



**ACADEMIA DE FARMACIA  
SANTA MARÍA DE ESPAÑA  
DE LA REGIÓN DE MURCIA**

# **LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE NUESTRA DIETA**

**UNA ORQUESTA DE ALIMENTOS  
CONTRA LA OXIDACIÓN**

**Discurso del Ilmo. Dr.**

**D. FRANCISCO A. TOMÁS BARBERÁN**

Murcia, 30 de Marzo de 2004



PALABRAS DE PRESENTACIÓN  
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO  
ÍLTMO. DR. D. FRANCISCO A. TOMÁS BARBERÁN  
A CARGO DEL TAMBIÉN ACADÉMICO DE NÚMERO  
ÍLTMO. DR. D. GUILLERMO VIVERO BOLEA



Excelentísimo Sr. Presidente,

Ilustrísimos compañeros Académicos,

Señoras y Señores:

Es para mí una gran satisfacción poder presentar, esta noche, al Dr. D. Francisco Abraham Tomás Barberán, nacido el 27 de mayo de 1958 en una farmacia de la carretera de Alcantarilla. Cursó sus estudios de Bachillerato en el Colegio de los Maristas de Murcia. Todas las tardes al salir del colegio de los Maristas, pasaba horas en la farmacia, ayudando a ordenar las etiquetas de los medicamentos o en otras tareas de la oficina de Farmacia. Su padre, farmacéutico y Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, le introdujo en el mundo de la investigación dentro del IOATS, actualmente CEBAS.

Estudió Farmacia en la Facultad de Farmacia de Valencia, donde realizó una Tesina de Licenciatura sobre la “Secreción de exoenzimas en *Saccharomyces cerevisiae*”, en el departamento de Microbiología, recibiendo el Premio Extraordinario de Fin de Carrera. Realizó su Tesis Doctoral sobre “Aislamiento e identificación de flavonoides antiinflamatorios en especies del género *Sideritis*”, en el departamento de Farmacología, por la cual recibió el Premio Extraordinario de Doctorado.

Realizó diversas estancias postdoctorales de investigación, como por ejemplo, la llevada a cabo en los Laboratorios de Ciencia de las Plantas, de la Universidad de Reading, en Inglaterra, en el campo de los polifenoles en general y los flavonoides en particular. En este periodo aprendió procedimientos clásicos para el análisis de flavonoides y pigmentos antociánicos en tejidos vegetales. O las que posteriormente, realizó en el Instituto de Farmacognosia y Fitoquímica de la Universidad de Lausanne, en la que trabajó en el aislamiento por técnicas avanzadas de cromatografía preparativa de principios activos de plantas medicinales del África Central (Malawi y Tanzania), y en la evaluación de su actividad fungicida y citotóxica, también en el Laboratorio de Biología Micromolecular y Fitoquímica, de la Universidad Claude Bernard, de Lyon, en Francia, en el tema de pigmentos antociánicos de productos vegetales.

En el año 1987 superó la oposición de acceso a la escala de Colaboradores Científicos del CSIC, en la temática de Bioquímica Vegetal, incorporándose al CEBAS, de Murcia, en el año 1988. Desde entonces viene desarrollando su actividad investigadora en este Instituto.

En 1994 fue promocionado a Investigador Científico y en 1999 a Profesor de Investigación, la máxima categoría en la carrera investigadora. Desde finales del año 2000 forma parte de los órganos directivos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas como Coordinador Científico Técnico del Área de Ciencia y Tecnología de Alimentos.

Ha participado activamente en Sociedades de Investigación internacionales como la Phytochemical Society of Europe, de la que fue Meetings Secretary, y el Groupe Polyphenols.

Es Editor Asociado de la revista *Phytochemical Analysis* desde el año 1996, y forma parte actualmente del Consejo Editorial de relevantes revistas científicas del área de Ciencia y Tecnología de Alimentos.

También forma parte activa en el Consejo Editorial de revistas de Divulgación Científico Tecnológica como la revista *CTC Alimentación*.

Recibió el Rhone Poulenc-Rorer International Award a Jóvenes Investigadores, otorgado por la Phytochemical Society of Europe, en el año 1997.

Ha participado en numerosos convenios y contratos de investigación, así como también ha sido coautor de numerosas publicaciones científicas y de tres patentes, una de las cuales ha sido recientemente transferida a una empresa para su explotación industrial. Ha co-dirigido diversas tesis doctorales, labor que continua realizando en la actualidad.

Su actividad investigadora se ha centrado en el estudio de los constituyentes polifenólicos de los alimentos de origen vegetal, su relación con la calidad de los mismos, sus propiedades biológicas y efectos sobre la salud, y también en el desarrollo de nuevos alimentos más convenientes para el consumidor.

Está encuadrado, junto con otros cinco investigadores en el Grupo de Investigación en Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales, del Departamento de Ciencia y Tecnología de Alimentos del CEBAS.

Actualmente está impulsando la implantación de investigaciones de Nutrigenómica en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, relacionadas con la mejora del bienestar de la sociedad mediante la alimentación y el desarrollo de alimentos funcionales y nutracéuticos.



Mesa Presidencial del Acto

DISCURSO  
DEL  
ÍLTMO. D. FRANCISCO A. TOMÁS BARBERÁN



Excelentísimo Señor Presidente de la Academia,

Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades,

Excelentísimos e Ilustrísimos compañeros,

Queridos familiares, amigos y compañeros,

Señoras y señores:

En el día en el que me corresponde impartir el Discurso de Ingreso en la Academia de Farmacia de la Región de Murcia, mis primeras palabras quiero que sean de agradecimiento a los miembros de la Comisión Gestora que con gran ilusión persiguió la idea del renacimiento de esta Academia y sin cuya dedicación esta idea no se hubiera convertido en la realidad que es hoy en día.

Igualmente quiero agradecer a la Excma. Sra. Dña María Cascales Angosto, su ayuda y apoyo a la Academia en los primeros momentos de su nacimiento.

También quiero agradecer las amables palabras de presentación del Illtmo. Sr. D. Guillermo Vivero.

Quisiera de la misma forma expresar un profundo agradecimiento a mis compañeros de Academia por su ayuda y dedicación durante la puesta en marcha de la misma ya que me consta que en numerosas ocasiones me han suplido con su trabajo en las reuniones y otras actividades académicas a las cuales no he podido atender debidamente por motivos de mi situación profesional actual.

Muy especialmente debo estar agradecido a mi padre por haberme introducido en la investigación y haberme inculcado la vocación científica, y a mi mujer, también farmacéutica e Investigadora Científica con la que he compartido muy buenos momentos en la tarea investigadora y también momentos muy difíciles.

El hecho de pronunciar este Discurso en el mes de marzo del año 2004 coincide con dos circunstancias que hacen a esta fecha especialmente emotiva. La primera se debe a que mi padre ha ingresado como Académico de Número de la Sección de Farmacia en la Real Academia de Doctores de España el día 24 de este mismo mes, y la segunda a que el Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura celebra durante este mes el 50 aniversario de su fundación y de la presencia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en nuestra Región.

Ahora me gustaría presentar y justificar de alguna forma el tema que he elegido para este Discurso de Ingreso en la Academia.

Desde la época de estudiante la Farmacognosia y la Farmacodinamia despertaron mi interés y dediqué los primeros años tras la licenciatura a llevar a cabo un trabajo de investigación sobre los principios activos polifenólicos de plantas medicinales antiinflamatorias. Posteriormente, tras mi incorporación al CEBAS dediqué quince años al estudio de los constituyentes polifenólicos de los alimentos vegetales y su papel en la calidad de los mismos en una temática más cercana a la Bromatología. En cierto modo se aplicaron los conocimientos y metodologías de estudio de la Farmacognosia al análisis de los constituyentes de los alimentos en relación con su calidad.

Durante el cambio de siglo y con nuestro traslado al nuevo edificio del CEBAS en el Campus de la Universidad de Murcia, y atendiendo a las deman-

das de los Programas de Investigación Nacionales y Europeos hemos podido reorientar una parte de nuestra investigación hacia temas más relacionados con la Farmacología y la Nutrición y hemos explorado las actividades biológicas de los constituyentes polifenólicos de los alimentos y sus potencialidades como sustancias de importancia en la prevención de enfermedades. Concretamente estamos interesados en conocer la actividad antioxidante de los metabolitos secundarios de los alimentos de origen vegetal y su posible relación con la disminución del riesgo de padecer enfermedades degenerativas crónicas como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

En el presente Discurso pretendo exponer de forma resumida la relevancia que tienen los constituyentes antioxidantes de los alimentos de origen vegetal en el mantenimiento de la salud, especialmente en el papel que muestran estos constituyentes disminuyendo el riesgo de padecer algunas enfermedades degenerativas crónicas, y el efecto que tienen determinados factores, como los hábitos alimentarios, los tratamientos tecnológicos y las condiciones de cultivo en el contenido en estos antioxidantes, en sus posibilidades de absorción y metabolismo y en su actividad biológica ‘in vivo’.



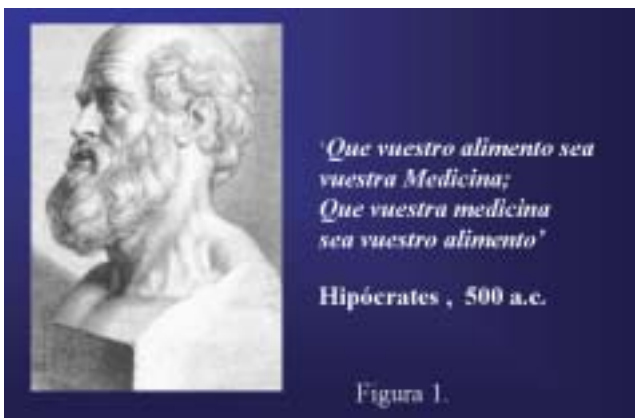
## INTRODUCCIÓN

La afirmación atribuida a Hipócrates **‘Dejad que vuestro alimento sea vuestra medicina y vuestra medicina sea vuestro alimento’** ciertamente sigue completamente vigente hoy en día debido al gran interés que están despertando los conocidos como alimentos funcionales. Sin embargo, también sería apropiado que nos preguntáramos si no estamos esperando demasiado de los alimentos para resolver nuestros problemas físicos y mentales a la vez que nos proporcionan belleza y sustento.

