

Necesidades de investigación en carotenoides en América Latina

Miriam Muñoz de Chávez, Adolfo Chávez, Concepción Calvo

Instituto Nacional de Cancerología. Instituto Nacional de la Nutrición, México

RESUMEN. Muchos de los fitoquímicos bioactivos son muy importantes para mantener un buen estado de salud y de ellos los carotenoides han sido los más estudiados. Se conocen alrededor de 637 y se ha propuesto que posiblemente 70 de ellos puedan tener un papel en la salud humana. En cortes de cerebro humano se han encontrado 16 en relativamente alta cantidad. La mayoría de los estudios encuentran relación entre los carotenoides y varias enfermedades de tipo crónico no transmisibles, sobre todo con ciertos tipos de cáncer, enfermedades ateroscleróticas y enfermedades degenerativas del ojo. Esta relación está mediada por los genes y la edad. Los carotenoides tienen interés científico y también económico para los países Latinoamericanos, por lo que se propone hacer análisis en los productos tropicales, frutas y verduras más comunes, lo mismo que hacer estudios sobre su biodisponibilidad. Se sugiere un trabajo coordinado en el que se determinen los 7 carotenoides más relacionados con la salud en 40 ó 50 productos tropicales, lo mismo que comenzar a evaluar su disponibilidad metabólica. Se considera asimismo posible hacer estudios epidemiológicos basados en las poblaciones consumidoras de algunos alimentos ricos en carotenos para hacer análisis de riesgos comparativos. En algunos países de Latinoamérica, con el patrocinio de FAO e Infoods, ya se han llevado a cabo algunas reuniones y cursos para iniciar este importante trabajo, lo mismo que para completar las tablas de composición de alimentos y hacer comparaciones entre países.

Palabras clave: Carotenoides, investigación, funciones, antioxidantes, enfermedades crónicas.

Hasta muy recientemente, quizá en los últimos 15 años, se ha reconocido la importancia de la gran familia de los llamados fitoquímicos bioactivos. Son conocidos en el laboratorio desde la primera mitad del siglo, cuando hubo una especie de fiebre por descubrir nuevas vitaminas y varios de los ahora fitoquímicos fueron propuestos como tales porque tenían funciones en especies de laboratorio, pero por no ser esenciales en el humano fueron descartados y dejados en el olvido por muchos años.

En base a los resultados que muchos investigadores están publicando recientemente en casi todas las revistas de nutrición, se puede proponer lo que los autores en México denominan como "nueva nutrición" o sea una rama de la ciencia en expansión, que no solo considera a los nutrientes y sus necesidades, los alimentos que los contienen y la forma de integrar dietas, sino la ciencia que evite la desnutrición y

SUMMARY. Investigation needs on carotenoids in Latin America. Many recent papers show the important role of bioactive phytochemicals to maintain a good health status. Among them the carotenoids are the best known. About 637 have been described and possibly 70 of them could have an important role in human health, 16 have been found in human brain in high amounts. Most of the studies have found relations between the carotenoids and chronic non-communicable diseases like several types of cancer, atherogenic disease and some degenerative pathology of the eye. This relation is mediated by genes and age. Studies of carotenoids are of scientific and economic interest for Latin America as many tropical products are high sources of these compounds. Therefore the first task is to analyze them and initiate some evaluation on its metabolic availability. A coordinated regional work is proposed, in which 40 or 50 fruits and vegetables are analyzed in terms of the seven carotenoids most related to human health. At the same time it will be important to start epidemiological studies that will compare groups with different levels of consumption of fruits and vegetables and make chronic disease risk analysis. In some countries of the Latin American region, with the support of FAO and INFOODS, some courses and meetings are taking place so that in a short time period the carotenoid composition of the important regional foods will be completed and a carotenoid regional food composition table be published.

Key words: Carotenoids, research, functions, antioxidants, chronic diseases.

también las enfermedades crónicas como la aterosclerosis, la obesidad, la hipertensión, el cáncer y muchas más, por lo tanto que considera a los antioxidantes y otros fitoquímicos en todo el proceso nutricional, desde su conocimiento intrínseco, su contenido en los alimentos, las cantidades aconsejadas y sobre todo como integrar una alimentación agradable, incluyendo, en los casos en los que se necesitan a varios suplementos.

