

## SUSTANCIAS BIOACTIVAS EN LOS ALIMENTOS

YANET PALENCIA MENDOZA

Los alimentos además de aportar nutrientes, contienen una serie de **sustancias no nutritivas** que intervienen en el metabolismo secundario de los vegetales: sustancias colorantes (pigmentos), aromáticas, reguladores del crecimiento, protectores naturales frente a parásitos y otros, que no tienen una función nutricional clásicamente definida, o no son considerados esenciales para la salud humana, pero que pueden tener un impacto significativo en el curso de alguna enfermedad, son los **fitoquímicos o sustancias bioactivas**.

Las sustancias bioactivas o fitoquímicos se encuentran abundantemente en frutas y verduras, y en las bacterias "ácido lácticas" presentes en productos lácteos obtenidos por

fermentación ácido láctica como el yoghurt, leche cortada, y verduras fermentadas (ej: el choucroute).

En la Tabla 1 se presentan algunos fitoquímicos y sus fuentes, con su mecanismo de acción y otros detalles.

En la actualidad estas sustancias, **fitoquímicos o quimiopreventores**, están en el candelero de los laboratorios de investigación de la industria farmacéutica y alimentaria. En la literatura científica este campo de investigación se denomina **alimentos funcionales o functional foods**.

Aunque no se les puede considerar sustancias esenciales, ya que no se requieren para nuestro metabolismo, son indispensables a largo plazo para nuestra salud. Intervienen ejerciendo un efecto protector del sistema cardiocirculatorio, reductor de la presión sanguínea, regulador de la glucemia y la colesterolemia, reductor del riesgo de cáncer y mejorador de la respuesta defensiva inmunitaria de nuestro cuerpo.

La Gráfica N° 1 permite observar los principales grupos de fitosustancias y sus efectos o acciones en el cuerpo humano.

TABLA 1. Algunos fitoquímicos y sus fuentes

NOMBRE QUÍMICO	FUENTES ALIMENTARIAS	ACCIONES	OBSERVACIONES
Isotiocianatos	En especies del Superorden Violiflorae, Capparales, Familia Brassicaceae. Las Brassicaceas o Crucíferas (bok choy, brécol, repollitos de Bruselas, col de hoja, coliflor, col común, col rizada, colinabo, hojas de mostaza, rutabaga, nabos, berro) y aceites de mostaza, contienen indoles e isotiocianatos, los cuales son productos de la hidrólisis de glucosinolatos formados durante el procesamiento, cocción y masticación. También pueden estar presentes otras sustancias activas como sulforafano, anetol, ditioltione, etc.	Diferentes compuestos varían en su vía de acción inhibitoria. Los indoles bloquean los carcinógenos antes de que alcancen sus sitios de acción en las células; los isotiocianatos pueden suprimir el crecimiento de tumores mediante bloquear las enzimas en Fase II.	Se dispone de marcadores en la orina para los alilisotiocianatos. La iberina, producto de hidrólisis del glucosaminolato 1-isotiocianato-3 (metilsulfinil)-propano (IMSP) se consume aproximadamente 1 micromol/kg/día, y los buenos efectos de los vegetales crucíferos pueden deberse a eso. Otros creen que el alilisotiocianato o algún producto de transformación es el compuesto activo.
Polifenoles	Los ácidos fenólicos están presentes en ajo, té verde, granos de soja y de cereales, plantas crucíferas, umbelíferas, solanáceas y cucurbitáceas, también en raíz de regaliz y semillas de lino. El epigallocatequingalato (ECGC) es un polifenol activo del té verde.	Antioxidante. Puede reducir la peroxidación de los lípidos.	

