones, naranjas, tomates y hoja de menta.</p>
 <p style="text-align: center;">Flavonas</p>	<p>R1 y R2=OH (Luteolina) R2=OH (Apingenina)</p>	<p>Toronjas, limones, naranjas, pimientos rojos, perejil y apio.</p>

Estructura base	Grupos funcionales	Alimentos en los que se presentan
 <p data-bbox="331 475 464 493">Isoflavonas</p>	<p data-bbox="674 264 997 300">R1=OH (Genisteína)</p> <p data-bbox="674 310 957 345">R1=H (Daidzeína)</p>	<p data-bbox="1125 228 1675 264">Alimentos en los que se presentan</p> <p data-bbox="1125 272 1854 345">En leguminosas, principalmente la soya y sus derivados.</p>
 <p data-bbox="342 764 495 792">Antocianinas</p>	<p data-bbox="674 493 1083 529">R1 y R2=OH (Delfinidina)</p> <p data-bbox="674 539 926 574">R1=OH y R2=H</p> <p data-bbox="674 574 846 610">(Cianidina)</p>	<p data-bbox="1125 493 1854 651">Manzanas, zarzamoras, grosellas, arándanos, nectarinas, melocotones, frambuesas, fresas, uvas, peras, betabel, cebolla morada, berenjena, ciertas variedades cereales y vino.</p>
 <p data-bbox="310 1032 443 1057">Flavanoles</p>	<p data-bbox="674 800 989 873">R1 y R2=OH, R3=H (Catequina)</p> <p data-bbox="674 881 936 954">R1, R2 y R3=OH (Galocatequina)</p> <p data-bbox="674 963 1020 1036">Dímeros y oligómeros (procianidinas)</p> <p data-bbox="674 1044 1020 1143">Polímeros (proantocianidinas o taninos condensados)</p>	<p data-bbox="1125 800 1854 914">Manzana, albaricoques, nectarinas, melocotones, peras y uvas, fresas, chocolate, vino y té.</p>
<p data-bbox="201 1143 1087 1174">Fuente: adaptado de Quiñones et al., 2012 y Ornelas et al., 2012.</p>		

No flavonoides: son un conjunto moléculas entre los polifenoles que a diferencia del grupo descrito anteriormente (flavonoides) no comparten una estructura base que relaciones a todos sus elementos, por lo que la clasificación de los componentes que abarca este grupo está dictaminada por el número de anillos fenólicos que contiene y con base en los diferentes elementos estructurales que ligan estos anillos a otros, como ya definió anteriormente. Este grupo de polifenoles está conformado por fenoles simples, ácidos benzoicos, taninos hidrolizables, acetofenonas, ácidos fenilacéticos, ácidos cinámicos, cumarinas, benzofenonas, xantonas, estilbenos, chalconas, lignanos secoiridoides. En la tabla 4 se presenta la estructura química de algunos componentes, así como los alimentos en los que se encuentran principalmente.

La propiedad antioxidante de los polifenoles se debe a que son compuestos que pueden donar fácilmente hidrogeno o electrones a partir de los grupos hidroxilo situados a lo largo del anillo aromático de esta manera inhibe la actividad oxidante de los radicales libres, también tienen el potencial de quelar metales de transición. Estructuralmente los polifenoles son moléculas estables ya que tienen la capacidad de estabilizar y deslocalizar el electrón desemparejado dentro de su anillo una vez interactuado con la especie reactiva (Dey et al., 2016) (ver Fig. 14).

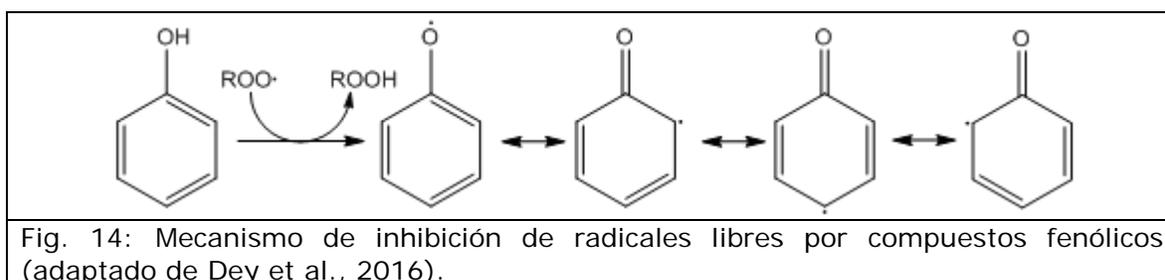
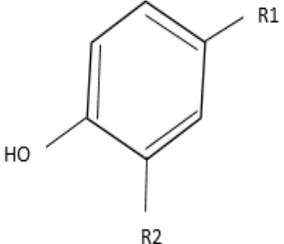
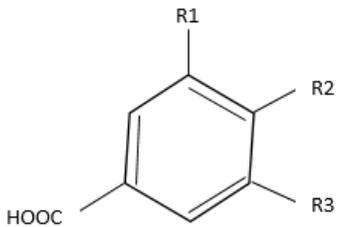
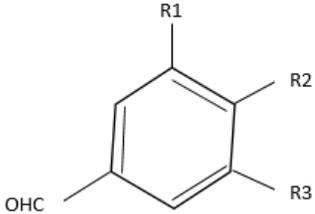
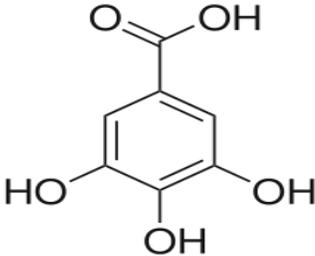
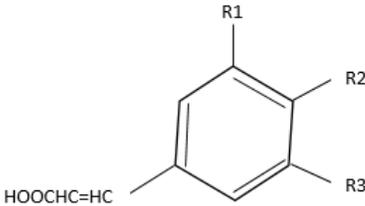
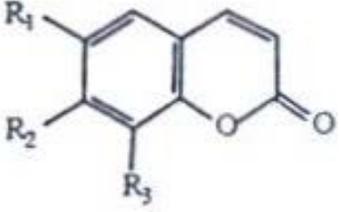
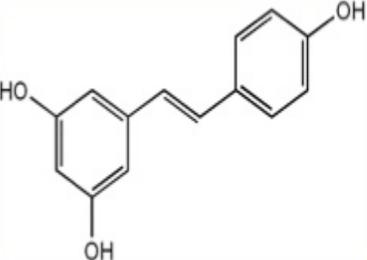
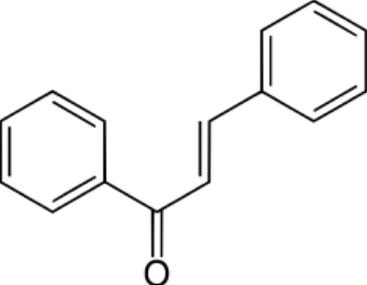
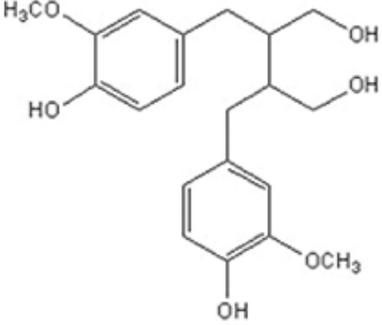


Tabla 4: Principales características de los subgrupos que conforman a los polifenoles.

Estructura química	Grupos funcionales	Fuente alimenticia
 <p>Fenol simple</p>	<p>R1=H y R2=OCH₃ (Guayacol) R1=CH₂CH=CH₂ y R2=OCH₃ (eugenol) R1=CH₂CH₂OH y R2=H (Tirosol)</p>	<p>Vino, café, fruta de la pasión, aceite de oliva virgen.</p>
 <p>Ácidos fenólicos</p>	<p>R1, R2, R3=OH (ácido gálico) R1 y R3=H, R2=OH (ácido 4-hidrobenzoico)</p>	<p>Ciruelas, cerezas, manzana, fresas, nuez pecanera, uvas, frambuesa, grosellas, col china, café, té negro, té verde y vino blanco.</p>

Estructura química	Grupos funcionales	Fuente alimenticia
 <p>Aldehídos benzoicos</p>	<p>R1=H, R2=OH y R3=OCH₃ (vainillina) R1 y R3=H, R2=OH (4-hidroxibenzaldehído)</p>	<p>Mango, vainilla, lichis, vino, nueces y cítricos.</p>
 <p>Taninos hidrolizables</p>	<p>-</p>	<p>Fresas, arándanos, uva, manzana, granada, frambuesas, moras, harina de cebada, té verde y leguminosas</p>
 <p>Ácido hidroxicinámico</p>	<p>R1 y R3=H, R2=OH (p-cumarico) R2 y R3=OH, R1=H (cafeico) R1=H, R2=OH y R3=OCH₃ (ferúlico)</p>	<p>café, manzanas, ciruelas, cerezas, chabacanos, nectarinas, duraznos, membrillo, papa, pera, lechuga, zanahoria, arándanos, moras, uva, naranja, betabel, brócoli, berenjena, espárragos, trigo, y tomate.</p>

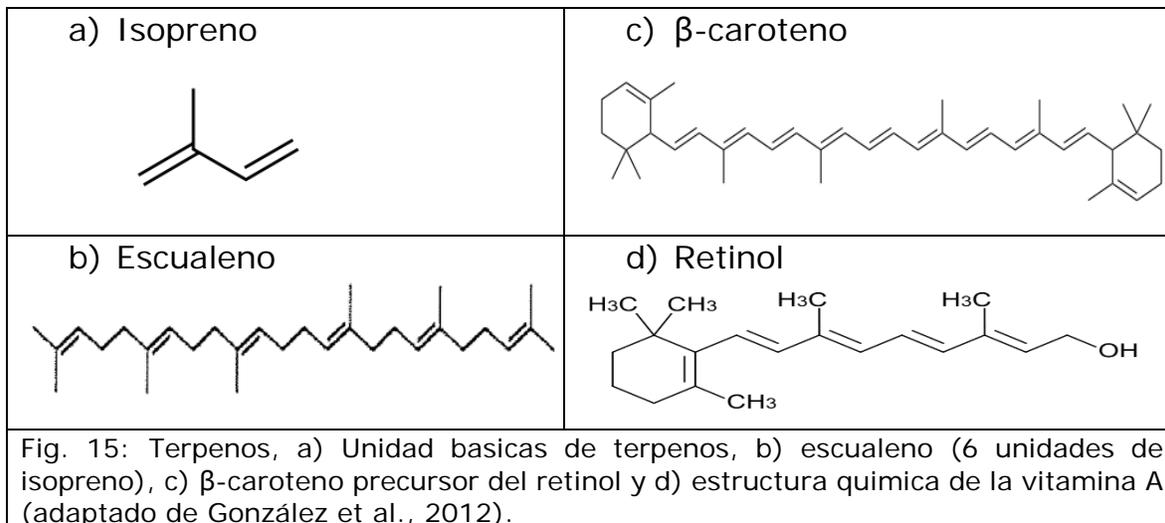
Estructura química	Grupos funcionales	Fuente alimenticia
 <p>Cumarinas</p>	<p>R1 y R2= OH, R3=H (esculetina) R1=OCH₃, R2=OH y R3=H (escopoletina)</p>	<p>Zanahoria, té verde, achicoria, apio, naranja y toronja.</p>
 <p>Estilbenos</p>	<p>R1 y R2=H (resveratrol) R1=H y R2= glucosa (peceido)</p>	<p>Uvas y sus productos derivados</p>
 <p>Chalconas</p>	<p>-</p>	<p>Manzanas y tomates.</p>

Estructura química	Grupos funcionales	Fuente alimenticia
 <p data-bbox="201 659 344 691">Lignanos</p>	-	Semillas de linaza, vino cerveza, té, café, col rizada, chocolate, chabacano durazno, freza y pera.
Fuente: adaptado de Rabassa, 2012.		

2.2.1.2 Isoprenoides:

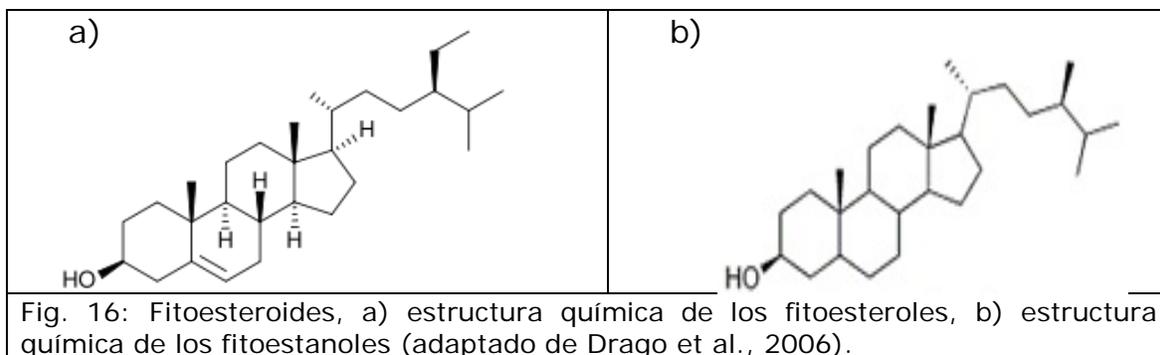
Los isoprenoides son grupo conformado por diferentes lípidos que se caracterizan por estar conformados por unidades repetidas de isopreno. Se dividen en tres subgrupos: terpenos, fitoesteroides e isoprenoides mixtos.

