

Carotenoides y su función antioxidante: Revisión

María Elena Carranco Jáuregui, Ma. de la Concepción Calvo Carrillo, Fernando Pérez-Gil Romo.

Departamento de Nutrición Animal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
México, D.F., México.

RESUMEN. Los antioxidantes naturales presentes en los vegetales y en algunos animales han sido estudiados por su papel en la protección de diversas enfermedades como ciertos tipos de cáncer, enfermedades del corazón y la degeneración macular relacionada con la edad. Evidencia experimental sugiere que estos compuestos son importantes en la protección de macromoléculas biológicas contra el daño oxidativo. La búsqueda de nuevos y más eficientes antioxidantes al parecer va dirigida a los carotenoides, que han demostrado que a través de su consumo puede disminuir la incidencia de ciertas enfermedades. Además representan una fuente de provitamina A, y presentan una actividad antioxidante en la célula al actuar en la neutralización de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno producidas como parte del metabolismo celular. Esta publicación tiene como objetivo revisar aspectos básicos y clínicos de investigaciones realizadas que asocian la ingesta de carotenoides con cáncer, enfermedades del corazón y la degeneración macular relacionada con la edad. Primero se identificaron los conceptos básicos sobre el papel que desempeñan los carotenoides en el metabolismo; posteriormente se revisó la evidencia clínica que muestra como la ingesta de carotenoides reducen ciertas enfermedades. Por último se discuten algunos de los resultados de investigaciones.

Palabras clave: Carotenoides, actividad antioxidante, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, prevención de enfermedades.

SUMMARY. Carotenoids and their antioxidant function: A review. Natural antioxidant in vegetables, and in some animals have been studied by their action in the protection of a considerable number of diseases, such as, certain types of cancer, cardiovascular diseases, and age-related macular degeneration. Experimental evidences suggest that these compounds are important for protecting biological macro-molecules against oxidative damage. The search of new and more efficient antioxidants appears to be directed with carotenoids which have demonstrated that their consumption may reduce the incidence of certain diseases. In addition they represent a provitamin A source, and their actual antioxidant activity in the cell by participating in the neutralization of reactive oxygen species, and nitrogen produced, as a part of the cellular metabolism. This paper is focused to review basic and clinical aspects of investigations which have been associated with the intake of carotenoids with cancer, heart diseases, and age-related macular degeneration; the above all, we have tried to identify basic concepts of the role of the carotenoids and their metabolism; after that, we have reviewed clinical evidence that show how the intake of carotenoids reduces certain diseases. Finally, we discuss some of the results of investigation.

Key words: Carotenoids, antioxidant activity, reactive oxygen species and nitrogen, diseases prevention.

INTRODUCCIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre los carotenoides y su función como antioxidantes con el objetivo de describir un tema que en la actualidad es de gran interés como las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Se han llevado a cabo investigaciones que vinculan la ingestión de carotenoides con la prevención y/o disminución de riesgo e incidencia de ciertos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y degenerativas relacionadas con la edad. En este trabajo

se presenta una visión general sobre conceptos, clasificaciones y características de los carotenoides como antioxidantes; se explican brevemente los mecanismos por los cuales se producen los daños de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno sobre el organismo y finalmente se abordan algunas investigaciones que vinculan a los carotenoides con la salud.

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LOS CAROTENOIDES

Desde el punto de vista químico, los carotenoides

son tetraterpenos constituidos por unidades múltiples de isopreno con un anillo de ciclohexano sustituido e insaturado en cada uno de los extremos. Existen dos tipos de carotenoides: los carotenos, que no contienen oxígeno en sus anillos terminales y las xantofilas que si los tienen. Las funciones oxigenadas más comunes son los grupos hidroxilo (OH) y epoxi (epóxidos 5,6- ó 5,8-). También se encuentran los grupos aldehído (CHO), ceto (C=O), carboxi (CO₂H), carbometoxi (CO₂Me) y metoxi (Ome). Se han aislado y caracterizado más de 600 carotenoides, pero este número es menor en los alimentos (1).

Los carotenoides son pigmentos liposolubles naturales sintetizados por las plantas, algas y bacterias fotosintéticas (2-5). Por su insaturación son sensibles al oxígeno, metales, ácidos, peróxidos, calor, luz y a las lipoxigenasas (6, 7). Algunos de éstos tienen la capacidad para actuar como provitamina A, dependiendo de la presencia de la β -ionona así como la conversión en retinol por los animales. Aproximadamente 50 de ellos serían precursores de vitamina A basándose en consideraciones estructurales. Virtualmente todas las muestras de alimentos carotenogénicos de plantas analizados hasta la fecha contienen β -caroteno como constituyente principal o menor. De esta manera, este carotenoide es importante por tener dos anillos de β -ionona al cual se le asigna un 100% de actividad. Otros carotenoides con actividad de provitamina A son: α -caroteno (50-54%), β -zeacaroteno (20-40%), γ -caroteno (50-52%), β -criptoxantina (50-60%) y β -apo-8'-carotenal (72%), mientras que las xantofilas zeaxantina, luteína, licopeno, astaxantina y violaxantina no son precursores de esta vitamina (8).