TABLA 1 (Continuación). Algunos fitoquímicos y sus fuentes

NOMBRE QUÍMICO	FUENTES ALIMENTARIAS	ACCIONES	OBSERVACIONES
Flavonoides	Las frutas, vegetales, vino, té verde. Las frutas cítricas contienen hesperidina y naringina (glicósidos), nobiletina y tageretina (moléculas metoxiladas), y narirutina. Los más activos de los más de 4000 bioflavonoides están en las frutas cítricas. La quercetina y rutina son otros flavonoides. Las cebollas, manzanas, col rizada y judías son también buenas fuentes. La distribución incluye cantidades considerables en té verde, granos de soja y de cereales, crucíferas, umbelíferas, cítricos, solanáceas y cucurbitáceas, raíz de regaliz y semillas de lino.	Reducen el riesgo de cáncer por su acción antioxidante, bloqueando el acceso de los carcinógenos a las células, suprimiendo los cambios malignos en las células, interfiriendo con el enlace de las hormonas a las células, quelando los metales, induciendo a las enzimas a modificar su carcinogenicidad, estimulando la respuesta inmune o combinación de estas acciones.	Las ingestas estimadas son crudas, probablemente 1 g/día. Las principales fuentes parecen ser: 1/3 las frutas y jugos, 1/3 el vino, cerveza, café, té, y el resto, hierbas, vegetales y otros alimentos de plantas. El té es rico en flavonoides, con más de 100 mg/taza.
Monoterpenos (d-limoneno y d-carvona)	Ajo, frutas cítricas (d-limoneno), semillas de alcaravea y sus aceites (d-carvona); plantas umbelíferas, solanáceas y cucurbitáceas; salvia, alcanfor y eneldo. El POH (alcohol perilico) también parece activo.	Bloquean la acción de carcinógenos al inducir la Fase I y II de las enzimas o durante la inhibición inicial de la isoprenilación postranslateral del crecimiento catalizando la pequeña proteína G, haciendo lenta la promoción y progresión, y rediferenciación del tejido.	Alta relación terapéutica; no se notó toxicidad a 100 mg/kg de limoneno en flanes usados en estudio de toxicidad aguda.
Organosulfurados (alildisulfuro especialmente potente)	Vegetales del Superorden Liliiflorae, dentro de la familia de las cebollas (Alliaceae) que contienen el género Allium como ajo, cebollas, puerro, cebollín. La mayor parte de los sulfuros están en el ajo y las crucíferas.	Bloquean o suprimen la carcinogénesis. También pueden alterar los lípidos séricos y la agregación plaquetaria.	En algunos estudios de puerro, ajo y cebollas o suplementos de ajo, no se observaron efectos sobre el cáncer de mama o pulmón en humanos. En otros se sugiere que el grupo de vegetales Allium puede inducir pemphigus.
Isoflavonas	Los fitoestrógenos se encuentran en granos de soja (grandes cantidades) y muchas otras legumbres (Fabifloras superorden Fabacreae, familia Leguminosae) en menores cantidades. Los fitoestrógenos incluyen la genisteína, biochanina A, daidzeína, formononetina, y el producto intestinal equol, entre otros.	Diferentes efectos que bloquean y suprimen los carcinógenos; las isoflavonas bloquean la entrada de los estrógenos a las células y otras acciones.	Las bacterias del colon convierten las moléculas precursoras en formas activas.
Lignan	Semillas de lino, productos de cereales enteros, vegetales, frutas. Los lignanos son el otro tipo de fitoestrógenos (además de las Isoflavonas).	Parecen ser antioxidantes. Enlazan a los receptores de estrógenos y actúan como débiles antiestrógenos, aumentan la síntesis de hormonas sexuales enlazando la globulina, y bajan los niveles circulantes de estradiol libre, así o por otras acciones pueden bloquear o suprimir los cambios cancerosos.	Las bacterias colónicas convierten las moléculas precursoras en las formas activas.
Saponinas	La mayoría de los vegetales y hierbas, tales como los granos de soja.	El mecanismo de actividad anticáncer no está claro, aunque tienen otros efectos.	
Carotenoides	Vegetales y frutas de color amarillo, naranja oscuro y verde intenso.		
Nota: Los superórdenes de las plantas se identifican con el sufijo -iflorae, los órdenes con -ales, y las familias con -aceae.			
Fuente: DWYER, J. Is there a need to change the American Diet?. In: Dietary Phytochemicals in Cancer Prevention and treatment. <i>Adv. Experim. Med. Biol.</i> 401:192-193. 1996.			

## Principales fitoquímicos

### Glucosinolatos

Se trata de sustancias aromáticas picantes que conceden un sabor especial a la mostaza, rábano rusciano, coles y otras verduras. Sólo cuando se cortan o desmenuzan las verduras se liberan sus compuestos aromáticos y bioactivos: isotiocianatos, tiocianatos e indoles.

Se les atribuye efectos anticancerígenos y eliminadores de microorganismos indeseables. Son efectivos en infecciones urinarias (rábano y berros).

El aceite de mostaza es una especie de *antibiótico de amplio espectro*, actúa sobre el metabolismo de los microorganismos impidiendo su normal desarrollo. Tradicionalmente el rábano rusciano (picante), los berros y la lechuga capuchina se han empleado en el tratamiento de heridas e infecciones urinarias. Se ha calculado que la toma de 10 a 20 g de rábano picante al día puede acabar con infecciones bacterianas o micóticas (hongos); que la toma de 10 a 40 g de hojas de berros o de capuchina puede combatir con éxito la cistitis. También se han conseguido efectos positivos ante infecciones víricas.

El consumo de estos aceites penetrantes y picantes no debe exagerarse, ya que su exceso puede irritar el estómago y los intestinos.

Los glucosinolatos son sustancias liposolubles, se absorben en el intestino delgado y se eliminan de forma prácticamente inalterada por las vías urinarias y respiratorias. Este es el motivo por el que los aceites aromáticos de las raíces y hojas picantes de las plantas citadas son efectivos en las inflamaciones de la vejiga urinaria y contra la tos.

### Isotiocianatos (R-N=C=S)

Existen como sus glucosinolatos conjugados en una amplia variedad de vegetales *Crucíferos*. Cuando se dañan o rompen las células vegetales, la enzima mirosinasa es liberada y cataliza la hidrólisis de los glucosinolatos formando isotiocianatos por un arreglo tipo Lossen. Los isotiocianatos son responsables, en parte del sabor agudo de ciertos vegetales crucíferos. El consumo de cantidades normales de vegetales como el berro o el repollo (col) libera miligramos de isotiocianatos.

Los isotiocianatos están entre los agentes quimiopreventivos más efectivos conocidos. Una amplia variedad de isotiocianatos previenen el cáncer de diferentes tejidos incluyendo el de pulmón, glándula mamaria, esófago, hígado, intestino delgado, colon y vesícula biliar, evidenciado en experimentos con ratas.

El estudio del mecanismo de acción ha demostrado que la actividad quimiopreventiva de los isotiocianatos se debe a la modificación favorable del metabolismo carcinógeno de la Fase I y Fase II, que resulta en el aumento de la excreción de los carcinógenos o desintoxicación y la disminución de las interacciones carcinógenos-ADN. En la mayoría de los estudios reportados, los isotiocianatos deben estar presentes en el momento de la exposición al carcinógeno a fin de observar la inhibición de la tumorigénesis.

