



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ACCIÓN DE LOS ANTIOXIDANTES PRESENTES EN LOS ALIMENTOS SOBRE LA
ATEROSCLEROSIS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNO: NICOLE CONSTANZA MARTÍNEZ ESTAY
PROFESOR GUÍA: TM.DR. LUIS GUZMÁN JOFRE

TALCA – CHILE

2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS	8
3.1. General	8
3.2. Específicos.....	8
4. METODOLOGÍA	9
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	10
5.1 Estrés oxidativo	10
5.1.1 Radicales libres	10
5.1.2 Especies reactivas del oxígeno	12
5.2 Efectos nocivos de los radicales libres	13
5.2.1 Peroxidación lipídica	14
5.3 Antioxidantes.....	16
5.4 Antioxidantes naturales y sintéticos	17
5.4.1 Antioxidantes Naturales.....	17
5.4.1.1 Vitamina C	17
5.4.1.2 Vitamina E	18
5.4.2 Antioxidantes sintéticos.....	19
5.5 Aterosclerosis	20
5.5.1. Colesterol.....	22
5.5.2 Colesterol y aterosclerosis	22
5.6 Antioxidantes en alimentos y aterosclerosis.....	24
6. BIBLIOGRAFÍA.....	29

LISTA TABLAS Y FIGURAS

ESQUEMA N° 1: Reacción homolítica y heterolítica.....	12
FIGURA N° 1: Esquema de peroxidación lipídica.....	16
FIGURA N° 2: Estructura química de los antioxidantes sintéticos más comunes utilizados en los alimentos.....	20
FIGURA N° 3: Patogénesis de la aterosclerosis y lesión endotelial.....	24
TABLA N° 1: Recopilación de alimentos y sus propiedades antioxidantes.....	28

1. RESUMEN

Los antioxidantes se pueden definir como cualquier sustancia capaz de retrasar, prevenir o eliminar el daño oxidativo de algún elemento, generalmente lípidos, proteínas o ácidos nucleicos. Los antioxidantes en nuestro organismo generan una protección natural, dada por diferentes tipos de antioxidantes entre los cuales se encuentran antioxidantes endógenos enzimáticos y no enzimáticos que son producidos por nuestro propio cuerpo y también encontramos a los antioxidantes exógenos que se pueden incorporar a través de la dieta o por suplementos nutricionales. Las moléculas antioxidantes cumplen un rol fundamental en la prevención de diferentes procesos en nuestro organismo, encontrándose la prevención de las enfermedades cardiovasculares, específicamente en la inhibición de la formación de la placa aterosclerótica, esta se define como una acumulación de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) en las capas íntimas de alguna arteria, el endotelio vascular presente en las zonas propensas a desarrollar aterosclerosis presenta una permeabilidad aumentada a varios componentes proteicos del plasma: fibrinógeno, albúmina y, especialmente las moléculas de colesterol LDL, por lo tanto una acumulación de estas sustancias permitirían la aparición de la aterosclerosis.

2. INTRODUCCIÓN

Los diferentes alimentos, sufren procesos de deterioro al generar diversas reacciones de degradación tanto por el calentamiento de éstos, como por el almacenamiento prolongado que puedan sufrir. Dentro de las reacciones que pueden ocurrir, se encuentra la oxidación de los alimentos, esta es una reacción de óxido - reducción que remite a dos momentos básicos: a) oxidación, que implica la pérdida de electrones de hidrógeno con la ganancia de oxígeno en la molécula, y b) reducción, que significa ganancia de electrones de hidrógeno con la pérdida de oxígeno. Así el oxidante se reduce al reaccionar con aquella molécula que oxida (1). Por ende se oxida un alimento porque ha ganado oxígeno o bien ha perdido hidrógeno. Por lo tanto, si los compuestos que forman los alimentos han perdido esos radicales, sus propiedades (color, olor, sabor) variarán. Esta reacción de oxidación una vez iniciada, continua hasta la oxidación completa del alimento. Existen diferentes formas de reducir el daño que se genera en los alimentos, las cuales pueden ser un control en el envasado de los alimentos, mediante un envasado al vacío, conservación de estos a diferentes temperaturas, y en diferentes condiciones como oscuridad, y la adición de ciertos aditivos como lo son los antioxidantes.

Los antioxidantes se pueden definir como cualquier sustancia capaz de retrasar, prevenir o eliminar el daño oxidativo de algún elemento, generalmente lípidos, proteínas o ácidos nucleicos. Un antioxidante es una molécula lo suficientemente estable como para donar un electrón a un radical libre y neutralizarlo, reduciendo así su capacidad de dañar. Los antioxidantes retrasan o inhiben el daño celular principalmente a través de su propiedad de eliminación de radicales libres. Estos antioxidantes de bajo peso molecular pueden interactuar de manera segura con los radicales libres y terminar la reacción en cadena antes de que se dañen las moléculas vitales. Algunos de los antioxidantes, como el glutatión, la ubiquinol y el ácido úrico, se producen durante el metabolismo normal del cuerpo. Otros antioxidantes más ligeros se encuentran dentro de la dieta (2).

Los antioxidantes en nuestro organismo producen una protección natural, la cual está compuesta por antioxidantes endógenos enzimáticos y no enzimáticos que son producidos por nuestro propio cuerpo y también encontramos a los antioxidantes exógenos que se pueden incorporar a través de la dieta o por suplementos nutricionales. Además, existe un tercer grupo que comprende a antioxidantes sintéticos que son utilizados en la industria alimentaria(3). Un antioxidante dietético, está incierto en los alimentos que consumimos de manera cotidiana y que cumplen un rol fundamental en los efectos que generan las especies reactivas del oxígeno sobre diversas funciones fisiológicas. Por esto las propiedades antioxidantes no solo deben estudiarse por sus interacciones químico- biológicas, sino por su función en el deterioro oxidativo que afecta a los alimentos. Se utilizan en la industria alimentaria adicionados a las grasas (1).