Distribución de los carotenoides en los alimentos

La característica distintiva de los carotenoides es el extenso sistema de dobles enlaces conjugados, denominado cadena poliénica. Esta parte de la molécula conocida como cromóforo es responsable de la capacidad de los carotenoides de absorber luz en la región visible y, en consecuencia, de su gran capacidad de coloración (1). En las verduras el contenido en carotenoides sigue el modelo general de los cloroplastos de todas las plantas superiores siendo de mayor a menos cantidad la luteína, β -caroteno, violaxantina, neoxantina, zeaxantina, β -criptoxantina y anteraxantina. En frutos las xantofilas se encuentran en mayor proporción, aunque en algunos

casos, como en el jitomate, el licopeno es el más abundante. Se ha reportado que en ciertas frutas solo están presentes uno o dos carotenoides, este es el caso del género *Capsicum* (pimientos) que contienen capsantina y capsorubina (Tabla 1) (1, 9).

TABLA 1
Presencia de carotenoides en diferentes alimentos.

Carotenoides mayoritarios	Fuente
α - y β -caroteno	Zanahoria (<i>Daucus carota</i>)
Licopeno	Tomates (<i>Lycopersicum spp</i>)
Luteína/Zeaxantina	Alfalfa (<i>Medicago sativa</i>), maíz (<i>Zea mays</i>), cempasúchil (<i>Tagetes erecta</i>), huevo de gallina
Violaxantina, β -criptoxantina, luteína/ zeaxantina	Naranja (<i>Citrus sinensis</i>)
Astaxantina	Salmón (<i>Salmo spp</i>), crustáceos, microalgas y levaduras
Cantaxantina	Crustáceos
Crocentina	Azafrán (<i>Crocus sativus</i>)

Fuente: (1, 9).

Los factores que influyen en la presencia de carotenoides son el genotipo, manejo pre cosecha, estado de madurez, así como las operaciones de procesado y conservación. Entre éstos la temperatura e intensidad de la luz tienen una gran influencia en el contenido de los carotenoides. Así mismo, se ha estudiado el efecto que las operaciones de procesado, cortado, lavado, envasado y conservación, tienen sobre el contenido de estas moléculas (10). Durante el procesamiento y almacenamiento la oxidación y los cambios estructurales al aplicar calor son los principales factores que los alteran. El empaquetado de alimentos congelados y esterilizados en atmósferas libres de oxígeno ayuda a mantener el contenido de carotenoides (4). Sin embargo, el tipo de suelo, riego y fertilización no afectan significativamente el contenido de éstos (1, 10-15).

Antioxidantes

Actualmente se habla de alimentos funcionales, es decir, aquellos que tienen grupos de compuestos quí-

micos que ejercen un efecto directo en la salud debido a que actúan directamente en la prevención o reducción de alguna enfermedad. Dentro de este nuevo esquema, se ha identificado un grupo químico que tiene la principal característica de actuar como antioxidantes (16). Éstos se han clasificado en dos sistemas: el enzimático (endógeno) y el no enzimático (exógeno). El primero se basa en una defensa que incluye a la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, tioredoxina reductasa y al glutatión reductasa. La superóxido dismutasa permite la disminución del ión superóxido en peróxido de hidrógeno y cuya acumulación se evita por el sistema de catalasa/glutatión peroxidasa, transformándolo en oxígeno no molecular, agua y glutatión oxidado. Cuando este sistema se sobrepasa, se presenta una sobreproducción de iones superóxido ($O_2^- \cdot$) y de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), dando lugar al radical oxhidrilo ($OH\cdot$) que es una molécula altamente reactiva alterando la estructura de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos (Tabla 2) (16).

TABLA 2
Reacciones de importancia en relación con la tensión oxidativa en las células sanguíneas y de varios tejidos.

1) Producción de superóxido (subproducto de varias reacciones)	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^- \cdot$
2) NADPH-oxidasa	$2 O_2 + NADPH \rightarrow 2 O_2^- \cdot + NADP + H^+$
3) Superóxido dismutasa	$O_2^- \cdot + O_2^- \cdot + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
4) Catalasa	$H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$
5) Mieloperoxidasa	$H_2O_2 + X^- + H^+ \rightarrow HOX + H_2O$ ($X^- = Cl^-, Br^-, SCN^-$)
6) Glutatión peroxidasa (dependiente de Se)	$2GSH + R-O-OH \rightarrow GSSG + H_2O + ROH$
7) Reacción de Fenton	$Fe^{2+} + H_2O \rightarrow Fe^{3+} + OH\cdot + OH^-$
8) Reacción de Haber-Weiss catalizada por hierro	$O_2^- \cdot + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH\cdot + OH^-$
9) Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	$G6P + NADP \rightarrow 6 \text{ Fosfogluconato} + NADPH + H^+$
10) Glutatión reductasa	$G-S-S-G + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP$