Entre los isotiocianatos naturales se encuentra: el fenetilisotiocianato, **bencilisotiocianato**. En la Tabla 1 se

presentan las principales fuentes alimentarias de isotiocianatos.

### Fenoles

En este grupo se incluyen los monofenoles, polifenoles, flavonoides y taninos. Casi todas las frutas y vegetales frescos, así como los granos de cereales, contienen cantidades apreciables de fenoles naturales. Los tres grupos más importantes de fenólicos dietéticos son los flavonoides, ácidos fenólicos y los polifenoles. Los flavonoides son el grupo más grande de fenoles vegetales y el más estudiado. Los ácidos fenólicos forman un grupo diverso que incluyen los derivados del ácido hidroxibenzoico y del ácido hidroxicinámico. Los polímeros fenólicos (polifenoles), comúnmente conocidos como taninos, son compuestos de alto peso molecular que se clasifican en: taninos hidrolizables y taninos condensados.

Los **monofenoles** presentan un solo grupo -OH en el anillo aromático de benceno; ejemplo de ellos son: el **p-cresol**, presente en frambuesas y zarzamoras; el **3-etilfenol** y **3,4-dimetilfenol** responsables del gusto ahumado en ciertas semillas de cacao.

Entre los **polifenoles** existen: los **difenoles**, con dos grupos -OH en el anillo aromático de benceno, como la **hidroquinona** el fenol simple más ampliamente distribuido; y los **trifenoles**, con tres grupos -OH en el anillo aromático, siendo el **ácido gálico** un ejemplo de estos, está presente en forma esterificada en las catequinas del Té, en forma soluble como ésteres del ácido quínico, o condensado en taninos hidrolizables (ácidos tánicos), o derivados del ácido elágico.

La **vainillina** o 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído es otro componente del grupo de los fenoles simples, y es un saborizante popular.

Ejemplos de los **derivados del ácido hidroxicinámico** son los **ácidos p-cumárico, cafeico y ferúlico**. Generalmente están presentes en diversas formas conjugadas, siendo más frecuentes como ésteres que como glucósidos. El miembro más importante de este grupo, en los alimentos, es el **ácido clorogénico**, un éster del ácido cafeico con el azúcar ácido quínico, el cual es un sustrato clave para el empareamiento enzimático de manzanas y peras. También representa el 15% del café instantáneo seco.

Los **flavonoides** son el grupo simple de fenólicos más grande en los alimentos vegetales; son compuestos de bajo peso molecular que generalmente existen enlazados a moléculas de azúcares. Los flavonoides están agrupados en **antocianinas** y **antoxantinas**. Las antocianinas son moléculas de pigmentos rojos, azules y púrpuras. Las **antoxantinas**, que incluyen **flavonoles, flavonas, flavanoles, e isoflavonas**, son moléculas incoloras o de colores que oscilan desde el blanco hasta el amarillo.

Los polifenoles tienen acción antioxidante, pueden reducir la peroxidación de los lípidos. El consumo frecuente de frutas y vegetales frescos se asocia con una menor incidencia de cáncer en humanos y en carcinogénesis experimental. Los polifenoles se hallan preferentemente en las capas más superficiales de verduras, frutas, cereales y otras semillas, para proteger de la oxidación los tejidos de las capas inferiores. Son también anticoagulantes, antimicrobianos, inmunoestimulantes y reguladores de la presión arterial y de la glucemia.

Las principales **fuentes de Fenoles** son: de **Monofenoles**, la frambuesa y la zarzamora; de **Polifenoles**, el té; de **Ácido clorogénico**, derivado del ácido hidroxicinámico, las manzanas y peras. De **Flavonoides**: específicamente **Catequinas**, las hojas de té verde; de **Antocianinas**, los vegetales de color naranja brillante, rosado, escarlata, rojo malva, violeta y azul, pétalos de flores y frutas de plantas

superiores. De **Flavonoles: quercetina** y su glucósido **rutina**, muchos vegetales y frutas. De Polifenoles como el **ácido elágico**, nueces, frutas, frambuesa.

En la Tabla 2 se muestran los fitoquímicos fenólicos más importantes y sus fuentes.

TABLA 2 . Contenido de fitoquímicos fenólicos en algunos alimentos<sup>a</sup>

CLASE Y SUBCLASE	EJEMPLOS DE FITOQUÍMICOS	ALIMENTO CON SU CONTENIDO <sup>b</sup>
<b>FLAVONOIDES</b>		
Flavonoles	Quercetina, Kaempferol, Myricetina	Olivas (270-830), Cebolla (347), Col rizada (321), Lechuga (308), Arándanos (249), Tomate cereza (17-203), Brécol (102), Manzana (21-72), Judías verdes/amarillas (49), Hojas de nabo(48), Endivias (46), Té hojas verdes (30-45 g/kg PS <sup>c</sup> ), Jugo de manzana (6-52), Té negro infusión (20)
Flavonas	Apigenina, Luteolina	Apio celery (130), Olivas (6-29)
Flavonoles	Catequina, Epicatequina	Pera (70-420), Vino tinto (274); Té hojas verdes (128-226 g/kg PS); Vino blanco (35), Manzana (23-30)
Isoflavonas	Genisteína, Daidzeína	Granos de soja maduros secos (888-2407), Nueces de soja (1437-2363), Proteína vegetal texturizada (1175-1191), Harina de soja (1036-1778), Tofú (280-499), Miso (256-540), Granos de soja maduros frescos (182-205), Leche de soja (105-251), Tofú yogurt (151), Perro caliente de soja (116), Queso de soja (7-14), Salsa de soja (13-23)
<b>ÁCIDOS FENOLICOS</b>		
Hidroxicinámicos	Ácidos cafeico, clorogénico, ferúlico y neoclorogénico	Blueberry (1881-2112), Cerezas dulces (290-1280), Pera (44-1270), Manzana (2-258), Naranja (21-182), Patata blanca (100-190), Pomelo (25-60), Jugo de Cerezas (124), Jugo de Manzana (9-114), Granos de café (56 g/kg PS)
Hidroxibenzoicos	Ácidos elágico y gálico	Raspberry (19-102), Fresa (21-89), Jugo de Uva negra (79), Jugo de uva verde (110)
<b>TANINOS</b>		
Condensados	Catequina, polímeros de epicatequina	Lentejas (3800), Frijoles de ojo negro (141-1774), Uva oscura (43-64), Uva clara (39-53), Vino tinto (2567), Vino blanco (239), Jugo de manzana (8-87)