El desequilibrio que puede ocurrir entre las sustancias pro-oxidantes y antioxidantes participa en una serie de patologías sufridas por el ser humano, entre las cuales se destacan las enfermedades cardiovasculares, más específicamente la arterosclerosis que se define como la retención de colesterol LDL en las capas íntimas de alguna arteria, el endotelio vascular presente en las zonas propensas a desarrollar aterosclerosis tiene una permeabilidad aumentada a varios componentes proteicos del plasma: fibrinógeno, albúmina y, especialmente, las LDL. Las partículas de LDL que atraviesan el endotelio vascular se fijan a la matriz extracelular de la íntima por medio de uniones con varios glucosaminoglicanos y con el colágeno, formando esta placa muy difícil de remover (4).

Por ello, en esta revisión se analizarán diferentes trabajos en los cuales, se evidencia el uso de los antioxidantes como preservantes de alimentos y en como estos son capaces de alargar la vida de los alimentos y evitar el riesgo del deterioro, en sus propiedades tanto físicas como organolépticas, y además evaluar las diferentes características que estos poseen y como influyen en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, mas específicamente en la formación de la placa aterosclerótica.

3. OBJETIVOS

3.1. General

Evidenciar el rol de los antioxidantes presentes en los alimentos sobre la aterosclerosis.

3.2. Específicos

Demostrar las propiedades de los antioxidantes presentes en los alimentos, y la función que cumplen dentro de estos.

Analizar el uso de los antioxidantes en la formación de la placa aterosclerótica, mediante la revisión de estudios.

4. METODOLOGÍA

A continuación, se describirá la metodología para cumplir con cada uno de los objetivos planteados, ya sea, general y específico.

Para esto se realizó una revisión de diferentes documentos, consultando revisiones sistemáticas y diversos estudios del tema a tratar, haciendo una búsqueda en diferentes plataformas de internet, seleccionando los artículos de interés, entre las cuales se consultó Pubmed, Elsevier, Scielo, entre otros. Para la búsqueda se utilizaron las palabras claves que son estrés oxidativo, radicales libres, aterosclerosis, antioxidantes. Se seleccionaron diferentes tipos de documento, incluyendo una cantidad de artículos que bordean los 30, excluyendo del estudio, aquellos que sobrepasen los 15 años de antigüedad.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 Estrés oxidativo

El oxígeno es una molécula vital para el funcionamiento del organismo, pero existe una paradoja asociada a este elemento el cual presenta un doble efecto fisiológico, siendo esencial para el desarrollo de la vida aerobia pero además posee efectos tóxicos inherentes a su estructura. Del oxígeno se derivan moléculas inestables denominadas radicales libres que pueden causar daño a nivel celular, cuando se pierde el equilibrio entre dichas moléculas y el sistema de defensa antioxidante que poseen los seres vivos, generan así lo que se denomina estrés oxidativo (5). Este mecanismo está fuertemente vinculado al desarrollo de una alta cantidad de patologías y procesos degenerativos que afectan a nuestro organismo, como enfermedades gástricas, cardíacas, respiratorias, óseas y también se ha visto que está involucrado en el proceso de envejecimiento, debido a la alteración morfofisiológica que se produce a nivel celular.

5.1.1 Radicales libres

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene uno o más electrones desapareados. Debido a esto son inestables y extremadamente reactivos, ya que rápidamente extraen electrones de las moléculas cercanas para completar el número de electrones de su orbital más externo (capa de valencia), la mayoría de los elementos importantes en la biología necesitan ocho electrones en su capa externa para ser estables y esta regla se conoce como regla del octeto. Cuando un radical ha conseguido sustraer el electrón que necesita, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células. La vida media biológica del radical libre es de microsegundos, pero tiene la

capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando un gran daño a moléculas, membranas celulares y tejidos (6). Los radicales libres se pueden formar a partir de diversos mecanismos, siendo la adición de un electrón a una molécula estable el más común. Una vez que estos son formados, buscan el modo de conseguir una configuración electrónica estable, razón por la cual interactúan con otras moléculas a través de reacciones de óxido reducción (redox). En dichas circunstancias, hay una transferencia de electrones que necesariamente implican la reducción (ganancia de electrones) y oxidación (pérdida de electrones) de las moléculas participantes. Dicho mecanismo genera que la producción de radicales libres sea una reacción en cadena, ya que al reaccionar un radical libre con una molécula no radical inevitablemente esta última pasa a ser un radical libre. Dicha reacción en cadena solamente se detendrá cuando dos radicales libres se encuentren y reaccionen entre sí (5).

No obstante en lo expresado anteriormente, los radicales libres del oxígeno tienen una función fisiológica en el organismo como la de participar en la fagocitosis, favorecen la síntesis de colágeno, y la síntesis de prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, disminuyen la síntesis de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, modifican la biomembrana y favorecen la quimiotaxis (7).

Estos radicales se pueden formar por 3 mecanismos:

- Por pérdida de un sólo electrón de una molécula no radical para formar un radical.
- Por adición de un electrón a una molécula no radical.
- Por fisión homolítica, de enlaces covalentes de una molécula no radical y cada molécula retiene uno de los electrones (normalmente ocurre fisión heterolítica, uno de los átomos retiene ambos electrones, la cual queda con carga negativa y el otro átomo pierde un electrón y queda con carga positiva)

ESQUEMA N° 1: Reacción homolítica y heterolítica.



5.1.2 Especies reactivas del oxígeno

El oxígeno es uno de los mayores agentes oxidantes en la naturaleza. Posee dos electrones desapareados, por lo cual lo convierte en un birradical, es una molécula básicamente oxidante, hasta el punto que en las células que lo utilizan para su metabolismo es el principal responsable de la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO). Sin embargo, no todas las especies oxidantes tienen un origen endógeno; la existencia de factores exógenos, como la radiación solar, toxinas fúngicas, pesticidas o xenobióticos, pueden incrementar su nivel.