Fuente: (17)

El segundo sistema es paralelo al primero y muy útil cuando éste se satura. Está formado por compuestos llamados depuradores de radicales libres; sin embargo, cuando se involucran a moléculas en las que el oxígeno ó nitrógeno son el elemento reactivo de su estructura, se les denomina especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERON) (O_2^- , HO, NO), incluyendo en éstas a moléculas precursoras de los radicales libres (H_2O_2 , HONO"-). Dentro de los depuradores de estas ERON más conocidos están los tocoferoles, ácido ascórbico, flavonoides (quercitina, luteolina, catequinas), antocianinas, ácidos fenólicos y carotenoides (1, 11, 12, 16,18-22).

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LOS CAROTENOIDES Y SU EFECTO EN LA SALUD

Las funciones y acciones de los carotenoides están determinadas por las propiedades físicas y químicas de las moléculas. Primero, la geometría integral molecular (tamaño, tipo, presencia de grupos funcionales) es vital para asegurar que el carotenoide es afin con las estructuras celulares y subcelulares en la localización y orientación correcta que permite una eficiente función. Segundo, el sistema de dobles enlaces conjugados determina las propiedades fitoquímicas y reactividad química que forma la base de estas funciones. Además, las interacciones específicas con otras moléculas en la vecindad inmediata son cruciales para el funcionamiento correcto (23, 24).

Los carotenos son transportados en el organismo por el plasma, por lo que se ha considerado que algunos de ellos (α - o β - caroteno) podrían servir como biomarcadores para determinar la ingesta de vegetales y frutas y clarificar la relación dieta-enfermedad. Es el α -caroteno quien ha mostrado tener la mayor correlación con la ingesta (24-26). El mecanismo de acción de los carotenoides en la salud humana no se ha definido claramente. Una posible hipótesis es que los carotenoides, incluyendo pero no limitándose al β -caroteno, sirven como un supresor superóxido $O_2^- \cdot$ (forma altamente reactiva) y como antioxidante en la prevención del daño de las ERON a compuestos celulares críticos. Los carotenoides no actúan solos en este proceso ya que existe otro grupo de componentes dietarios y endógenos que también funcionan como antioxidantes. Debido a que los mecanismos que implican los efectos en la salud humana de estos agen-

tes o sus combinaciones no están bien definidos, la presunción de que están actuando solamente como antioxidantes in vivo limita, más que expandir, el horizonte conceptual. Un mejor termino para cualquier efecto benéfico o adverso, que se puede establecer a partir de los estudios epidemiológicos es como “modulador fisiológico” (25-27).

Los carotenoides tienen la capacidad de inactivar algunas especies de moléculas en estado de excitación electrónica principalmente las debidas a reacciones fotosensibles. Como se sabe, la luz puede convertir moléculas a una forma electrónicamente excitada de vida corta, pero que pueden interactuar con otras de su misma especie para formar una molécula estable. Esta última es la que puede reaccionar con una gran variedad de moléculas para iniciar las reacciones fotoquímicas (1). En algunas circunstancias se pueden iniciar dos tipos de reacciones: 1) reaccionar con varias moléculas y generar ERON que pueden dar lugar a reacciones diversas y dañar a las células; y 2) reaccionar directamente con el oxígeno y formar una molécula de oxígeno singulete. Esta molécula es extremadamente reactiva capaz de iniciar la peroxidación de lípidos al reaccionar con ácidos grasos saturados, de inactivar proteínas y enzimas al reaccionar con aminoácidos como metionina, histidina, triptófano o tirosina o bien de oxidar residuos de guanina en el ADN o ARN. Se ha demostrado que los carotenoides son muy efectivos para la inactivación de (1O_2); de esta manera los éstos pueden atrapar catalíticamente el (1O_2) y evitar el daño fotooxidativo iniciado por esta molécula reactiva (22,23).

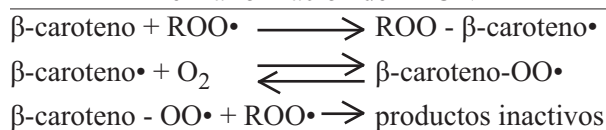
β -caroteno. Carotenoide con actividad de provitamina A, siendo 1 equivalente de actividad de retinol (EAR) (μg) igual a $1/12 \mu\text{g}$ de β -caroteno + $1/24 \mu\text{g}$ de otros carotenoides con actividad de provitamina A (28). Para hacer el cálculo de EAR para los carotenoides que actúan como provitamina A, deben tomarse en cuenta una serie de factores: tipo de carotenoide, matriz en la que se encuentre, tipo de proceso al que es sometido el alimento, interacciones entre carotenoides, grasa y fibra, el estado nutricional, edad e infección por parásitos (9). Esto ha traído como consecuencia el establecer procedimientos actualizados para el cálculo de los factores de conversión para los carotenos con actividad provitamina A (29).