<sup>a</sup> Contenido total de todos los fitoquímicos incluidos en la Subclase, no es de fitoquímicos individuales. Para fines comparativos solo desde 1985 se reportan estudios donde los compuestos fenólicos se expresan como porcentaje del peso fresco del alimento.

<sup>b</sup> Miligramos por kilogramo de alimento o por litro de jugo.

<sup>c</sup> PS = Peso seco.

Fuente: KING, A and YOUNG, G. Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. **J. Am. Diet. Assoc.** 99(2): 214. Feb, 1999.

## Flavonoides o Bioflavonoides

### a) Isoflavonoides (Genisteína y Daidzeína)

La genisteína (4,5,7-trihidroxiso flavona) se ha demostrado que actúa como agente quimiopreventivo ya que inhibe el crecimiento de muchas células cancerosas en cultivos de tejidos, independientemente de si las células contienen receptores de estrógenos, en cánceres de mama, piel y colon.

Los experimentos han demostrado que la Genisteína es absorbida eficientemente en el intestino, llevada al hígado y excretada en la bilis como su 7-0-beta-glucuronido. Este metabolito reinfundido era también bien absorbido en el intestino distal. En sujetos humanos alimentados con una bebida de soja por un periodo de dos semanas, los niveles plasmáticos de Genisteína y Daidzeína determinados por espectrometría de masa-HPLC oscilaron entre 0,55 y 0,86 micromoles, principalmente como glucuronidos y sulfatos conjugados.

Aunque es improbable que los niveles plasmáticos de Genisteína alcanzables con alimentos a base de soja, sean suficientes para inhibir el crecimiento de células cancerosas maduras establecidas en la mama, por mecanismos quimioterapéuticos, estos niveles son suficientes para regular la proliferación de células epiteliales en la mama y de allí que pueda causar un efecto quimiopreventivo.

### b) Quercetina (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxi flavona)

Es un flavonoide vegetal del tipo Flavonoles ampliamente distribuido en la mayoría de los vegetales y frutas, se puede considerar un componente común de la dieta humana.

La Quercetina es un fitoquímico anticarcinogénico que inhibe la proliferación y el crecimiento de las células tumorales. Se ha demostrado que ejerce múltiples efectos bioquímicos en las células de los mamíferos, incluyendo el aumento de los niveles de AMP<sub>c</sub>, la inhibición de actividades enzimáticas tales como las de la proteinquinasa C, protein-tirosin-quinasa, y AMP<sub>c</sub> y GMP<sub>c</sub> fosfodiesterasas; así como también la interacción con los sitios de enlace de estrógenos tipo II. Estas acciones biológicas de la Quercetina pueden explicar su predominante efecto inhibitorio de las líneas de células derivadas de tumores y su capacidad de detener las células tumorales en la fase G<sub>1</sub> o, menos frecuentemente en la fase G<sub>2</sub>-M del ciclo celular.

## Monoterpenos

Son isoprenoides simples de 10 carbonos. Entre ellos se encuentran: el d-limoneno y el alcohol perílico.

Fuentes dietéticas del alcohol perílico son: las frutas cítricas, cerezas, menta verde (*Mentha viridis*), eneldo (*Anethum graveolens*) y la alcaravea (*Carum carvi*). Y del d-limoneno: la más abundante es el aceite de piel de naranja (90-95% de d-limoneno por peso). Otros aceites de cítricos son ricos en d-limoneno.

Contienen propiedades quimiopreventivas y quimioterapéuticas del cáncer de mama, piel, hígado, pulmón y estómago.

## Compuestos organosulfurados

Estudios epidemiológicos y de laboratorio indican que el consumo de algunos organosulfurados puede tener acción preventiva contra el cáncer.

Los compuestos sulfurados existen de forma natural en muchos alimentos vegetales; además, muchos organosulfurados se han considerado como aditivos alimentarios reconocidos como seguros (GRAS, siglas en inglés), entre ellos: el alil isotiocianato, alil mercaptano, bencil disulfuro, bencil mercaptano, bencil sulfuro, butil sulfuro, dialil disulfuro, dialil sulfuro, dimetil mercaptano, furfural mercaptano, metil mercaptano, metil 2-metilpropionato, propil disulfuro, 2-tienil mercaptano, 2-tieniltiol.

El ajo y otras especies de *Allium* se sabe que son fuentes ricas de organosulfurados, incluyendo precursores del dialil sulfuro y dialil disulfuro. Entre estos compuestos organosulfurados presentes se encuentran: la alicina y aliina; además de la alixina que es un compuesto fenólico.