En condiciones normales, las células metabolizan la mayor parte del oxígeno (O_2) con la formación de agua sin formación de intermediarios tóxicos, mientras que un pequeño porcentaje (en torno al 5%) forman tres intermediarios altamente tóxicos, dos de los cuales son literalmente radicales libres (el anión superóxido y el hidroxilo). En situaciones en las que exista una mayor actividad metabólica (etapas del crecimiento, desarrollos activos o procesos inflamatorios) ocurre una mayor demanda tisular de O_2 y parte de él se metaboliza, generándose un alto número de sustancias oxidantes. La segunda gran fuente de ERO también es endógena y está constituida por el metabolismo de las células defensivas tales como los polimorfonucleares, los monocitos sensibilizados, los macrófagos y los eosinófilos. Para que éstas puedan cumplir su misión, están dotadas de diversas proteínas, así como de vías metabólicas que generan varias especies químicamente agresivas como peróxido de hidrógeno, radicales superóxido e hidroxilo, cuyo fin último es lesionar y destruir elementos extraños. En condiciones normales estas especies reactivas son producidas y utilizadas en compartimentos celulares como los lisosomas que, aunque en el interior de los fagocitos, no

tienen por qué dañar a las células siempre y cuando los mecanismos antioxidantes de éstas funcionen adecuadamente.

Los oxidantes pueden también proceder del exterior, bien sea directamente o como consecuencia del metabolismo de ciertas sustancias. Algunos ejemplos lo constituyen 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 tabaco) (6).

Las principales especies reactivas del oxígeno o sustancias prooxidantes son:

- Radical hidroxilo (HO)[•]
- Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)
- Anión superóxido (O₂⁻)
- Oxígeno singlete (¹O₂)
- Oxígeno nítrico (NO)
- Peróxido (ROO)
- Semiquinona (Q)
- Ozono

5.2 Efectos nocivos de los radicales libres

Los radicales libres (RL) pueden dañar a distintas macromoléculas como lo son las proteínas, DNA y lípidos. Estos últimos son los más afectados y son los que se asocian a la formación de la placa aterosclerótica, según lo analizado en la presente revisión bibliográfica. El daño a los lípidos esta asociado principalmente a la acción de estas moléculas sobre los

ácidos grasos poliinsaturados, estos se oxidan mediante un mecanismo que se conoce como per oxidación lipídica, en la que los ácidos grasos sufren una serie de modificaciones en cadena que tienen como parte final proporcionar de diferentes formas un daño, tal que, puede desencadenar la disminución de la fluidez de la membrana ya que los ácidos grasos pasan de poliinsaturado a saturados, por lo que la membrana se vuelve rígida, a su vez pueden producir inactivación de enzima, deterioro de transporte mitocondrial o desarrollo de aterosclerosis, esto ocurre en última instancia cuando ya se tiene un gran daño produciéndose por oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL).

5.2.1 Peroxidación lipídica

La peroxidación lipídica o enranciamiento oxidativo representa una forma de daño hístico que puede ser desencadenado por el oxígeno, el oxígeno singlete, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Los ácidos grasos insaturados son componentes esenciales de las membranas celulares, por lo que se cree son importantes para su funcionamiento normal; sin embargo, son vulnerables al ataque oxidativo iniciado por los radicales libres del oxígeno (8).

Este mecanismo se produce en tres etapas:

- Iniciación de la peroxidación lipídica: en la que un radical libre ataca a un carbono de la cadena alifática de un ácido graso, ocurre la abstracción de hidrógeno del grupo metileno (-CH₂-) unido a un carbono flanqueado por dobles enlaces de un ácido graso poliinsaturado, con la formación de una especie radicalica (radical alquílico: L·). El hecho de que exista un doble enlace, debilita los enlaces carbono- hidrógeno del átomo de carbono adyacente a dicho doble enlace. Los radicales formados se estabilizan por resonancia con el doble enlace.

- Fase de propagación: en la que ocurre una reacción en cadena con la extensión del daño y la formación de más especies radicálicas. La especie radicálica formada en la primera fase reacciona con el oxígeno y forma un radical peroxilo ($\text{LOO}\cdot$) que puede reaccionar con otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes y originar un hidroperóxido o lipoperóxido (LOOH) y un radical alquílico; así se produce una reacción en cadena y el daño a un número creciente de ácidos grasos. El $\text{LOO}\cdot$ puede abstraer hidrógeno de moléculas con enlaces débiles como el OH cromanol del α -tocoferol y se producen una serie de reacciones en las que intervienen el ascorbato y el glutatión reducido que permiten la regeneración de la vitamina E.
- Fase de terminación o descomposición: en la que hidroperóxidos formados se descomponen en etano, pentano, aldehídos reactivos y cetonas. Los aldehídos formados, como el malonildialdehído y el 4-hidroxinonenal, pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos, lo que determina efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos, así como un papel patogénico en varias enfermedades. Los iones metálicos pueden catalizar la descomposición de los hidroperóxidos lipídicos presentes en sistemas biológicos en radicales peroxilo y alcoxilo, radicales que pueden provocar la sustracción de átomos de hidrógeno y formar hidroperóxidos e hidróxidos nuevamente, así como radicales centrados en el carbono (9).

Por lo tanto, la peroxidación lipídica es una reacción que involucra una serie de etapas como ya se describieron y en la que actúan una gran cantidad de componentes, a continuación en la figura 1, se muestra en forma esquemática la reacción, sus componentes y diferentes etapas que involucran.

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

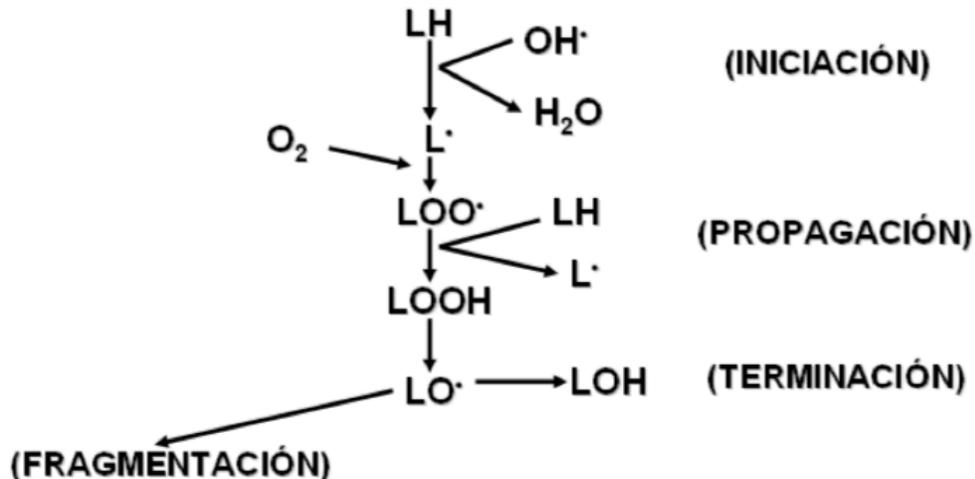


FIGURA N° 1: Esquema de peroxidación lipídica. Fuente: Morag NC. Documentación 200713104. 2007.