El papel del β -caroteno en enfermedades coronarias ha sido objeto de una serie de estudios que pro-

porcionan datos que en ocasiones son contradictorios por lo que se ha propuesto que dicha prevención se debe más al consumo de alimentos ricos en β -caroteno que al pigmento en particular. Otros estudios han reportado que su relación es más eficiente en la protección del riesgo de cáncer en piel como consecuencia de la radiación UV. Ya que el β -caroteno inhibe a las ERON y al oxígeno singulete producido por la peroxidación lipídica en los liposomas y en los sistemas biológicos, actuando como agente fotoprotector que bloquea las reacciones fotoquímicas en la epidermis las cuales involucran al oxígeno singulete y a radicales de oxígeno generados por la exposición UV (9, 30).

Burton (31) propuso que la acción del β -caroteno frente al radical peroxilo generaría otro radical con el carbono central estabilizado por resonancia (Tabla 3).

TABLA 3
Participación del β -caroteno
en la formación de ERON



Fuente: (31)

Licopeno. En relación con el metabolismo vegetal, el licopeno es quien dá inicio a la síntesis de otros compuestos, constituyendo la base molecular de los carotenoides. La fuente alimenticia más importante de licopeno es el tomate (*Lycopersicum spp*) y sus derivados (salsa, kétchup, jugo, etc.).

Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de licopeno tiene un efecto beneficioso en la salud humana reduciendo la incidencia de las patologías cancerosas, sobre todo de pulmón, tracto digestivo, cardiovasculares y del envejecimiento, y en el caso del hombre se concentra principalmente en la próstata, lo que podría explicar su acción preventiva en la aparición de cáncer en este órgano (32). Giovannucci et al. (33), realizaron un estudio con 48,000 sujetos durante seis años, en donde concluyeron que el consumo frecuente de tomate y/o subproductos, redujeron en un 45% las posibilidades de desarrollar este tipo de cáncer. Otros beneficios reportados por el consumo de licopeno son la reducción en la incidencia de patologías cancerosas de pulmón y tracto digestivo, así como enfermedades cardiovasculares (ECV).

Sin embargo, Howard et al (34-37), no pudieron asociar el consumo de licopeno con una disminución

en el riesgo de cáncer de mama y las ECV en mujeres de edad madura. Estos investigadores sugieren que el licopeno dietario u otros fitoquímicos presentes en los productos del tomate con una base aceitosa u oleosa, proporcionan beneficios cardiovasculares; aunque estos resultados requieren la confirmación con otras cohortes donde se pueda asociar el consumo de licopeno y su concentración en plasma.

En 2005, el *Journal of Nutrition* publicó una serie de artículos sobre licopeno y su efecto en la salud, mencionando: 1) Las variaciones en los niveles de licopeno en plasma y el consumo de tomate en países europeos, 2) Investigaciones epidemiológicas sobre el licopeno y cáncer de próstata, 3) Consumo típico de licopeno, 4) Factores que modifican la biodisponibilidad, aumento y distribución de diferentes isómeros del licopeno, entre otros.

En relación al efecto del licopeno sobre los osteoblastos se ha publicado información que denota que no hay un consenso sobre su efecto: uno de ellos indica que estimula la proliferación celular y el otro no; sin embargo, ambos encontraron que tenía un efecto estimulador sobre la actividad de la alanina-fosfatasa (ALP), un marcador de diferenciación osteoblástica en células maduras. La discrepancia en el efecto del licopeno sobre la proliferación de las células puede ser diferente en especies o condiciones experimentales, por lo que se requieren más estudios para clarificar su acción sobre los osteoblastos (38,39).

Por otro lado, la ingeniería genética ha desarrollado plantas transgénicas de tomate con un mayor contenido de licopeno, fitoeno, y luteína (40).

Luteína/Zeaxantina. A diferencia de los carotenos, las xantofilas no poseen actividad provitamínica A. La zeaxantina es el estereoisómero de la luteína. Mediante una conversión enzimática, el organismo puede obtenerla a partir de luteína, cuya presencia en la naturaleza es mayor. Esta última actúa como filtro protector de las plantas frente a la luz azul del espectro por lo que se cree que en los tejidos humanos, como en la piel (30) y en la retina (9), actuaría de la misma manera.

Astaxantina. Es una xantofila presente en microalgas (*Haematococcus pluvialis* y *Chlorella zofingiensis*) en la levadura (*Phaffia rhodozyma*), crustáceos (camarón y langostino), peces (salmón) y algunas aves (flamingo) (41). En estos organismos la astaxantina se encuentra ligada a una proteína mediante enlaces no covalentes, formando compuestos estables e hidroso-

lubles de color azul-grisáceo o verdoso llamados carotenoproteínas(42). Al ser hidrolizados estos compuestos, ya sea por calentamiento (como sucede durante la cocción de los invertebrados comestibles), o por solventes orgánicos, se libera la astaxantina exhibiendo su característico color rojo-naranja. En algunos casos, el compuesto puede estar asociado firmemente con el material tegumentario como la quitina o el carbonato de calcio, impidiendo su completa extracción aún con solventes orgánicos (43). La astaxantina ha llamado la atención por su alto potencial bioactivo que incluye su actividad antioxidante, anticancerígena, antidiabética y antiinflamatoria y por sus efectos protectores en los sistemas gástrico, hepático, neurológico, cardiovascular, ocular y piel que en muchos casos es más potente que el de otros carotenoides (44-49).