Diversas revisiones han considerado la evidencia histórica de que el consumo de ajo puede asociarse con una disminución en la incidencia de cáncer. Existen estudios que corroboran una relación inversa entre la mortalidad por cáncer gástrico y el consumo de ajo en Italia y China. Estudios más recientes no han encontrado asociación entre el consumo de cebollas, puerros, o suplemento de ajo y la incidencia de cáncer de pulmón o de mama.

El desarrollo de tumores de mama en ratones fue inhibido al ser alimentados con ajo, pero no con ajo en el cual se hubiera inactivado la aliinasa. Esto sugiere que la Alicina, más bien que la aliina fue el agente quimiopreventivo.

No todos los efectos anticarcinógenos del ajo deben ser atribuidos a los compuestos sulfurados. Se ha reportado actividad antitumoral para la alixina, un compuesto fenólico.

Se ha estudiado más extensamente el dialilsulfuro, el cual, en animales de laboratorio, inhibió la carcinogénesis química en colon, hígado, esófago, pulmón y diversos tejidos en un modelo multiórganos. También se ha reportado ausencia de efecto protector para el colon. Se han notado efectos protectores contra una variedad de carcinógenos incluyendo: 1,2-dimetil hidracina, benzo(a)pireno, 4-(metilnitrosamino)-1-beta-piridil-1-butanona (NNK) y otras nitrosaminas.

Se demostró la importancia de los grupos alilo en oposición a los grupos propil saturados para los efectos de los compuestos organosulfurados sobre la carcinogénesis. Varios compuestos organosulfurados fueron examinados por su capacidad de inhibir la carcinogénesis inducida por n-nitrosodietilamina, y el más potente fue el dialil-disulfuro el cual redujo los tumores de estómago hasta un 90%. El dialil disulfuro dietético también disminuyó el número de adenocarcinomas de colon inducidos por azoximetano en ratas.

Parece ser que los compuestos que tienen el grupo *alilo* son más efectivos en la quimiopreención del cáncer que los que no presentan este grupo. El olor no es un prerrequisito para la protección proporcionada por el ajo contra la iniciación de carcinogénesis química. Aunque el compuesto hidrosoluble S-alil-cisteína es efectivo para reducir el riesgo de tumores inducidos químicamente en animales de experimentación no tiene efecto sobre tumores establecidos. Sin embargo, los compuestos liposolubles como el di-alil disulfuro son efectivos en reducir la proliferación de neoplasias.

Aunque la evidencia apoya los beneficios del ajo, se necesita evidencia adicional para determinar la cantidad necesaria mínima a ingerir para reducir el riesgo de cáncer y las circunstancias bajo las cuales la ingesta reduce el riesgo. Algunos autores han hallado que el consumo de 1,5 Kg/año ha disminuido significativamente el riesgo de cáncer de estómago en relación a un consumo inferior a 1 Kg/año. En la República Popular china el consumo de 20 g/día disminuye 13 veces el riesgo de mortalidad por cáncer de estómago, frente al consumo de 1 g/día.

### Fitoestrógenos (Isoflavonas y Lignanos)

Se sabe que los estrógenos están implicados en la génesis y progresión del cáncer de mama, aunque el rol preciso de los estrógenos en dicha forma de cáncer permanece desconocido. Los estrógenos son promotores cancerígenos naturales del cuerpo humano (hormonas), su implicación está demostrada en vivo y en vitro.

Los compuestos estrogénicos derivados de plantas, los fitoestrógenos, influyen sobre el riesgo de cáncer de mama en el sentido de que inhiben los efectos dañinos de los estrógenos naturales del organismo humano. El grupo de estrógenos vegetales incluye lignanos e isoflavonas (ej: la genisteína). Las fuentes de lignanos e isoflavonas y sus metabolitos incluyen los cereales, frutas, bayas, productos de soja, semillas de lino y legumbres. La fuente más importante son los granos de soja.

Los fitoestrógenos actúan como inhibidores de las proteasas evitando que las células malignas puedan extenderse rápidamente.

La función precisa de los compuestos fitoestrógenos en afectar el riesgo de cáncer de mama es muy compleja. Parece improbable que las mujeres estén expuestas a un compuesto estrogénico simple ya sea bueno o malo, debido a que generalmente las dietas son complejas y variadas. De este modo, la exposición a compuestos fitoestrógenos probablemente es continua, con el balance de exposición **Bueno o Malo** cambiando constantemente con la cantidad y naturaleza de lo que se consume, y el momento en el que se consume.

El consumo de una dieta que produzca exposición estrogénica en una paciente postmenopáusica con cáncer de mama, pudiera ser **malo**, con los efectos aparentes a corto plazo. Una exposición similar en una mujer postmenopáusica normal podría ser esencialmente **buena**, para la reducción tanto de su riesgo de enfermedad cardiovascular como de los efectos de la osteoporosis. En una mujer más joven esta exposición puede tener pocos efectos inmediatos, aunque pudiera funcionar como un anticonceptivo si la exposición es suficiente. Sin embargo, una exposición prolongada pudiera producir un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Una exposición antiestrogénica prolongada pudiera ser **buena** para una paciente postmenopáusica con cáncer de mama, mientras que puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y/o de osteoporosis en una mujer normal postmenopáusica. Tanto las respuestas antiestrogénicas como las estrogénicas pueden tener efectos sobre la capacidad reproductiva de las mujeres premenopáusicas.