Terpenos: son polímeros lineales conformados por unidades de isopreno (ver Fig. 15) y de los cuales los compuestos más conocidos son el escualeno y los carotenoides. El primero contiene seis unidades de isopreno y se encuentra presente en alimentos como el aceite de hígado de tiburón o en aceites como el de amaranto, oliva, trigo, maíz y arroz (Drago et al., 2006). Mientras que los segundos compuestos son tetraterpenos, que cuando se llegan a conjugar en cadenas poliénicas se le llama carotenos así mismo si contienen una oxidación epóxida o hidroxilíca se les llama xantofilas. Los carotenos más estudiados son el β -caroteno, α -caroteno, β -criptoxantina, luteína y licopeno, el primero es precursor de la vitamina A (retinol). Los carotenoides son los responsables del color amarillo, naranja y rojo de muchos alimentos principalmente de frutas y vegetales, pero también están presente en los de origen animal como la yema de huevo, peces y crustáceos (González et al., 2012).



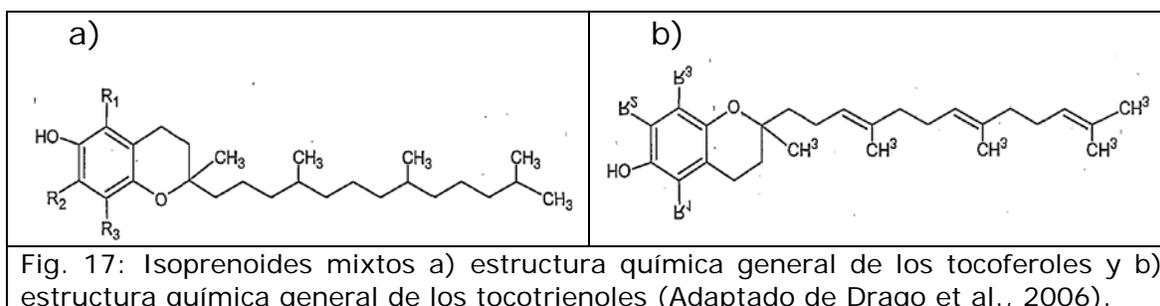
Se ha asociado al escualeno con la prevención de enfermedades cardiovasculares debido a que reduce los niveles de colesterol y de triacilgliceroles en sangre. Por otra parte, a los carotenoides también se les relaciona con la prevención de enfermedades cardiovasculares, pero también con la disminución del riesgo de la aparición de cataratas y otras lesiones de córnea (Drago et al., 2006).

Fitoesteroides: este grupo está conformado por terpenoides lipídicos tetraciclados, se caracterizan por tener un esqueleto plano con diversos grupos funcionales unidos a ellos. Se dividen en dos grupos los esteroides y los estanoles ambos subgrupos son alcoholes de esteroides y la diferencia entre ambos radica en que los estanoles presentan enlaces saturados en su estructura (Drago et al., 2006). En la fig. 16 se muestran las estructuras químicas de cada grupo, así como los compuestos de cada uno más estudiados:



Los esteroides se encuentran en pequeñas cantidades en alimentos como las nueces, los cacahuates, linaza, maíz y soya, y los componentes más estudiados son: por parte de los esteroides; el campesterol, el sitoesterol, el ergosterol, el estigmaesterol y el brasicasterol, mientras que en los fitoestanoles se encuentran el campestanol y el sitoestanol. Se ha demostrado que un consumo diario de 0.8 g de esteroides o estanoles vegetales abaten el nivel sérico del colesterol LDL por lo que se reduce el riesgo de padecer problemas cardiovasculares (González et al., 2012).

Isoprenoides mixtos: los compuestos dentro de este grupo están estructurados por una cadena lateral formada por unidades de isopreno, llamada fitil, unidas a un anillo cromanol no terpenoide. Los isoprenoides mixtos se dividen en dos tipos de moléculas (ver Fig. 17): los tocoferoles y los tocotrienoles (Drago et al., 2006).



La diferencia estructural entre ambas moléculas es que los tocoferoles presentan una cadena lateral saturada mientras que los tocotrienoles tres

dobles enlaces en su cadena. Además, los tocoferoles son submiembros de la vitamina E y se clasifican dependiendo del número y de la posición de los grupos metilos sobre el anillo cromanol en alfa, beta gama y delta. Los tocoferoles se encuentran presentes de manera abundante en aceites de maíz, soya y oliva, también en leguminosas, almendras, nuez pecanera y cacahuate, mientras que los tocotrienoles se encuentran principalmente en el aceite extraído de la fruta de la palma, pero también en la cascarilla del arroz, la avena y el germen del trigo (Gupta et al, 2016).

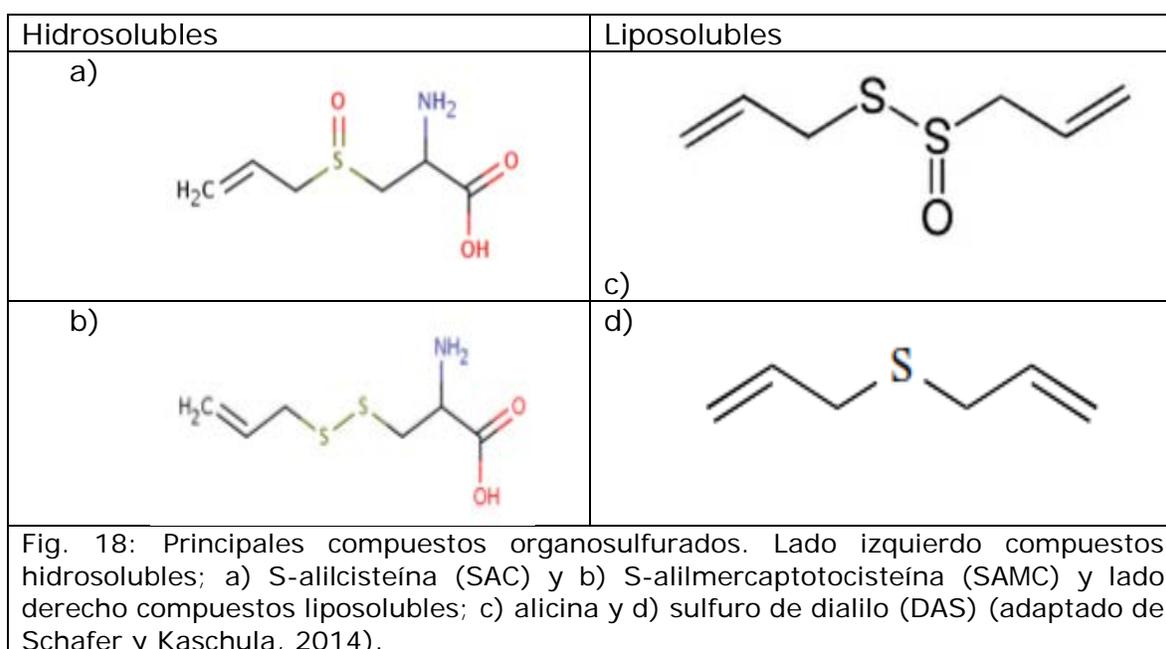
El consumo de isoprenoides mixtos evita el daño lipídico a las membranas celulares debido a que estos compuestos reaccionan con los radicales peroxilo que resultan de la peroxidación lipídica formando un radical tocoferoxilo o tocotrienoxilo menos reactivo debido a que el electrón desapareado del átomo de oxígeno se deslocaliza por todo el anillo aromático haciéndolo estable, así bajo condiciones normales la reacción en cadena con ácidos grasos poliinsaturados es inhibida. Se ha relacionado a la ingesta de isoprenoides mixtos con la prevención de afecciones cardiovasculares, así como con la prevención del cáncer de mama (Burton et al., 1994).

2.2.1.3 Compuestos organosulfurados.

Son moléculas orgánicas que contienen azufre en su estructura y se encuentran principalmente en alimentos del género *Allium*, como por ejemplo: la cebolla y el ajo; Este último provee de compuestos organosulfurados hidrosolubles como la S-alilcisteína (SAC) y el S-alilmercaptotocisteína (SAMC), además de compuestos liposolubles como la alicina (importante precursor de otros compuestos organosulfurados), el sulfuro de dialilo (DAS), el disulfuro de dialilo (DADS) y el trisulfuro de dialilo (DATS) (Schafer y Kaschula, 2014). Existen otros compuestos

organosulfurados llamados isotiocianatos que se encuentran presentes en vegetales como: coliflor, calabacita, brócoli, nabos, col, rábano, mostaza y canola. Estos compuestos solo son activados cuando el alimento es macerado, ya que la enzima mirocina hidroliza los conjugados tioglucosidos para generar isotiocianatos (Drago et al., 2006). En la figura 18 se muestran las estructuras químicas de los principales compuestos organosulfurados.

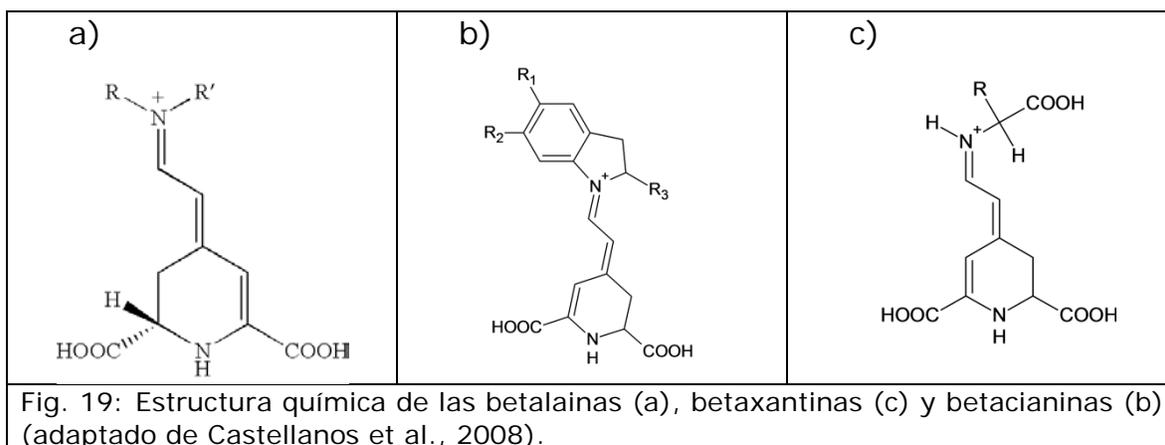
Diversos estudios han demostrado que los compuestos organosulfurados tienen actividad antioxidante debido a su capacidad de secuestrar radicales libres, incrementar los niveles de otros compuestos antioxidantes como el glutatión y las enzimas glutatión-S-transferasa y catalasa. Por lo que se cree que el consumo de alimentos ricos en estos compuestos puede disminuir el riesgo de padecer cáncer, enfermedades cardiovasculares y padecimientos neurológicos (Lea, 1996).



2.2.1.4 Compuestos nitrogenados:

Los compuestos que presentan actividad antioxidante dentro de los fitoquímicos nitrogenados son las betalainas, que son pigmentos naturales hidrosolubles. Se dividen en dos grupos: betacianinas (tonalidades rojas); compuestos formados a partir de la condensación del dihidroxifenilalanina y el ácido betalámico, y las betaxantinas (tonalidades amarillas); que se sintetizan a partir de varios compuestos amino y el ácido betalámico (García et al., 2012).

La figura 19 muestra la estructura principal de las betalainas que es un grupo catiónico 1,7-diazaheptametano (a). Las betaxantinas se caracterizan por tener grupos amino o aminoácidos que no extienden la conjugación del anillo cromóforo (c) mientras que las betacianinas su conjugación se extiende con un anillo aromático sustituido (ciclodopa) (b) (Castellanos et al., 2008).



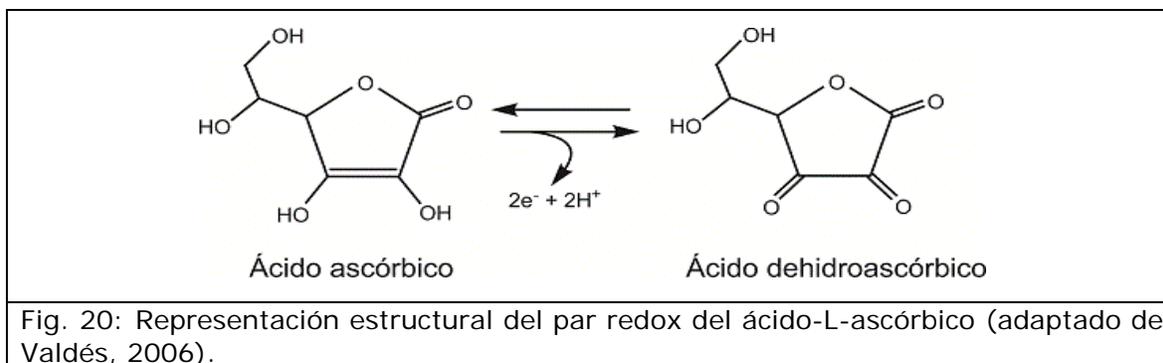
La actividad antioxidante de las betalainas se debe a su capacidad de donar y captar electrones, las betacianinas tiene una mayor actividad antioxidante debido a que se estabilizan de mejor manera gracias a la deslocalización de los electrones desapareados de su anillo aromático. Las betalainas son capaces de inhibir la oxidación de los lípidos en las

membranas de los eritrocitos y de las lipoproteínas LDL (Butera et al., 2002). Las betalainas se encuentran en los alimentos unidos a azúcares como glucosa, ramnosa y soforosa y se encuentra de manera abundante en alimentos como el betabel, el camote morado, la pitahaya y la tuna (García et al., 2012).