ESTUDIOS DE LOS CAROTENOIDES Y LA SALUD HUMANA

Durante los últimos años (2005-2011), las pruebas epidemiológicas que apoyan un efecto protector de los carotenoides frente al desarrollo de enfermedades crónicas y degenerativas han crecido considerablemente. La hipótesis de que nutrientes antioxidantes (β -caroteno, luteína/zeaxantina, licopeno, astaxantina, entre otros) puedan jugar un papel preventivo frente al cáncer, enfermedades cardiovasculares, cataratas y degeneración macular por la edad se basa en pruebas experimentales que sugieren que estos compuestos funcionan como antioxidantes, moduladores de la respuesta inmune, modificadores de procesos inflamatorios y de transducción de señales en y entre células. Esto aunado a la distribución preferencial a determinados tejidos, permite el planteamiento de mecanismos biológicos por los cuales estos compuestos pueden disminuir el riesgo de enfermedades crónicas (7, 50-79).

Sin embargo, los carotenoides pueden perder su acción antioxidante a concentraciones altas o a una presión parcialmente alta de oxígeno (pO_2) en los sistemas biológicos, por lo que han mostrado una tendencia a actuar como prooxidantes y los primeros en demostrar esta acción fueron Burton e Ingold (80).

Diversos estudios *in situ* han tratado de identificar la naturaleza de los productos provenientes de la oxidación de los carotenoides. La interacción del β -caroteno con el humo del cigarro en un sistema modelo ha producido principalmente el 1-nitro- β -caroteno y el 4-

nitro- β -caroteno, quienes reaccionarían con el oxígeno formando radicales peroxilo. Estos compuestos estarían actuando con los lípidos provocando una alteración en el carotenoide o en pO_2 que tendría una influencia en la concentración del radical peroxil-carotenoide o en la autooxidación del carotenoide. Sin embargo no hay suficiente evidencia que valide la hipótesis de que los carotenoides pueden actuar como prooxidantes en un sistema biológico, por lo que se puede considerar como una tendencia en la disminución de su actividad antioxidante (23).

Otras investigaciones mencionan que la actividad antioxidante de los carotenoides puede cambiar a actividad prooxidante, dependiendo del potencial redox de las moléculas de los carotenoides así como del medio ambiente en el que actúan. El potencial prooxidante de estos compuestos está determinado por varios factores, incluyendo oxígeno, concentración de carotenoides y sus interacciones con otros antioxidantes (81).

CONCLUSIONES

Con los resultados de las investigaciones realizadas hasta el momento quedan aun preguntas por resolver; sin embargo, con los datos disponibles en la actualidad es posible señalar que existe un efecto positivo entre los carotenoides y su acción preventiva de ciertos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y aquellas relacionadas con la edad.

Su acción prooxidante deberá definirse para poder establecer las condiciones adecuadas bajo las cuales se aseguren los efectos benéficos por el consumo de alimentos con alto contenido en carotenoides.