5.3 Antioxidantes

Los antioxidantes son definidos como cualquier molécula que en concentraciones normales es capaz de prevenir o retardar la oxidación de otras moléculas, generalmente sustratos biológicos como lípidos, proteínas ó ácidos nucleicos. La oxidación de tales sustratos podrá ser iniciada por radicales libres, y aquellas sustancias reactivas que son los suficientemente capaces de inducir la oxidación de estos sustratos. De hecho, se puede definir como antioxidante a toda sustancia que hallándose presente a bajas concentraciones respecto a las de una molécula oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de este sustrato. El antioxidante al colisionar con el radical libre le cede un electrón, se debilita su acción y en algunos casos como la vitamina E, puede regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes (11).

Existen antioxidantes endógenos y exógenos, siendo los endógenos producidos por el organismo y de origen enzimático y no enzimático, y los antioxidantes exógenos incorporados en la dieta o en suplementos alimenticios, y tenemos los antioxidantes sintéticos que se usan en la industria alimentaria. La fuente de antioxidantes exógenos es diversa, dentro de ellas, las plantas nos proporcionan una gran cantidad diferentes de antioxidantes naturales como vitamina C, tocoferoles, carotenoides y polifenoles, etc.

5.4 Antioxidantes naturales y sintéticos

Dentro del área de los alimentos, en la industria hay una gran variedad de antioxidantes sintéticos y naturales con diversas eficiencias. El uso de estos antioxidantes no solo permite mantener la calidad normal del producto, sino que extender su vida útil. Para esto se utilizan una serie de sustancias tanto de origen sintético entre los cuales destaca butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), terbutilhidroxiquinona (TBHQ), galatos, etc. Como también encontramos de origen natural entre las cuales se destaca la vitamina C y la vitamina E.

5.4.1 Antioxidantes Naturales

5.4.1.1 Vitamina C

A esta vitamina le atribuyen propiedades antioxidantes y es de destacar su papel a la hora de evitar la proliferación de nitrosaminas. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de algunos tumores de intestinos, como pólipos y adenomas. Se ha comprobado experimentalmente que inhibe la formación de nitrosaminas cancerígenas. También algunos estudios sugieren la posibilidad de tratamiento con ácido ascórbico para algunos tipos de cáncer (de vejiga, de pulmón, etc.). La vitamina C actúa como antioxidante y agente reductor.

Interviene proporcionando electrones a compuestos tanto en el interior de la célula como en el exterior. Así, puede actuar fuera de la célula, conjuntamente con la vitamina E, en la prevención de la oxidación lipídica. Es de esta forma que actúa frente a la oxidación de las LDL, punto donde se inicia la lesión aterosclerótica. Además puede actuar en la prevención del daño oxidativo sobre el ADN, cuya oxidación estaría relacionada con ciertos tipos de cáncer y envejecimiento. Los alimentos con una mayor riqueza en esta vitamina son las frutas (cítricos, caquis, kiwis) y las hortalizas (pimientos, perejil, coles, cebolla) frescas y crudas. Es sabido que la vitamina C se destruye en parte por efecto del calor (cocción) y del almacenamiento prolongado.

5.4.1.2 Vitamina E

El término vitamina E es la descripción que se le da a todos los tocoferoles y tocotrienoles que exhiben actividad biológica de alfa-tocoferol, siendo éste el antioxidante natural más efectivo en fase lipídica y en la parte externa de las lipoproteínas, por tanto opera a nivel de membranas o lipoproteínas.

La vitamina E que se consume mediante los alimentos está compuesta principalmente por alfa-tocoferol, pudiendo encontrarse en estado libre o en forma de ésteres. La absorción de la vitamina E está ligada a la simultánea digestión y absorción de la grasa alimentaria. Una vez en el enterocito la vitamina se incorpora a los quilomicrones, los cuales vía linfática pasan a la sangre y finalmente al hígado. Los quilomicrones pueden ceder la vitamina a otros tejidos y a las lipoproteínas plasmáticas. El tocoferol absorbido se distribuye ampliamente por todos los tejidos y células sanguíneas incorporándose a las membranas junto con el colesterol y los fosfolípidos.

La vitamina E puede reaccionar con O_2 , OH y ROO. Una de sus funciones más importantes es la inhibición de la peroxidación lipídica, actuando de scavenger del radical

peroxilo y dando como producto hidroperóxidos y radical tocoferoxilo, el cual puede transformarse en quinona en presencia de O_2 y ser eliminado por orina o bilis, pero la cantidad de quinona detectada es mínima. La forma oxidada se reduce nuevamente en presencia de ácido ascórbico, hidroquinona (QH_2) o de glutatión reducido (GSH), pudiendo actuar nuevamente de antioxidante (12).

5.4.2 Antioxidantes sintéticos

Los antioxidantes sintéticos de mayor importancia o más utilizados como aditivos en alimentos son el Butilhidroxianisol (BHA), Butilhidroxitolueno (BHT), el propilgalato (PG) y el palmitato de ascorbilo. Otros como el terbutil hidroquino (TBHQ) pueden utilizarse en Estados Unidos, pero no en Europa. Las estructuras de estos antioxidantes se muestran en la Figura 2.

Los antioxidantes sintéticos son ampliamente utilizados en la industria de alimentos, BHA y BHT son muy efectivos en grasas animales y menos en las grasas y aceites vegetales. Se ha demostrado que estos dos compuestos son sinérgicos entre sí de la misma forma que BHA es sinérgico con PG. TBHQ debido a su estabilidad térmica, es considerado el más eficaz y aconsejable en los alimentos sometidos a tratamientos que conlleven incrementos importantes de temperatura. El palmitato de ascorbilo es referido a menudo como un antioxidante natural pero estrictamente hablando no es correcto definirlo de esta forma ya que es el ácido ascórbico el que se encuentra verdaderamente en la naturaleza y no el éster. La finalidad de la síntesis de este compuesto es simplemente el aumentar la liposolubilidad de ácido ascórbico y facilitar su acceso a los sitios activos de la oxidación lipídica. Normalmente se administra en combinación con otros antioxidantes como los tocoferoles.