2.2.2 Vitaminas

Las vitaminas son sustancias necesarias para el crecimiento y desarrollo normal del cuerpo, se necesitan 13 y cada una cumple funciones específicas en el organismo. Se ha reportado que algunas vitaminas como la C, A y E tienen un papel importante en el sistema de defensa antioxidante por lo que se ha relacionado a estos compuestos con beneficios para la salud.

Vitamina C: es un compuesto hidrosoluble de 6 carbonos, que tiene la facilidad de donar electrones y regresar con facilidad a su estado reducido, esta característica le provee funciones como antioxidante y cofactor enzimático. La vitamina C es una lactona derivada del ácido gulónico que se sintetiza a partir de la glucosa. El déficit de esta vitamina está relacionado con una enfermedad llamada escorbuto, la cual provoca debilidad muscular, heridas cutáneas y dolor de articulaciones, por esta razón a la vitamina C también se le conoce como ácido ascórbico. En la figura 20 se muestra la estructura química del ácido ascórbico y su forma oxidada el ácido dehidroascórbico (Valdés, 2006).



A diferencia de la actividad antioxidante de otros compuestos de bajo peso molecular como los tocoferoles, carotenoides y flavonoides que producen radicales menos reactivos al original, el ácido ascórbico tiene la capacidad de terminar las reacciones en cadena de los radicales libres sin formar ningún producto tóxico. El ácido-L-ascórbico tiene la capacidad de inactivar especies reactivas como radical superóxido, hidroxilo, hidroperoxilo, oxígeno singulete, ozono, peroxinitrito, dióxido de nitrógeno y ácido hipocloroso, su mecanismo de acción es disociar a uno de sus átomos de hidrogeno y transferir uno o dos electrones a la especie reactiva inhibiéndola y oxidándose a ácido-L-dehidroascórbico (Johnston et al., 2007).

En la naturaleza la vitamina C se encuentra solo como ácido-L-ascórbico y los alimentos con altos contenidos en esta vitamina son las fresas, la guayaba, el mango, el chile poblano, el nopal, el tomate, la chaya, los frutos cítricos, las hortalizas de hojas verde y los pimientos, además de ciertos alimentos procesados en donde es adicionado. La concentración en los alimentos depende de factores como la variedad, la época del año, la forma de transportarlo y prepararlo, se requiere como ingesta mínima de esta vitamina 8 a 10 mg/día para evitar el escorbuto, pero generalmente se recomienda consumir una porción que garantice un aporte de 200 mg/día (Bourges, 2008). Los beneficios de la vitamina C son muchos entre ellos: la protección de los lípidos en plasma y LDL del

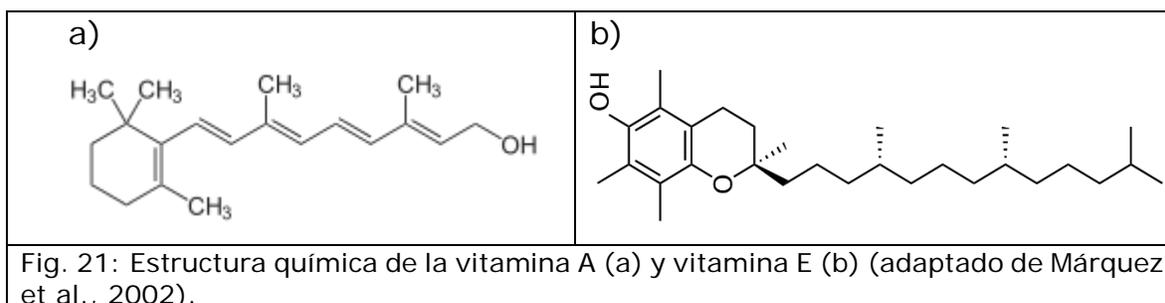
daño peroxidativo, la ayuda para mantener la forma reducida de varias enzimas y que con ello mantengan su actividad, así como en la síntesis de colágeno y carnitina. Por último, se ha relacionado a este compuesto en la protección contra enfermedades cardiovasculares, cataratas y diversos tipos de cáncer (Sauberlich, 1994).

Vitamina E: se relaciona con compuestos liposolubles derivados principalmente de tocoferoles (ya descritos en el apartado de isoprenoides mixtos). Siendo el α -tocoferol la forma más activa de la vitamina E y la más distribuida entre alimentos como aceites vegetales, frutos secos, semillas y hortalizas de hojas verdes. La figura 20 presenta en la estructura química de la vitamina E como α -tocoferol (b). Debido a que esta es una molécula liposoluble, al igual que los demás isoprenoides, puede prevenir o retrasar la peroxidación lipídica en la membrana celular. La vitamina E tiene la capacidad de fijar a su anillo fenólico radicales libres como hidroxilo y superóxido, así como al peróxido de hidrógeno, por lo que se oxida y forma el tocoferilhidroquinona el cual es estable y no reacciona con otros componentes celulares. Posteriormente se vuelve a regenerar la vitamina E por acción reductora de compuestos como la vitamina C (Márquez et al., 2002).

El NIH (National Institutes of Health) de los Estados Unidos recomienda que la cantidad consumida de vitamina E en adultos sea de 15 mg por día. Esta vitamina juega un papel importante en la protección y mantenimiento de la membrana celular y los tejidos de la piel, los ojos, las mamas, etc. Además, ayuda a mantener la integridad de la vitamina A, y mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), cuando se asocia a la vitamina C muestra efectos antiplaquetarios, y destoxifica las nitrosaminas. Por lo que se ha relacionado a la vitamina E o α -tocoferol con diferentes beneficios a la

salud, algunos ejemplos son: la prevención de enfermedades cardiovasculares en personas mayores de 65 años y la reducción del riesgo a padecer diferentes tipos de cáncer, también ayuda a prevenir problemas de cataratas y cutáneos y por ultimo a retrasar el progreso de la enfermedad de Alzheimer y las demencias (Anderson, 2009).

Vitamina A: es liposoluble y se encuentra presente en los alimentos de dos formas, como: provitamina A es decir como carotenoides, especialmente el β -caroteno, que se encuentra en alimentos como frutas, verduras y hortalizas. También se puede encontrar ya preformada como ésteres de retinilo presente en alimentos de origen animal como carne vacuna, carne de ave, pescado, huevo (yema) y productos lácteos (Fig. 21, a). La vitamina A inhibe a radicales libres como superóxido e hidroxilo, además de especies reactivas como el peróxido de hidrogeno y el oxígeno atómico (Márquez et al., 2002). La vitamina A tiene diversas funciones biológicas como la generación de los pigmentos necesarios para el funcionamiento de la retina, también ayuda al organismo con la formación y el mantenimiento de dientes sanos y tejidos blandos y óseos, de las membranas mucosas y de la piel (LLacuna y Mach, 2012).



La deficiencia de esta vitamina se ha ligado con problemas visuales como xeroftalmia que es la incapacidad de ver con poca luz y la cual si no se trata puede causar ceguera, además, otros estudios relacionan a la

deficiencia de Vitamina A con padecimientos como el cáncer y la enfermedad de isquemia cardiaca por lo que la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food And Drug Administration) recomienda que la ingesta diaria de vitamina A sea 5,000 UI/día, o bien de 700 a 900 µg de equivalentes de retinol por día para personas mayores de 14 años.

Además, con base en la información aportada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health, NIH) se sabe que un exceso de la vitamina A (preformada) puede provocar mareos, náuseas, dolores de cabeza, coma e inclusive la muerte. Mientras que el consumo en exceso de β -caroteno solo lleva a un estado conocido como hiperkarotenodermia, síntoma que se caracteriza por una coloración anaranjada en la piel, la cual es inocua y desaparece sin secuelas cuando se deja de consumir la fuente del carotenoide. Por esta razón no se han reportado límites máximos en el consumo de β -caroteno, pero si se tiene un reporte del límite máximo para la vitamina A de 10,000 UI/día para los adultos. Las siglas UI mostradas en la vitamina E y A significan unidades internacionales y son las unidades que se utilizan para marca el contenido de la vitamina A en la etiqueta de los alimentos y suplementos dietarios. En el siguiente apartado de esta revisión se presenta una tabla con las ingestas recomendadas, los límites máximos y efectos adversos en su consumo en exceso. Por último, se ha relacionado al consumo de vitamina A con la prevención del cáncer, especialmente; de pulmón, boca y estómago, con enfermedades neurológicas como el Alzheimer, con enfermedades del tipo cardiacas, con enfermedades oculares y también con la reducción de padecer diabetes mellitus y con el apoyo al sistema inmunológico (Anderson, 2009).

2.2.3 Minerales

Los minerales también son importantes en la dieta que da soporte al sistema de defensa antioxidante. Oligoelementos como Selenio, Zinc, Cobre, Manganeseo y Hierro juegan diferentes roles en muchos de los elementos que participan en dicho sistema, a continuación, se nombraran algunas de las funciones que tienen en dichos elementos, principalmente enzimas, y además se mencionaran algunas de las características relacionadas al consumo de estos minerales.

Selenio: está involucrado en las llamadas selenoproteínas; un conjunto de proteínas que poseen un residuo selenocisteína responsable de la acción catalítica de la enzima. Siendo el glutatión peroxidasa, la selenoproteína más importante en el mantenimiento de la homeóstasis redox, que ayuda a inhibir la acción del peróxido de hidrogeno. Se ha relacionado al déficit de selenio con padecimientos como artritis reumatoide, asma, cataratas, y problemas en el metabolismo de las hormonas tiroideas, por lo que se recomienda que la IDR sea de 55 a 70 $\mu\text{g}/\text{día}$ y que no se exceda de una dosis arriba de 600 $\mu\text{g}/\text{día}$ ya que esto podría llevar a complicaciones como la selenosis, que es un padecimiento que se caracteriza por depresión, ansiedad, olor a ajo al respirar o sudar, perdida de pelo, náuseas, vómitos, cambios en las uñas y dolor de cabeza. Por lo que un buen uso en la dieta de este elemento traza puede traer beneficios en la prevención del cáncer, enfermedades cardiacas, trastornos degenerativos oculares, la síntesis de hormonas tiroideas, el herpes labial y el herpes Zóster (Anderson, 2009).

Cobre: otras de las enzimas que necesitan de minerales son las que pertenecen a la familia de las superóxido dismutasas, las cuales utilizan minerales como el Cobre y el Manganeseo es su sitio catalítico y el Zinc

para estabilizar su estructura. El cobre no solo participa en la enzima SOD también es cofactor de otras enzimas denominadas cuproenzimas las cuales están involucradas en procesos fisiológicos, a parte de la defensa antioxidante, como la respiración mitocondrial, biosíntesis de melanina, metabolismo de la dopamina, homeostasis del hierro, angiogénesis, formación de matriz extracelular y amidación peptídica. Una deficiencia de cobre puede conducir a una desmineralización ósea, a una alteración en la concentración de lípidos y lipoproteínas en sangre, una disminución de leucocitos en sangre, fragilidad arterial, anemia, etc. Así como un exceso en el consumo de este mineral puede llevar a una cirrosis hepática, gastritis y una disminución de glóbulos rojos (anemia hemolítica) (Mejía et al., 2006), por lo de acuerdo con el Instituto Nacional de Nutrición de US (NIH) la ingesta diaria recomendada para adultos es de 900 µg/día.