REFERENCIAS

- Rodríguez-Amaya DB. Carotenoides y Preparación de alimentos: La retención de los carotenoides Provitamin A: En: Alimentos preparados, procesados y almacenados. OMNI Project, Brazil. 1999.
- Bauernfeind JC. Carotenoid of vitamin A precursors and analogs in foods and feeds. *J Agric Food Chem.* 1972; (20): 456-73.
- Emodi A. Carotenoids: Properties and applications. *Food Technol.* 1978; (32): 38-42, 78.
- Kläui H, Bauernfeind JC. Carotenoids as food colors. En: Bauernfeind JC, Editor. *Carotenoids as colorants and vitamin A precursors.* Academic Press, New York, 1981.
- Gordon HT, Bauernfeind JC. Carotenoids as food colorants. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1982; (18): 59-97.
- Badui DS, Bourges RH, Anzaldúa MA. *Química de los Alimentos.* 3ª. Ed. Editorial Pearson, México. 1997. 645 Pp.
- Begoña OA, Granado FL, Blanco IN. Carotenoides y Salud Humana. Madrid: Editorial Fundación Española de la Nutrición. 2001. p. 13-63
- Rodríguez-Amaya DB. Critical review of provitamin A determination in plant foods. *J Micronutr Anal.* 1989; (5): 191-225.
- Meléndez-Martínez AJ, Vicario IM, Heredi FJ. Estabilidad de los pigmentos carotenoides en los alimentos. *Arch Lat Nutr.* 2004; 54(2): 209-215.
- Gill IR, Haldar S, Boyd LA, Bennett R, Whiteford J, Butler M, et al. Watercress supplementation in diet reduces lymphocyte DNA damage and alters blood antioxidant status in healthy adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85(2): 504-510.
- Rodríguez-Amaya DB. Nature and distribution of carotenoids in foods. En: Charalambous, G. Editor. *Shelf-Life Studies of Foods and Beverages. Chemical, Biological, Physical and Nutritional Aspects.* Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993.
- Rodríguez-Amaya DB. Carotenoids and food preparation: The retention of provitamin A carotenoids in prepared, processed, and stored foods. U.A. Agency for International Development, John Snow, Inc/OMNI Project 1997.
- Wilberg VC, Rodríguez-Amaya BD. HPLC quantitation of major carotenoids of fresh and processed guava, mango and papaya. *Lebensm-Wiss U Technol.* 1995; 28:474-80.
- Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Crit Rev Food Sci and Nutr.* 1995; 35(1/2):7-20.
- Anguelova T, Warthensén J. Lycopene stability in tomato powders. *J Food Sci.* 2000; 65(1): 67-70.
- Zamora SJD. Antioxidantes: Micronutrientes en lucha por la salud. Versión On-line doi: 10.4067/SO717-75182007000100002. Marzo 2007.
- Murray RK. Eritrocitos y leucocitos. En: Murray RK, Granner DK, Mayer PA, Rodwell VW, editors. *Bioquímica de Harper,* 24ª ed. Ed. El manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F., 1998; p. 863.
- Child R, Wilkinson D, Fallowfield J, Donnelly A. Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in response to a simulated half-marathon run. *Rev Cub Aliment Nutr.* 1998; 13(2): 104-11.
- Moreno-Alvarez M, Graterol L, Alvarado J. Carote-

- noides totales del pericarpio de algunos tipos de lechosa. *Rev Unellez Ciencia y Tecnología*. 1999; 17: 100-7.
- 20 Moreno-Alvarez MJ, Gómez C, Mendoza J, Belén D. Carotenoides totales en cáscaras de naranja *Citrus sinensis* L. Var. Valencia. *Rev Unellez Cien y Tecnol*. 1999; 17: 92-9.
 - 21 Padrón C y Moreno-Alvarez M. Extracción de colorantes de cáscaras de naranja *Citrus sinensis* L. por métodos no convencionales y su utilización para fortificar color en naranjadas. *Rev Unellez Cien y Tecnol*. 1999; 17: 125-140.
 - 22 Sánchez A, Flores-Cotera L, Langley E, Martin R, Maldonado G, Sánchez S. Carotenoides: estructuras, función, biosíntesis, regulación y aplicaciones. *Rev Lat-Amer Microbiol*. 1999; 41: 175-91.
 - 23 Young AJ, Lowe GM. Antioxidant and Prooxidant properties of carotenoids. *Archives of Biochem and Biophys*. 2001; 385(1):20-7.
 - 24 Britton G. Carotenoids. In: Britton G, Editor, 1991. *Methods in Plant Biochemistry*. Academic Press, London, pp. 473-518.
 - 25 Campbell DR. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable and fruit intake. *Dissertation Abstracts International*. 1996; B56 (10):5425.
 - 26 Drewnowski A, Rock CL, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Galan P, et al. Serum β -carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(6):1796-1802.
 - 27 Yeum KJ, Taylor A, Tang G, Russell RM. Measurement of carotenoids, retinoids and tocopherols in human lenses. *Invest Ophthalmol Vis*. 1995; 36: 2756-2761.
 - 28 Olmedilla B, Granado F, Southon S, Wright AJA, Clanco I, Gil-Martínez, Van den Berg H, Roussel AM, Corridan B, Thurnham DI, Chopra M. Baseline serum concentrations of carotenoids, vitamins A, E and C in control subjects from five European countries. *Br J Nutr* 2001; 85: 227-238.
 - 29 Campos FM, Rosado G P. Novos fatores de conversão de carotenóides provitamínicos A. *Ciencia e Tecnologia de Alimentos*. 2007; 25(3): 571-578.
 - 30 Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients*. 2010; 2(8): 903-928.
 - 31 Burton G. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutrition*. 1989; 119: 109-111.
 - 32 Canene-Adams K, Campbell KJ, Zaripheh S, Jeffery HE, Erdman WJ. The Tomato As a Functional Food. *J Nutr*. 2005; 135:1226-30.
 - 33 Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(5):391-8.
 - 34 Howard DS, Simin L, Gaziano JM, Buring JE. Dietary lycopene, tomato-based food products and cardiovascular disease in woman. *J Nutr*. 2003; 133:2336-41.
 - 35 Howard DS, Buring JE, Norkus EP, Gaziano JM. Plasma lycopene, other carotenoids and retinol and the risk of cardiovascular disease in woman. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(1):47-53.
 - 36 Howard DS, Buring JE, Norkus EP, Gaziano JM. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in men. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(5):990-7.
 - 37 Howard DS, Buring JE, Zhang SM, Norkus EP, Gaziano JM. Dietary and plasma lycopene and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005; 14:1074-81.
 - 38 Rao LG, Mackinno ES, Josse RG, Murray TM, Strauss A, Rao AV. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption makers in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 109-15. En: Arturo Alberto Vitale, Eduardo Alberto Bernatene, Alicia Beatriz Pomilio, editores. *Carotenoids in chemoprevention: Lycopene*. Acta Bioquím. Clín. Latinoam. v.44 n.2 La Plata mar./jun. 2010.
 - 39 Waliszewski KN, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. *Salud Pública México* 2010; 52:254-65. En: Arturo Alberto Vitale, Eduardo Alberto Bernatene, Alicia Beatriz Pomilio, editores. *Carotenoids in chemoprevention: Lycopene*. Acta Bioquím Clín Latinoam. v.44 n.2 La Plata mar./jun. 2010.
 - 40 Fraser DP, Romer S, Shipton AC, Mills BP, Kiano WJ, Misawa N, et al. Evaluation of transgenic tomato plants expressing an additional phytoene synthase in fruit-specific manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99:1092-7.
 - 41 Fasset G, Coombes S. Astaxanthin: A potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Mar Drugs*. 2011; 9(3): 447-465.
 - 42 Foss Per, Trond S, Erland A, Synnøve L. Carotenoids in diets for salmonids: V. Pigmentation of rainbow trout and sea trout with astaxanthin and astaxanthin dipalmitate in comparison with canthaxanthin. *Aquaculture*. 1987; 65(3-4): 293-305.
 - 43 Guillou A, Khalil M, Adambounou L. Effects of silage preservation on astaxanthin forms and fatty acids profiles of processed shrimp (*Pandalus borealis*) waste. *Aquaculture*. 1994; 130:351-360.
 - 44 Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant 'Astaxanthin' treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J. Androl*. 2005; 7: 257-262.
 - 45 Bloomer RJ, Fry A, Schilling B, Chiu L, Hori N,