El grado al cual cualquiera de estas interacciones biológicas hipotéticas pudiera ocurrir depende de la duración de la

exposición, la afinidad y potencia de los estímulos relacionados con cualquiera de los estrógenos endógenos, y de la sensibilidad del órgano o tejido en cuestión. Como parece probable que esto varíe de un individuo a otro, la determinación del papel o contribución de una exposición fitoestrogénica durante la vida de un individuo a su riesgo de cáncer de mama puede ser muy difícil.

### Saponinas

Se hallan ampliamente distribuidas en el reino vegetal, especialmente entre las legumbres. En un principio se consideraron nocivas para la salud ya que pueden dañar los glóbulos rojos de la sangre, pero en la actualidad se destaca su efecto positivo. Debido a que las saponinas sólo son absorbidas en cantidades ínfimas por el intestino, actúan especialmente en la luz del tracto gastrointestinal. Se les atribuye un efecto protector del cáncer de estómago e intestinos. Ejercen además un efecto inhibitorio sobre ciertos microorganismos, reducen la colesterolemia y son antiinflamatorias.

Las saponinas presentes en las legumbres ejercen, así mismo, una influencia sobre diversos factores inmunitarios, actúan sobre determinados tipos de células haciendo que se produzcan más anticuerpos. Se ha podido observar, en estudios con animales de experimentación cómo se han resuelto con éxito infecciones víricas del tipo de la rabia, cuando se añadían saponinas en su comida. Otros estudios han probado que animales con consumo de saponinas presentaban en la sangre niveles hasta 100 veces superiores en anticuerpos que sus compañeros alimentados con una dieta normal.

Las saponinas son capaces de captar y combinarse con el colesterol alimentario en el intestino e impedir así que pueda llegar a la sangre. Además, pueden captar también ácidos biliares primarios y facilitar su eliminación del cuerpo. Los ácidos biliares, una vez que han cumplido su función en la digestión de las grasas, son absorbidos en el intestino y utilizados de nuevo. Sin embargo, si se combinan en el intestino con las saponinas presentes se forman moléculas tan grandes que son incapaces de atravesar los canales de las células intestinales y terminan por ser eliminados con las heces. En consecuencia, las células del hígado deben producir una nueva cantidad de ácidos biliares a partir del colesterol que toman de la sangre, lo que va a determinar que disminuyan los niveles de colesterol en ella. Por todo lo anterior, las saponinas junto con las fibras vegetales disminuyen los niveles de colesterol en sangre.

En la Gráfica N° 2 puede observarse la forma de actuar de las saponinas y fibra dietética sobre los niveles de colesterol en sangre.

### Carotenoides

Se encuentran ampliamente difundidos en el reino vegetal, en forma de pigmentos rojos, naranjas y amarillos. El más conocido es el beta-caroteno, que se encuentra en casi todas las frutas y hortalizas de color anaranjado, así como en las verduras (hojas verdes), constituyendo un precursor de la Vitamina A. Los carotenoides protegen las células vegetales de la oxidación y, por consiguiente, de su descomposición. En el organismo humano también actúan como antioxidantes, que protegen las membranas celulares de la acción de los radicales libres.

El nombre de radical libre se debe a su estructura química. Los radicales libres se caracterizan por disponer de un enlace libre, un electrón libre, responsable de su efecto agresivo: el estrés oxidativo. Desde el punto de vista químico la cesión (aunque involuntaria) de un electrón es una oxidación, y los radicales se comportan atrapando electrones de otras moléculas y convirtiéndose en un radical. De esta forma pueden originarse verdaderas reacciones en cadena, en las que se forman cientos de radicales libres. Estas reacciones solo pueden verse interrumpidas si se combinan dos radicales entre ellos o con una sustancia antioxidante. Los carotenoides son sustancias antioxidantes que impiden la oxidación captando los radicales y volviéndolos inocuos. En la Gráfica N° 3 se puede observar como los radicales libres atacan a las células y de qué manera actúan los antioxidantes.

Este fenómeno que parece tan peligroso es un hecho totalmente cotidiano que forma parte de la vida. La presencia generalizada de los radicales no puede evitarse. Algunos se forman en procesos metabólicos normales; otros alcanzan nuestro organismo a través de la alimentación y del aire que respiramos. El consumo de tabaco, la contaminación del aire y la toma de medicamentos potencian su efecto nocivo.

Los radicales libres destruyen las paredes celulares, inactivan enzimas, debilitan la capacidad defensiva y dañan el material genético-hereditario (uno de los primeros pasos para enfermar de cáncer). Así pueden ser los causantes de enfermedades como: arteriosclerosis, asma, padecimientos articulares crónicos, angiopatía diabética, trastornos del sistema nervioso central (como Alzheimer, Parkinson), envejecimiento de la piel, cataratas, cáncer, reuma, debilitamiento del sistema inmunitario y anemia falciforme.

Se ha demostrado que los carotenoides son especialmente útiles frente a determinados tipos de cáncer (estómago y pulmón) y frente a la arteriosclerosis. Los carotenoides dan lugar a que se forme en nuestro organismo una mayor cantidad de anticuerpos que actúan de forma específica contra las sustancias o elementos extraños que puedan afectarnos.

El Instituto Americano del Cáncer recomienda tomar a efectos preventivos de 5 a 6 mg de carotenoides al día. La Sociedad Alemana para la Alimentación considera suficiente un aporte de 2 mg/día.