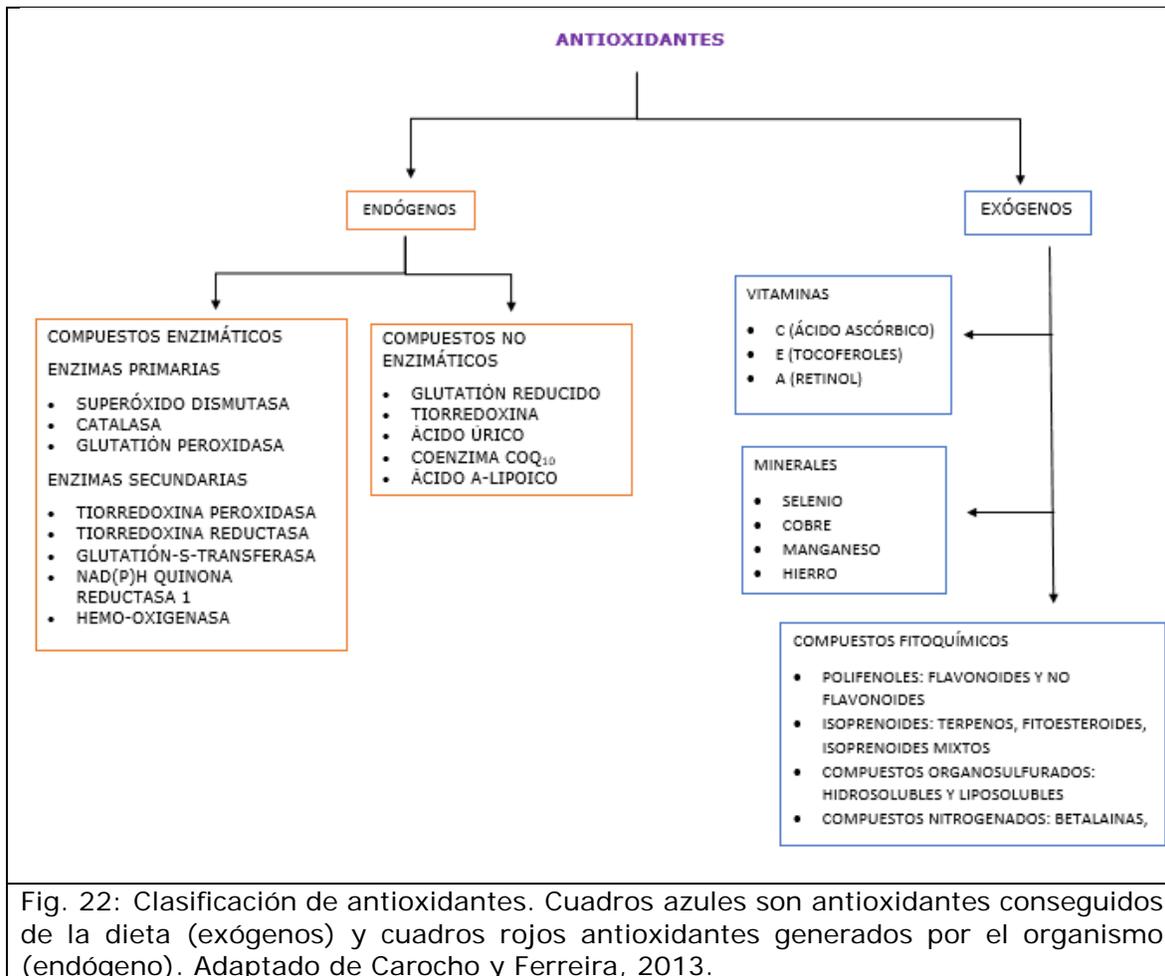
Manganeso: el otro mineral que utiliza la SOD en su sitio activo es el Manganeso, que también actúa como cofactor de varias enzimas relacionadas al metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. La carencia de este mineral puede provocar retraso en el crecimiento, disfunciones reproductoras, ataxia, etc. Se ha visto en mineros que el exceso en la ingesta de manganeso puede provocar alteración mental, debilidad física y psicológica, parálisis parcial o suave y anemia (Lozano et al., 1987). El NIH de los Estados Unidos reporta que no hay un IDR pero se reporta una ingesta adecuada (IA) de 2.3 mg por día para hombres y de 1.8 mg por día para mujeres y un nivel máximo tolerable (UL) de 1 mg por día para hombre y mujeres.

Zinc: por otra parte, el mismo NIH recomienda que la IDR para el Zinc sea de 11mg para hombres y 8 mg para mujeres por día, siendo el límite para su consumo de 40 mg/día. Este oligoelemento participa en muchos de los procesos fisiológicos como funciones del sistema inmunitario, en la

fabricación de proteínas y ADN, se necesita para el correcto crecimiento y desarrollo desde el embarazo hasta la adolescencia y también se ha relacionado con el proceso cicatrización y el sentido del gusto y el olfato. Una deficiencia de este oligoelemento puede ocasionar retraso en el crecimiento y pubertad, problemas en el sistema inmune, especialmente con infecciones digestivas y dermatológicas. A su vez un exceso de este podría ocasionar náuseas, vómitos, diarreas, pérdida de apetito, cólicos, dolores de cabeza y en casos extremos podría provocar una deficiencia de cobre, poca inmunidad y bajos niveles de colesterol HDL (Pombo et al., 2001).

Hierro: Por último, el Hierro es uno de los oligoelementos más importantes, su principal función se encuentra en proteínas como la hemoglobina de los eritrocitos encargada de llevar el oxígeno por todo el cuerpo o la mioglobina que provee de oxígeno a los músculos, además, se requiere para elaborar otras hormonas y tejido conectivo, así que no solo está involucrado con la hemoxigenasa que utilizan el grupo hemo como sitio católico. La IDR para Hierro es de 8 mg para hombres y 18 para mujeres por día, siendo el límite máximo de 45 mg/ día para ambos sexos. Un déficit de este mineral podría acarrear problemas de anemia ferropénica, este trastorno es más común en personas que no consumen carne. Por contra parte un consumo excesivo de Hierro podría provocar malestar estomacal, constipación náuseas, dolor abdominal, vómito y desmayo, también se ha relacionado a su excesivo consumo con la deficiencia de Zinc, en casos extremos se puede presentar falla en órganos, estado de coma, convulsiones y muerte (NIH, 2014).

Para finalizar el capítulo II se presenta un esquema que resume a todos los antioxidantes anteriormente mencionados (Fig. 22).



Capítulo III. Antioxidantes y salud humana

3.1 Antioxidantes en la dieta

La principal fuente de antioxidantes se encuentran en la dieta y esta además de que proporciona los nutrimentos como proteínas, hidratos de carbono (complejos y simples), lípidos (ácidos grasos polinsaturados, insaturados y saturados), vitaminas y minerales necesarios para crecer y para mantener el correcto funcionamiento del organismo está también nos proporciona elementos que no presentan algún beneficio nutricional pero si algún beneficio a la salud, los llamados componentes bioactivos que en su mayoría son fitoquímicos provenientes de frutas y vegetales.

Cada población del planeta tiene una dieta característica ligada a diferentes factores de la región que habitan (geográficos, climáticos, sociales, económicos, etc.) por lo que en general los alimentos que las componen se verán afectados por cada uno de estos factores, por ejemplo las dietas en países como Estados Unidos o México tiene un alto contenido en alimentos con baja calidad nutricional, ricos en grasas saturadas y azúcares, con lo que conlleva a que se presenten enfermedades de prioridad en materia de salud pública como la obesidad, del tipo cardiovascular, diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer, entre otros. Con relación a estos padecimientos que tanto aquejan a las sociedades modernas se han estudiado las dietas de cada país, encontrado que quizá una de las dietas que más aportes tiene a la salud es de la región del mediterráneo, que comprende países como Italia, Grecia, España y tal vez parte de Francia.

La dieta mediterránea consiste en: una alta ingesta de verduras, hortalizas, frutas secas, leguminosas, cereales y aceite de oliva, tiene un

consumo moderado de vino, además de un consumo también moderado en huevo, productos lácteos y pescado, y de manera menos frecuente en carne y sus derivados (Trichopoulou y Lagiou, 1997). Cada uno de los componentes de la dieta mediterránea ofrece múltiples beneficios a la salud entre los cuales podemos nombrar: los carbohidratos complejos (carbohidratos de digestión lenta y fibra) en frutas, verduras y cereales que se han relacionado con la correcta función de la insulina y el control glucémico. Además compuestos como las saponinas en las legumbres (guisantes, garbanzos, lentejas y habas) ayudan disminuir el nivel de colesterol debido a que interfieren en la absorción intestinal del mismo y el beta-glucano presente en cereales integrales (avena y cebada) que promueve la pérdida fecal de ácidos biliares por lo que el hígado es obligado a sintetizarlos a partir del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) logrando disminuirlo en una proporción de 1% por 1 a 2 g de fibra dietética por lo que resulta un beneficio en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Howard et al., 2006).

Un dato interesante es que la parte más cercana de Francia al mediterráneo lleva este estilo de dieta, pero la mayoría de alimentos que se consumen en este país tiene un alto contenido en grasas saturadas, a la vez tienen una baja mortalidad en enfermedades cardiovasculares, ¿Cómo se explica esto? bueno a esto se le conoce como la paradoja francesa y se cree es debido al consumo de moderada de alcohol a través del vino. Debido a que el etanol aumenta el colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad HDL e inhibe la trombosis, dos de los mecanismos clave para la protección cardiovascular (Renaud y De Longieril, 1992). Por lo que el consumo de bebidas alcohólicas (vinos, cervezas y licores) en medida puede tener un efecto protector ante enfermedades cardiovasculares, diabetes y mortalidad total en comparación con la abstinencia o beber en exceso (Ronksley et al., 2011).

El vino al igual que otros componentes de la dieta mediterránea (frutas, verduras, leguminosas, cereales y aceite de oliva) tienen un alto contenido de polifenoles. Últimamente estos compuestos bioactivos han sido tema de interés para la industria alimenticia y farmacéutica por sus propiedades antioxidantes, siendo uno de los ejemplos más populares el uso del resveratrol, un compuesto no flavonoide (estilbeno) que tiene propiedades antioxidantes y antitrombóticas (Ros y Hu, 2013). En general los polifenoles ayudan a prevenir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y de ácidos grasos polinsaturados, pero también se ha demostrado que compuestos como los flavonoides previenen la agregación plaquetaria y la relajación muscular, por lo que la actividad antioxidante de los polifenoles se ha relacionado con su capacidad para prevenir falla cardíaca, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares (Drago et al., 2006).

Otro de los elementos importantes en la dieta del mediterránea es el aceite de oliva, que al igual que frutos secos como cacahuates, almendras, avellanas, nueces y piñones tienen un alto contenido en ácidos grasos insaturados y fitoesteroles cuyos efectos resultan ser beneficiosos sobre factores de riesgo cardiovascular, como el colesterol, la presión arterial, la trombosis, la inflamación, sin promover un aumento indebido de peso (Ros, 2015). La acción preventiva de los fitoesteroles ante enfermedades cardiovasculares se debe a que se han asociado a estos compuestos con la inhibición de la absorción intestinal del colesterol (al igual que las saponinas de las legumbres) (Gylling y Miettinen, 2005).

Los ácidos grasos insaturados como el ácido oleico (C18:1, ω -3), linoléico (C18:2, ω -6) y linolénico (C18:3, ω -9) presentes en el aceite de oliva y los frutos secos se han relacionado con actividades antiinflamatorias y en la reducción del colesterol en sangre tendiendo efecto beneficioso en

sistema circulatorio para la prevención de enfermedades coronarias, además se ha reportado que tienen efectos citotóxicos sobre células tumorales (Drago et al., 2006). Por otra parte los ácidos omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA, C20:5, ω -3) y el docohexaenoico (DHA; C22:6, ω -3) presentes en productos marinos como pescados y mariscos se han demostrado que tienen funciones fisiológicas importantes como acciones antiinflamatorias y actividad antioxidante de los lípidos del cerebro, así como la reducción de lípidos plasmáticos, y en tejidos con disminución en la tendencia de ganar peso, diversos estudios en niños han demostrado que mejora el aprendizaje y la memoria (García y Durán, 2015). A continuación, se presenta una tabla, con los diferentes componentes de cada uno de los alimentos en la dieta mediterránea:

Tabla 5. Componentes nutrimentales y bioactivos de cada alimento en la dieta mediterránea.

Alimento	Compuestos
Frutas y verduras	Hidratos de carbono (complejos y Simples), fibra, minerales (K y Mg), vitaminas y fitoquímicos.
Legumbres	Hidratos de carbono complejos (almidón y fibra), ácidos grasos insaturados, proteína vegetal, vitaminas, ácido fólico, minerales (K, Ca, Mg) y polifenoles (flavonoides y fitoesteroles).
Frutos secos	Hidratos de carbono (fibra) grasas insaturadas (mono y poli, ácido- α -linolénico, omega-3 vegetal), Vitamina E, Minerales (K, Ca, Mg) y polifenoles (fitoesteroles).
Cereales integrales	Salvado (fibra, polifenoles, minerales), germen (ácidos grasos esenciales, vitaminas B y E, minerales)
Productos lácteos	Hidratos de carbono, proteína (lactosuero y caseína), minerales (Ca y K) y vitamina D.
Pescado y mariscos	Ácidos grasos omega 3
Vino	Polifenoles y etanol
Aceite de oliva	Ácidos grasos mono insaturados, vitamina E, polifenoles (fitoesteroles).
Fuente: adaptado de Ros, 2015.	

3.2. Antioxidantes en la industria alimenticia

EL mercado de antioxidantes se valoró en 2.243,8 millones de dólares en 2014 y se estima que alcanzará los 3.111,5 millones de dólares en 2020, ampliándose a una tasa de crecimiento anual compuesto (CAGR) de 5,6% durante el período de pronóstico. En términos de volumen, el mercado de antioxidantes se valoró en 75.5 mil toneladas en 2014 y se estima que llegará a 103.3 mil toneladas en 2020, con un CAGR de 5,3% durante el período de pronóstico (Transparency Market Research, 2015). Por lo que se observa que los antioxidantes para la industria es un negocio redondo, en primer lugar, estos compuestos tienen una función como aditivos alimentarios en muchos de los alimentos procesados, alargando la vida útil de dichos productos, protegiéndolos contra el deterioro causado por la oxidación, como la rancidez de las grasas, los cambios de color y la pérdida de valor nutritivo. A estos aditivos se les nombra como GRAS o generalmente reconocidos como seguros, por comités como JECFA de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud, SCF de la Unión Europea y la FDA de Estados Unidos . Por lo que no se tendría que presentarse algún peligro para la salud pública por el uso de estos antioxidantes. En la tabla 6 se muestra una comparación en los límites máximos permitidos entre las normas de la Unión Europa y Estados Unidos, así como algunos ejemplos de los alimentos en los que se emplean estos aditivos.