- Weiss L. Astaxanthin supplementation does not attenuate muscle injury following eccentric exercise in resistance-trained men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005; 15: 401-412.
- 46 Chen H, Zhuo Q, Yuan W, Wang J, Wu T. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 23: CD006090.
- 47 Hussein G, Goto H, Oda S. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull.* 2006; 29:684-688.
- 48 Higuera-Ciapara I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46:185-196.
- 49 Yuan Jian-Ping, Peng J, Kai Y, Jiang-Hai W. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55:150-165.
- 50 Van Breda SG, Van Agen E, Van Sanden S, Burzykowski T, Kleinjans JC, van Delft JH. Vegetables affect the expression of genes involved in carcinogenic and anticarcinogenic processes in the lungs of female C57BI/6 Mice. *J Nutr.* 2005; 135:2546-52.
- 51 Kabagambe KE, Furtado J, Baylin A, Campos H. Some dietary and adipose tissue carotenoids. Are Associated with the Risk of Nonfatal Acute Myocardial Infarction in Costa Rica. *J Nutr.* 2005; 135:1763-9.
- 52 Daubrawa F, Sies H, Stahl W. Astaxanthin Diminishes Gap Junctional Intercellular Communication in Primary Human Fibroblasts. *J Nutr.* 2005; 135:2507-11.
- 53 Jing J, Sadao S, Jin X, Kiyonori K, Akihiro H, Kazuyuki A, Jingwen W, Teruo N, Masayo K, Nobuyuki K, Shinkan T. Plasma carotenoid [alpha]-tocopherol and retinol concentrations and risk of colorectal adenomas: A case-control study in Japan. *Cancer Letters.* 2005; 226(2): 133-141, 2005.
- 54 Senesse P, Touvier M, Kesse E, Faivre J, Boutron-Ruault MC. Use and associations of β -carotene and vitamin intakes with colorectal adenoma risk. *J Nutrition.* 2005; 135: 2468-2472.
- 55 Bermudez-Pirela V, Bermudez-Arias F, Leal-Gonzalez E. Quimiopreención del cáncer de mama: fronteras y horizontes. *AVFT.* 2005; 24(1): 32-41.
- 56 Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea N° 494- II Sem.* 2006; 161-172.
- 57 Madrid AE, Vásquez ZD, Leyton AF, Mandiola Ch, Escobar FJA. El consumo de *Lycopersicum esculentum* podría aumentar lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuir el estrés oxidativo a corto plazo. *Rev Méd Chile.* 2006; 134(7): 855-862.
- 58 Ramirez-Moreno L, Olvera-Ramirez R. Uso tradicional y actual de spirulina sp. (*arthrospira sp.*). *INCI sep.* 2006; 31(9): 657-663.
- 59 Chin-Shiu Huang, Yang-En Fan, Chen-Yu Lin and Miao-Lin Hu. Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1. *J. of Nutritional Biochemistry* 2007; 18(7): 449-456.
- 60 Mohamed MR, Prem NY, Marynell R. Lycopene inhibits LPS-induced proinflammatory mediator inducible nitric oxide synthase in mouse macrophage cells. *J Food Sci.* 2007; 72(1): S069-S074.
- 61 Cruz ME, Espinosa PD, Bahr VP, Sanfiel VL. Marcadores bioquímicos del estrés oxidativo en pacientes hipertensos esenciales no tratados. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2007; 26(3): 1-9.
- 62 Rojas AC, Palou L, Cano A, Del Río MA, González MMC, Bermejo A. Efecto de la aplicación de Rayos X a dosis moderadas sobre los componentes bioactivos de mandarinas 'Clemenules'. *Rev Iberoamericana de Tec Postcosecha.* 2007; 8(2): 74-81.
- 63 Robles-Sánchez MM, Gorinstein S, Martín-Belloso O, Astiazarán-García H, González-Aguilar G, Cruz-Valenzuela R. Frutos tropicales mínimamente procesados: Potencial antioxidante y su impacto en la salud. *INCI. abr.* 2007; 32(4): 227-232.
- 64 Nilesh MK, Kota VR, Satish KS, Frederik JGM, van Kuijk. Carotenoid derived aldehydes-induced oxidative stress causes apoptotic cell death in human retinal pigment epithelial cells. *Experimental Eye Research.* 2008; 86(1): 70-80.
- 65 Hahn A, Mang B. Lutein and eye health-current state of discussion. *Med Monatsschr Pharm.* 2008; 31(8): 299-308.
- 66 Chung Hae-Yun, Anjos FAL, Epstein S, Paiva ARS, Castaneda CS, Johnson JE. Site-specific concentrations of carotenoids in adipose tissue: relations with dietary and serum carotenoid concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(3): 533-539.
- 67 Palozza P, Bellovino D, Simone R, Boninsegna A, Cellini F, Giovanni M, Gaetani S. Modulation of intracellular signaling pathways by carotenoids. *Carotenoids.* 2009; 5: 211-234.
- 68 Gomez-Salas G. Micronutrients and Chronic Diseases: Which Way Is The Scientific Evidence Pointing To? *Acta Méd Costarric.* 2009; 51(3): 147-154.
- 69 Tani M, Yoshimi K, Uto-Kondo H, Maki I, Saita E, Hirohito S, Hideaki K and Kazuo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *European J of Nutrition.* 2010; 49(2): 119-126.
- 70 Ma L, Lin XM. Effects of lutein and zeaxanthin on aspects of eye health. *J Sci Food Agric.* 2010; 15(1): 2-12.

