

21046  
3 Sep

20 NOV 2010



Ministerio de Agricultura y  
Desarrollo Rural



BIBLIOTECA AGROPECUARIA  
DE COLOMBIA

# **ANTIOXIDANTES**

## **Oportunidades para la producción agropecuaria y agroindustrial**

---

Alba Marina Cotes, CORPOICA  
Edwin Cristancho, MADR  
Magda Xiomara García, CORPOICA

---



**Ministerio de Agricultura y  
Desarrollo Rural**

Andrés Felipe Arias Leiva, *Ministro de Agricultura y Desarrollo Rural*  
Luis Vicente Támara Matera, *Viceministro*  
Fernando Arbelaez Soto, *Secretario General*

José Leonidas Tobón Torregloza, *Director de Desarrollo Tecnológico y Protección Sanitaria*  
María Hersilia Bonilla, *Coordinadora Grupo Recursos Genéticos y Propiedad Intelectual*  
Claudia Patricia Uribe Galvis, *Coordinadora Grupo Protección Sanitaria*  
Plinio Antonio Arias Arias, *Coordinador Grupo Ciencia y Tecnología*  
Edwin Cristancho Pinilla, *Consultor*



Arturo Vega Varón, *Director Ejecutivo*  
Tito Efraín Díaz, *Subdirector de Investigación e Innovación*  
Álvaro Uribe Calad, *Subdirector de Desarrollo Tecnológico Ecorregional*

© Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural  
Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, Corpoica

ISBN: 958-9328-63-6  
Primera Edición: mayo de 2006

PRODUCCIÓN EDITORIAL  
Diagramación, fotomecánica,  
impresión y encuadernación



Tel: 2885338 Bogotá, D.C. Colombia

Impreso en Colombia  
Printed in Colombia

# CONTENIDO

RESUMEN	5
PRÓLOGO	7
1. ANTIOXIDANTES Y SALUD	9
1.1 Qué son los antioxidantes	9
1.2 Respuesta del Organismo ante el Estrés Oxidativo	10
2. PRODUCTOS ANTIOXIDANTES EN EL MERCADO Y NUEVOS DESARROLLOS	15
2.1 Productos Procesados	16
2.2. Extracción de Compuestos Antioxidantes	18
2.3. Patentes y Nuevos Desarrollos	19
2.4 Tendencias de Investigación e innovación	23
3. PERSPECTIVAS PARA EL DESARROLLO DE ANTIOXIDANTES EN COLOMBIA	27
3.1. Conocimiento de productos naturales	27
3.2. Fomento de cultivos con potenciales propiedades antioxidantes bajo esquemas de producción limpia	30
3.3. Producto nutracéutico con propiedades antioxidantes.	31
4. CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	41

## RESUMEN

Los "alimentos funcionales" son aquellos que en forma natural o procesada contienen componentes que ejercen efectos benéficos para la salud y que van más allá de la nutrición, estos influyen positivamente el organismo retardando tanto la aparición y desarrollo de varias enfermedades como procesos de envejecimiento. En los últimos años se ha aumentado el interés por los radicales libres y la función que cumplen en el organismo, dichos radicales oxidan los lípidos (peroxidación), especialmente en las biomembranas donde la mayoría de enzimas activadoras de oxígeno están presentes y sus efectos pueden ser reducidos mediante el consumo de antioxidantes de origen vegetal. Colombia es un país eminentemente agrícola y con una gran diversidad genética de frutales casi inexplorada y desconocida desde el punto de vista de sus propiedades funcionales. Este documento enfatiza en el concepto de antioxidantes de origen vegetal en relación con su descripción y oportunidades para el país y formula propuestas para que estos sean tenidos en cuenta en procesos de investigación y desarrollo de productos con valor comercial.

**Palabras clave:** alimento funcional, antioxidante, envejecimiento, enfermedades, frutas y hortalizas.

## Abstract

"Functional foods" are those which contain components that produce beneficial effects for human health, either in natural form or as processed products. Organisms are positively affected by these functional foods because they can aid in delaying the appearance and development of diverse diseases as well as ageing processes. In recent years, there has been an increased interest in free radicals and their function in the organism. Free radicals oxidize lipids by a process called peroxidation. This occurs especially in bio-membranes, where the majority of enzymes responsible for synthesizing activators of oxygen are located. Colombia is predominantly an agricultural country with great genetic diversity, especially in tropical fruits. However, their functional properties are almost unexplored and hence unknown. This document highlights the concept of antioxidants from vegetable sources. We start by providing a general description of the topic. We subsequently discuss the opportunities for the country, proposing strategies and prioritizing subjects of investigation to be taken into account in research and development process to obtain products with commercial value.