Los carotenoides evitan que las células malignas puedan extenderse rápidamente. Los carotenoides y la Vitamina A controlan el crecimiento celular favoreciendo la formación de canales por los que dos células van a ponerse de acuerdo en su crecimiento. Así es posible controlar células malignas en conexión con el sistema de comunicación celular de tal modo que el crecimiento del tumor puede detenerse o limitarse (Ver Gráfica N° 4).

## Fitosteroles

Se encuentran principalmente en semillas oleaginosas como las de girasol, sésamo y soja. Su estructura molecular es bastante parecida a la del colesterol, sin embargo, ejerce un efecto contrario a éste, los fitosteroles pueden disminuir las cifras de colesterolemia y ejercer un efecto protector sobre el cáncer de colon.

Sus propiedades reductoras de los niveles de colesterol han determinado que, los fitosteroles se empleen incluso como medicamento en personas con riesgo de infarto de miocardio

(basta 3 g de esteroides vegetales al día). Los fitosteroles son particularmente activos en el intestino, en él separan el colesterol por cristalización y hacen imposible su absorción intestinal. Además actúan sobre el metabolismo del colesterol en el hígado, inhibiendo una enzima clave que interviene en su formación.

Los aceites vegetales de trigo, sésamo y girasol prensados en frío contienen cantidades importantes de fitosteroles. Las semillas de las calabazas contienen fitosteroles que intervienen en el mecanismo de la micción; también se han utilizado para combatir ciertos parásitos intestinales, especialmente tenias o solitarias. En Medicina Naturista se prescriben en padecimientos de vejiga y próstata. Para asegurar su efectividad es aconsejable se adquieran en farmacias o herboristerías donde esté asegurado su control.

Dosis: Para la prevención de trastornos prostáticos basta tomar 1 cucharadita de pipas (semillas) de calabaza dos o tres veces al día. Para los parásitos intestinales, en niños, 200 a 400 g de semillas molidas, mezcladas con un poco de leche y miel (formando papilla); en adultos, 1 puñado de semillas diarias durante 2 semanas o 30 g de aceite de semillas de calabaza de una sola vez. Acto seguido, conviene tomar un laxante para la expulsión de los parásitos.

## Ácido fitico (Fitatos)

Presente en las capas más superficiales de cereales, legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas. En la planta actúa como reservorio de fósforo. Durante mucho tiempo se lo consideró una sustancia indeseable por su capacidad para fijar minerales como el hierro, magnesio y cinc en el intestino, e impedir su aprovechamiento por el organismo humano. Actualmente se aprecia su influencia sobre el nivel de glucemia y su efecto positivo sobre el cáncer.

Los fitatos presentes en la alimentación (en experimentos con ratas) captan y bloquean los radicales férricos promotores de cáncer y evitan el desarrollo de la enfermedad.

La alimentación vegetariana más integral, suele aportar unos 2500 mg de ácido fitico al día; las dietas mixtas solo consiguen llegar a 300-1300 mg diarios.

Los fitatos actúan positivamente sobre los niveles de glucemia. Actúan en la digestión de los almidones. En el tubo digestivo y por acción enzimática el almidón es fraccionado o disgregado en sus componentes más elementales (glucosa) que luego pasan a la sangre, alcanzando una determinada concentración (glucemia). La digestión de los almidones empieza en la boca; en la saliva se encuentra una enzima (amilasa salival) que rompe las largas cadenas moleculares del almidón en pequeños trozos. Los fitatos dificultan la acción enzimática. Este efecto, que podría considerarse indeseable, es bastante útil en el caso de hiperglucemia. Al encontrarse entorpecida la hidrólisis del almidón, las moléculas de glucosa resultantes, tardarán más tiempo en alcanzar el torrente circulatorio y, por tanto, los niveles de glucemia se incrementarán más lentamente. Estas fitosustancias no deberían faltar en la dieta de diabéticos ni en la de personas con grandes posibilidades de padecerla (grupos de riesgo).

## Inhibidores de proteasas

Se encuentran en todas las legumbres, pero sobre todo en la soja. Se encargan de que las semillas no hagan uso de sus reservas proteicas hasta su germinación.

Pueden inhibir también enzimas proteolíticas por lo que, hasta hace poco, se las consideraban sustancias nocivas. En la actualidad se ponderan sus efectos: protectores del cáncer, antioxidantes, reguladores de la glucemia y antiinflamatorios.

## Sustancias bioactivas presentes en alimentos fermentados (Bacterias ácido-lácticas)

Las fitosustancias secundarias presentes en los alimentos vegetales, no son los únicos elementos bioactivos beneficiosos para la salud, presentes en nuestra alimentación. Deben considerarse como sustancias bioactivas también a: la fibra dietética, presente en los vegetales, y las Bacterias acidolácticas, presentes en alimentos fermentados.

Alimentos como el yoghurt, otras leches fermentadas, la nata ácida, el choucroute o col ácida y otras verduras acidificadas (encurtidos), deben su fresco sabor y su larga estabilidad y conservación a las bacterias productoras del ácido láctico que contienen. En el interior de nuestro organismo estas bacterias constituyen, junto con otros microorganismos, la flora intestinal, y ejercen una importante función defensiva. Recordemos que en el intestino se halla una parte importante de nuestro sistema inmunodefensivo. Es muy posible que los lactobacilos activen determinadas células inmunitarias del intestino para que produzcan mayor cantidad de anticuerpos tipo IgA (Inmunoglobulina A). La ingestión de estas bacterias hace aumentar significativamente la cifra de anticuerpos en el intestino. Esto significa que el sistema inmunitario queda reforzado y mejor preparado para acabar con posibles agentes patógenos invasores. Además las bacterias ácido lácticas producen las llamadas bacteriocinas y otros compuestos que pueden convertir en inocuas las bacterias indeseables. Algunos estudios en humanos han demostrado una elevación en la producción de linfocito-gamma-interferón en jóvenes humanos adultos que consumen dos tazas de yoghurt al día.