En segundo lugar y con base en las investigaciones que han relacionan a los antioxidantes con beneficios para la salud, la industria alimenticia y farmacéutica han optado por sacar al mercado distintos productos enriquecidos con antioxidantes o directamente al compuesto mismo como suplemento alimenticio. En 2011 Packaged Facts publicó un reporte en el

cual se considera que los consumidores estadounidenses están más interesados por productos denominados antioxidantes, como alimentos y bebidas fortificadas o funcionales y suplementos nutrimentales. Simplemente este año el mercado en este tipo de productos se valoró en 65 billones de dólares, de los cuales los productos con mayor crecimiento fueron los jugos estilo frutas exóticas, tropicales y del bosque y cereales integrales. Ante esto la FDA ha buscado regular los productos que contengan vitaminas y minerales con valores por encima de la ingesta diaria recomendada.

Tabla 6. Principales antioxidantes utilizados como conservadores en la industria alimenticia.

Nombre	Alimentos	Nivel máximo (UE) mg/ kg	Nivel máximo (US) mg/kg
Ácido Ascórbico	Bebidas de frutas y vegetales, jugos y comidas de bebe.	300	150
Ascorbato de sodio			
Ascorbato de calcio	Productos de panadería con alto contenido graso.	200	200
Palmitato de ascorbilo	Productos de panadería con alto contenido graso y comida para bebe.	100 (individual o en combinación)	200
Extracto rico en tocoferoles			200
A-tocoferol			
γ-tocoferol			
β-tocoferol			
Galato de propilo	Grasas y aceites (para productos alimenticios tratados térmicamente)	200 mg /kg	100 o 200 combinado
Galato de octilo			

Nombre	Alimentos	Nivel máximo(UE) mg/ kg	Nivel máximo (US) mg/kg
BHA (Butilhidroxianisol)	Pastas de cereales, leche en polvo, sopas deshidratados, salsas	200 (expresado en contenido graso)	50 (pastas de cereales) 90 (mezclas para preparar)
BHT (butilhidroxitolueno)			
TBHQ (butilhidroquinona)	Aceite y grasa para freír, manteca de cerdo; Aceite de pescado;	100 (expresado en contenido graso)	100 individual, 200 combinado (solo grasas)
	Carne deshidratada y condimentos	Expresado sobre grasa	100 (individual o combinados)
	Patatas deshidratadas		10 (BHA) y 50 (BHT)
	Gomas de mascar y suplementos dietéticos	25 (galato y BHA solos o combinados) 400 (galatos, BHA, BHT, solos o combinados)	1000 (goma de mascar)
Fuente: adaptado de Miková, 2001.			

A diferencia de los alimentos funcionales o ricos en antioxidantes los suplementos alimenticios (incluidos los antioxidantes) en 2013 vendieron un estimado de 84,5 mil millones de dólares, de los cuales el 58% de este valor los componen suplementos tales como minerales, aceites de pescado y prebióticos, seguidos del 29% de las vitaminas. Se espera que para Latinoamérica el valor en ventas para el 2018 en suplementos alimenticios como vitaminas, suplementos dietarios, tónicos y bebidas nutritivas sea de 5,5 mil millones de dólares, abarcando entre todos estos productos los que tienen diferentes tipos de antioxidantes. En 2013 México se posicionó en segundo lugar de ventas en suplementos alimenticios atrás de Brasil con 27% de los 84,5 mil millones de dólares de ese año. Siendo las compañías líderes en el mercado: Pfizer Inc. (Centrum), Bayer AG (Citricol) o NBTY Inc. (Nature Made) e incluso grandes compañías alimenticias han incursionado en los suplementos como Nestlé S.A. y Grupo Danone (Euromonitor Internacional, 2014).

En México, la Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) a través del artículo 215 de la ley general de salud define a los suplementos alimenticios como "Productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o minerales, que se puedan presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir algún componente"

En la página oficial de la FDA (2015) también se describe a los suplementos alimenticios como tabletas, cápsulas, pastillas, etc. que contienen vitaminas, minerales, aminoácidos, hierbas y enzimas que pueden ayudar a obtener el estado nutricional óptimo para el organismo e incluso que pueden ayudar a reducir el riesgo de enfermedades. Por lo que también se enfatiza en el boletín que estos suplementos no pueden

sustituir a los alimentos que componen la dieta, ni a los fármacos en los tratamientos médicos, puesto que los suplementos no están destinados para diagnosticar, tratar, prevenir o curar enfermedades. Teniendo en claro que este tipo de productos no pueden incluir en la etiqueta leyendas apócrifas siendo que los únicos que pueden curar o prevenir las enfermedades son los medicamentos.

Pero, ¿Qué relación tiene todo esto de los suplementos alimenticios con los antioxidantes? Si nos fijamos bien en las definiciones se incluyen elementos como vitaminas (A, C y E), minerales (Se, Zn, Cu, Mn y Fe) y aceites como los insaturados (omega 3) que juegan papeles fundamentales en el sistema de defensa antioxidante y de los cuales ya se han mencionado en los diferentes apartados de esta revisión, también se hace mención a extractos de vegetales, frutas y hierbas que pueden tener propiedades antioxidantes. Con base en la información proporcionada por el NIH se presenta la tabla 7 con los datos del consumo dietético recomendado (RDA, Recommended Dietary Allowance), el nivel de ingesta superior tolerable (UL, Tolerable Upper Intake Level) y la toxicidad para algunos de los compuestos antioxidantes utilizados en alimentos y suplementos alimenticios. De acuerdo con el NIH, el termino RDA; es el consumo dietético recomendado y se refiere a el nivel de consumo diario de cierto nutrimento que en promedio necesita una persona sana para satisfacer sus requerimientos nutrimentales. En compuestos antioxidantes no nutrimentales no se podría utilizar este término, por lo que en tabla 8 se tiene algunos ejemplos de estos compuestos con dosis probadas como seguras, dosis limite y datos toxicológicos.

Tabla 7: Características de compuestos antioxidantes nutricios utilizados en suplementos alimenticios.

Compuesto	RDA		UL	Efectos secundarios
	Hombre	Mujer	Ambos	
Vitamina C (ácido-L-ascórbico)	90 mg + 35 mg para fumadores	75 mg + 35 mg para fumadores	2000 mg	Diarreas, cólicos, náuseas.
Vitamina A Preformada: Acetato de retinilo o palmitato de retinilo. Provitamina: Beta caroteno.	700 µg de ER	900 µg de ER	10,000 UI	Mareos, náusea, dolores de cabeza, coma e incluso la muerte. Puede causar problemas congénitos en niños durante el embarazo.
Vitamina E (Tocoferoles)	15 mg o 22.4 UI		1,500 UI (natural) 1,100 UI (sintético)	Mala coagulación y derrame cerebral hemorrágico.
Selenio	55 µg	60 µg	400 µg	Diarrea, irritabilidad, cabello y uñas quebradizas y frágiles, descoloración de dientes, erupciones en la piel, sabor metálico en la boca y problemas del sistema nervioso.

Compuesto	RDA		UL	Efectos secundarios
	Hombre	Mujer	Ambos	
Hierro	8 mg	18 mg	45 mg	Malestar estomacal, constipación, náuseas, dolor abdominal, vómito y desmayo. Dosis altas: reduce absorción de zinc. Dosis extremadamente altas: falla en órganos, estado de coma, convulsiones y muerte.
Zinc	11 mg	8 mg	40 mg	Náuseas, vómito, pérdida de apetito, cólicos, diarreas y dolores de cabeza. Dosis altas: deficiencia en cobre, poca inmunidad y bajos niveles de LDL
Cobre	900 µg		> 900 µg	Dosis en exceso: hepatitis, problemas renales, trastornos y cerebrales
Manganeso	< 11 mg		11 mg	Temblores
Fuente: adaptación NIH, 2017.				

Tabla 8: Características de compuestos antioxidantes no nutricios utilizados en suplementos alimenticios.

Compuesto	Dosis recomendada	Dosis limite	Toxicidad
Flavonoides (Proantocianidinas, oligoméricas hidrosolubles) (Quercitina)	50 a 200 mg/día	No hay	No hay
	200 a 400 mg/2- 3 veces al día	No hay	No hay
Isoflavonas de soja (Genísteina)	30 a 45 mg/día	No hay	Alergia a la soya, dolor de cabeza o hormigueo en las extremidades
Fitoesteroides (fitoesteroles)	2 g/día	3-4 g/día	En acumulación interfieren con otros nutrientes, especialmente vitaminas liposolubles.
Estilbeno (resveratrol)	500 mg/ dos veces al día	No hay	Trastornos gastrointestinales menores, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, posibles contraindicaciones medicamentosas con estrógenos.
Ácido-L-lipoico	150 a 800 mg/día en dosis divididas.	No hay	Exantema cutáneo, hipoglucemia para diabéticos.
Coenzima Q ₁₀ (ubiquinona)	20 a 120 mg/ 2 veces al día	No hay	Disminuye eficacia de fármacos y hipoglucemiante
Ginkgo biloba (extracto)	150 a 800 mg/ dosis divididas al día	No hay	Malestar gástrico, dolor de cabeza, mareos, palpitaciones o alergias cutáneas.
Fuente: adaptado de Anderson, 2009, NIH, 2017 y Ros, 2006.			

A partir de esto puede decir que los únicos antioxidantes que están regulados de manera estricta son los utilizados como aditivos alimentarios en diferentes productos procesados y de los cuales no se debería de presentar algún riesgo a la salud del consumidor como se mencionó anteriormente. Pero, por otra parte, compuestos como vitaminas, minerales y fitoquímicos se están empleando demasiado en alimentos fortificados o funcionales y suplementos alimenticios y de los cuales su estudio a un no a determinado sus efectos a la salud por lo que su regulación aun es carente. Comisiones regulatorias como COFEPRIS en México o la FDA en Estados Unidos se han visto superadas por la venta y uso principalmente de compuestos presentes en suplementos alimenticios. Por lo que el apartado a continuación explica y resume algunos de los estudios que se han realizado de diferentes compuestos antioxidantes en relación a sus beneficios para la salud.

3.2 Factores en el estilo de vida relacionados con los antioxidantes

La información que se ha recabado acerca de las especies reactivas de cierta manera se ha enfocado de manera negativa, debido a que se ha relacionado a estas moléculas como agentes causales de diversos padecimientos. Pero en la realidad esto es mucho más complejo y como ya se ha mencionado las especies reactivas también participan en diversos procesos fisiológicos (vías metabólicas y respuesta del sistema inmune). Algunos autores describieron que las ER son la respuesta inmune a lesiones causadas por otros factores independientes al estrés oxidativo, como personas en situaciones de estrés físico (infecciones, calor, frío, traumatismos, cirugía, quemaduras, toxinas, radiación, exceso de actividad física, etc.) y en estrés psicológico (aislamiento social, depresión, dolor, ansiedad, excitación, rabia, etc.) (Halliwell, 2009 y Anderson, 2009).

Por ejemplo, en la respuesta a infecciones; la activación y reclutamiento de fagocitos, que producen ER para atacar los agentes infecciosos (bacterias, levaduras o virus) o la actividad física en exceso que también puede ser un problema; ya que requiere de incrementar la demanda de oxígeno para satisfacer la actividad muscular intensiva derivada de un incremento en el metabolismo celular como la respiración. Esto provoca la generación de ER como respuesta del sistema inmune a factores como la oxigenación inadecuada de diferentes zonas en el organismo (hipoxia y tipos de isquemia), el proceso inflamatorio, la degradación de catecolaminas (neurotransmisores) que aumenta la respuesta inmune al ejercicio, el proceso inflamatorio, los agentes medioambientales en los que se practica la actividad física (contaminantes, radiación solar, etc.) y por último el uso de suplementos alimenticios con la finalidad de incrementar la eficiencia del deportista (vitaminas, minerales, etc.) (De la Cruz et al., 2007).

Es importante aclarar que las ER son la respuesta a determinados padecimientos pero que también pueden ser el origen a padecimientos secundarios ligados a la generación excesiva de ER en la respuesta del sistema inmunológico y el incorrecto funcionamiento del sistema antioxidante de defensa celular, esto produce estrés oxidativo llegando a afectar a otros tejidos en el organismo. En relación a esto, se tiene la teoría de que el proceso de envejecimiento está vinculado con problemas en el control de las ER generadas por el propio organismo, por lo que cada día hay más investigaciones acerca de padecimientos ligados a la edad (enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, cáncer, etc. (Halliwell, 1999).