**Keywords:** functional food, antioxidant, ageing, diseases, fruits and vegetables

# PROLOGO

Desde hace poco más de una década se ha reconocido que algunos alimentos tienen la capacidad no sólo de aportar nutrientes sino también de mejorar algunos aspectos de la salud; estos se denominan alimentos funcionales. A partir de éstos, se pueden obtener productos nutracéuticos que son el resultado de la extracción de las sustancias activas.

Colombia es un país con una gran diversidad genética, especialmente en el campo de los frutales. Por ello, y teniendo en cuenta que los hábitos alimenticios de la población mundial en la actualidad muestran una tendencia hacia el consumo de productos naturales obtenidos bajo esquemas de producción limpia y con beneficios tanto nutricionales como funcionales, el sector agropecuario y agroindustrial tiene la oportunidad de aprovechar esta ventaja comparativa y convertirla en una condición competitiva sostenible en el mediano y largo plazo.

El Ministerio de Agricultura ha hecho avances en la identificación de demandas tecnológicas de las cadenas productivas por regiones y ha trabajado en la búsqueda de respuestas a los problemas que han limitado la competitividad de los productos agrícolas a través de la asignación de recursos públicos para la financiación de actividades de investigación, desarrollo tecnológico e innovación. Sin embargo, hemos identificado que los productores buscan atender problemas de corto o mediano plazo, dejando de lado temas estratégicos y de impacto que generan competitividad, condición que limita la capacidad de respuesta frente a la dinámica y exigencias de los mercados internacionales, en donde la innovación es el factor que marca la diferencia.

Es por tanto para mí un gusto presentar este documento que abre espacios de reflexión y de análisis en torno a nuevos usos y productos obtenidos en especial a partir de frutas y hortalizas frescas dirigidas a los mercados de alimentos funcionales y nutracéuticos, con el fin de mejorar la productividad y la competitividad, diversificar el mercado de bienes y factores de las cadenas, desarrollar producciones amigables con el medio ambiente y promover la investigación y el desarrollo tecnológico, como estrategia de modernización del sector en el marco de la ley 811 de 2003.

Quiero manifestar mi agradecimiento a la Dirección de Desarrollo Tecnológico y Protección Sanitaria del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural y a CORPOICA por el liderazgo y apoyo incondicional en la elaboración de este documento, que esperamos sea el primero de una serie de instrumentos para la reflexión y la toma de decisiones para enfrentar las exigencias de mercados dinámicos e intensivos en conocimiento, que deberán ser asumidos por las cadenas productivas y por el sector agropecuario en su conjunto, frente a los retos que plantea la inserción a nuevos mercados a la luz de las negociaciones de acuerdos de libre comercio actuales y futuros.

ANDRES FELIPE ARIAS LEIVA  
*Ministro de Agricultura y Desarrollo Rural*

# I. ANTIOXIDANTES Y SALUD

El consumo mundial de productos alimenticios que brinden ventajas adicionales para la salud es uno de los más dinámicos a nivel mundial. El conocimiento sobre las ventajas que ofrecen un número importante de frutas y hortalizas para atender este mercado puede motivar procesos de investigación y desarrollo tecnológico para que el sector agropecuario y agroindustrial mejore su competitividad.

## 1.1 QUÉ SON LOS ANTIOXIDANTES

Dentro de los productos con alto valor agregado presentes en muchas frutas, hortalizas y cereales, se encuentran los antioxidantes tales como carotenoides, vitaminas, fenoles, flavonoides, glutatión, y metabolitos endógenos, los cuales funcionan capturando radicales libres, peróxidos y especies de oxígeno molecular. Cuando estas especies de oxígeno generadas como subproductos del metabolismo normal se incrementan, generan estrés oxidativo que afecta diversos procesos bioquímicos y fisiológicos, y finalmente causan la muerte celular. La participación del estrés oxidativo en procesos de envejecimiento y cáncer en humanos ha sido ampliamente documentada (Ferrari 2003, Harman 2004). Los diferentes componentes antioxidantes presentes en varios alimentos brindan la protección contra estos radicales peligrosos y han sido asociados con menor incidencia y mortalidad en enfermedades como el cáncer y las afecciones cardíacas (Milbury *et al.* 2002, Stintzing 2004, Shi *et al.* 2003).