- 71 Evans A, Johnson J. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients*. 2010; 2(8): 903-928.
- 72 Yasul Y, Masashi H, Nana M, Kasuo M, Takuji T. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chemico-Biological Interactions*. 2011; 19(1): 79-87.
- 73 Moret Y, López J, Sanchez C. Quimiopreención de condiciones potencialmente malignas y cáncer bucal. *Acta Odontol Venez. mar.* 2010; 48(1): 122-127.
- 74 Palomo I, Moore-Carrasco R, Carrasco G, Villalobos P, Guzmán L. Tomato consumption prevents the development of cardiovascular events and cancer. *Epidemiologic Antecedents and Mechanisms IDESIA*. 2010; 28(3): 121-129.
- 75 Vitale AA, Bernatene EA, Pomilio AB. Carotenoides en quimiopreención: Licopeno. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2010; 44(2): 195-238.
- 76 Waliszewski KN, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. *Salud Pública Méx.* 2010; 52(3): 254-265.
- 77 Graziano Riccioni, Nicolantonio D'Orazio, Sara Franceschelli and Lorenza Speranza. Marine carotenoid and cardiovascular risk markers. *Mar Drugs*. 2011; 9(7): 1166-1175.
- 78 Rodrigo ME, Valdivieso R, Suarez S, Oriondo R, Oré R. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglucemiante de la maca (*Lepidium meyenii Walp*) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. *An Fac Med. ene/mar.* 2011; 72(1): 7-11.
- 79 Palozza P, Calviello G, Serini S, Maggiano N, Lanza P, Ranelletti FO, et al. Beta-carotene at high concentrations induces apoptosis by enhancing oxy-radical production in human adenocarcinoma cells. *Free Radical Biol and Med*. 2001; 30:1000-7.
- 80 Burton G, Ingold K. β -carotene an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984; 224: 569-573.
- 81 Palozza P, Calviello G, Serini S, Moscato P, Bartoli GM. Supplementation with canthaxanthin affects plasma and tissue distribution of alpha-and gamma-tocopherols in mice. *J Nutr*. 1998; 128:1989-94.

Recibido 15-08-2011

Aceptado: 14-10-2011