Es cierto que desde la antigüedad se conocen las propiedades beneficiosas para la salud de los alimentos vegetales, y de hecho, las primeras medicinas que se conocen tienen su origen en las plantas.

Investigaciones recientes demuestran los efectos beneficiosos para la salud de los alimentos de origen vegetal en la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con procesos oxidativos [Doll, 1990]. Los efectos que estos alimentos producen sobre nuestra fisiología son evidentes para la mayoría de las personas adultas, bien por experiencias personales, bien por información de los profesionales de la salud, o por divulgación de los resultados de investigación que aparecen en los medios de comunicación. Esta información es mucho menos sensible para los jóvenes y los niños, lo que hace que sus hábitos alimentarios sean menos saludables.

Este papel beneficioso va más allá del que se podría atribuir a los constituyentes nutritivos de los alimentos (lípidos,



proteínas, carbohidratos, micronutrientes) y en muchos casos se asocia a la presencia de sustancias antioxidantes naturales en los alimentos. Estos efectos sólo tienen reflejo en la fisiología cuando forman parte de un hábito alimentario que hace que se ingieran estas sustancias durante un largo periodo de tiempo, cuando los síntomas de la enfermedad que ayudan a combatir, todavía no ha aparecido [Dragsted et al., 1993]. Esto se debe a que se trata de moléculas con relativamente baja actividad biológica, sobre todo cuando los comparamos con fármacos, lo que dificulta considerablemente probar su actividad en experimentos que se lleven a cabo durante periodos limitados de tiempo, como es el caso de la mayoría de los experimentos farmacológicos. Para estudiar esta actividad, que sólo se hace evidente a largo plazo, es necesario recurrir a estudios de tipo epidemiológico.

Estos efectos beneficiosos se han relacionado con la existencia de determinados metabolitos característicos de los vegetales, que desde un punto de vista bioquímico son conocidos como metabolitos secundarios vegetales, pero también se les conoce como sustancias fitoquímicas o fitonutrientes. En la presente revisión actualizaremos los conocimientos sobre el papel de los metabolitos secundarios de los alimentos de origen vegetal en la prevención de enfermedades y los factores que pueden afectar a su contenido en alimentos y a su biodisponibilidad y actividad.

### **Los principios activos de los alimentos vegetales**

En los alimentos vegetales podemos distinguir cuatro grandes grupos de ‘principios activos’ que también conocemos como compuestos fitoquímicos: sustancias fenólicas, sustancias terpénicas, sustancias azufradas y sustancias nitrogenadas (alcaloides). Todos ellos son metabolitos secundarios. De estos cuatro grupos, son los tres primeros los que tienen mayor importancia como constituyentes de las frutas y hortalizas y los alimentos derivados con relevancia en la alimentación humana y los polifenoles son los que se encuentran de forma general en todos los alimentos de origen vegetal. Los compuestos nitrogenados suelen ser biológicamente muy activos, pudiendo dar lugar a problemas de toxicidad aun en cantidades muy bajas. Por esta

razón, en general, los programas de mejora y selección de vegetales se han dirigido a tratar de reducir el contenido en estos compuestos potencialmente tóxicos. Es muy posible que las variedades silvestres a partir de las cuales se han ido seleccionando las variedades actualmente cultivadas contuvieran niveles muy superiores de metabolitos secundarios, lo que las hacía más resistentes a las plagas pero a su vez menos atractivas para su consumo debido a los sabores amargos y astringentes que pueden impartir estos metabolitos. Sin embargo estas variedades pudieran ser mucho más interesantes desde el punto de sus propiedades fisiológicas.

Las sustancias fenólicas o polifenoles constituyen un grupo muy numeroso de sustancias que incluyen familias de compuestos con estructuras diversas, desde algunas relativamente simples, como los derivados de ácidos fenólicos, hasta moléculas poliméricas de relativamente elevada masa molecular, como los taninos hidrolizables y condensados. Los polifenoles pueden ser divididos en varios subgrupos atendiendo a su estructura básica. Los flavonoides, con un núcleo básico de quince carbonos, incluyen a los pigmentos antocianicos, los flavonoles y flavonas, las flavanonas, chalconas y dihidrochalconas, las isoflavonas y los flavan-3-oles o catequinas. Otro subgrupo importante es el de los fenil propanoides, con un núcleo básico de nueve carbonos) que incluye a los derivados de los ácidos hidroxicinámicos (cafeico, ferúlico, sinápico, p-coumárico). También debemos mencionar por sus propiedades biológicas los estilbenoides (resveratrol) y los derivados del benzoico (ácido gálico y eláxico, etc.). Solo de flavonoides se conocen más de 5000 compuestos diferentes en la naturaleza lo que da una idea de la magnitud de este grupo de sustancias. Muchos compuestos fenólicos son en parte responsables de las propiedades organolépticas de los alimentos de origen vegetal y por tanto tienen importancia en la calidad de los mismos. Así, entre



Figura 2. Frutas y hortalizas. Una extraordinaria fuente De fitonutrientes.

éstos hay pigmentos como las antocianinas, responsables de los tonos rojos, azules y violáceos característicos de muchas frutas (fresas, ciruelas, uvas, etc.), hortalizas (berenjena, lombarda, rábano, etc.) y del vino tinto, o los flavonoles, de tonalidad crema-amarillenta, que están presentes principalmente en las partes externas de frutas y hortalizas [Tomás-Barberán et al., 2000]. Hay polifenoles que tienen sabor amargo, como determinadas flavanonas de los cítricos (naringina de los pomelos, neohesperidina de las naranjas amargas) o la oleuropeina presente en aceitunas. Las proantocianidinas (taninos condensados) y los taninos hidrolizables confieren astringencia a los frutos y algunos fenoles sencillos, tienen importancia en el aroma de determinadas frutas, como el eugenol en los plátanos. Los derivados de ácidos hidroxicinámicos, como cafeico, ferúlico y sinápico, están presentes en un buen número de frutas y hortalizas y alimentos derivados, y en algunos casos constituyen los polifenoles mayoritarios; aunque no tienen un impacto directo sobre las características organolépticas de los alimentos que los contienen, indirectamente pueden afectar de modo negativo a la calidad si son oxidados por las enzimas oxidativas que se encuentra naturalmente en los tejidos vegetales, y dan lugar a la formación de polímeros pardos que imparten al producto un aspecto no siempre deseable [Tomás-Barberán y Espín, 2001].

El grupo de los terpenoides incluye a moléculas que van desde los monoterpenos de diez átomos de carbono hasta los tetraterpenos con cuarenta carbonos. Los de bajo peso molecular son volátiles y forman parte de los aceites esenciales de las frutas y hortalizas mientras que los más pesados tienen relevancia por su pigmentación y entre ellos debemos mencionar los pigmentos carotenoides entre los que se encuentra el beta-caroteno, o provitamina A, y el licopeno, pigmento característico del tomate. Terpenos de tamaño intermedio también pueden tener papeles relevantes en las propiedades organolépticas de los alimentos vegetales, como por ejemplo las lactonas sesquiterpénicas de la lechuga y especies relacionadas, lactucina y lactopirina, que les imparten sabor amargo.

Los compuestos nitrogenados y azufrados, aunque menos relevantes desde el punto de vista de su presencia en los alimentos, tienen importancia por sus propiedades biológicas. Entre ellos debemos mencionar los glucosinolatos de las Brassicaceas y los compuestos azufrados de las Alliaceas, que

a parte de ser responsables de su aroma y sabor característicos, poseen actividades fisiológicas muy relevantes.

Desde el punto de vista de su actividad biológica muchos de estos principios activos muestran propiedades captadoras de radicales libres, lo que les confiere actividad antioxidante, que podría estar relacionada con la prevención de enfermedades cardiovasculares y de algunos tipos de cáncer. Existen también sustancias con actividad estrogénica (fitoestrógenos), como las iso-flavonas, los lignanos y el estilbeno resveratrol, mientras que otros, como los taninos, son capaces de fijar metales y proteínas, lo que afecta a la biodisponibilidad de éstos y puede estar en el origen de algunos efectos inespecíficos (por ejemplo, antimicrobianos), o prevención de enfermedades neurodegenerativas [Tomás-Barberán et al., 2000; Tomás-Barberán y Espín, 2001].

### **Los radicales libres y su relación con el envejecimiento y las enfermedades degenerativas**

Detrás de muchas enfermedades crónicas degenerativas cuya aparición es retrasada y su gravedad disminuida por el consumo de alimentos de origen vegetal se encuentran procesos de estrés oxidativo mediados por radicales libres.

El estrés oxidativo conduce progresivamente a una disfunción celular que acaba con la muerte de dichas células. Este estrés se podría definir como un desequilibrio entre los pro-oxidantes y/o radicales libres por una parte y los sistemas antioxidantes del organismo por otra.

El oxígeno, que es necesario para la vida, es también indirectamente responsable de muchos efectos negativos. Estos son debidos a la producción de radicales libres, que son tóxicos para las células (anión superóxido, radical hidroxilo, peroxilo, peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos y peroxinitritos). Estos radicales libres son responsables del daño celular que se puede producir indirectamente por daños oxidativos en ácidos grasos insaturados y ADN. Los sistemas de defensa del organismo incluyen a determinados enzimas y a los neutralizadores (captadores) de radicales libres. Los últimos son

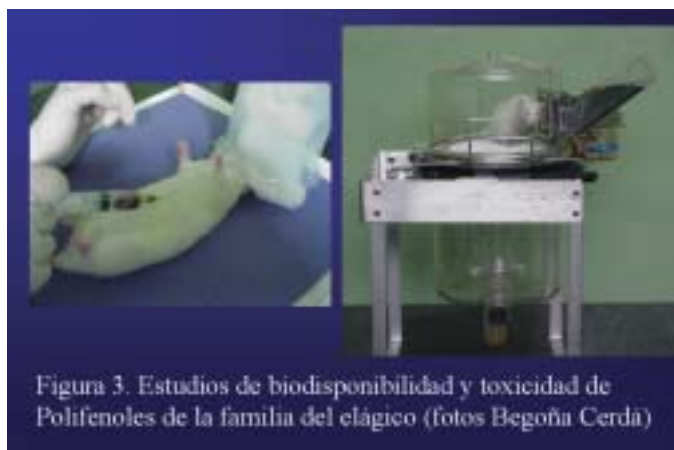


Figura 3. Estudios de biodisponibilidad y toxicidad de Polifenoles de la familia del elágico (fotos Begoña Cerdá)

moléculas fácilmente oxidables. Los sistemas neutralizadores de los radicales libres utilizan varios mecanismos como son las vitaminas (E y C), los enzimas (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, etc.) y otros captadores de radicales no-vitamí-

nicos de la dieta entre los que destacan los polifenoles. La eficacia de este sistema depende de factores relacionados con el genoma, como es el caso de los sistemas enzimáticos de defensa, y de la nutrición para los captadores de radicales vitamínicos o no-vitamínicos.