Si bien los antioxidantes sintéticos son altamente efectivos y económicos, durante los últimos años su empleo está siendo cuestionado por sus posibles efectos adversos sobre la

salud. Existiendo estudios que demuestran los efectos carcinógenos de estas sustancias en animales (13).

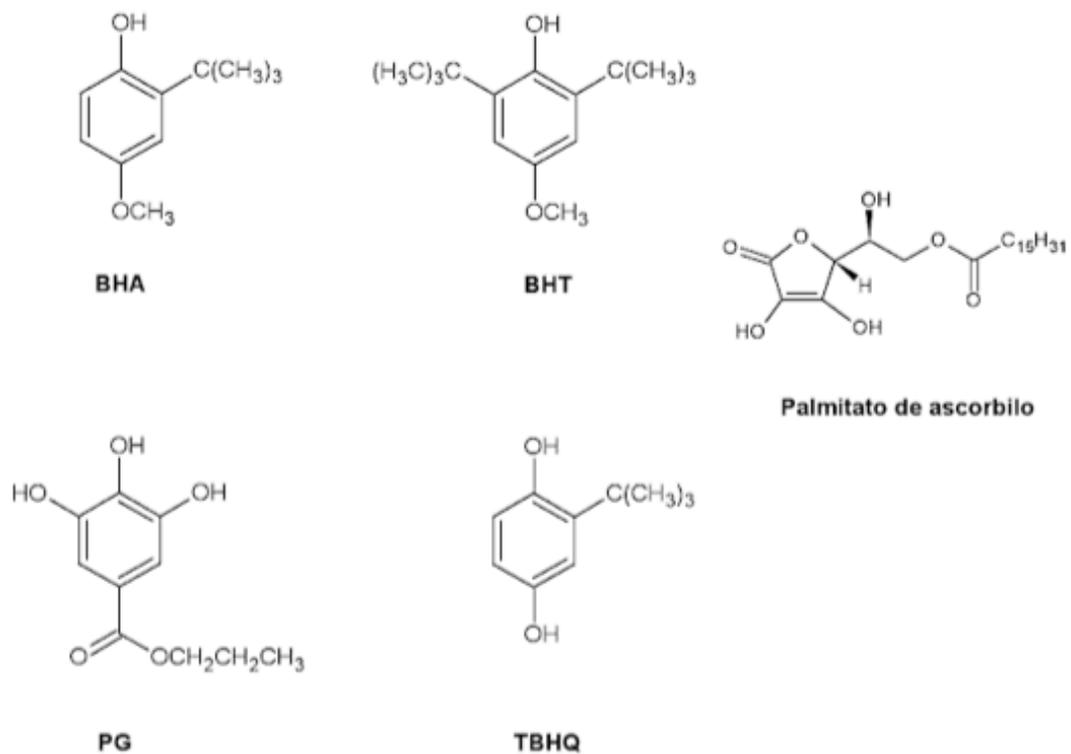


FIGURA N° 2: Estructura química de los antioxidantes sintéticos más comunes utilizados en los alimentos. Fuente: Jacobo Iglesias Neira. Diseño de ingredientes antioxidantes de origen natural y su aplicación en la estabilización de productos derivados de la pesca. 2009. 54–60 p.

5.5 Aterosclerosis

Los radicales libres que se forman de las diferentes reacciones en nuestro organismo, son protagonistas de un sin fin de enfermedades, entre estas se encuentra la aterosclerosis, la cual

se define como una patología crónica de las arterias, que se caracteriza por un estrechamiento del lumen debido a una acumulación de diferentes sustancias al interior de esta. El término aterosclerosis proviene del griego, *atheros* (masa blanda, semilíquida) y *escleros* (endurecimiento). Estas raíces señalan dos de las propiedades características en las lesiones de la aterosclerosis: lugares con material blando y semilíquido (núcleo de conglomerados de lípidos libres), y otros con material fibroso, endurecido (14), por lo tanto, es un término genérico que se refiere al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias, independientemente de su tamaño. Cuando afecta a arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis. Esta enfermedad es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios (15).

La fisiopatología de la aterosclerosis interrelaciona procesos moleculares y celulares complejos que aún no están del todo esclarecidos. Sin embargo, se han postulado hipótesis en aras de lograr una mayor comprensión de su patogenia. En la actualidad son reconocidas la hipótesis sobre la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la teoría de la retención de las LDL, la de respuesta al daño y la que aborda el carácter autoinmune de la enfermedad (16).

Los principales factores de riesgo para cursar con un problema de arterosclerosis son el exceso de colesterol y triglicéridos en sangre, padecer patologías como diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemias, etc, y mantener un estilo de vida poco saludable.

5.5.1. Colesterol

El colesterol es una molécula fundamental para el funcionamiento de las células de nuestro cuerpo, es un lípido que participa en una gran cantidad de procesos fisiológicos y además forma parte de la membrana celular en donde modula la fluidez, permeabilidad y función de estas, este puede ser ingerido por la dieta o sintetizado por nuestro organismo. La acumulación excesiva de colesterol en nuestros tejidos y altas concentraciones en sangre (hipercolesterolemia), pueden tener consecuencias patológicas altamente prevalentes en la población. Esto es particularmente cierto para las células endoteliales que forman la pared arterial, donde la acumulación de colesterol inicia la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (7).

5.5.2 Colesterol y aterosclerosis

Se tiene por evidencia que el colesterol presenta un rol fundamental en la formación de la placa aterosclerótica, iniciando el proceso en cuestión, se acepta que la primera lesión visible de la aterosclerosis es la denominada estría grasa. Su desarrollo empieza con los procesos de iniciación y reclutamiento. La etapa denominada iniciación se refiere al proceso de aterosclerosis que empieza con una dieta rica en colesterol, grasas saturadas y pequeñas partículas de lipoproteína (Lp) que se acumulan en la capa íntima de diferentes arterias. Los proteoglicanos en la íntima captan estas lipoproteínas (Lps) y las mantienen retenidas, teniendo particular susceptibilidad a procesos oxidativos y otros cambios químicos, que son considerados cambios tempranos en la aterosclerosis. Existen teorías que señalan que la monocapa del endotelio tiene mayor predilección por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los procesos incluidos en el estrés oxidativo incluyen NADH/ NADPH oxidasas expresadas en las células vasculares, lipooxigenasas expresadas por leucocitos infiltrantes y otras mieloperoxidasas (17).