Esta nueva nutrición se debe basar en mucho trabajo científico porque aunque el público requiere de una información fácil y solo en alimentos, quizá en platillos preparados, el especialista debe proponerlos con el conocimiento de los 70 ó más fitoquímicos con actividad biológica conocidos actualmente: sus funciones, las cantidades necesarias, los alimentos que por su contenido se pueden llamar "funcionales", sus interacciones y por supuesto la relación que pueden tener en cada persona o familia en función de sus riesgos de padecer

enfermedades crónicas. Lo que a largo plazo se propone es llegar a poder definir bien las interacciones entre los genes de cada grupo humano y los compuestos químicos de su comida diaria para, al compatibilizarlos, propiciar una buena salud por mucho tiempo. Por más lejano que esto se vea, la verdad es que ya está muy cerca, sobre todo por la intensa investigación en los llamados "nutracéuticos" y el gran mercado que de ellos ya existe, por varios miles de millones de dólares. Todo este nuevo campo llega al grado que, ya en la situación actual, los nutricionistas deben participar en forma muy destacada en la medicina preventiva y cuando se sepa un poco más, es muy probable que deban ser los que la realicen en su mayor parte.

Dentro del complejo panorama de los fitoquímicos bioactivos se destacan por su importancia los carotenoides, una familia química fundamental de las plantas, ya que son parte del cloroplasto, con la función de absorber fotones y evitar que las hojas se quemem por efecto de las radiaciones solares. Antes se pensaba que eran parte solo del mundo vegetal, sin ningún papel en los animales y menos en el hombre. La situación real es diferente, los carotenos y carotenoides posiblemente son más importantes para el hombre y demás primates, que para los demás animales, porque para ellos están resultando fundamentales para la preservación de la salud a lo largo de la vida y sobre todo para las épocas tardías.

En el humano y en los demás animales arbóreos varios carotenoides tienen también la función de captar fotones ya que ayudan a prevenir la degeneración macular de la retina y posiblemente también las cataratas y otros padecimientos degenerativos del ojo, aunque su función más conocida también se relaciona con la luz y es su potencial de formar el retinol, la vitamina A y por lo tanto la rodopsina, la sustancia activa de la reacción química en los conos y bastones que generan el estímulo visual en el sistema nervioso central y que permite la visión. En este sentido, a varios carotenos se les clasifica como provitaminas por ser formadores de la vitamina A.

Lo importante para la nueva nutrición, es que los carotenos y los carotenoides no solo captan fotones, sino también electrones y por lo tanto son antioxidantes muy particulares. En este aspecto es en el que pueden ser fundamentales para el hombre y los primates, más que para otros animales. Es muy claro que cada vez que se profundiza más en el estudio de los fitoquímicos bioactivos más se llega a la idea de que todavía la fisiología humana corresponde a la de un primate arbóreo, comedor de hojas y frutas.

No solo anatómicamente el hombre tiene un estómago enorme para moler hojas, un gran hígado y un intestino delgado de 7 u 8 metros para absorber nutrientes difíciles de obtener y un intestino grueso que es una cámara de fermentación con capacidad de muchos kilos, sino fisiológicamente las células humanas son moduladas y cada una de ellas es afectada por multitud de compuestos propios de las plantas. Este es

seguramente un papel fundamental de los carotenoides, que no son en si mismos esenciales, solo cuando no se come vitamina A preformada, sino son compuestos funcionales, moduladores del metabolismo intermedio, de la comunicación intercelular y del funcionamiento químico de los ribosomas y otras partes de la célula. Hasta cierto punto pueden ser sustituidos, pero si no se consumen, con el tiempo se hace aparente su falta. Seguramente es por esto que el consumo deficiente de carotenoides, familia en la que se puede incluir también a los retinoides, tiene tanta relación con la presencia de enfermedades crónicas.