Los estudios epidemiológicos sugieren que los antioxidantes de la dieta pueden tener un efecto beneficioso en muchas enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Arteriosclerosis, cáncer, algunas enfermedades neurodegenerativas e incluso enfermedades respiratorias [Shaheen et al., 2002].

La carencia actual de suficientes datos no permite una recomendación sistemática del consumo de antioxidantes. Sin embargo, las dietas ricas en antioxidantes con frutas y hortalizas y alimentos derivados sí que parece un hábito alimentario saludable que debería recomendarse [Bonney et al., 2002].

### **Los principios activos antioxidantes y las enfermedades cardiovasculares y cerebro-vasculares**

Durante los últimos 25-30 años, se han llevado a cabo diferentes estudios epidemiológicos en diferentes países en un intento de evaluar el efecto de los hábitos dietéticos en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Estos estudios han examinado la dieta de individuos en la década de los sesenta y han registrado la mortalidad por infarto de miocardio durante los 25

años siguientes. En uno de estos estudios, utilizando técnicas analíticas modernas, se ha evaluado el promedio de la ingesta de flavonoides y otras sustancias fenólicas en 16 grupos que participaban en el conocido como Estudio de los Siete Países. Se encontró que la ingesta de flavonoides estaba inversamente asociada a la mortalidad por infarto de miocardio [Hertog et al., 1995]. Además se llevaron a cabo varios estudios prospectivos sobre poblaciones concretas en las que se estudió el efecto de la dieta en las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. Cuatro de ellos iban dirigidos a las enfermedades coronarias y se llevaron a cabo con poblaciones de Holanda [Hertog et al., 1993], EE.UU. [Rimm et al., 1996], Reino Unido [Hertog et al., 1997] y Finlandia [Knekt et al., 1996] y uno sobre enfermedades cerebrovasculares en Holanda [Keli et al., 1996]. En algunos de estos estudios se encontró un fuerte efecto protector de los flavonoides frente a estas enfermedades, pero en otros el efecto fue menos significativo o incluso negativo como en el caso del estudio Británico [Hertog et al., 1997]. Estas discrepancias pueden ser debidas, entre otros factores, a defectos en los métodos de evaluación de la ingesta de flavonoides y otros polifenoles en estos estudios, las variedades de frutas y hortalizas ingeridas y diferencias con las analizadas y efecto de tratamientos de postrecolección y cocinado, biosiponibilidad y metabolismo por bacterias del colon, etc. [Tomás-Barberán et al., 2000].

La modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se cree que tiene un papel crucial en la aterogénesis, y estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de frutas y hortalizas y el consumo regular y moderado de vino tinto se correlaciona con un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares [Renaud y De Lorgeril, 1992].

En un estudio reciente se ha confir-



Figura 4. Oxidación del LDL y formación del ateroma.

mado que las personas con mayor ingesta de quercetina (un flavonol muy abundante en cebollas, pero también presente en manzanas, té, vino y muchas otras frutas y hortalizas) tienen menor tasa de mortalidad por infarto de miocardio, y la incidencia de enfermedades cerebrovasculares fue menor en aquellas personas con un mayor consumo de kaempferol (abundante en brócoli y en muchas frutas y hortalizas), naringenina y hesperetina (muy abundantes en cítricos) [Knekt et al., 2002].

Otros estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una relación directa entre el consumo de té y las enfermedades cardiovasculares. En estos casos también se ha considerado que los efectos antioxidantes de los flavonoides del té, que incluyen la prevención del daño oxidativo del LDL, están entre los mecanismos potenciales que pueden estar detrás de este efecto protector [Kris-Etherton y Keen, 2002]. Otros posibles mecanismos que se han sugerido para estos efectos beneficiosos incluyen la atenuación de los procesos inflamatorios en la aterosclerosis, una reducción de la trombosis, una promoción de una función normal del endotelio, y un bloqueo de la expresión de las moléculas que controlan la adhesión celular. Los flavonoides del chocolate (flavan-3-oles) también tienen un efecto antioxidante '*in vitro*' e '*in vivo*' aumentando la capacidad antioxidante del plasma y la reactividad de las plaquetas. Los datos disponibles parecen indicar que 150 mg de estos flavonoides (cantidad presente en una taza de té de 235 mL hervida durante 2 min) son suficientes para producir un rápido efecto antioxidante en el plasma y cambios en la prostaciclina '*in vivo*' [Kris-Etherton y Keen, 2002].

Sin embargo, las evidencias sobre el papel de los flavonoides en la prevención de enfermedades cardiovasculares es todavía motivo de conflicto. En un estudio reciente se ha estudiado la asociación entre la ingesta de flavonoides del té y la incidencia de infarto de miocardio en la población holandesa. Los resultados han indicado que la ingesta de flavonoides (quercetina + kaempferol + miricetina) está inversamente asociada solo con el infarto de miocardio fatal, solo cuando se comparan los de mayor ingesta con los de menor ingesta. En este estudio se concluye que una mayor ingesta de flavonoides puede contribuir a la prevención primaria de las enfermedades cardíacas isquémicas [Geleijnse et al., 2002].

El chocolate es rico en catequinas antioxidantes, sobre todo el chocolate negro. Tras su ingestión se observa un aumento del contenido plasmático de catequina y además un aumento de la capacidad antioxidante del plasma. Esta absorción y capacidad antioxidante desaparece cuando el chocolate es ingerido con leche, o en la forma de chocolate con leche. Esto puede ser debido a las proteínas lacteas que pudieran disminuir la absorción de estos polifenoles, y pone de manifiesto la importancia que pueden tener los hábitos alimentarios en la absorción y las propiedades antioxidantes de los polifenoles (Serafini et al., 2003). Un efecto parecido pudiera ser responsable de los efectos observados en el caso de los polifenoles del té.

Todos estos estudios han hecho que se haya producido un renovado interés en la evaluación de la capacidad antioxidante 'in vitro' de los alimentos, relacionando los potenciales beneficios para la salud con esta actividad antioxidante. Sin embargo, estos estudios pueden resultar totalmente irrelevantes en las condiciones que se producen in vivo. Quisiera a este respecto comentar los resultados que hemos obtenido recientemente en nuestro grupo de investigación en una colaboración con el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Arrixaca. En estudios anteriores habíamos demostrado la gran actividad antioxidante in vitro del zumo de la granada (*Punica granatum*), actividad bastante superior a la de otros reputados alimentos antioxidantes como son el vino tinto y el té verde (Gil et al., 2000). Esta actividad se debía principalmente al contenido en elagitaninos del grupo de la punicalagina. Sin embargo, no se observó ningún efecto en la capacidad antioxidante del plasma tras la ingesta de cantidades significativas de zumo de granada. Tras estudiar detenidamente el proceso de absorción y metabolismo de los polifenoles de la granada hemos demostrado que estas sustancias no son absorbidas y que sin embargo son metabolizadas por las bacterias del colon para dar lugar a otros metabolitos que carecen de actividad antioxidante y que sí que son absorbidos y excretados en orina tras alcanzar concentraciones relevantes en plasma (Cerdá et al., 2003 y 2004). La actividad biológica de estos metabolitos está siendo objeto de estudio en la actualidad, pero este trabajo pone de manifiesto la escasa utilidad de los estudios de evaluación de la actividad antioxidante 'in vitro'.

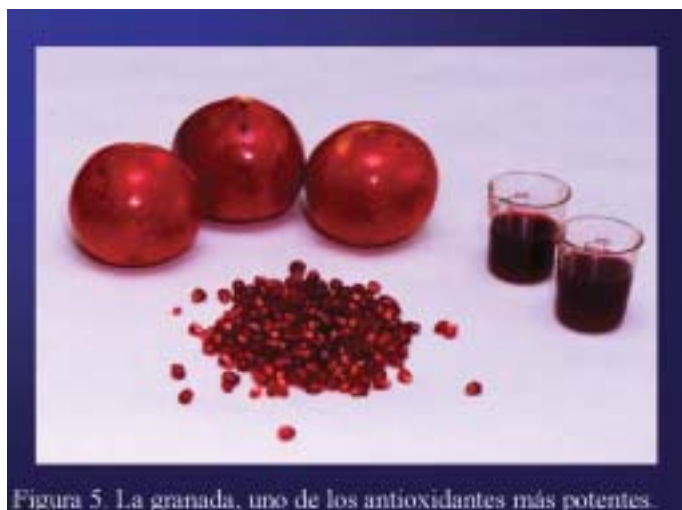


Figura 5. La granada, uno de los antioxidantes más potentes.

### Los antioxidantes de los alimentos vegetales y el cáncer

En una revisión realizada por Steinmetz y Potter (1996) sobre datos procedentes de 206 estudios epidemiológicos, se ponía de manifiesto que consumos más elevados de frutas y hortalizas

estaban relacionados con una menor incidencia de determinados tipos de cáncer, entre los que se incluían los de estómago, esófago, pulmón, cavidad oral y faringe, endometrio, páncreas y colon. Además, en este estudio también se concluye que un mayor consumo de frutas y hortalizas tendría también efectos beneficiosos sobre otras patologías, como son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la trombosis cerebral, la obesidad, la diverticulosis y las cataratas. De acuerdo con este estudio, las hortalizas con mayor papel en este efecto protector serían las que se consumen crudas, seguidas por ajos y cebollas, zanahorias, hortalizas verdes, coles, coliflores y brócoli, tomates y fruta en general. Entre los componentes de estos alimentos que podrían contribuir al eventual efecto protector se citan: los polifenoles, ditioltionas, isotiocianatos, indol-3-carbinol, compuestos azufrados de ajos y cebollas (alliina y allicina), isoflavonas, vitamina C, limoneno, luteína, carotenos, licopeno, vitamina E, ácido fólico y fibra dietética.