Luego de esta etapa de iniciación ocurriría un proceso llamado reclutamiento leucocitario, que al haber un aumento de colesterol, el endotelio genera mayores interacciones con los leucocitos, formando lo que son las llamadas células espumosas las que están formadas por monocitos y macrófagos con inclusiones de lípidos ricos en colesterol. Además se reclutan otras células como linfocitos los cuales expresan moléculas diferentes para su adhesión a esta placa, por lo tanto desconoce el mecanismo mediante el cual las LDL producen aterosclerosis; sin embargo, la evidencia acumulada parece indicar que las LDL modificadas, especialmente oxidadas, son atrapadas en la matriz subendotelial siendo captadas por monocitos-macrófagos a través de receptores “scavenger” que no tienen un sistema de autorregulación para el colesterol intracelular, transformándose en células espumosas llenas de colesterol. Este proceso, que es muy complejo, genera una inflamación de la pared arterial asociada a disfunción del endotelio, reclutamiento de células musculares lisas que migran desde la capa media de la arteria (transformándose también en células espumosas) y liberándose mediadores inflamatorios como las citoquinas y moléculas de adhesión. El progreso de la placa de aterosclerosis lleva a la oclusión del lumen arterial.

En contrapunto, las HDL, la otra lipoproteína rica en colesterol, es claramente no aterogénica y, por el contrario, tiene un efecto protector de la aterogénesis. Aunque los mecanismos protectores de las HDL tampoco están del todo claros, se ha demostrado que tienen un rol muy importante en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos (incluyendo la pared arterial) y también reciben colesterol desde las LDL para llevarlo al hígado. Además, las HDL tienen un efecto antioxidante que parece ser muy relevante dado el hecho que las partículas de LDL oxidadas son las promotoras del proceso aterosclerótico (18).

La patogénesis y la lesión endotelial que se genera en el proceso de formación de la placa aterosclerótica presentan una serie de moléculas y células involucradas, que por lo analizado no se encuentran del todo dilucidadas, solo se tiene una noción de algunos mecanismos que se generan, y como estas participan a continuación se presenta en la figura 3 un esquema

resumido de los posibles participantes en esta lesión, cuales actúan primero y que daños podrían desencadenar, hasta formar la aterosclerosis como tal.

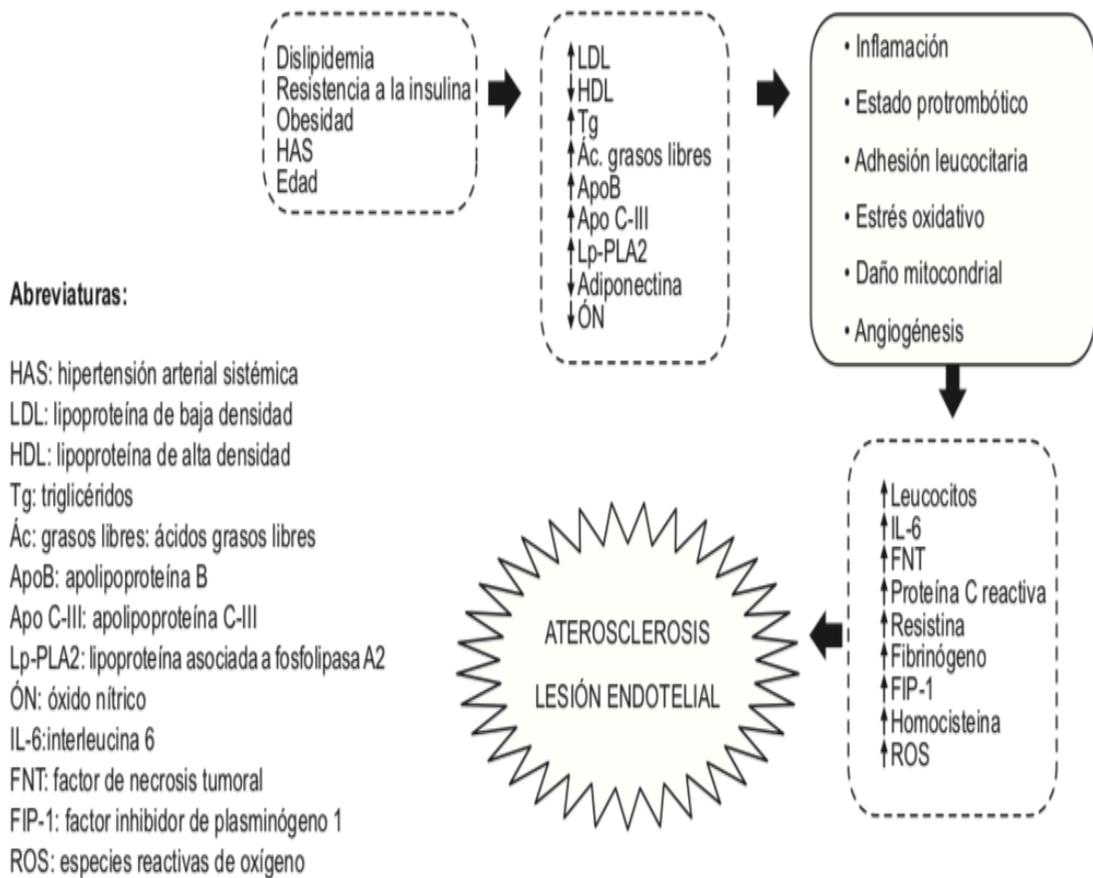


FIGURA N° 3: Patogénesis de la aterosclerosis y lesión endotelial. Fuente: Bourlon Cuéllar RA, López Nucho M. Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿proceso irreversible? Med Interna Mex. 2010;26(6):590–6.