Los carotenoides están en todas las plantas, en sus partes verdes y sobre todo en las amarillas y colores semejantes, por ejemplo naranja y algunas rojas, como el caso del jitomate. El color depende de las dobles ligaduras existentes. Las frutas y las flores tienen mayor diversidad de carotenoides porque los han desarrollado también para tener colores atractivos. Cada año se descubren nuevos compuestos y en 1998 había 637 identificados. Solamente en las diferentes variedades de chiles (*capsicum*) se encuentran 58. Por el momento se considera que quizá 70 carotenoides y retinoides pueden tener un efecto fisiológico en los humanos, aunque 7 han sido los más estudiados: los α -, β - y γ -caroteno, el licopeno, la zeaxantina, la luteína, la astaxantina y la β -criptoxantina, y en los que se ha demostrado una alta capacidad antioxidante, porque secuestran oxígeno singulete y bloquean varias reacciones de los radicales libres. También absorben fotones y en esta función la luteína y la zeaxantina han demostrado no solo prevenir sino también mejorar las lesiones maculares retinianas que se presentan en las personas de edad (degeneración macular). Algunos como el β - y el α -caroteno tienen actividad vitamínica (mencionada desde 1:4 hasta 1:26 por diversos investigadores), otros fortalecen el sistema inmunológico y la mayoría, quizá los 70 carotenoides mencionados, a través de fortalecer la comunicación intercelular y el metabolismo de las membranas, inhiben el desarrollo de varios cánceres y la presencia de tromboembolias cardiovasculares y otros padecimientos crónicos. Varios retinoides también han sido involucrados en esta importante función.

En estudios doble-ciego, con control de placebo, las personas con angina de pecho pueden prevenir hasta en un 50% las trombosis graves con el uso de β -caroteno (1). Los mecanismos que se invocan para explicar su acción es su capacidad de capturar el oxígeno-singulete o la estimulación de la función inmune, combinados con la acción local del efecto de ayudar al establecimiento de la comunicación intercelular cuando esta está bloqueada por acción de las grasas inadecuadamente transportadas (2), tal es el caso de varios de los carotenoides que actúan como potentes antioxidantes hidrofóbicos en el plasma y en los tejidos (4) o sea que previenen la formación de hidroxiperóxidos en los fosfolípidos de los LDL y por lo tanto reducen el riesgo de daño causado por este tipo de radicales libres.

Se sabe que el nivel de consumo de frutas y verduras se asocia directamente con disminuir el riesgo de cáncer en general y específicamente de los de pulmón, mama y próstata, pero en contraste es frecuente que en estudios de suplementación con β -caroteno no se encuentre efecto alguno sobre el riesgo de cáncer de pulmón y a veces también con el de mama. Esta situación sugiere que pueden ser una acción combinada de varios carotenoides por lo que para la prevención del cáncer es más aconsejable por el momento el consumo de verduras y frutas y no de suplementos individuales.

De todas las áreas de estudio la que promete más, aunque es difícil, es la interacción entre algunos carotenos con el cáncer. No se sabe claramente qué carotenos y en cuáles condiciones pueden ser más útiles. Por ejemplo se sabe que el β -caroteno puede aún curar lesiones precancerosas de boca causadas por masticar tabaco, pero también se ha encontrado que no es positivo para prevenir el cáncer de pulmón en los fumadores (3). Esto se puede deber a la interacción entre diversos carotenos y no siempre el β -caroteno puede ser el indicado.

Quizá un problema básico que explicaría la inconsistencia de algunos estudios está en la absorción y transporte de los diferentes carotenoides. El β -caroteno es el más conocido y el que está presente en la mayoría de las verduras y frutas, por lo tanto es al que además de considerársele una provitamina A es al que se le atribuyen más propiedades antioxidantes. Es por ello que es el más reportado como agente en la prevención de los cánceres mencionados y de las enfermedades cardiovasculares. Existen varios estudios que muestran la importante interacción entre el β -caroteno y varios de los demás carotenoides, por ejemplo Nieremberg et al. (5) después de suplementar β -carotenos por dos años a un grupo de personas encontraron grandes incrementos en la concentración sérica de licopeno y α -caroteno. También hubo aumentos en la luteína/zeaxantina y en la β -criptoxantina, pero no significativos. Esto quiere decir que el β -caroteno ayuda a la absorción o el metabolismo del licopeno y del α -caroteno pero no al de las xantofilas (o sea los que contienen oxígeno).

En otros estudios también se encuentra una muy interesante interrelación entre todos los carotenoides, así Van Den Berg y Van Vliet (6) encuentran que la luteína afecta negativamente a la absorción del β -caroteno cuando se consumen simultáneamente. No afecta a los otros carotenoides ni a su partición para producir vitamina A. También se ha encontrado que el β -caroteno inhibe la absorción de la cantaxantina en humanos.