Los mecanismos a través de los que las sustancias fitoquímicas de los alimentos ejercerían su actividad anticarcinógena y preventiva de enfermedades no están aún definitivamente establecidos en la mayoría de los casos. En estudios de laboratorio o con animales experimentación se han podido poner de manifiesto efectos y actividades biológicas muy variados, como cabe esperar para un grupo tan amplio y diverso de estructuras químicas. Así, hay sustancias que poseen propiedades antioxidantes y neutralizadoras de radicales libres, otras que influyen sobre los procesos de diferenciación celu-

lar, aumentan la actividad de enzimas relacionados con la detoxificación de carcinógenos (enzimas de Fase II), bloquean la formación de nitrosaminas cancerígenas, actúan sobre el metabolismo de los estrógenos, modifican el medio colónico (flora bacteriana, composición de ácidos biliares, pH, volumen fecal), preservan la integridad de las células, ayudan a mantener los mecanismos de reparación del ADN, aumentan la apoptosis (muerte controlada) de las células cancerígenas o disminuyen la proliferación celular.

Las flavonas y las isoflavonas pueden jugar un papel destacado en la prevención del cáncer, ya que se encuentran en numerosos alimentos de origen vegetal que se asocian con tasas de cáncer reducidas. Esta aproximación ha sido especialmente útil en el caso de las isoflavonas, ya que se encuentran en especial abundancia en un número reducido de alimentos, y principalmente en los derivados de la soja. Se han identificado muchos posibles



Figura 6. Mecanismos de actuación frente al cáncer.

mecanismos de acción para estos flavonoides en la prevención del cáncer, que incluyen la actividad estrogénica/antiestrogénica, antiproliferativa, inducción del bloqueo del ciclo celular de las células cancerosas en una fase determinada y apoptosis, prevención de la oxidación, inducción de los enzimas de detoxificación (enzimas de fase I y fase II) regulación del sistema inmune y cambios en la señalización celular [Birt et al., 2001]. Se podría esperar que una combinación de estos mecanismos pueda ser la responsable del carácter preventivo del cáncer que tienen estos compuestos. Hay muchos estudios recientes que indican que las flavonas e isoflavonas contribuyen a la prevención del cáncer, aunque es necesario llevar a cabo investigaciones que clarifiquen la naturaleza del impacto e interacciones de estos constituyentes bioactivos con otros componentes de la dieta [Birt et al., 2001].

En este sentido, en un trabajo reciente en el que se han seguido las enfermedades crónicas de 10054 personas en Finlandia, se ha puesto de manifiesto que los hombres con una mayor ingesta de quercetina tenían una menor incidencia de cáncer de pulmón y los que ingerían más miricetina tenían menos incidencia de cáncer de próstata [Knekt et al., 2002].

Muchos flavonoides e isoflavonoides poseen actividad estrogénica o antiestrogénica [Miksicek, 1995] lo que supone que puedan tener un papel en la prevención de la osteoporosis, mejorando los síntomas de la menopausia y disminuyendo los niveles de colesterol sérico, mediante mecanismos relacionados con esta actividad estrogénica. Muchas de estas sustancias pueden competir con las hormonas endógenas a través de una unión competitiva con los receptores estrogénicos, lo que podría ser de interés en la inhibición del desarrollo de tumores estrógeno-dependientes.



Figura 7. Células de melanoma maligno SK-Mel-28 (foto cedida por Mar Larrosa).

Otros polifenoles actúan inhibiendo la proliferación celular que se encuentra completamente des-regulada en los casos de cáncer. Esta inhibición de la proliferación ha sido demostrada *'in vitro'* en muchas líneas celulares tumorales. Por ejemplo, Kuo (1996) publicó el efecto anti-

proliferativo de los flavonoides sobre células de carcinoma de colon a través de mecanismos de inducción de la apoptosis. Aunque los efectos antiproliferativos de los polifenoles en general, y flavonoides e isoflavonoides en particular en cultivos celulares parece bien demostrado, existen relativamente pocos datos en relación con la actividad antiproliferativa *'in vivo'*, y no se conoce prácticamente nada de la relevancia clínica de esta bioactividad [Birt et al., 2001].

Este efecto antiproliferativo sugiere que los polifenoles pudieran tener un efecto inhibiendo el ciclo celular o induciendo apoptosis en la células

tumorales. De hecho, muchos trabajos están demostrando el efecto que tienen los polifenoles sobre el ciclo celular de células tumorales en cultivos '*in vitro*'. Esto ha sido demostrado en células de varios tipos de leucemia, cáncer de estómago, de pulmón, de colon, de vejiga, y próstata [Birt et al., 2001].

En este sentido quisiera resaltar los resultados obtenidos por nuestro grupo en el efecto inductor de la apoptosis en líneas celulares de melanoma y de carcinoma de colon por polifenoles como los estilbenoides de las uvas y del vino, concretamente el resveratrol y el piceatanol, y los derivados del ácido elágico que se encuentran presentes en muchas frutas y alimentos de origen vegetal. Estas actividades se han demostrado con los metabolitos bio-disponibles y a las concentraciones que se encuentran realmente *in vivo* (Larrosa et al., 2003 y 2004).

Los polifenoles también pueden proteger frente al cáncer mediante su inhibición del daño oxidativo del ADN [Omenn, 1995], oxidación que parece ser una importante causa de mutaciones que potencialmente podría ser reducida por los antioxidantes de la dieta. Los poli-

fenoles, por su actividad antioxidante, que ha sido ampliamente demostrada '*in vitro*', podrían prevenir esta oxidación si alcanzan aquellos tejidos donde estas oxidaciones se pueden producir. De nuevo, relativamente pocos datos han sido publicados sobre su papel '*in vivo*'.

Otro mecanismo para evitar la carcinogénesis es mediante la activación de los enzimas de detoxificación de carcinógenos, como es el caso de los enzimas de fase II [Talalay et al., 1995]. En otros casos los enzimas conocidos como de Fase I lo que hacen es la transformación de procarcinógenos



Figura 8. Inducción de apoptosis por piceatanol, un estilbenoide de la uva y del vino, en células de melanoma maligno SK-Mel-28 (foto cedida por Mar Larrosa).

para dar lugar a carcinógenos. La opinión actual de los científicos sugiere que las condiciones óptimas para la prevención de la activación del carcinógeno conllevaría una inhibición del metabolismo de fase I que lleva a la activación de carcinógenos a la vez que una activación de los enzimas de fase II. Unos de los productos más eficaces como activadores de los enzimas de Fase II son los glucosinolatos de las hortalizas de la familia de las coles, de entre los que destaca por su contenido y actividad el brócoli.

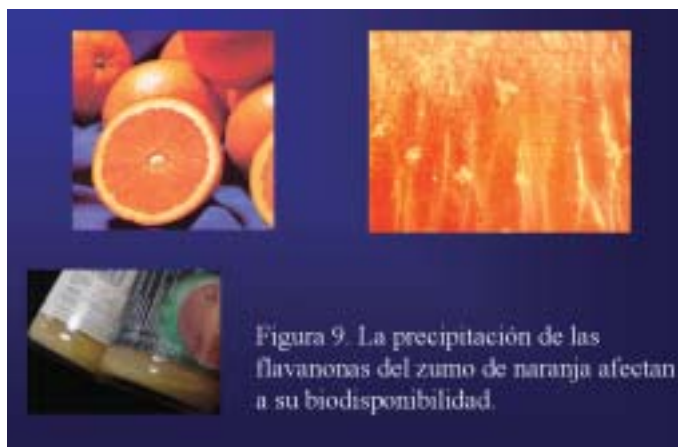
Las sustancias fitoquímicas son también consideradas como agentes quimiopreventivos del cáncer basándose en estudios que establecen que estas sustancias inhiben la proliferación de las células cancerosas. Las células del cáncer, particularmente aquellas que son muy invasivas y metastáticas, pueden requerir ciertos niveles de estrés oxidativo para mantener un equilibrio entre proliferación y apoptosis. Ellas generan constitutivamente cantidades grandes, pero tolerables, de  $H_2O_2$  que funcionan aparentemente como moléculas señal en la ruta de la proteína kinasa activada por mitógenos, que activa constantemente factores de transcripción que son redox-sensibles y los genes relacionados que están implicados en la supervivencia de las células cancerosas y su proliferación (Loo, 2003). Con tal dependencia de las células cancerosas del  $H_2O_2$ , si un exceso de  $H_2O_2$  es neutralizado por las sustancias fitoquímicas antioxidantes, como es el caso de las sustancias fenólicas, la respuesta de los genes que responden al estrés oxidativo puede ser suprimida y consecuentemente la proliferación celular inhibida. Por otra parte las sustancias fenólicas y los isotiocianatos pueden inducir la formación de peróxido de hidrógeno para alcanzar niveles intolerables de estrés oxidativo en las células cancerosas. Como una respuesta temprana, los genes del estrés son activados. Sin embargo, cuando se alcanza un nivel crítico en el cual las células cancerosas no lo pueden asimilar, componentes celulares clave como es el caso del ADN son dañados irreparablemente. Conjuntamente, los genes implicados en la iniciación del arresto del ciclo celular y/o la apoptosis se activan. Por tanto las sustancias fitoquímicas pueden neutralizar el peróxido de hidrógeno constitutivo o paradójicamente generar cantidades adicionales de peróxido de hidrógeno que inhiben la proliferación de las células cancerosas. (Loo, 2003)

## **Los antioxidantes de los alimentos de origen vegetal y las enfermedades neurodegenerativas**

Estudios de laboratorio sugieren que el estrés oxidativo puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, se ha hipotetizado que el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer podría reducirse por el consumo de antioxidantes que contrarresten el efecto negativo del estrés oxidativo. En este sentido se han llevado a cabo estudios epidemiológicos, como es el caso del conocido como ‘Estudio de Róterdam’, para evaluar el efecto de la dieta en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y la demencia senil. En este caso se han seguido a 5395 individuos durante la década de los 90 y se ha estudiado si existe alguna relación entre la dieta y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, especialmente siguiendo el efecto de consumo de antioxidantes como es el caso de las Vitaminas C y E el beta-caroteno y los flavonoides. En este estudio, un mayor consumo de vitaminas C y E fue asociado con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, y esta relación fue incluso más pronunciada en el caso de fumadores, y también se observó en el caso de beta-caroteno y flavonoides [Engelhart et al., 2002]. Sin embargo en otro estudio epidemiológico llevado a cabo en EEUU se ha encontrado que sólo la vitamina E, pero no la C ni el beta-caroteno se pueden asociar con una reducción del riesgo de Alzheimer [Morris et al., 2002]. Es necesario realizar más investigaciones en este sentido para poder demostrar si los antioxidantes de la dieta pueden ejercer un efecto real en la prevención de las enfermedades neurodegenerativas.