Otra de los factores que definitivamente están relacionados con el estrés oxidativo son el estilo de vida; se ha comprobado que hábitos como fumar

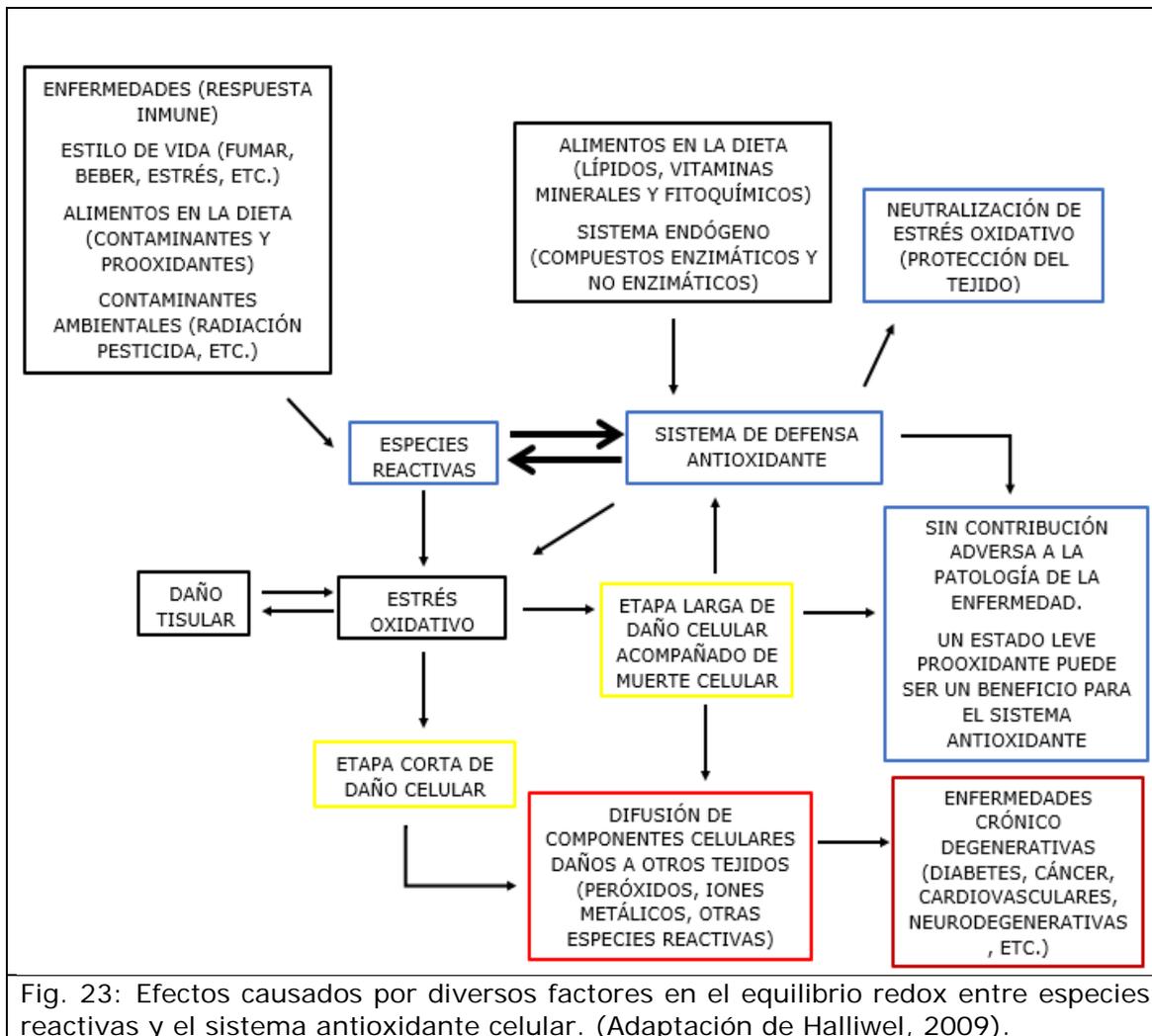
es un verdadero desastre para la salud, debido a que las ERO y ERN que se contiene el humo de cigarrillo provocan daños diversos en todo el sistema respiratorio, esto incrementa el riesgo de padecer enfermedades como las cardiovasculares, la pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el cáncer bucal y de pulmón, entre otras. A su vez el tabaquismo provocará la respuesta inmune del organismo elevando la cantidad de neutrófilos en el tracto respiratorio y en general en todo el proceso inflamatorio, ante un estado de exposición constante al humo de cigarro la producción de ER por parte del sistema inmune solo empeorara la condición de estrés oxidativo en los fumadores. El incremento de malonaldehído en plasma, los dienos conjugados del ácido linoleico, y los niveles circulantes de F2-isoprostanos son indicadores del incremento en la peroxidación lipídica y por consiguiente el daño celular (Gutiérrez, 2003).

La dieta y los factores nutricionales componen otro de los factores involucrados en el estrés oxidativo, los alimentos pueden contener elementos tóxicos que se han vinculado a la carcinogénesis, algunos ejemplos son: los productos cárnicos asados o cocinados por tiempos prologados pueden contener aminas aromáticas heterocíclicas (2-amino-metilimidazol, quinolina, piridina, etc.), carnes marinadas, quesos, embutidos y cerveza pueden contener N-nitrosaminas, inclusive se ha llegado a reportar en agua, plantas y carne de pescado o res compuestos hidrocarburos aromáticos policíclicos (Flores et al., 2015). También el consumo de alimentos ricos en grasas (saturas o reutilizadas) y azúcares (jarabes de alta fructuosa) se ha vinculado con enfermedades del tipo cardiovascular o diabetes que a la vez están relacionadas con el estrés oxidativo (Ros et al., 2012). Por lo que el estómago se vuelve un lugar muy interesante para investigar el efecto prooxidante de algunos compuestos presentes en los alimentos (peróxido de hidrogeno, peróxidos lipídicos, sulfitos, compuestos nitrogenados, grupo hemo y metales como

hierro y cobre, aldehídos, etc.), por ejemplo, los polifenoles en dosis altas reaccionan en el tracto gastrointestinal de manera adversa con iones metálicos (hierro o cobre) que no fueron absorbidos de manera correcta (Halliwell, 2009).

Relacionado a lo anterior descrito, el siguiente diagrama (fig. 23) ayuda a explicar que sucede si se altera el equilibrio redox fisiológico llevado a cabo entre los mecanismos de las especies reactivas y el sistema antioxidante celular.

Es importante comprender que el desplazamiento de dicho equilibrio fuera de sus límites no es algo positivo para el organismo, es común pensar que el aumento de ER provocará estrés oxidativo, pero también un exceso en los componentes del sistema antioxidantes lo pueden causar, como ya se mencionó con los polifenoles. Otro ejemplo de esto son los estudios in vitro que han demostrado que la vitamina C y E tienen la capacidad de inhibir a los radicales libres y especies reactivas que oxidan a las proteínas LDL (relacionadas con enfermedades cardiovasculares), pero en concentraciones fisiológicas elevadas estos compuestos pueden inducir difusión endotelial, proliferación celular (células vasculares y neutrófilos) e incluso presentar propiedades antioxidantes (Paramo et al., 2001).



Quizá el factor más importante para el correcto funcionamiento del sistema antioxidante son los componentes aportados por la dieta. Ya se ejemplificó con la dieta mediterránea que hay componentes que se han relacionado con una diversidad de beneficios para el organismo, siendo uno de ellos la capacidad antioxidante. Por lo que a continuación se presenta una tabla con diversos estudios epidemiológicos en los cuales se han usado estos compuestos (vitaminas, minerales y fitoquímicos) para enriquecer parte de la dieta o en forma de suplemento alimenticio con la finalidad de demostrar si tienen la capacidad antioxidante para prevenir enfermedades crónicas degenerativas.

Tabla 9: Estudios epidemiológicos que relacionan el uso de antioxidantes con la prevención o tratamiento de enfermedades crónico degenerativas.

Estudio	Antioxidante (s) (dosis)	Población	Resultados	Autor(s)
Nurses' Health Study	Frutos secos (nueces)	86,016 (mujeres)	Menor riesgo de enfermedad fatal e infarto de miocardio no fatal.	Hu et al., 1998.
Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	Vitamina E (>60 UI/día) Vitamina C (>78 mg/día) B-caroteno (>6019 UI/día)	39,910 (Hombres)	Menor riesgo de enfermedad coronaria.	Rimm et al., 1993.
National Health And Nutrition Examination Survive (NHANES I)	Vitamina C (>50 mg/día)	11,348 (ambos sexos)	Menor mortalidad cardiovascular	Enstrom et al., 1992
Hearth Protection Study (HPS)	Vitamina E (600 mg/día) Vitamina C (250 mg/día) B-caroteno (20 mg/día)	20,536 (ambos sexos)	Sin cambios en la incidencia enfermedades cardiovascular, cáncer u otro.	Hearth Protection Study Collaborative Group, 2002

Estudio	Antioxidante (s) (dosis)	Población	Resultados	Autor (es)
Alpha-tocoferol, Beta carotene Cancer Prevention (ATBC)	α -tocoferol (50 mg/día) B-caroteno (20 mg/día)	29,133 (ambos sexos)	Mayor incidencia del cáncer de pulmonar en grupo tratado (β -caroteno), Reducción en la incidencia del cáncer de próstata (α -tocoferol).	The Alpha-Tocoferol, Beta-carotene Cancer Prevention Study Group, 1994
Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)	B-caroteno (30 mg/día) Palmitato de retinilo 25000 UI/día	114,100 (ambos)	Mayor incidencia en el cáncer pulmonar, sin reducción del riesgo cardiovascular	Omenn et al., 1994
Physicians' Health Study I	B-caroteno (50 mg/día)	22,071 (hombres)	No se presentó ningún efecto a la incidencia de enfermedades cardíacas y cáncer	Gaziano et al., 2009.
Physicians' Health Study II	Vitamina C (500 mg/día) Vitamina E (400 UI/día) B-caroteno (50 mg/día) Centrum Silver ®	14,642 (hombres)	No se presentó ningún efecto a la incidencia de enfermedades cardíacas y cáncer	Gaziano et al., 2009.
Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)	α -tocoferol (400-800 UI/día)	2002 (Ambos sexos)	Reducción en incidencia de infarto al miocardio no mortal en pacientes con aterosclerosis.	Stephens et al., 1996.

Estudio	Antioxidante (s) (dosis)	Población	Resultados	Autor (es)
Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)	Acidos grasos poliinsaturados n-3 (1 g/día) α-tocoferol (300 mg/día)	11,324 (Ambos sexos)	Reducción en incidencia de infarto al miocardio no mortal. Vit E no presento beneficio	GISSI-Prevenzione Investigators, 2000
Chinese Cancer Prevention Trial (CCPT)	1: Vit A y Zinc 2: Vit B2 y VitB3 3: Vit C y Molibdeno 4: Vit A, Vit E y Selenio (1 o 2 veces la RDA de US)	29,584 (Ambos sexos)	Reducción en la mortalidad por cáncer (4). No se presentó beneficio en las demás formulas (1,2, y 3)	Blot et al., 1993
Flavonoides vs Enfermedad coronaria	Flavonoides en la dieta (40 mg/día)	34,789 (hombres)	Reducción baja en enfermedad coronaria	Rimm et al., 1996
Flavonoides vs aterosclerosis carotidea	Flavonoides en la dieta (128.5 mg/día)	1380 (hombre)	Reducción en la incidencia de aterosclerosis carotidea	Mursu et al., 2007.
Flavonoides con potencialidad anticarcinogénica	Flavonoides en la dieta (23 mg/día) Quercetina (16 mg/día)	4112 (ambos sexos)	Reducción en enfermedades cardiacas	Hertog et al., 1993

Estudio	Antioxidante (s) (dosis)	Población	Resultados	Autor (es)
Japan Public Health Center (JHPC)	Alimentos de soya. Isoflavonas (>26/día)	40462 (mujeres)	Reducción en incidencia de infartos al miocardio cerebrales	Kokubo et al., 2007
Japan Public Health Center (JHPC)	Té verde (>5 taza/día) Café (>2 taza/día)	81,978 (ambos sexos)	Reducción en enfermedades cardiovasculares	Kokubo et al., 2017
Fuente: elaboración propia.				

En resumen, a la información analizada, se podría decir que no hay pruebas epidemiológicas concluyentes que afirmen que el consumo de antioxidantes tiene algún beneficio específico para la salud.

Algunos estudios mencionan que compuestos antioxidantes llegan a tener efectos contradictorios para la salud, por ejemplo, el estudio ABTC (Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study) analizo durante 8 años el efecto de la vitamina E y β -caroteno en una población de fumadores (ATBC Cancer prevention study group, 1994), también otro estudio llamado CARET (β -Carotene and Retinol Efficacy Trial) realizado en fumadores y trabajadores en las minas de asbesto reporto que el consumo diario de β -caroteno en grupos que lo consumieron como suplemento incidió más en cáncer pulmonar que el grupo placebo (Omenn et al., 1994). Además, en los resultados de CARET y ATBC junto con los estudios Health Protection Study (HPS) y Physicians' Health Study I y II (PHS) se reporta que no se puede demostrar que hay una reducción significativa en la incidencia de enfermedades cardiovasculares o cáncer a través del uso de suplementos con β -caroteno, α -tocoferol, palmitato de retinilo y Centrum® (uno de los suplementos vitamínicos más vendidos) (Rimm et al., 1993 y Gaziano et al., 2009).

En contraparte el estudio Health Professionals Follow-up Study (HPFS) que realizó en varones durante 4 años reportó un menor riesgo de episodios coronarios en relación con la ingesta elevada de β -caroteno en un subgrupo de fumadores por lo que se vuelve contradictorio el uso de este compuesto como preventivo a cáncer pulmonar (Rimm et al., 1993).

No solo se presenta esta incongruencia en el uso de β -caroteno también en otros como la vitamina C. Por ejemplo, estudios como HPS, PHS I y II y CCPT que incluyeron a esta vitamina como parte de la suplementación

antioxidante utilizada, reportan que no contribuye en nada en la prevención a enfermedades cardiovasculares o cáncer (Hearth Protection Study Collaborative Group, 2002, Gaziano et al., 2009 y Blot et al., 1993). Sin embargo, los estudios National Health And Nutrition Examination Survive (NHANES I) y el HPFS realizados durante 10 y 4 años demostraron una menor incidencia en la mortalidad de padecimientos cardiovasculares en individuos con una mayor ingesta de vitamina C en la dieta (Rimm et al., 1993 y Enstrom et al., 1992).