Un radical libre es cualquier especie química que contenga electrones desapareados en los orbitales que participan de las uniones químicas. Los radicales libres pueden ser formados tanto por la pérdida (oxidación) como por la ganancia (reducción) de un electrón. También se forman radicales cuando se rompe la unión covalente entre dos átomos, de modo que los dos electrones que son compartidos por la unión se separan y queda uno en cada átomo. Los radicales libres son inestables y de corta vida, cualquier molécula que se encuentre en su vecindad puede verse afectada y transformarse en otro radical libre, generando una reacción en cadena. Cuando estas especies activas se encuentran en la membrana celular se presentan reacciones en cadena de lipoperoxidación dando lugar a la oxidación de moléculas de ácidos grasos (Madhavi *et al.* 1995).

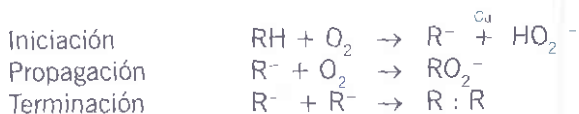
También se ha establecido que los radicales libres están implicados en el proceso de envejecimiento. Existe una teoría que establece que un proceso único común, modificado por factores genéticos y ambientales, es responsable del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos. Esta teoría postula que el proceso de envejecimiento

es consecuencia de reacciones iniciadas por los radicales libres. Estas reacciones serían responsables del progresivo deterioro de los sistemas biológicos en el tiempo, debido a su habilidad para producir cambios al azar (Harman 1993).

El nivel de daño se presenta en relación con la cantidad de anión superóxido que se forma a lo largo de los años y que se genera en las mitocondrias, la muerte celular se produce en el momento en que la cantidad de radicales libres sobrepasa las defensas. Las reacciones generadas en las mitocondrias por los radicales libres constituyen el proceso de envejecimiento natural, al cual se superponen otras reacciones de los radicales libres generadas por condiciones subóptimas de vida, todo este conjunto de reacciones es responsable del envejecimiento (Cárdenas 2004).

Adicionalmente, existen algunas patologías en cuyo origen y evolución están implicados los radicales libres, como por ejemplo la Arteriosclerosis, la Enfermedad de Alzheimer y Parkinson, problemas coronarios y de hipertensión arterial, cataratas, diabetes y cáncer entre otras (Curhan *et al.* 1996, Totter 1980, Cerutti 1985, Block *et al.* 1992, Stampfer *et al.* 1993).

Las reacciones de los radicales libres siguen las siguientes etapas (Desmarchelier & Ciccia 1998):



Algunos de los factores que disminuyen las reacciones en cadena producidas por los radicales libres son:

1. Enzimas antioxidantes:  
SOD (superóxido dismutasa), catalasa, glutatión peroxidasa.
2. Compuestos interruptores de las reacciones en cadena:
  - a) Sintéticos: BHT (hidroxitolueno butilado), BHA (hidroxianisola butilada).
  - b) Naturales: vitamina E, vitamina C, carotenoides, polifenoles, ácido lipoico (Block *et al.* 1992).

## 1.2 RESPUESTA DEL ORGANISMO ANTE EL ESTRÉS OXIDATIVO

Una de las propiedades que posee todo organismo vivo consiste en su habilidad para responder a estímulos externos. Estos estímulos pueden ser de varios tipos: físicos (golpe, calor), o químicos (presencia o ausencia de un nutriente). La respuesta al estímulo puede abarcar varios tipos de fenómenos biológicos tales como contracción

muscular, secreción enzimática y la expresión de genes. La respuesta de las células al estrés oxidativo puede incluir, por ejemplo, la activación de genes que codifican para las enzimas antioxidantes (Soares 2004).

## ENZIMAS ANTIOXIDANTES

Las enzimas antioxidantes son esenciales para la supervivencia de las células aeróbicas, puesto que mantienen dentro de niveles aceptables las concentraciones de especies reactivas del oxígeno, producidas en los diversos procesos celulares. La importancia de la toxicidad debida a radicales libres, radicó en el descubrimiento de la enzima antioxidante superóxido dismutasa que elimina el radical libre anión superóxido, transformándolo en peróxido de hidrógeno, cuya presencia en la célula supera la concentración del estado estacionario (flujo de producción y eliminación) del oxígeno. En síntesis, el hecho de que la célula disponga en tanta abundancia del dispositivo defensivo constituido por las enzimas antioxidantes, pone en evidencia el importante grado de toxicidad que poseen los radicales libres. Por otra parte, las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa contribuyen a la remoción del peróxido de hidrógeno en las células (Ferreira 2004).