### **Biodisponibilidad y metabolismo. ¿Qué compuestos son los verdaderamente activos in vivo?**

Los polifenoles que han demostrado un posible papel en la prevención de estas enfermedades en estudios llevados a cabo ‘*in vitro*’, solo podrán tener un papel real en la prevención de estas enfermedades si alcanzan los tejidos donde han de ejercer su acción en concentraciones suficientes para tener un efecto biológico. Es por tanto esencial conocer la absorción y el metabolismo de estos polifenoles en el organismo humano mediante estudios de su biodisponibilidad ‘*in vivo*’.



La biodisponibilidad, desde el punto de vista de la nutrición, se expresa frecuentemente como la proporción de la dosis ingerida que es excretada en orina comparada con la excretada en heces [Rechner et al., 2002]. Sin embargo, los compuestos

liposolubles, no serán directamente excretados en orina sino que aparecerán como metabolitos hidrosolubles. Principalmente, en el caso de compuestos liposolubles, parte de estas sustancias pueden almacenarse en los tejidos adiposos, de forma que la ingesta menos la excreta no reflejará la historia real del destino biológico de estos metabolitos. Tanto el contenido plasmático como el urinario de un compuesto determinado puede ser usado para reflejar su absorción en el tracto gastrointestinal. Muchos compuestos son muy metabolizados, y su biodisponibilidad total se ve reflejada en la cantidad del compuesto de partida más la de todos sus metabolitos. Muchos compuestos pueden sufrir una gran modificación en el tracto gastrointestinal antes de la absorción inicial o tras la excreción biliar previa a la reabsorción, posterior metabolismo, posible degradación y para terminar con la excreción. Los flavonoides no son muy solubles ni en solventes orgánicos ni acuosos y se encuentran presentes generalmente en alimentos en combinaciones con azúcares en forma de glicósidos, que son más solubles que las correspondientes agliconas, y que pueden necesitar una hidrólisis enzimática de la porción glicídica mediante glicosidasas bacterianas o humanas antes de la absorción [Rechner et al., 2002].

Las agliconas de estos compuestos pueden ser conjugadas por UDP-glucuronosiltransferasas para formas glucurónidos y por sulfotransferasas para dar lugar a sulfatos [Birt et al., 2001]. Estos son mucho más fácilmente transportados en sangre y excretados en bilis u orina que sus correspondientes agliconas. El espectro de productos de conjugación depende de la especie e incluso del género. Estos metabolitos no son necesariamente inertes biológicamente. Queda mucho trabajo por hacer en la determinación de el destino

metabólico y la biodisponibilidad de muchas sustancias fenólicas específicas. La solubilidad y destino metabólico de los polifenoles debido a biotransformaciones endógenas y exógenas y la interacción con otros componentes de la dieta determinarán la biodisponibilidad de estas sustancias [Birt et al., 2001].

Esta biodisponibilidad, en el caso de los flavonoides, puede ser muy diferente dependiendo del tipo de compuesto y de su estructura concreta. En general se podría decir que los flavonoles pueden ser mucho menos biodisponibles que las isoflavonas. Estas sustancias se pueden encontrar en plasma en concentraciones micromolares y los efectos biológicos de estos compuestos se deberían estudiar dentro de este rango de concentraciones para que tengan relevancia nutricional.

Las isoflavonas, flavonoles y flavonas pueden ser rápidamente y principalmente conjugados con ácido glucurónico en la mucosa gastrointestinal. Conjugaciones posteriores pueden llevarse a cabo en el hígado así como sulfataciones. También se han descrito metilaciones e hidroxilaciones en el caso de algunos polifenoles [Peterson et al., 1998].

Las actividades biológicas de estos metabolitos pueden mantener las propias de los compuestos de partida o modificarlas sustancialmente [Zhang et al., 1999].

La actividad biológica de los polifenoles también se puede ver considerablemente afectada por biotransformaciones por microorganismos del intestino grueso tras un proceso de fermentación bacteriana. Estos metabolitos podrían explicar la actividad de muchos constituyentes de la dieta 'in vivo'. Las transformaciones microbianas de los polifenoles están sujetas a una considerable variabilidad dependiendo de los individuos, debido a diferencias en la flora microbiana del colon. Estas variaciones también se pueden ver influenciadas por el género.

Los constituyentes de la dieta que acompañan a los polifenoles y la matriz del alimento en que se encuentran también pueden tener un efecto relevante en su biodisponibilidad y metabolismo. Por ejemplo, sería necesario conocer la capacidad de extracción de los polifenoles a partir de la matriz del alimento en las condiciones fisiológicas, su estabilidad y/o transformación química.

ca a los pHs fisiológicos y la acción de enzimas digestivos sobre estas sustancias y las estructuras de los tejidos vegetales en los que se encuentran muchas veces inmersos, etc. Esto está pendiente de estudio y recientemente se han desarrollado métodos '*in vitro*' para estudiar estos efectos, que ya han sido aplicados al caso de la fresa y la naranja [Gil-Izquierdo et al., 2002].

Poco se conoce sobre las formas bioactivas de los polifenoles '*in vivo*' y los mecanismos mediante los cuales estas sustancias pueden contribuir en la prevención de enfermedades. Aunque se han llevado a cabo muchos estudios sobre la biodisponibilidad de polifenoles, mediante el estudio de su absorción y formas conjugadas con glucurónido y con sulfato, etc., muy pocos se centran en el estudio de los metabolitos mayoritarios formados '*in vivo*', metabolitos que se forman tras la degradación de los constituyentes naturales por la acción de los enzimas de bacterias presentes en el colon y su posterior absorción. En un estudio reciente se ha investigado la relación entre los biomarcadores de biotransformación de los polifenoles de la dieta por las bacterias del colon y los polifenoles conjugados absorbidos. Los resultados disponibles muestran que la mayoría de los compuestos presentes '*in vivo*' derivan de productos de degradación por las bacterias y su posterior metabolismo en el hígado [Rechner et al., 2002]. Estos incluyen los glucurónidos de 3-hidroxifenilacético, homovanílico, vanílico, isoferúlico, 3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propiónico, y 3-hidroxi-hippúrico como es el caso de la quercetina. Por el contrario, los conjugados de polifenoles naturales, como es el caso de glucurónidos de quercetina, naringenina, y ácidos ferúlico, cafeico y sinápico se detectan en niveles muy inferiores. Estos autores sugieren que estos productos de rotura deberían tener un papel fisiológicamente relevante como constituyentes bioactivos '*in vivo*'. Los estudios más recientes van encaminados a estudiar el papel biológico de los productos del metabolismo de los polifenoles. Un ejemplo muy ilustrativo de lo que le sucede a los polifenoles '*in vivo*' es el caso de las isoflavonas, que como la daidzeina son transformadas *in vivo* por las bacterias del colon en el metabolito equol, que posee una actividad estrogénica muy superior a la del metabolito de partida [Cassidy et al., 2000]. Algo parecido se produce en el caso de los lignanos que se encuentran presentes en muchas fibras dietéticas, que son transformados por la flora colónica en metabolitos con actividad estrogénica, como es el caso de la enterolactona y el enterodiol [Cassidy et al., 2000].

## Factores que afectan al contenido cuali- y cuantitativo de antioxidantes de los alimentos vegetales

Dada la importancia que los polifenoles pueden tener en la prevención de enfermedades resulta esencial definir los factores que influyen sobre su distribución y contenido en los productos vegetales y los alimentos derivados de ellos. Por un lado, existen factores intrínsecos al propio vegetal (de origen genético), que llevan a que la composición en estas sustancias sea diferente no sólo entre distintos géneros o especies, sino incluso también entre variedades de un mismo producto. Como ejemplo, en el caso de las hortalizas, cabe citar el de la lechuga, en cuyas variedades ‘romana’, ‘iceberg’ y ‘baby’ existe un pobre contenido en sustancias fenólicas antioxidantes (flavonoles y derivados de ácido cafeico), al contrario de lo que ocurre en variedades como ‘hoja de roble’ y, sobre todo, ‘Lollo rosso’ [Ferrerres et al., 1997]. En el caso de las frutas se puede mencionar a las manzanas, cuyo contenido en sustancias fenólicas (antocianos, flavonoles y procianidinas) varía considerablemente dependiendo de la variedad. Esta diferencia puede incrementarse aún más en función de los contenidos y actividad de las enzimas oxidativas presentes en distintas variedades, que pueden actuar sobre las sustancias fenólicas y, en muchos casos, son responsables de la pérdida de calidad organoléptica y nutricional de alimentos derivados [Tomás-Barberán et al., 2002; Tomás-Barberán y Espín 2001].

Esta variabilidad relacionada con la información genética abre grandes expectativas a la posibilidad de obtener variedades enriquecidas en algunos de estos constituyentes de interés para la protección de la salud, ya sea mediante técnicas de selección y mejora tradicionales o de ingeniería genética, que ya se están aplicando. Un ejemplo de estos avances es la obtención



Figura 10.  
Frutas ricas  
en polifenoles

del 'Golden Rice' (arroz dorado), capaz de biosintetizar y acumular en el grano cantidades importantes de b-caroteno (provitamina A), lo que le confiere un característico color amarillo y puede proporcionar grandes beneficios nutricionales a aquellas poblaciones que tienen una dieta basada en el arroz. Otro ejemplo es la obtención de variedades de tomate que producen mayor cantidad de flavonoles antioxidantes, que, además, se acumulan en la parte carnosa del fruto, a diferencia de lo que ocurre en las variedades tradicionales que sólo contienen pequeñas cantidades de flavonoles en la piel [de Vos, 1999]. A la hora de introducir cambios que afectan a la composición química del vegetal hay, sin embargo, que tener en cuenta que un aumento excesivo en el contenido de alguna de estas sustancias no siempre es deseable, ya que, al tratarse de sustancias bioactivas, podría llevar a producir efectos tóxicos. De sobra son conocidos diferentes efectos tóxicos de determinadas sustancias fitoquímicas [D'Mello, 1997], como los que puede plantear el consumo excesivo de flavonoides [Cantos et al., 2001].