Otro hecho importante es que las concentraciones séricas después de la suplementación con varios carotenoides, variaron inversamente con el índice de masa corporal, hábito de fumar, consumo de productos animales y edad. La absorción de β -caroteno también en función de la concentración sérica del mismo fitoquímico (6).

Se han encontrado relaciones epidemiológicas entre el consumo de carotenos, especialmente de β -caroteno, con enfermedades tromboembólicas cardio-vasculares, con cán-

cer y parcialmente con algunos problemas crónicos de ojos, sobre todo con la prevención de cataratas y de la degeneración macular de retina, pero hay que recordar que existen 55 síndromes crónicos que tienen alguna relación con dieta, quizá por la función antioxidante de algunos elementos, por lo que se requiere más investigación sobre la posible participación de los carotenos. Por esto los doctores Britton y Pfander han insistido en la necesidad de trabajar en el área de estructura y biodisponibilidad (7).

Es posible que varios carotenoides sean una pieza importante del problema de salud planteado por la triada: genes, dieta y edad. Se sabe que una mala alimentación va desgastando la acción de los genes y que tarde o temprano, en los genéticamente susceptibles, aparece una alteración anatómica o funcional que progresivamente inhabilita a las personas y propicia las enfermedades crónicas graves. De los factores dietéticos los más constantes se relacionan al efecto positivo de frutas y verduras y de estas las más eficientes son las de colores verde o amarillo fuertes, lo que puede significar que los carotenoides pueden ser los principales actores (8).

Un tema de mucho interés es el relativo al hecho que de los 55 síndromes crónicos que se presentan como consecuencia del triángulo genes-dieta-edad, por lo menos 8 son cerebrales y van desde las graves enfermedades de Alzheimer y Parkinson, hasta los simples temblores o la pérdida parcial de memoria debidos a la edad. De varios de ellos ya se sabe que el exceso de oxidaciones bloquea la producción de algunos neurotransmisores. La pregunta sería: Qué papel tienen en estos importantes síndromes los diferentes carotenoides? Se sabe que para la protección de la retina contra la degeneración macular, un típico tejido nervioso, los carotenoides zeaxantina/luteína son muy activos, ya que no solo ayudan a la prevención sino también al tratamiento, lo que sugiere que algo semejante puede ser posible para otros tejidos o grupos celulares del sistema nervioso.

En análisis muy precisos de cerebros humanos (9) se encontraron que en todos había cantidades importantes de 16 carotenoides. Ocho bien identificados (luteína, zeaxantina, anhidroluteína, α -criptoxantina, β -criptoxantina, α -caroteno, β -caroteno *cis*- y *trans*- y licopeno *cis*- y *trans*- y 8 xantofilas que por el momento han sido difíciles de identificar. Este contenido tan variado puede suponer que pueden tener algunas funciones importantes.

Se puede considerar que toda el área de fitoquímicos bioactivos y en especial la de los carotenos es relativamente nueva en investigación, aunque ya se están publicando varios cientos de trabajos por año, pero existen varios aspectos en los que Latinoamérica puede hacer grandes aportaciones (10). La riqueza en carotenoides es mucho mayor en las plantas tropicales ya que se sabe que el 95% de la variabilidad biológica del mundo está en los trópicos, por lo que seguramente para los primates como para el hombre los carotenos tropicales y sus mezclas pueden ser más favorables para la salud.

Un tema prioritario para Latinoamérica es el análisis de contenido en los principales carotenoides de los principales productos tropicales, como pueden ser el mango, la papaya y la piña incluyendo sus distintas variedades y en diverso grado de maduración, provenientes de las distintas regiones, porque se sabe que estas condiciones influyen, pero simultáneamente se deben agregar dos áreas más, la de disponibilidad metabólica de los diferentes carotenoides o sea su absorción y retención, pero sobre todo extender los estudios a especies de frutas y verduras mal conocidas en los países y ciudades de alta capacidad económica, pero con potencial nutricional y económico.