## POLIFENOLES

Las sustancias que poseen mejores propiedades antioxidantes son los compuestos fenólicos. La presencia de grupos donadores de electrones en las posiciones Orto (o) o Para (p) del fenol aumentan su actividad antioxidante. Sin embargo, la actividad antioxidante depende de muchos factores, siendo el más importante la estabilidad o reactividad del radical antioxidante formado después de la eliminación del hidrógeno (Madhavi *et al.* 1995).

Los polifenoles son un gran grupo de compuestos presentes en la naturaleza que poseen anillos aromáticos con sustituyentes hidroxilos. Estos compuestos son en su mayoría potentes antioxidantes por su estructura química (donador de  $H^-$  o electrones) necesarios para el funcionamiento de las células vegetales; se encuentran en frutas y verduras, por ejemplo, uvas, manzanas y cebollas, y en bebidas como té y vino (Leighton 2004).

Los polifenoles se clasifican de acuerdo con el número de átomos de carbono del esqueleto base, polifenoles antioxidantes como el resveratrol, quercetin y catequin tienen entre 15 y 20 átomos de carbono. Estudios *in vitro* mostraron que muchos polifenoles naturales poseen mayor poder antioxidante que las vitaminas E y C. Además, su capacidad quelante, especialmente sobre el hierro y el cobre (ambos

metales que catalizan las reacciones de radicales libres), le agrega un poder adicional a la capacidad antioxidante de estas sustancias. La estructura de los compuestos flavonoides es: C6-C3-C6 (Leighton 2004).

## FLAVONOIDES



Los flavonoides son compuestos fenólicos que se encuentran en frutas, cereales, vegetales y bebidas como el vino y la cerveza. Se han demostrado numerosos efectos benéficos para la salud debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres. Son pigmentos naturales que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes como los rayos ultravioleta, la contaminación y las sustancias químicas presentes en los alimentos, etc. El organismo humano no puede producir estas sustancias, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos. Los flavonoides contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólico y excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere propiedades antioxidantes. Las propiedades anti-radicales libres se dirigen hacia los radicales superóxido e hidroxilo, especies altamente reactivas implicadas en el proceso de lipoperoxidación, además poseen una capacidad de inhibir la agregación plaquetaria y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad (Martínez et al. 2002).

La actividad antioxidante de estos compuestos depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos y de la relación estructural entre las diferentes partes de la estructura química. La estructura básica de los flavonoides permite muchas sustituciones y variaciones en el anillo de carbono. Las características estructurales importantes para la función antioxidante de estos compuestos son (USDA 2003):

- La presencia en el anillo  $\beta$  de la estructura catecol u O-dihidroxi.
- La presencia de un doble enlace en posición 2,3.
- La presencia de grupos hidroxilo en posición 3 y 5.

El flavonoide quercetin presenta estas tres características, mientras que el catequin sólo presenta dos. Adicionalmente, el quercetin ejerce efectos sinérgicos con la vitamina C y E, evitando la foto-oxidación de esta última. También se ha visto que al ácido ascórbico reduce la oxidación del quercetin, de tal forma que combinado con ella permite al flavonoide mantener su acción antioxidante durante más tiempo.

En función de sus características estructurales los flavonoides se clasifican en (USDA 2003):

- Flavonoles: quercetin, kaempferol, myricetin, isoharmetin.
- Flavonas: luteolin, apigenin.
- Flavononas: hesperatin, naringenin.
- Flavan 3 OLS: catequin, galocatequín, epicatequín, epigalocatequín, theaflavina-galatos.
- Antocianidinas: cianidin, malvidin, pelargonin, peonidin, delphinidin.



## CAROTENOIDES

Los carotenoides o tetraterpenoides son una clase de pigmentos terpenoides con 40 átomos de carbono, en su mayoría son solubles en solventes apolares y de coloraciones que oscilan entre el amarillo ( $\beta$ -caroteno) y el rojo (licopeno). Los carotenoides se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, en bacterias, y muy pocos se han reportado en animales (por ejemplo los colores rojizos de las plumas del flamingo son debidos al carotenoide cantaxantina), y particularmente invertebrados marinos como las esponjas, estrellas y erizos de mar. En los animales superiores el  $\beta$ -caroteno es un requerimiento dietario esencial pues es precursor de la vitamina A. Los carotenoides se encuentran principalmente en partes aéreas de las plantas, especialmente en hojas, tallos y flores, en frutos como el tomate y pimentón, y en menor proporción en raíces como la zanahoria (Martínez 2003).