Por otra parte, la composición en polifenoles va a estar influida por factores extrínsecos al vegetal, ligados a sus circunstancias de cultivo (factores agroambientales) y a las condiciones de conservación tras la recolección. Así, se ha demostrado que la presencia o ausencia de determinados nutrientes en el suelo y el exceso o déficit de riego pueden afectar a la composición fitoquímica de las frutas y hortalizas, tanto cuali- como cuantitativamente. Se sabe que el calcio, el boro y el contenido en sustancias nitrogenadas del suelo tienen un efecto decisivo sobre el contenido en sustancias fenólicas antioxidantes e influir sobre su degradación por enzimas oxidativas (polifenoloxidasas) durante su posterior manipulación, conservación o procesado [Tomás-Barberán y Espín, 2001]. El contenido en compuestos azufrados del suelo influye considerablemente sobre el contenido en glucosinolatos de las Brassicaceas y el de compuestos azufrados de los ajos y cebollas. El grado de madurez de las diferentes frutas y hortalizas también influye de forma relevante sobre la composición fitoquímica, sin que exista un patrón de comportamiento general para todos los productos. Igualmente, el grado de iluminación e irradiación de las plantas y la temperatura de cultivo ejercen también una influencia importante sobre el contenido en sustancias fitoquímicas. Por ejemplo, se ha visto que la concentración de antocianos en las manzanas, granadas y la mayoría de las frutas pigmentadas con estas sustancias fenóli-

cas, es notablemente superior en aquellos frutos que han crecido en zonas con temperaturas nocturnas más bajas; igualmente una mayor tasa de insolación favorece la acumulación de antocianos en el producto. El grado de irradiación con luz UV puede también afectar al contenido de resveratrol en las uvas y de cumarinas en los frutos cítricos [Cantos et al., 2001].

Además de estos factores de tipo agronómico, se pueden producir cambios considerables en estos constituyentes durante la conservación tras la recolección. La conservación se lleva a cabo generalmente a bajas temperaturas, a las cuales suelen inducirse las enzimas responsables de la biosíntesis de algunas sustancias fitoquímicas, sobre todo las de naturaleza fenólica [Tomás-Barberán et al., 2000]. Por esta razón, durante la conservación de determinadas frutas y hortalizas, se puede producir en algunos casos un aumento en los contenidos de determinados constituyentes de interés para la salud. A veces, la conservación se lleva a



Figura 11. Hortalizas ricas en fitonutrientes.

cabo en condiciones específicas para disminuir la respiración y consecuentemente la actividad fisiológica del vegetal, lo que permite retrasar su maduración y retrasa su deterioro. Esto se consigue mediante el empleo de atmósferas controladas y la técnica MAP (modified atmosphere packaging), consistente en disminuir el contenido en oxígeno y aumentar el de anhídrido carbónico en el ambiente que rodea a los productos. Estos tratamientos, que ayudan a prolongar la vida comercial de las frutas y hortalizas, también poseen marcados efectos sobre el contenido en sustancias fitoquímicas, que en algunos casos disminuyen y en otros casos aumentan, dependiendo del tipo de producto y de las condiciones empleadas. Es conocido el efecto decolorador de antocianos con la consiguiente pérdida de pigmentación que se produce en la fresa cuando se almacena en presencia de concentraciones elevadas de  $\text{CO}_2$  [Tomás-Barberán et al., 2000]. En el caso de las lechugas mínimamente procesadas, el uso de atmósferas modificadas disminuye la biosíntesis de derivados del ácido cafeico, evitando, de este modo, el desarrollo del pardeamiento inducido por el corte que se

produce cuando se almacenan ensaladas cortadas. También ejercen efectos interesantes los tratamientos post-cosecha con ozono o con irradiaciones con luz UV o radiación gamma, que en la mayoría de los casos conllevan un incremento en la biosíntesis de sustancias fitoquímicas de interés en la salud. La irradiación con luz UV, por ejemplo, induce la acumulación del anticancerígeno resveratrol en la uva de mesa o para vinificación, lo que mejoraría sus propiedades protectoras de la salud [Cantos et al., 2001].

### El conjunto de antioxidantes de la dieta funciona como una orquesta contra los procesos oxidativos

Todos estos estudios que hemos tratado de resumir aquí han llevado a determinadas Administraciones, como la de Estados Unidos, a desarrollar campañas para incrementar el consumo de frutas y hortalizas y alimentos derivados. De hecho se le ha dado una gran publicidad a la conocida pirámide de la alimentación tan difundida por la USDA. Por otra parte han surgido asociaciones para promover el consumo de frutas y hortalizas debido a sus propiedades saludables. Este es el caso de la Asociación '5 al día' recientemente creada en España, pero que tiene sus análogos en la mayoría de los países desarrollados.

Las investigaciones científicas parecen demostrar que el consumo de 400-600g al día entre frutas y hortalizas se ha asociado con una menor incidencia de muchas formas de cáncer. Estos alimentos contienen sustancias fitoquímicas (entre ellas los polifenoles) que pueden modular la expresión génica e inhibir la carcinogénesis mediante muchos mecanismos. Muchas sustancias fitoquímicas son coloreadas, por lo que se ha



propuesto una forma fácil de comunicar al consumidor donde los podemos encontrar. Por ejemplo el color rojo del tomate se debe al licopeno (también se encuentra en el pomelo rojo), un pigmento que se acumula en la glándula prostática donde puede estar implicado en mantener su salud. Las hortalizas amarillo-verdosas, como es el caso de las hortalizas de hoja, contienen luteína que se localiza en la retina donde se produce la degeneración macular senil. Los alimentos rojo-púrpura contienen antocianinas, que son antioxidantes potentes presentes en manzanas rojas, uvas, bayas y vino tinto. Los alimentos de color naranja, como las zanahorias, mangos, albaricoques y calabazas, contienen beta-caroteno. Los alimentos amarillo-anaranjados como las naranjas, mandarinas y limones, contienen flavanonas. Los alimentos verdes, como brócoli y coles de Bruselas, contienen glucosinolatos. Los alimentos blanco-verdoso, como es el caso de los miembros de las Alliaceas, contienen compuestos azufrados. Aunque esta es una aproximación muy simplista, se podría recomendar a los consumidores que ingirieran una ración de cada uno de los grupos arriba mencionados cada día. Este código de color supone una gran simplificación, pero es también un sistema importante para ayudar a los consumidores a encontrar fácilmente frutas y hortalizas en alimentos cuando están de viaje, o comen en restaurantes o en el trabajo. En el hogar se hacen necesarios sistemas simples y rápidos de preparación de estos alimentos para poder influir en hábitos alimentarios saludables [Heber y Dowerman, 2001].

Sin embargo esta simplificación puede dar lugar a grandes diferencias en la ingesta de polifenoles dependiendo de las variedades de fruta y hortaliza seleccionadas y los hábitos culinarios y de conservación del alimento que tenga el consumidor. Así en la Tabla 1 recogemos las diferencias en la ingesta de polifenoles cuando elegimos cinco raciones de frutas y hortalizas (melocotón, naranja, espinaca, lechuga y uva), que completarían la recomendación de '5 al día', dependiendo de dichos hábitos anteriormente descritos (Tomás-Barberán, 2003). En el caso del melocotón, si seleccionamos una variedad rica en polifenoles como la 'Snow king' y la consumimos sin pelar ingerimos diez veces más polifenoles que cuando seleccionamos una variedad menos rica en estas sustancias como es la 'Flavor crest' y además la pelamos [Tomás-Barberán et al., 2001]. En el caso de las uvas, si consumimos una ración de uva de la variedad 'Napoleon' sin pelar y no eliminamos las semillas estamos consumiendo diez veces más polifenoles que cuando estas uvas son peladas y

las semillas descartadas [Cantos et al., 2001]. En el caso de la naranja tiene una gran relevancia como de cuidadosos somos a la hora de eliminar el albedo, pues es ésta la parte más rica en flavanonas del fruto. Una eliminación exhaustiva del albedo hace que solo ingiramos una cuarta parte de las flavanonas que se ingerirían si este pelado dejara parte del albedo [Tomás-Barberán y Clifford, 2000]. En el caso de la lechuga, una ración de ensalada sobre la base de la variedad 'Lollo rosso' (o también 'Hoja de roble') proporcionará 30 veces más polifenoles que la misma ensalada elaborada con la variedad 'Iceberg' y seleccionado los tejidos más blancos [Ferrerres et al., 1997]. Por último en el caso de la espinaca, si las preparamos cocinadas al microondas estamos ingiriendo más del doble de los flavonoles que ingeriríamos si estas espinacas son hervidas y las consumimos tras separar las aguas de cocción [Gil et al., 1999]. En el mejor de los casos estaríamos ingiriendo casi un gramo de polifenoles con estas 5 raciones de frutas y hortalizas, cantidad que se quedaría en poco más de 150 mg si seleccionamos otras variedades y llevamos a cabo hábitos alimentarios que eliminan estas sustancias. Estos datos indican que aún siguiendo las recomendaciones para consumir una mayor cantidad de frutas y hortalizas, los hábitos alimentarios pueden afectar considerablemente al consumo de estos metabolitos antioxidantes.

### **Tendencias actuales en la investigación**

La investigación se está dirigiendo actualmente hacia los siguientes objetivos, de forma que podamos completar aquellas lagunas del conocimiento que todavía existen sobre el papel real de los constituyentes de los alimentos vegetales en la prevención de enfermedades degenerativas.

Las principales líneas las podríamos resumir de la siguiente manera:

- 1) Estudio de actividad de aquellos constituyentes realmente relevantes 'in vivo' (metabolitos biodisponibles) y a concentraciones relevantes 'in vivo'.
- 2) Estudios con animales de experimentación que desarrollan enfermedades espontáneamente, lo que hace que podamos evaluar una

situación similar a la real en humanos en situaciones de efecto de constituyentes de la dieta.