5.6 Antioxidantes en alimentos y aterosclerosis

Se reconocen como alimentos completamente funcionales a todos aquellos que además de otorgar beneficios a la salud, poseen sustancias cuyo consumo diario, contribuyen a mantener sano el organismo y mejorar el estado y bienestar general. En el caso de los alimentos funcionales incorporados a una dieta saludable, en pacientes que presenten riesgo

de padecer algún daño debido a la acumulación de lípidos y sin otros hábitos inadecuados que puedan afectar en la aparición de estas, como el tabaquismo o alcoholismo, pueden lograr según algunos estudios la disminución de los niveles de lípidos en plasma.

Se han estudiado alrededor de 100 enfermedades y su relación con el desbalance del sistema oxidativo, entre otras: cardiovasculares, cáncer, gástricas, respiratorias, neurológicas y del sistema endocrino. Entre éstas las de tipo cardiovascular tienen amplia evidencia. La oxidación de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) colesterol parece representar la "llave maestra" en el desarrollo de la aterosclerosis, en tanto pueden ser citotóxicas de las células endoteliales y bajar la motilidad del tejido macrofágico. Se plantea que la vitamina E que es transportada por las LDL colesterol puede reducir los procesos de oxidación. Otros antioxidantes con acción de vasodilatadores y vasoprotectores, además de antitrombóticos, antilipémicos o antiescleróticos, son los polifenoles (1).

Diferentes estudios, han permitido establecer una asociación entre el efecto que generan los antioxidantes presentes en los alimentos y el efecto en la disfunción endotelial que puede ocurrir en las diferentes patologías asociadas a la aterosclerosis, además se tiene evidencias de como pueden actuar los diferentes radicales libres en el proceso y que mecanismo antioxidante estaría asociado.

Desde el punto de vista bioquímico en el miocardio isquémico ocurren una serie de cambios enzimáticos entre los que se destaca lo relacionado con la enzima xantina deshidrogenasa (XDH), esta se encuentra predominantemente en el endotelio, con la función de depurar las xantinas mediante la formación de ácido úrico; cuando dicha enzima pasa a la forma oxidada producto de la isquemia, genera el radical O_2 , a partir del cual se desencadenan una serie de reacciones que favorecen la formación de derivados tóxicos que pueden perpetuar el daño oxidativo a la pared vascular y al miocardio. Durante algún tiempo se consideró que la mayor fuente productora del radical O_2 eran las células fagocíticas y los infiltrados de monocitos que se encuentran en los bordes de la pared vascular. Sin embargo,

otros estudios demuestran que estas ROS pueden ser producidas en las células musculares lisas en respuesta a infusiones de angiotensina II, hormona que tiene la capacidad de estimular la actividad de la NADPH oxidasa membrana, la cual desempeña una función fundamental en la generación del radical O_2^- en las células vasculares los antioxidantes exógenos provienen de la dieta, y dentro de este grupo se incluyen la vitamina E, la vitamina C y los carotenoides. La vitamina C constituye el antioxidante hidrosoluble más abundante en la sangre, mientras que la vitamina E es el antioxidante lipofílico mayoritario. Recientemente, se han descubierto en algunos alimentos otros antioxidantes no nutrientes, los compuestos fenólicos. Algunas fuentes son los frijoles (isoflavonas), cítricos (flavonoides), cebolla (quercetina) y aceitunas (polifenoles) . También se encuentran algunos antioxidantes fenólicos en el café, vino tinto y té. Un producto con contenido importante en polifenoles es el vino, componente esencial de la dieta mediterránea y que puede ser uno de los factores responsables de la baja incidencia de enfermedad coronaria en las poblaciones mediterráneas.

Varios estudios analizan las posibles explicaciones de la así llamada “paradoja francesa” y el efecto de la dieta mediterránea, estos autores priorizan el papel del vino, sobre el de frutas y verduras. La capacidad antioxidante del vino está directamente relacionada con su contenido en polifenoles.

La contribución de cada compuesto, en particular, depende no sólo de su concentración y de su calidad antioxidante, sino que también de su interacción con otros componentes. Estudios in vitro demuestran el efecto protector del vino sobre la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que podría explicar su efecto in vivo. Claramente el consumo moderado y regular de vino tinto previene el daño oxidativo al ADN, inducido por una dieta rica en grasas, y confiere protección adicional una dieta rica en frutas y verduras (19).

La obstrucción de las arterias es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, por lo tanto, es un tema relevante para los estudios, ya que es algo que se puede prevenir si se tiene informado a la población y se educa de que forma prevenir la aparición de esta.

Aunque no se encuentra totalmente dilucidado que los alimentos generen una disminución de la aparición de la placa aterosclerótica, si se sabe que un mayor consumo de ciertos alimentos puede ayudar a disminuir la cantidad de lípidos que se encuentran dentro de las arterias, además pueden presentar una capacidad de fortalecer el sistema inmunológico para prevenir muchas otras enfermedades. Se han reportado nuevas funciones de ciertos nutrientes, los cuales se han estudiados tanto los que tienen su origen en plantas étnicas tradicionales y extractos herbales o como derivados de frutas y vegetales comunes, que contienen componentes activos llamados fitoquímicos o fitonutrientes. Entre los fitoquímicos más importantes se encuentran los carotenoides, los cuales están muy relacionados con los efectos protectores de la salud de las frutas y verduras, además presentan pigmentos liposolubles responsables de los colores naturales amarillos, naranjas y rojos de las frutas y vegetales, como son : tomate, zanahoria, berenjena, remolacha, naranja, etc. Estos alimentos naturales tienen un efecto hipolipemiante favorable para la salud cardiovascular (20).

A continuación y a modo de resumen en la tabla 1 se muestra un listado de alimentos, los cuales presentan diferentes cantidades de antioxidantes y las propiedades que estos cumplen dentro de la eliminación de lípidos importantes involucrados en la aparición de la aterosclerosis.