Además de los estudios en donde se utilizan suplementos alimenticios también hay otros casos en los que se reporta la acción de diferentes componentes presentes en los alimentos que componen la dieta. En el estudio Nurses' Heath Study que se realizó a enfermeras durante 8 años se reportó el efecto que tiene el consumo de nueces (ricas en vitamina E) en el riesgo de enfermedad coronaria demostrando fue menor el riesgo de este padecimiento en el grupo que tuvo una mayor ingesta de vitamina E (Hu et al., 1998). Sin embargo, el estudio GISSI, el cual utilizó una dieta rica en ácidos grasos omega 3 y vitamina E (α -tocoferol), reportó que la vitamina no contribuyó en disminuir el riesgo a la incidencia de infarto al miocardio y en general de la mortalidad cardiovascular (GISSI-Prevenzione Investigators, 2000).

Si bien hay variaciones en los resultados debidos a los componentes que se utilizan en la suplementación (tipo y cantidad) hay otros estudios epidemiológicos que se han encargado de observar el efecto de los diferentes componentes en la dieta como los fitoquímicos (flavonas, isoflavonas, fitoesteroides, etc.) y han reportado resultados positivos en la reducción en la incidencia principalmente de enfermedades cardiovasculares (Rimm et al., 1996, Mursu et al., 2007, Hertog et al., 1993 y Kokubo et al., 2007).

La diferencia entre los resultados de los estudios que utilizaron suplementos y los que emplearon los alimentos se puede deber a factores como la selección de la población estudiar , el tipo y cantidad de compuesto antioxidante, la dieta en general de dicha población y el componente alimenticio que se estudiara (con referencia al contenido de colesterol, ácidos grasos saturados, minerales, vitaminas y fitoquímicos que podrían influenciar en el estudio) y así un largo etc. que hacen más complicados los estudios epidemiológicos.

Como conclusión a todo lo anterior revisado, se recomienda que el uso en alimentos fortificados con antioxidantes o suplementos antioxidantes (estos principalmente en forma de vitaminas, minerales o estratos de frutas o hierbas) solo sea por indicación médica, ya que como se ha mencionado el organismo tiene su propio sistema para controlar a las especies reactivas y su efecto en el estrés oxidativo. Todo lo necesario para mantenerse saludable se encuentra en la forma de vida. Carbajal y Ortega (2016) mencionan algunos consejos para mantenerse saludable, acerca de la dieta mediterránea.

1. Mantener el peso adecuado.
2. Reducir el consumo de grasa saturada
3. Usar preferentemente aceites vegetales y mantener el aporte calórico de las grasas por debajo del 30%
4. Consumir verduras, frutas y lácteos descremados.
5. No abusar de la sal y azúcar refinado.
6. Realizar de manera moderada actividad física
7. Evitar fumar, consumir en exceso alcohol o el estrés psicológico

Conclusiones

1. Las especies reactivas generadas por el propio organismo no se pueden categorizar como buenas o malas debido a que juegan roles fisiológicos y metabólicos específicos. Sin embargo, las que se producen por otros factores (contaminación ambiental, tabaco, radiación solar, etc.) si pueden llegar a ser un problema para la salud.
2. Los compuestos encargados de controlar y mantener la actividad y concentración de las especies reactivas conforman un sistema de defensa complejo regido por diferentes variables (estado redox celular, los estímulos prooxidantes, la correcta interacción entre componentes antioxidantes o los diferentes compuestos aportados por la dieta, etc.)
3. A partir del primer y segundo punto se puede decir que la relación entre especies reactivas y sistema antioxidante es un estado dinámico que utiliza la célula a conveniencia para el correcto funcionamiento del metabolismo. Por esta razón un exceso de especies reactivas o de compuestos antioxidantes pueden provocar un desajuste en el equilibrio homeostático celular y por ende provocar el estrés oxidativo tan relacionado a enfermedades crónico-degenerativas como cáncer, padecimientos neurológicos, padecimientos cardiovasculares, etc.
4. Aunque diversos artículos llegan a relacionar a los compuestos antioxidantes con propiedades beneficios para la salud, lo cierto es que los estudios epidemiológicos difieren en sus resultados. Por lo que una conclusión acerca de su uso en alimentos o suplementos alimenticios se vuelve tema complicado. Por lo que su uso se deja a criterio del consumidor.

5. En esta revisión bibliográfica se recomienda que el consumo de este tipo de compuestos antioxidantes sea a través de los alimentos ricos en ellos (frutas, vegetales, hortalizas, leguminosas, vino, cerveza etc.) y a parte se considere mejorar el estilo de vida antes que tomar un camino más sencillo.

Bibliografía

- Avello, M. y M., Suwalsky (2006). "Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección". En *Atenea*, 494 (2), 163.
- Anderson Robert A., (2009). "Prescripción de antioxidantes" En *Medicina integrativa*. España, Elsevier, pp:1063-1075.
- A. Arvizu Flores, E. Aispuro Hernández y R. Sotelo Mundo, (2012). "Tiorredoxinas: antioxidantes en sistemas vivos y alimenticios". En *Antioxidantes en alimentos y salud*, México, CDMX: Editorial ameditores, pp: 83-97
- Bonekamp, N.A., Volkl, H.D. Fahimin y M. Schrader (2009), "Reactive Oxygen Species and Peroxisomes: Struggling for Balance", *BioFactors*, 35 (4): 346-355.
- Benítez Zequeira Daniel Eugenio (2006), "Vitaminas y oxidoreductasas antioxidantes: defensa ante el estrés oxidativo", *Rev Cubana Invest Biomed*, 25 (2).
- Burton, G.W., (1994). " Vitamin E: Molecular and Biological Function", *Proceedings of the nutrition Society*, 58: 103-109.
- Bourges Hector, (2008). "Aspectos nutriólogicos de la vitamina C" En *Radicales libres y estrés oxidativo: aplicaciones médicas*". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp:579-593.
- Berruezo G., C. Frontela y J. García, (2012). "Antioxidantes en la dieta: sus fuentes y repercusión en la salud" En *Antioxidantes: en salud y alimentos*. México, CDMX: Editorial ameditores, pp: 329-354.
- Blot W., Li W., Taylor P., Guo W., Dawsey S., Wang G., Yang C., Zheng S., Gail M.,Li G., Yu Y., Liu B., Tangrea J., Sun Y., Liu F., Fraumeni J.f., Li B. y Zhang Y., (1993). "Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population", En *J Natl Cancer Inst*, 85(18), pp: 1483-1491.
- Butera D., L.Tesoriere, F.Di Gaudio, A. Bongiorno, M. Allegra, A.M. Pintuadi, R. Kohen y Siegel et Al., 2004M.A. *Livrea* (2002). "Antioxidant

activities of sicilian prickly pear (*Opuntia ficus indica*) fruit extracts and reducing properties of its betalains: betanin and indicaxanthin", En *Journal of agricultural and food chemistry*, 50: 6895-6901.

- Carochio Marcio y Ferreira Isabel, (2013). " A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives", En *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15-25.
- Cárdenas-Rodríguez, N. y Pedraza-Chaverri, J. (2006). *Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos*. Educación Química, 17 (2), 165.
- Chirino, I.Y., I.M. Orozco y J.P. Chaverri, (2006). "Evidencias de la participación del peroxinitrito en diversas enfermedades", *Revista de investigación clínica*, 58(4), 350-358.
- Montero J, A. Morales, L. Llacuna, J. M. Lluís, O. Terrones, G. Basañez, B. Antonsson, J. Prieto, C. García-, A. Colell y J. C. Fernández., (2008). "Mitochondrial cholesterol contributes to chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma" *Cancer Research* 68 (13), pp: 5246-5256
- Cisneros-Prego E., J. Pupo-Balboa y M. Céspedes-Miranda, (1997). "Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: III Glutathion", *Rev Cuabana Invest Biomed*, 16(1), pp: 10-15.
- Castellanos-Santiago E. y E. M. Yahia, (2008). "Identification and quantification of betalains from the fruits of 10 Mexican Prickly pear cultivars by high-performance liquid chromatography and electro spray ionization mass spectrometry" En *journal of agricultural and food chemistry*, 56, pp: 5758-5764.
- Céspedes E.L., I. Hernández y N. Llopiz, (1996). "enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar a los radicales libres: II. Catalasa. En *Rev Cubana Invest Biomed*, 15(2), pp:0-0.
- Cárdenas Rodríguez N., O.N. Medina Campos y J. Pedraza Chaverri, (2008). "Glutathion peroxidasa: una familia de enzimas en Radicales libres

y estrés oxidativo: aplicaciones médicas". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp:201-217.

- Davies, M.J. (2005). "Oxidative Stress: The Paradox of Aerobic Life", *Biochemica et Biophysica Acta*, 1703: 93-109.
- Dargel, R., (1992). "Lipid peroxidation- a common pathogenic mechanism?" *Exp Toxic Pathol.* 44: 169-84.
- Díaz A. y J. Membrillo, (2006). "Consecuencias fisiológicas de la oxidación de proteínas por carbonilación en diversos sistemas biológicos", *Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 9(1): 34-44.
- De la Rosa A., L., Álvarez- Parrilla, E., Rodrigo-García, J. Ayala-Zavala, J.F. y González-Aguilar, G.A., (2012). "Sistemas antioxidantes en células animales; antioxidantes endógenos. En *Antioxidantes "En alimentos y salud"*. México, DF: Clave Editorial., pp: 293-328.
- Dey T.B., S. Chakraborty, K.K. Jain, A. Sharma y R.C. Kuhad, (2016). "Antioxidant phenolics and their microbial production by submerged and solid state fermentation process: A review". En *Trends in Food Science & Technology*, (53), PP: 60-74.
- Drago M.E., M. Lopez y T. Sainz, (2006). "Componentes bioactivos de los alimentos funcionales de origen vegetal". En *revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 37(4), 58-68.
- De la cruz E., J. Pino, M.I. Moreno, M. Cañadas y J. Ruiz., (2008). "Micronutrientes antioxidantes y actividad física: evidencias de las necesidades de ingesta a partir de las nuevas tecnologías de evaluación y el estudio del estrés oxidativo en el deporte" En *Retos. Nuevas tendencias en educación física, deporte y recreación*, 13, PP: 11-14.
- Das Gupta S. y N. Suh, (2016). "Tocopherols in cancer: An Update", En *Mol. Nutr. Food Res.* 60, pp: 1354-1363.
- Elejalde Guerra J.I., (2001). "Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes" En *Anales de Medicina Interna*, 18(6), pp: 326-335.

- Enstrom J.E., L.E. Kanim y M.A. Klein, (1992). "Vitamin C Intake and Mortality among a Sample of the United State Population", En *Epidemiology Resources Inc*, 3(3), pp: 194-202.
- Erridge C. y C.M. Spickett, (2007). "Oxidised phospholipid regulation of toll-like receptor signaling", *redox report*, 12(1) pp: 76-80.
- Forman, H.J., J. M. Fukuto y M. Torres, (2004). "Redox Signaling; Thiol Chemistry Defines which Reactive Oxygen and Nitrogen Species can Act as Second Messenger", *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, pp:287.
- Fernández-Checa J.C. y C. García-Ruiz, (2008). "Glutación en Radicales libres y estrés oxidativo: aplicaciones médicas". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp:253-267.
- Flores Balcázar C., Rosales Pérez S., Caro Sánchez CHS., Gallardo Alvarado L., Gordillo Bastidas D., (2015). "Dieta y su implicación en la carcinogénesis humana", *iMedPub Journals*, 11(1:4), pp: 1-5.
- García L., Y. Salinas y S. Valle, (2012). "Betalainas, compuestos fenólicos y actividad antioxidante en pitahaya de mayo" en *Revista fitotecnica mexicana*, 35(5), pp:1-5.
- Gómez L.E. y B.D. Cuevas, (2008). "Superóxido dismutasa en Radicales libres y estrés oxidativo: aplicaciones médicas". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp:170-182.
- González Calvo, G. y García López, D. (2012). Ejercicio físico y radicales libres, ¿es necesaria una suplementación con antioxidantes? *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte* vol. 12 (46) pp. 369-388.
- González R.F., N. E. Rocha y J.A. Gallegos, (2012). Fitoquímicos antioxidantes en alimentos. En *Antioxidantes "En alimentos y salud"*. México, DF: Clave Editorial. PP: 133-154.
- Gonzales, C., Betancourt, M. y Ortiz, R. (2000). Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*, 25(1), pp:3-9.