La cantidad de trabajo necesaria para determinar los principales carotenoides de quizá 40 ó 50 frutas y verduras tropicales, en sus diferentes condiciones y sobre todo para conocer algunos aspectos sobre su biodisponibilidad, es ya muy grande como para en el momento pensar en otras áreas de interés, pero existen y sobre todo con grandes perspectivas para la región, por ejemplo en el área clínica y epidemiológica. Existen grupos humanos en el trópico que consumen grandes cantidades de algunas especies ricas en carotenos y ellos pueden constituir grupos naturales de comparación sobre los efectos fisiológicos y para hacer un análisis de riesgos comparativo. También existen diferencias regionales y entre grupos rurales y urbanos, lo mismo que se pueden planear estudios de intervención y cohortes, todos ellos dirigidos a probar el papel funcional de varios de los alimentos tropicales.

Falta mucha información al respecto de las verduras de hoja verde que no son muy conocidas fuera de sus regiones originarias, lo mismo se podría decir de las distintas variedades de los alimentos americanos que si se han divulgado fuera, como muchas variedades de papas, camotes, tomates, raíces amarillas, chiles, etc. Estos estudios se deberían combinar con la investigación agrícola sobre selección de variedades, hibridación, etc. que podrían dar lugar a semillas de variedades de alto contenido y alta disponibilidad de carotenos, seleccionados como verdaderas variedades "funcionales" por su valor nutricional, económico y social. La tecnología de alimentos podría participar con estudios sobre industrialización de los productos y su comercialización a gran escala. A este respecto se está comenzando a saber que algunos procesos pueden facilitar la biodisponibilidad de los carotenoides.

Hace falta investigación en tecnología de alimentos sobre la forma de proteger los carotenos y otros fitoquímicos bioactivos durante los procesos de almacenamiento, transporte e industrialización. De hecho no se sabe mucho sobre sus cambios en relación a los distintos productos y variedades durante su proceso de maduración y simplemente durante su almacenamiento. Hacen falta estudios colaborativos para el análisis de frutas, verduras y algas, lo mismo que también en

el caso de insectos, mariscos y crustáceos que no sintetizan los carotenos pero los acumulan y a veces los modifican químicamente.

Debido a que la investigación en carotenoides tiende a ser difícil y cara es indispensable la cooperación entre universidades, institutos y laboratorios de los distintos países. Ya LATINFOODS ha dado los primeros pasos. En México y en el Caribe han habido dos reuniones y dos cursos especializados, con el interés de estandarizar metodologías y distribuir el trabajo. La subregión de México y Caribe es origen histórico de muchas raíces, frutas, verduras y otros alimentos de interés mundial. Se espera que el esfuerzo desplegado por las instituciones, universidades e industrias de la región, alcancen pronto logros importantes en el estudio de los alimentos ricos en la gran diversidad de carotenoides existentes, pero desconocidos para el resto del mundo, lo mismo que se mejoren las tablas de composición de alimentos con la inclusión de los diversos carotenoides.

REFERENCIAS

1. Kohlmeier L, Hasting SB. Epidemiological evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (suppl):1370S.
2. Santos MS. et al. β -carotene-induced enhancement of natural killer cell activity in elderly men: and investigation of the role of cytokines. *J Clin Nutr* 1998; 68: 164.
3. Garewal HS. Emerging role of β -carotene and other antioxidant nutrients in prevention of oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 141.
4. Sun S. et al. Anti-tumor activity of astaxanthin on meth-A tumor cells and its mode of action. Summary 5595, FASEB J. Abstracts of experimental biology 98, San Francisco CA.
5. Nieremberg DW, Stukel TA, Mott LA, Greenberg ER. Steady state serum concentration of alpha-tocopherol not altered by supplementation with oral β -carotene. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 117.
6. van den Berg H, van Vliet T. Effects of simultaneous simple oral doses of β -carotene with lutein or lycopene on the β -carotene and retinyl ester responses in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction in men. *J Clin Nutr* 1998; 68: 82.
7. Muñoz de Chávez M, Rocabado F, López Franchini J, Chávez A. La alimentación y las enfermedades crónicas. México: INN, SSA y PHAO-NU, 1992.
8. Potter J, Chávez A. et al. Food, nutrition and the prevention of cancer. Washington DC: WCRI/AICR, 1997.
9. Craft N, Garnett K, Herdley-White ET. et al. Carotenoids, tocopherols and vitamin A in human brain. Summary 5601 FASEB J., San Francisco, April 1998.
10. Muñoz de Chávez M, Chávez A. Nutrición y cáncer en Latinoamérica, 1998.