- 3) Estudio de la biodisponibilidad y acumulación en tejidos. (Estudios con animales y análisis de tejidos tras el sacrificio; el caso del cerdo como modelo).
- 4) Empleo de la tecnología de la era postgenómica para determinación de efectos biológicos hasta ahora insospechados mediante el empleo de microarrays de ADN. La Nutrigenómica.

En este tipo de experimentos mediante los ‘microarrays’ de ADN se puede caracterizar el efecto en la expresión génica de cultivos celulares, de por ejemplo células de cáncer de próstata, de determinados metabolitos de polifenoles que son relevantes *in vivo* y a las concentraciones que se pueden alcanzar en los tejidos objeto de estudio. Un estudio reciente ha evaluado el efecto de los polifenoles antioxidantes, concretamente el ácido elágico y el resveratrol en la expresión de 2400 clones de ADN relacionados con el ciclo celular, la proliferación y la apoptosis (Narayanan et al., 2002). Este tipo de estudios muestra que genes son sobre expresados y cuales son de alguna manera reprimidos como respuesta al tratamiento con los metabolitos antioxidantes.

## Conclusión

Los alimentos de origen vegetal proporcionan unos metabolitos antioxidantes con estructura química muy variada que los englobamos dentro del grupo de los fitonutrientes o compuestos fitoquímicos. Aparte de sus propiedades antioxidantes estas sustancias pueden tener actividades fisiológicas muy variadas y pueden afectar a procesos patológicos complejos, como es el caso del cáncer, a diferentes niveles. Estas sustancias pueden tener un papel relevante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades neurodegenerativas como se desprende de estudios epidemiológicos y experimentaciones ‘*in vitro*’ y en animales de experimentación. Sin embargo, son relativamente escasos los estudios clínicos que apoyen esta actividad. Por otra parte, los fitonutrientes presentes en los alimentos son transforma-

dos en el organismo en metabolitos que en muchos casos poco tienen que ver con el compuesto de partida, sobre todo en aquellos procesos de metabolismo bacteriano que se llevan a cabo en el colon. Esta transformación metabólica afecta a la mayoría de los polifenoles de los alimentos que no son absorbidos en el intestino delgado y que llegan al intestino grueso donde son degradados por la flora colónica, y sus metabolitos son entonces absorbidos a ese nivel. Es por tanto esencial estudiar la actividad biológica de estos metabolitos que, como en el caso del equol o de los metabolitos de los lignanos, son los constituyentes bioactivos que alcanzan concentraciones fisiológicamente relevantes en los tejidos en los que deben ejercer su acción. Es igualmente importante estudiar las interacciones entre constituyentes de los alimentos durante los procesos de elaboración y durante su tránsito por el tracto gastrointestinal, y es necesario identificar las diferencias cuali- y cuantitativas en estos constituyentes antioxidantes en diferentes variedades vegetales, el efecto del procesado y la elaboración de los alimentos y la incidencia que los hábitos alimentarios y culinarios pueden tener en la biodisponibilidad y bioactividad de estos constituyentes.

Aunque la actividad fisiológica de estos compuestos es relativamente baja cuando la comparamos con los fármacos de síntesis, estas sustancias son relevantes desde el punto de vista de su actividad debido que se pueden ingerir durante largos periodos de tiempo, como constituyentes de determinados hábitos alimentarios. Es en estas circunstancias cuando los fitonutrientes pueden ejercer un efecto beneficioso en la disminución del riesgo de padecer enfermedades degenerativas o retrasar su aparición.

La gran variabilidad en las estructuras de estos compuestos, en su metabolismo y absorción y en sus actividades biológicas, hace recomendable fomentar hábitos alimentarios basados en la diversificación de alimentos de origen vegetal, pues de esta forma completamos el conjunto de instrumentos necesarios para que la orquesta de los sistemas antioxidantes funcione de forma equilibrada y armónica.

## Bibliografía

- Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 157-77.
- Bonnefoy M, Drai J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med* 2002; 31: 1174-84.
- Cantos E, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Postharvest induction modeling method using UV irradiation pulses for obtaining resveratrol-enriched table grapes: A new 'functional' fruit. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 5052-8.
- Cerdá B, Llorach R, Cerón JJ, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Evaluation of the bioavailability and metabolism in the rat of punicalagin, and antioxidant polyphenol of pomegranate juice, *Eur. J. Nutrition.*, 2003, 42: 18-28.
- Cerdá B, Espín JC, Parra S, Martínez P, Tomás-Barberán FA. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolized into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora in healthy humans, *Eur. J. Nutr.* 2004, en prensa.
- Cassidy A, Hanley B, Lamuela-Reventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes – origins, metabolism and potential importance to human health. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 1044-1062.
- De Vos R. Increased antioxidant activity of high flavonol tomatoes. En: *Nutritional Enhancement of Plant Foods in Europe (NEODIET) Meeting*, Murcia, Febrero 1999.
- D'Mello JPF. Toxic compounds from fruit and vegetables. En *Phytochemistry of Fruit and Vegetables*; Tomás-Barberán FA, Robins RJ. Eds.; Clarendon Press: Oxford, p. 331-351, 1997.
- Doll R. An overview of the epidemiological evidence linking diet and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 49: 119-31.
- Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 116-35.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van-Swieten JC, Hofman A, Wittman JCM, Breteler MMB. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *J Amer Med Assoc* 2002; 3287: 3223-9.

- Ferrerres F, Gil MI, Castañer M, Tomás-Barberán FA. Phenolic metabolites in red pigmented lettuce (*Lactuca sativa*). Changes with minimal processing and cold storage. *J Agric Food Chem* 1997; 45: 4249-54.
- Geleijnse JM, Launer LJ, Van-der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Am. J Clin Nutr* 2002; 75: 880-886.
- Gil MI, Ferreres F, Tomás-Barberán FA. Effect of postharvest storage and processing on the antioxidant constituents (Flavonoids and vitamin C) of fresh-cut spinach. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 2213-7.
- Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J. Agric. Food Chem* 2000, 48: 4581-4589.
- Gil-Izquierdo A, Zafrilla P, Tomás-Barberán FA. An in vitro method to simulate phenolic compound release from the food matrix in the gastrointestinal tract. *Eur Food Res Technol* 2002; 214: 155-9.
- Heber D, Bowerman S. Applying science to changing dietary patterns. *J Nutr* 2001; 131: 3078S-81S.
- Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 381-386.
- Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. *The Lancet* 1993; 342: 1007-11.
- Hertog MGL, Sweetman PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischaemic heart disease in a Welsh population of men. The Caerphilly study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1489-94.
- Keli S, Hertog M, Feskens E, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, an incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Int Med* 1996; 156: 637-42.
- Knekt P, Järvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *Brit Med J* 1996; 312: 478-81.

- Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560-568.
- Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 41-49.
- Kuo SM. Antiproliferative potency of structurally different dietary flavonoids on human colon cancer cells. *Cancer Lett* 1996; 110: 41-8.
- Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Grape polyphenol resveratrol and the related molecule 4-hydroxystilbene induce growth inhibition, apoptosis, S-phase arrest, and upregulation of cyclins A, E and B1 in human SK-Mel-28 melanoma cells, *J. Agric- Food Chem.*, 2003, 51, 4576-4584.
- Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC. The grape and wine polyphenol piceatannol is a potent inducer of apoptosis in human SK-Mel-28 melanoma cells. *Eur. J. Nutr.* 2004, en prensa.
- Loo G. Redox-sensitive mechanisms of phytochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation. *J. Nutr. Biochem.* 2003, 14: 64-73.
- Miksicek RJ. Estrogenic flavonoids: structural requirements for biological activity. *Proc- Soc Exp Biol Med* 1995; 201: 44-50.
- Morris MC, Evans DA, Bilenias JL, Tangney CC, Bennet DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *J Amer Med Assoc* 2002; 287: 3230-7.
- Narayanan BA, Narayanan NK, Stoner GD, Bullock BP. Interactive gene expression pattern in prostate cancer cells exposed to phenolic antioxidants. *Life Sciences*, 2002, 70: 1821-1839.
- Omenn GS. GAT accounts for the association of vegetables and fruits with lower incidence of cancers and coronary heart diseases. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 333-335.
- Peterson TG, Ji GP, Kirk M, Coward L, Falany CN, Barnes S. Metabolism of the isoflavones genistein and biochanin A in human breast cancer cell lines. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1505S-11S.

- Rechner AR, Kuhnle G, Bremmer P, Hubbard GP, Moore KP, Rice-Evans CA. The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Rad Biol Med* 2002; 33: 220-35.
- Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary Herat disease. *The Lancet* 1992; 339: 1523-1525.
- Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willet WC. Relation between intake of flavonoids and risk of coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 1996; 125: 384-9.
- Serafini, M.; Bugianesi, R.; Maiani, G.; Valtuena, S.; De Santis, S.; Crozier, A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature*, 2003, 424: 1013.
- Shaheen SO, Sterne JA, Thomson RL, Songhurst CE, Mergetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 164: 1823-1828.
- Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake". *Free Radic Biol Med* 2000; 29:375-83.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: A review". *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-39.
- Talalay P, Fahey JW, Holtzclaw WD, Prestera T, Zhang Y. Chemoprotection against cancer by phase 2 enzyme induction. *Toxicol Lett* 1995; 82-83: 173-179.
- Tomás-Barberán FA, Los polifenoles de los alimentos y la salud. *Alimentación, Nutrición y Salud*, 2003, 10: 41-53.
- Tomás-Barberán FA, Ferreres F, Gil MI. Antioxidant phenolic metabolites from fruit and vegetables and changes during postharvest storage and processing. En. (Atta-ur.Rahman ed.) *Studies in Natural products Chemistry*, 23: 739-795, Elsevier, Amsterdam. 2000.
- Tomás-Barberán FA, Gil MI, Cremin P, Waterhouse AL, Hess-Pierce B, Kader AA. HPLC-DAD-ESIMS analysis of phenolic compounds in nectarines, peaches and plums. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 4748-60.
- Tomás-Barberán FA, Clifford MN. Flavanones, chalcones and dihydrochalcones – nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 1073-80.

Tomás-Barberán FA, Espín JC. Phenolic compounds and related enzymes as determinants of quality in fruits and vegetables. *J Sci Food Agric* 2001; 81: 853-76.