El uso médico de los carotenoides está fundamentalmente dirigido a la producción de vitamina A, sin

embargo se ha estudiado el potencial del licopeno, la luteína y la zeaxantina, en la prevención del cáncer y de la enfermedad coronaria. El  $\beta$ -caroteno suplementado en la dieta ha mostrado alguna evidencia de acción antitumoral en ratas. Las bastadinas aisladas de esponjas marinas presentan acción antitumoral, contra el cáncer de piel y en leucoplasias orales. El Vesanoid®, es un derivado de la vitamina A que presenta acción citotóxica, y es usado para el tratamiento de leucemia promielocítica aguda. La astaxantina, es el carotenoide responsable del color del salmón. Este compuesto se produce comercialmente mediante síntesis química, para usarlo en la cría de salmón. Sin embargo, tiene uso potencial en medicina, debido a que ha mostrado efecto estimulante en el sistema inmune humano, reduce el cáncer en la boca en ratas e inhibe el cáncer de seno en ratones. Recientemente se ha logrado mediante ingeniería genética producir éste y otros carotenoides, con cultivos bacterianos y plantas como el tabaco (Martínez 2003).

## 2. PRODUCTOS ANTIOXIDANTES EN EL MERCADO Y NUEVOS DESARROLLOS



El área de medicina natural y nutraceuticos registra un mercado importante en las naciones desarrolladas de US\$ 140.000 millones, con tasas de crecimiento de entre 5 y 10% anual. Los mercados más dinámicos de nutraceuticos se encuentran en países con mayor nivel de desarrollo y en poblaciones de nivel educativo e ingreso altos. Sin embargo, el Journal "Nutrition Business" (BCEC, 2003) predice que en los próximos años, el mayor crecimiento potencial de estos productos estará en los países de América Latina, seguidos por Europa, Canadá y Asia.

La validación de las ventajas para la salud por el consumo de alimentos y bebidas con propiedades antioxidantes ha sido acompañado del incremento de la producción, de los precios y del posicionamiento de nuevos productos. González (2005) recuerda que en Australia el consumo de vino se incrementó con la verificación de sus ventajas frente a enfermedades coronarias. El chocolate y el vino tienen un nuevo mercado en el servicio de spa por su acción para el rejuvenecimiento de las células (Cristancho 2005).

Así, el reconocimiento de las ventajas antioxidantes ha sido utilizado como una estrategia comercial. Los mercados más consolidados en términos de producción y ventas son Estados Unidos y Europa y en ellos las preferencias son por extractos y productos procesados.

El posicionamiento de los alimentos funcionales y los nutraceuticos está basado en estudios científicos que dan evidencia sobre las ventajas del consumo, y que en muchos casos son protegidos por derechos de propiedad intelectual.

## 2.1 PRODUCTOS PROCESADOS

En el mercado internacional se encuentra una gran variedad de productos con propiedades antioxidantes, la mayoría de ellos son una mezcla de diferentes compuestos antioxidantes obtenidos a partir fuentes naturales o sintéticas en presentaciones de cápsulas, tabletas, geles y en menor proporción jarabes. Estos productos se venden principalmente como suplementos alimenticios para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, para mejorar el sistema inmune, para mejorar las funciones cardiovasculares, para mejorar la visión y para obtener un buen funcionamiento cerebral y del sistema circulatorio (Source Naturals 2004, AIM 2004, Zhejiang Orient Tea 2004).

Al realizar un análisis en cuanto a las empresas con mayor número de productos antioxidantes disponibles en el mercado, se observó que la compañía Norteamericana Source Naturals® tiene a la venta una amplia variedad de productos naturales en diferentes presentaciones farmacéuticas y con composiciones a base de uno o varios compuestos antioxidantes (Source Naturals 2004).

Otra empresa Estadounidense que ha tenido auge en el campo de los antioxidantes es AIM, su introducción al mercado se dio a través de la venta de cebada verde en 1982, desde esa época ha venido creando nuevos productos con propiedades nutricionales tendientes a mejorar la salud de los consumidores, sus productos se encuentran en el mercado de aproximadamente 32 países (AIM 2004).