- Gylling H. y T.A. Miettinen, (2005). "The effect of plant stanol and sterol enriched foods on lipid metabolism, serum lipids and coronary heart disease". En *Annals of Clinical Biochemistry*, 42(4), pp:254-25
- GISSI-Prevenzione Investigators, (1999). "Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione Trial". *Lancet*, 354, pp: 447-455.
- Gutierrez A., (2003). "Oxidantes en el humo de cigarro y enfermedades acrdiovasculares". En *Rev Cubana Med*, 42(5).
- Hansberg, W., (2002). La biología del dioxígeno en singulete, *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico Biológicas*, 2, (2), 47-55, 1999.
- Halliwell, B. y J. M. Guterridge, (1984). "Oxygen toxicity, Oxygen Radical, Transition Metals and Disease", *Biochemistry Journal*, 219(1), pp:1-14.
- Halliwell B., (2007). "Biochemistry of oxidative stress". *Biochem Soc. Trans.* 35, 1147-1150.
- Halliwell B., (1999). "Antioxidants defense mechanisms: from the beggining to the end (of the beginning)". En *Free Radical Research*, 31, pp: 261-277
- Halliwell, B. (2009). " En The wanderings of a free radical", *Free radical biology and medicine*, 46(5), pp: 531-542
- Hayes, J.D., J.U. Flanagan y I.R. Jowsey (2005), "Glutathione Transferases", *Annual Review In Pharmacology and Toxicology*, 45, pp:51-88.
- Hernández, E., y L. Bucio, (2006). "Tiorredoxina". *Radicales libres y estrés oxidativo: aplicaciones médicas*. Editorial el manual moderno, pp: 219-232
- Hertog M.G.L., P.H.C. Hollman, M.B. Katan y D. Kromhout, (1993). "Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands". *Nutr. Cancer* 20, pp: 21-29.
- Howard B.V., L. Van Horn y J. Hsia (2006): "Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial", En *JAMA Network*, 295(6), pp: 655-66.

- Hu F.B., M.J. Stampfer, J.E. Manson, E.B. Rimm, G.A. Colditz, B.A. Rosner, F.E. Speizer, C.H. Hennekens y W.C. Willet. (1998). "Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women; prospective cohort study" En *British Medical Journal*, 317, pp: 1341-1345.
- Heart Protection Study Collaborative Group, (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20356 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial" En *LANCET* 360(9326), pp: 23-33.
- Iacobini C., S. Menini, C. Ricci, A. Scipioni, V. Sansoni, G. Mazzitelli, S. Cardone, C. Pesce, F. Pugliese, (2009). "Advanced Lipoxidation end-products mediate lipid-induced glomerular injury: role of receptor mediated mechanisms", *The journal of pathology*. 218(3), pp: 360-369
- Johnston C., Beezhold B., Mostow B. y Swan P., (2007). "Plasma vitamin C is inversely related to body mass index and waist circumference but not to plasma adiponectin in nonsmoking adults". En *the journal of nutrition*, 137(7), pp: 1757-1762
- Khanna, G., S.C. Kao, P. Kirby, y Y. Sato, (2005). "Imaging of Chronic Granulomatous Disease in Children", *Radio Graphics*, 25, pp: 1183-1195.
- Klebanoff, S.J., (2005). "Myeloperoxidase: Friend and Foe", *J Leukocyte Biology*, 77, pp: 598-625.
- Konigsberg Fainstein, Mina (2012). Estrés oxidante y daño celular. En *Antioxidantes "En alimentos y salud"* (16). México, DF: Clave Editorial. pp: 15-39.
- Kokubo Y., H. Iso, J. Ishihara, K. Okada, M. Inoue y S. Tsugane, (2007). "Association of dietary Intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese population" En *Circulation*, 116, pp: 2553-2562.
- Kokubo Y., H. Iso, I. Saito, K. Yamagishi, H. Yatsuya, J. Ishihara, M. Inoue y S. Tsugane. (2013). "The impact of green tea and coffee consumption on the reduced risk of stroked incidence in Japanese population: The Japan Public Health Center-Based Study Cohort". En *Stroke*, 44, pp: 1369-1374.

- Lea, M.A., (1996). "Organosulfur compounds and cancer" En *Advances in Experimental Medicine and biology*, 401, pp: 147-154.
- Llacuna L. y Mach N., (2012). "Papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer", En *Revista española de nutrición humana y dietética*. 16(1), pp: 16-24.
- Lenaz, G., (1998). "Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochim Biophys Acta*, 1336, pp: 53-67.
- Lewandowska H., M. Kalinowska, W. Lewandowski, T. Stepkowski y K. Borzóska, (2016). "The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development". En *Journal of Nutritional Biochemistry*, (32), pp: 1-19.
- Lopez A., C. Fernando, Z. Lazarova, R. Bañuelos y S. Sánchez, (2012). "Antioxidantes, un paradigma en el tratamiento de enfermedades" En *Revista ANACEM*, 6 (1), pp: 48-53.
- Lozano A. , R. Barberá Sáez y R. Farré Rovira (1987). "Manganeso: Funciones en el organismo e importancia en alimentación". En *Revista de tecnología e higiene de los alimentos*, 186, pp: 55-59.
- Madigan M.T., Martinko J.M., Dunlap P.V., Clark D.P. (2009). *Nutrición, cultivo y metabolismo microbiano*. En *biología de los microorganismos*. Madrid, España: Pearson Education, pp: 137.
- Martínez, G., (2005). *Especies reactivas del oxígeno y balance redox: aspectos básicos y principales reactivas del oxígeno*. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(3), pp: 0-0.
- Madeiro, M., (2008). "Daño a DNA", en *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas*, México: El manual moderno, pp. 119-134.
- Martínez Sámano J., P.V. Torres Durán y M.A. Juárez Oropeza, (2011). "El glutatión y su asociación a enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral". En *Revista de Educación Bioquímica*, 30(29), pp: 55-67.
- Martínez S., J. González, J.M. Culebras y J. Tuñón, (2002). "Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes". En *Nutr. Hosp.* 17(6), PP: 271-278.

- Mejía O., Ruiz M., Clavijo D., García G., Ruiz A., García A. y Casadiego C., (2006). *Universitas médica*, 47(1), pp: 55-72
- Márquez M., C.E. Yépez, R. Sutil Naranjo y M. Rincón, (2002). "Aspectos básicos y determinación de las vitaminas E y A" En *Investigación clínica* 43(39, pp:191-204.
- Miková Kamila, (2001). "The Regulation of the Antioxidants in Food". En *Antioxidants in Food: Practical Applications*. USA: Woodhead Publishing Limited, pp:267-283.
- Mursu J., T. Nurmi, T.P. Tuomainen, A. Ruusunen, J.T. Salonen y S. Voutilainen, (2007). "The intake of flavonoids and corotide atherosclerosis: the kuopio ischemic heart disease risk factor study" En *British Journal of Nutrition*, 98(4), pp: 814-818.
- Mustacich D. y G. Powis, (2000). "Thioredoxine reductasa". *Biochem. J.*, 346, pp: 1-8.
- Ornelas J., E.M. Yahia, A. Gardea, J.d. Pérez, V. Ibarra, M. Escalante, S. Ruiz y E. Ochoa, (2012). "Actividad antioxidante y protectora de selectos compuestos bioactivos de frutas y hortalizas". En *Antioxidantes: En alimentos y salud*. México, DF: Clave Editorial., pp:97-131.
- Orozco Ibarra M. y J. Pedraza Chaverri, (2008). "Hemooxigenasa". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp:223-251.
- Ommen G.S., G.E. Goodman, M Thornquist y J.D. Brunzell, (1994). "longterm vitamin A does not produce clinically significant hypertriglyceridemia: results from CARET, the betacarotene and retinol efficacy trial", En *Cancer epidemiology biomarkers & prevention*, 3(8), PP: 711-713.
- Paramo A.J., Orbe J. y Rodriguez J.A., (2001). "Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular", En *Medicina clinica* 116(16), pp: 629-635
- Peraza Reyes Leonardo, (2008). "Superóxido dismutasa en Radicales libres y estrés oxidativo: aplicaciones médicas". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp:184-200.

- Pombo M., I. Castro J. Barreiro, (2001). "El crecimiento, el desarrollo y los elementos traza", En Anales españoles de pediatría, 54 (1), pp: 63-71.
- Quinzii, C.M., L.C. López, J. Von Moltke, A. Naini, S. Krishna, M. Schuelke (2008), "Respiratory Chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 Deficiency", FASEB journal, 22 (6): 1874-1885.
- Quiñones M., M. Miguel y A. Aleixandre, (2012). "Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular". En Nutr. Hosp. 27(1): 76-89.
- Rabassa M., M. Trespalacios, M. Urpi, R. Llorach, S. Tulipani, R. Zamora, M. García y C. Andrés, (2012). "Polifenoles como antioxidantes". En Antioxidantes: En alimentos y salud. México, DF: Clave Editorial, pp: 293-328.
- Ravanat J.L., T. Douki y J. Cadet (2001). "Direct indirect effects of UV Radiation on DNA and its components". Journal of Photochemistry and photobiology A: chemistry, 63. pp: 88-102
- Renaud S. y M. De Longé, (1992). "Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease" En Lancet, 339; pp: 1523-1526.
- Rimm E.B., M.J. Stampfer , A. Ascherio, E. Giovannucci, G.A. Colditz, W.C. Willett. (1993). "Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men". En N. Engl. J. Med. 328(20), pp: 1450-1456.
- Romo M., (2015). "Superóxido dismutasa: un candidato terapéutico para el estrés oxidativo". En Real Acad Farm, 81(1), pp.25-36
- Ronksley P. E., S.E. Brien, B. J. Turner, (2011). "Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis" En BMJ, 342, pp: d671.
- Ros E. y F.B. Hu (2013). "Consumption of plant seeds and cardiovascular health: epidemiological and clinical trial evidence", En Circulation 128, pp: 553-65.
- Ros Emilio, (2015). "La dieta mediterránea" En Nutrición y salud, 27, pp: 123-137.

- Ros Berruezo G., Frontela Saseta C., Rodrigo García Joaquín, (2012). "En Antioxidantes en la dieta: sus fuentes y repercusión en la salud", México, CDMX, ameditores, pp: 329-355
- Symons, M.C., (2000). "Cis- and Trans-conformations for peroxinitrite anions", J. Inorg. Biochem, 78, 299-301.
- Siegel D., D.L. Gustafson, L.D. Donna, Y.H. Jin, B. Preecha, J. B. Lawrence y D. Ross (2004), "NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1: Role as a Superoxide Scavenger", Molecular Pharmacology, 65(5): 1238-1239.
- Stephens N.G., A. Parsons, P.M. Schofield, F. Kelly, K. Cheeseman, y F.J. Mitchinson, (1996). "Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study". Lancet, 347, pp: 781-786.
- Sánchez C., I. Rodeiro, G. Garrido y R. Delgado (2005), "Hemo-Oxigenasa 1: Un promisorio blanco terapéutico", Acta Farm. Bonaerense, 24(4): 619-626.
- Schafer Georgia y Catherine H. Kaschula, (2014). "The inmunomodulation and Anti-inflammatory effects of garlic organosulfur compounds in cancer in chemoprevention" En Anti-cancer agents in medical chemistry, 14, pp: 233-240.
- Sauberlich. H.E., (1994). "Pharmacology of vitamin C" En Annual review of nutrition, 14: 371-391.
- Torres García J. y S. Durán Agüero, (2015). "Fosfolípidos: propiedades y efectos sobre la salud" En Nutrición Hospitalaria, 31(1), pp: 76-84.
- Trichopoulou A. y P. Lagiou, (1997). "Healthy traditional Mediterranean diet: An expression of culture, history and lifestyle". En revista de nutrición, 55(11), pp:383-389.
- The Alpha tocopherol betacarotene cancer prevention study group (TATBC), (1994). "The effect of vitamin E and B carotene on the incidence of lung cáncer and other cancers in male smokers", En The New England Journal Of Medicine, 330, pp:1029
- Valko M., D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, N. Mazur y J. Telser (2007), "Free radical and antioxidants in normal physiological functions

and human disease", International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 39:44-84.

- Valdés, F., (2006). "Vitamina C" En Actas Dermosifiliogr, 97(9), pp: 557-568.
- Zenteno-Savin T. y Y. Saldaña-Balmori, (2008). "Daño a lípidos en Radicales libres y estrés oxidativo: aplicaciones médicas". México, CDMX: Editorial El manual moderno, pp: 135-146

Cibergrafía:

- Biblioteca nacional de medicina de los EE.UU. "Manganeso" En National Institutes Of Health, U.S. Department of Health & Human Service. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/182.html#Dosage>
- Transparency Market Research, (2015). Antioxidants Market; Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2014–2020. doi: <http://www.transparencymarketresearch.com/antioxidants-market.html>.
- Packaged Facts, (2012). Antioxidants Products in the U.S.: Foods, Beverages, Supplements and Personal Care. doi: <https://www.packagedfacts.com/Antioxidant-Products-Foods-6859388/>
- COFEPRIS, (2011). Suplementos. doi: <http://cofepris.blogspot.mx/p/faqs-suplementos.html>
- FDA, (2015). Suplementos alimenticios: lo que usted necesita saber. doi: <https://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/Consumers/ucm210723.htm>
- Euromonitor Internacional, (2014). Claves para descifrar el mercado de las vitaminas y suplementos alimenticios en América Latina. <http://go.euromonitor.com/e-book-claves-descifrar-mercado-vitaminas-suplementos-alimenticios-americalatina.html>
- Gaziano J.M., et al., 2009. Physicians' Health Study. doi: <http://phs.bwh.harvard.edu/contacts.html>

- Oficina de suplementos dietéticos (ODS), (2016). "Vitamina A, hoja informativa para consumidores" En National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Service. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-DatosEnEspañol/>
- Oficina de suplementos dietéticos (ODS), (2014). "Datos sobre el hierro" En National Institutes Of Health, U.S. Department of Health & Human Service. <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Iron-DatosEnEspañol.pdf>
- Oficina de suplementos dietéticos (ODS), (2014). "Datos sobre el zinc" En National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Service. <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Zinc-DatosEnEspañol.pdf>
-