El efecto positivo del yoghurt depende del tipo de bacteria empleada en su elaboración y de la cantidad de gérmenes vivos que se encuentren en él. Las bacterias vivas del tipo *Lactobacillus casei GG* son las que se han mostrado más efectivas contra gérmenes patógenos en el intestino. El tratamiento con calor que se aplica en la mayoría de los yogures destruye su actividad bacteriana, y por consiguiente, se pierde el efecto protector contra el cáncer.

No existen estudios sobre el efecto inhibidor bacteriano de las verduras acidificadas (encurtidos), debido a lo restringido de su consumo. La moderna investigación del cáncer pone de manifiesto que tanto el yoghurt como el choucroute (col fermentada) y el zumo de remolacha roja fermentada, pueden inhibir el crecimiento tumoral en animales de experimentación. Otros productos lácteos fermentados como la leche "cortada" y el kefir carecen de dicha propiedad. Así, los científicos creen que la influencia sobre el cáncer no se debe tanto al ácido láctico obtenido, sino a la presencia de determinadas bacterias como las que se encuentran en el yoghurt. Dichas bacterias son

especialmente efectivas si el tumor está en sus fases iniciales de desarrollo; una vez extendido la ayuda proporcionada por las bacterias es mínima. También pueden impedir que se formen sustancias cancerígenas a partir de sus precursoras (efecto preventivo). Existe evidencia convincente generada en sujetos humanos que muestra que algunos cultivos lácticos pueden alterar la actividad de algunas enzimas fecales que se consideran juegan un papel en el desarrollo del cáncer de colon. No se sabe exactamente cómo, sin embargo, es probable que los cultivos lácticos capaces de sobrevivir en el intestino produzcan ácidos orgánicos que disminuyan el pH del mismo y sus contenidos. Esto podría efectivamente cambiar el ambiente que conduce a una actividad metabólica alterada de otros microbios residentes.

Así mismo, los lactobacilos se muestran especialmente efectivos en infecciones del área genital de la mujer; investigaciones llevadas a cabo confirman que el consumo de yoghurt disminuye significativamente el número de infecciones y alivia los síntomas. También en problemas de intolerancia a la lactosa, ya que los cultivos ácido lácticos digieren la lactosa presente en los alimentos consumidos. En diarreas, disminuyen los síntomas y duración del proceso, y ciertas cepas de cultivos bacterianos parecen tener efecto antidiarréico. En la reducción del colesterol plasmático, no existe evidencia científica que apoye cual es el mecanismo de acción.

## Referencias Bibliográficas

1. A.D.A. Position of the American Dietetic Association: Phytochemicals and functional foods. J. Am. Diet. Assoc. 95(4):493-496. 1995.
2. AGARWAL, R. and MUKHTAR, H. Cancer chemoprevention by polyphenols in Green Tea and Artichoke. In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Experim. Med. Biol. 401:35, 1996.
3. BARNES, S. et. al. Soy isoflavonoids and Cancer prevention. In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Exper. Med. Biol. 401:87, 1996.
4. CLARKE, R. et. al. Estrogens, Phytoestrogens, and Breast Cancer. In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Exper. Med. Biol. 401:63-79, 1996.
5. CROWELL, P.L. et al. Antitumorogenic effects of Limonene and Perillyl Alcohol against pancreatic and breast cancer. In: Dietary Phytochemicals in cancer prevention and treatment. Adv. Exper. Med. Biol. 401:131-13 1996.
6. DITTRICH, K. y LEITZMANN, C. Los alimentos bioactivos. Guía de los alimentos que curan y protegen de las enfermedades. Editorial Integral. Barcelona (España). 1998.
7. DREOSTI, I.E. Bioactive Ingredients: Antioxidants and Polyphenols in Tea. Nutr. Rev. 54(11):(II)S51-S58, November 1996.
8. DWYER, J. Is there a need to change the American Diet? In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Exp. Med. Biol. 401:189-198. 1996.



9. HECHT, S. Chemoprevention of Lung cancer by isothiocyanates. In: Dietary Phytochemicals in cancer prevention and treatment. Adv. Exp. Med. Biol. 401: 1-9, 1996.
10. KING, A. and YOUNG, G. Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. J. Am. Diet. Assoc. 99(2):213-218. February 1999.
11. LEA, M.A. Organosulfur compounds and cancer. In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Exp. Med. Biol. 401:147-151,1996
12. MILNER, J.A. Garlic: its anticarcinogenic and antitumorogenic properties. Nutr. Rev. 54(11):(II)S 82-S 86, November 1996.
13. NEWMARK, H.L. Plant phenolics as potential Cancer prevention agents. In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Exp. Med. Biol. 401:25-34, 1996.
14. SALMINEN, S. Functional dairy foods with "Lactobacillus Strain GG". Nutr. Rev. 54(11):(II)S 99-S 101, November 1996.
15. WARCOVICH, M. and UDA, N. "Allium" vegetables and the potential for chemoprevention of cancer. In: Dietary Phytochemicals in Cancer prevention and treatment. Adv. Exp. Med. Biol. 401:171-177, 1996.