TABLA N° 1: Recopilación de alimentos y sus propiedades antioxidantes. **Fuente:** Llanes José. Alimentos hipolipemiantes que mejoran la salud cardiovascular Lipid-lowering foods that improve cardiovascular health. Ecimed [Internet]. 2017;23(4). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/ccc-2017/ccc174j.pdf>

Alimentos	Fitoquímico	Propiedad funcional	Antioxidantes presentes.
Berenjenas (<i>Solanum melongena</i>)	Flavonoides: Antocianina	Disminuye: Colesterol Triglicéridos	Vit A,B ₁ , c y . Niacina
Frijol negro (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	Fitoesteroles Isoflavonas Flavonoides: quercetina saponinas	Disminuye: Colesterol Triglicéridos LDLc	Vitaminas Minerales: Ácido fólico, Ácido linoleico, Fe ⁺⁺ , Zinc.
Calabaza (<i>Curcubita pepo</i>)	Carotenoides: β carotenos Fitoesteroles: Escualenos	Disminuye: Colesterol y LDLc	Vit A , C, B1, B3, B3 y B6
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	β caroteno β sitosterol ácido coféico Aliina	Disminuye: Colesterol Triglicéridos LDLc	Vit. B1, B2, B3 y C Riboflavina (B2) Niacin (B3)
Papa (<i>Solanum tuberosum</i>)	Flavonoides β caroteno	Disminuye: Colesterol y LDLc	Vit. C, B1, B6 y E Acido ascorbico
Tomate (<i>Lycopersicon esculentum</i>).	Carotenoides: β carotenos licopenos	Disminuye: Colesterol y LDLc Aumenta: HDLc	Vit A y C
Remolacha (<i>Beta vulgaris</i>).	Flavonoides: Betanina o Betacianina	Disminuye: Colesterol Triglicéridos Aumenta: HDLc	Vit B ₂ , B3,B6, B9y C. Acido Fólico Ácido Nítrico
Pepino (<i>Cucumis sativus</i>)	β carotenos Folatos	Disminuye: Colesterol LDLc	Vit.A,B3, y C. Provitaminas Ácido Ascórbico
Zanahoria (<i>Daucus carota</i>)	β carotenos Folatos	Disminuye: Colesterol Triglicéridos Aumenta: HDLc	Vit.A y C Ácido Fólico
Piña (<i>Anana comosus</i>)	Flavonoides	Disminuye: Colesterol Triglicéridos	Abundante en Vit. A, B y C. Ácido Fólico Enzima Proteolítica: Bromelina Melatonina
Manzana (<i>Pyrus malus L</i>)	Flavonoides: Cianidina Epicatequina Quercetina Pectina	Disminuye: Colesterol LDLc Aumenta HDLc	Vit.A,Complejo B Vit E o Tocoferol Provitamina A
Naranja (<i>Citrus sinensis</i>)	Bioflavonoides β carotenos	Disminuye: Colesterol Triglicéridos	Vit .A, B1, B2, B3, B5, B6, C y Vit.K.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Coronado H M, Vega y León S, Gutiérrez T R, Vázquez F M, Radilla V C. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. Rev Chil Nutr [Internet]. 2015;42(2):206–12. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000200014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
2. Schmidt-Hebbel Editado H, Chile F. Aditivos alimentarios y la reglamentación de los alimentos. 2000; Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/121409/schmidth04.pdf>
3. Macarena Cancino Grillo. Controversia en el uso terapéutico de antioxidantes en el cáncer.Revisión Bibliográfica. Universidad de Talca; 2016.
4. Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Document of recommendations of the SEA 2018. Lifestyle in cardiovascular prevention. Clin e Investig en Arterioscler. 2018;30(6):280–310.
5. Corrales MSc LC, Muñoz Ariza MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. Nova. 2017;10(18):213.
6. Avello M, Suwalsky M. Atenea 494 II Sem. 2006;161–72. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/atenea/n494/art10.pdf>
7. Céspedes Cabrera T SD. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. Rev Cuba Cardiol Y Cirugía Cardiovasc [Internet]. 2000;14(1):55. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/car/vol14_1_00/car08100.htm
8. Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes EM. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. Rev Cuba Investig Biomed. 2001;20(2):93–8.
9. Céspedes Miranda E, Castillo Herrera J. La peroxidación lipídica en el diagnostico del estrés oxidativo del paciente hipertenso. ¿Realidad o mito? Rev Cuba Investig

- Biomed. 2008;27(2):1–13.
10. Morag NC. Documentación 200713104. 2007;
 11. Antioxidantes LL. Laboratorios Vitafor S.R.L.
 12. Valls V, Alvidrez-Morales A, González-Martínez BE, Jiménez-Salas Z. El papel antioxidante de los alimentos de origen vegetal. *Vitaminas y Polifenoles. Univ Val* [Internet]. 2009;58(1):1–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055221> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996909002749> http://revista.nutricion.org/hemeroteca/revista_agosto_03/Funcionales/vegetales, vitaminas, polifenoles.pdf
 13. Jacobo Iglesias Neira. Diseño de ingredientes antioxidantes de origen natural y su aplicación en la estabilización de productos derivados de la pesca. 2009. 54–60 p.
 14. Florenzano F. Fisiopatología de la placa aterosclerótica. *Dep Enfermedades Cardiovasc Clínica Las Condes Jefe Cardiol Hosp Salvador Dep Of Oriente, Univ Chile* [Internet]. 2000;11 N°2:11. Disponible en: http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_11_3/Fisiopatologiaateroesclerotica.pdf
 15. Lahoz C, Mostaza JM, Lahoz C. La aterosclerosis como enfermedad sistémica PUESTA AL DÍA. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):184–95.
 16. Roche LD, López AMV, Martínez-Sánchez G. Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control. *Rev Cuba Farm.* 2012;46(2):267–80.
 17. Bourlon Cuéllar RA, López Nuche M. Aterosclerosis y lesión endotelial: ¿proceso irreversible? *Med Interna Mex.* 2010;26(6):590–6.
 18. Viada Pupo E, Robles LG, Reyna I, Marrero C. Estrés oxidativo Oxidative Stress. *Ccm* [Internet]. 2017;(1):171–86. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v21n1/ccm14117.pdf>
 19. Graña T, González M, Trujillo N, Lozano Y, Tamayo M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *Correo Científico Médico de Holguín* [Internet]. 2015;19(4):690–705. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lang=pt

20. Llanes José. Alimentos hipolipemiantes que mejoran la salud cardiovascular Lipid-lowering foods that improve cardiovascular health. *Ecimed* [Internet]. 2017;23(4). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/ccc-2017/ccc174j.pdf>