Zhang Y, Song TT, Cunnick JE, Murphy PA, Hendrich S. Daidzein and genistein glucuronides in vitro are weakly estrogenic and activate human natural killer cells in nutritionally relevant concentrations. *J Nutr* 1999; 129: 399-405.



PALABRAS DE CLAUSURA  
A CARGO DEL  
EXCMO. DR. D. PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ  
PRESIDENTE DE LA ACADEMIA DE FARMACIA  
SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA  
REGIÓN DE MURCIA



Excelentísimas e Ilustrímas personalidades,

Excelentísimos e Ilustrísimos señores Académicos,

Amigos y compañeros,

Señoras y señores.:

Tras la última reunión de la Junta Directiva de la Academia, entre otros acuerdos se han adoptado los siguientes:

Mandar al Boletín Oficial de la Región Murciana, la convocatoria de una plaza de Académico de Número. Con ello, tras el paréntesis reorganizativo, esta Corporación inicia su andadura para cubrir estatutariamente, el total de las plazas vacantes existentes hasta llegar a 30, de las que 24 serán para farmacéuticos y las otras 6 para no farmacéuticos, especialistas en el área de las ciencias de la salud.

Sabemos que en nuestra Comunidad, hay muy buenos profesionales y con méritos más que suficientes para llegar a ocupar un lugar en esta Academia.

Procuraremos siempre como grupo, dejar constancia de nuestra ecuanimidad, así como también esperamos un elevado nivel de compromiso para

con esta Institución, por parte de aquellos compañeros a los que les pidamos que acepten formar parte de la misma.

También queremos comunicaros que con posterioridad informaremos de la fecha en que el profesor D. Tomás Adzet Porredón, catedrático de Farmacognosia y Farmacología de la Universidad de Barcelona y académico de número de la Real Academia de Farmacia de esa ciudad, así como miembro correspondiente de otras academias europeas y sudamericanas, experto de la ONUDI (Organización de las Naciones Unidas de Desarrollo e Investigación) y con un largo currículum docente e investigador a nivel internacional, va a venir a darnos una conferencia sobre. “La hoja de coca, esa desconocida”, tema sobre el que posee una enorme experiencia profesional.

Al ser miembro de número de una academia de farmacia de nuestro país, según la normativa vigente en estas instituciones, tras el preceptivo curso, le será concedida la medalla de Académico Correspondiente de nuestra Institución. Esperamos que todos podamos disfrutar ese día con la conferencia de un profesional de la talla del profesor Adzet.

En el apartado de agradecimientos, quiero en primer lugar que conste nuestro público reconocimiento, tanto para el Presidente como para todos los miembros del Patronato de la Fundación Hefame, ya que tras las últimas gestiones realizadas dentro del mismo, se ha conseguido finalmente la aprobación, para la financiación del excelente libro sobre los Académicos Farmacéuticos de la Antigua Academia Médico Farmacéutica, hecho preponderante que va a reforzar nuestros argumentos a la hora de pedir nuestra entrada tanto en el Instituto de España como al solicitar el título de Real Academia.

Igualmente quiero que conste la felicitación de todos los Miembros de esta Docta Institución para el Dr. Vivero por el magistral discurso con que nos sorprendió el día 24 del pasado mes.

El Dr. Francisco Tomás, es un Excelente Joven Gran Maestro dentro del campo de la investigación, como así ha quedado demostrado tanto por la presentación que el Dr. Vivero ha realizado de él esta noche, como por el magistral discurso con que nuestro ponente nos ha obsequiado.

Personalmente, he podido constatar su valía profesional y humana, en las numerosas reuniones conjuntas que con su equipo hemos mantenido los miembros del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

En todas ellas ha sido reconocido por su alto grado de organización, sencillez, capacidad científica y liderazgo no sólo dentro del grupo de jóvenes investigadores al que dirige, sino ante cualquier colectivo profesional en el que está presente. No se podía esperar menos de alguien que ha tenido buenos maestros hasta en su casa.

Cuando digo Excelente Joven Gran Maestro, no son palabras excluyentes, ya que además de lo que manifestaba el escritor norteamericano y profesor de Harvard, James Russell Lowell, “Si la juventud es un defecto, es un defecto del que curamos demasiado pronto”, creo que se puede ser joven y con carisma y además un excelente maestro, ya que tal y como promulga el teólogo católico británico, William Ward, “El maestro mediocre, cuenta, el bueno, explica y el superior demuestra, pero el gran maestro inspira”, al Dr. Tomás, podemos incluirlo en este último grupo.

El mundo actual se caracteriza por una serie de adelantos tecnológicos y científicos que de ser acompañados con niveles de ética y solidaridad como aspiración colectiva, podrían generar un grado de calidad digno para todos los pueblos.

Con la magnífica conferencia que el Dr. Tomás nos ha ofrecido esta tarde, se pone de manifiesto una vez más el esfuerzo que todos los profesionales, sanitarios, investigadores, epidemiólogos y en general todos los numerosos colectivos sociales que hoy están trabajando en el campo de la alimentación y dietas equilibradas, realizan, con la finalidad de concienciar a la población de que el buen uso de las mismas conlleva a una vida sana y saludable.

Estos esfuerzos sociales, contrastan de sobremanera, con las intenciones desestabilizadoras y bastardas de grupos intolerantes y transgresores de toda norma cívica y cuya única bandera es sembrar el caos, el terror y la desgracia social y moral de los pueblos.

Como iba diciendo, los avances que hoy en día se llevan a cabo en la línea de investigación aplicada al campo en el que trabaja el Dr. Tomás, son innumerables:

Hace 25 años, cuando los delegados presentes en la Conferencia Internacional de Alma-Ata elaboraron una lista con los elementos esenciales de la atención primaria de la salud, no se hacía referencia alguna al tratamiento o la prevención de afecciones como las cardiopatías o los accidentes cerebrovasculares, pues se pensaba que estas patologías eran propias de países industrializados, por lo que se dio por llamarlas “enfermedades occidentales” y eran achacables a modos de vida radicalmente distintos a los de Asia, Africa y muchos otros lugares del mundo desarrollado.

La realidad, tal y como se recoge en el capítulo VI del Informe sobre la Salud en el Mundo 2003, es muy diferente, ya que estas enfermedades se han propagado de forma notable, por todos los países (exceptuados los más pobres de todos), hasta el punto que si los factores de riesgo sirven de indicadores del estado de salud futuro, 5 de las 10 principales amenazas mundiales guardan relación con enfermedades no trasmisibles, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipercolesterolemia, la obesidad o el sobrepeso.

Las causas, son de todos conocidas y están relacionadas con los malos hábitos alimenticios: poca fruta, menos fibra, muchas grasas saturadas, azúcar y sal. Paradójicamente, las ECV, han empezado a disminuir en los países industrializados que primero las sufrieron, por el cambio de hábitos en una sociedad avanzada.

En el V Informe, o sea el que se elaboró en el 2002, se hablaba del escaso empleo de la medicación en estas patologías, recordando que la utilización combinada de estatinas (reductoras de colesterol), medicamentos comunes (reductores de la tensión arterial) y salicilatos (antiagregantes), podrían reducir las tasas de mortalidad y discapacidad debidas a enfermedades cardiovasculares en más del 50%.

En un reciente estudio, presentado en las Jornadas de Aceite de Oliva Virgen y Salud en Cordoba, los profesionales del Hospital Universitario

Reina Sofía de Córdoba, han comprobado “in Vitro” el efecto beneficioso que presentan los polifenoles presentes en el aceite de oliva (ácido cafeico, la oleuropeína, la flavona...), sobre las lipoproteínas LDL, ya que retrasan su oxidación, lo que implica una ralentización en la formación de la placa de ateroma. Aparte claro está de los ya probados efectos antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, aumentadores de la concentración del óxido nítrico etc.. que presenta el producto estrella de la dieta mediterránea.

El enorme avance que experimenta hoy en día la genética, nos ha llevado a modificar el gen fat-1 en ratones, con la finalidad de transformar los ácidos grasos omega-6 en omega-3, según una reciente publicación en la revista Nature (2004; 427:504), lo que con posterior aplicación al ganado, nos producirá una carne rica en estos ácidos, sin suplementar a los animales, lo que abre una nueva línea de investigación para la prevención de diversas enfermedades.

Sin embargo, no es oro todo lo que reluce, ya que investigadores catalanes acaban de publicar en el British Medical Journal, el estudio EFAP (Estudio Forense de Aterosclerosis Preclínica), en el que ponen de manifiesto que en 65 jóvenes muertos (50 varones y 15 mujeres entre 12 y 35 años), más de la mitad fumadores, al estudiar la arteria coronaria izquierda, el 34% presentaban placas de ateroma, con una frecuencia que aumentaba con la edad hasta el 100% en los varones de 30-35 años, si bien todas las placas eran estables, lo que confirma que la teoría de la existencia de un tiempo de latencia entre el aumento del consumo de grasas animales de una población y el de las tasas de enfermedades coronarias, consecuencia de un aumento sostenido de los niveles séricos de colesterol.

Igualmente pone de manifiesto, que la dieta mediterránea, no evita el desarrollo de la aterosclerosis, aunque sí la progresión de las lesiones (impide que las placas se vuelvan inestables). Esta hipótesis es atractiva y, podría estimular estudios futuros de los efectos de los componentes de la dieta y estilo de vida mediterráneos, sobre los factores biológicos que intervienen en la estabilidad de las placas, algo que seguro nuestro excelente investigador tendrá en cuenta en las próximas reuniones que mantenga con la Unidad de Lípidos de nuestro Laboratorio.

Deseo finalizar esta mi intervención institucional, recordándole al Dr. Tomás las palabras del economista y abogado norteamericano, Ralph Nader: “La misión de un líder es producir más líderes, no más seguidores”. También deseo comunicarle además, que esta Academia, le felicita por su discurso y le desea los mayores éxitos profesionales y personales.

Ahora bien, desde el punto de vista del amigo y colaborador, tengo que decirle a Francisco Tomás, que ahora mismo, estás en la cresta de la ola de tu profesión, es una forma de vida sacrificada para los que no la entienden, pero tremendamente apasionante, estimulante y enriquecedora para los que así la vivimos y la sentimos. Disfrútala con intensidad y aprovéchala al máximo. Carpe diem, amigo Pachi, carpe diem.