Debido a los innumerables poderes antioxidantes del té, las empresas Orientales dedicadas a la producción y comercialización de productos con estas propiedades centran su atención en el desarrollo de productos a base extractos de té. Un ejemplo de ello es la compañía China Zhejiang Orient Tea Development Co., Ltd, la cual tiene altos estándares de calidad en la elaboración de sus productos, antioxidantes naturales que se recomiendan para su uso en medicina, alimentación e industria química, así como para normalizar la actividad celular; adicionalmente, esta empresa ha obtenido una certificación en Sistemas de Gestión de Calidad ISO 9001, características que permiten que sus productos se vendan en Estados Unidos, Europa, Canadá y Asia (Zhejiang Orient Tea 2004).

El mercado internacional de carotenoides es manejado principalmente por empresas como BASF y DSM- Roche, esta última es la principal desarrolladora de dichos productos, posee una participación del 56% en el mercado mundial y domina el 75% del segmento en los productos que ofrece, además, fue la primera firma en desarrollar

la síntesis industrial completa del licopeno y la primera en comercializarlo en 1999. Posteriormente, el licopeno obtuvo el reconocimiento GRAS (generally recognized as safe) otorgado por la FDA. Este reconocimiento también fue dado al producto a base de concentrados de licopeno elaborado por BASF. También se destacan algunas empresas Israelíes y Chinas, que ofrecen una amplia gama de productos concentrados a base de carotenoides y con capacidades de producción elevadas (Oyorzún 2004).

En Colombia la cantidad de productos con estas propiedades es muy escasa, al indagar en algunos de los almacenes que venden productos naturales sólo se encontró en el mercado como producto antioxidante la vitamina E y el Beta caroteno. Además, se encontró que las personas encargadas de la venta de estos productos naturales desconocen las propiedades medicinales de los productos antioxidantes.

Para desarrollar un producto natural es necesario realizar investigaciones previas tendientes a determinar las propiedades químicas y medicinales de diferentes plantas. En cuanto a investigaciones en el tema de los productos naturales, en nuestro país en octubre de 2004 existían alrededor de 21 grupos de investigación reconocidos por Colciencias, el Programa de Ciencias Básicas de esta entidad apoya investigaciones y proyectos en torno a aplicaciones farmacéuticas y al potencial que ofrecen los recursos naturales de cada región. La principal fuente de financiación de estos proyectos es el estado Colombiano, a través de Colciencias, aunque algunas Universidades también proveen recursos importantes para este tipo de investigación. Al analizar los proyectos que han sido financiados sobre el particular en los últimos dos años se encontró que solamente se han llevado a cabo tres proyectos, dos en el tema específico de antioxidantes y uno en el campo de los nutraceuticos. Los dos primeros fueron realizados por la Universidad Industrial de Santander y el último por la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, resultando escasos si se tiene en cuenta el potencial de nuestro país en la materia (Echeverry 2003). Por otra parte, investigadores de la Universidad Nacional Sede Medellín al analizar las propiedades antioxidantes en 32 frutas tropicales cultivadas en Colombia encontraron que el marañón, la feijoa, la curuba larga, la papaya, la pomarrosa, la ciruela, la guayaba agria, el carambolo y el mamoncillo, resultaron poseedoras de esta importante característica, fundamental en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurológicas y cánceres (Manrique 2005). Adicionalmente, en esta Universidad



se han venido realizando algunos trabajos relacionados con nuevas fuentes naturales de sustancias antioxidantes, así como estudios tendientes a determinar la capacidad atrapadora de radicales libres de algunas frutas y plantas colombianas (Rojano 2005)

## 2.2. EXTRACCIÓN DE COMPUESTOS ANTIOXIDANTES

Luego de identificar las sustancias antioxidantes y los productos en los cuales están presentes, es necesario realizar una extracción de estos compuestos para posteriormente hacer la formulación ya sea en cápsulas, tabletas, geles o jarabes.

Para la obtención de extractos de origen vegetal se utilizan diversas técnicas de separación, como extracción por solventes, extracción por arrastre con vapor y más recientemente la extracción por fluidos supercríticos. Esta última técnica utiliza el dióxido de carbono como medio para extraer de una manera más efectiva los compuestos de las plantas, pues, en condiciones especiales de laboratorio, este gas presenta propiedades fisicoquímicas cercanas a las de los líquidos y los gases. lo que le permite su fácil penetración en los microporos del material (Ochoa 1998)

Para la extracción por solventes se requiere de una inversión económica alta para adquirir los equipos, el rendimiento es casi el doble del obtenido mediante extracción por arrastre o por fluidos supercríticos y se obtienen "prácticamente todos" los compuestos presentes en la matriz vegetal: volátiles, grasas, ceras, pigmentos, etc. Este método necesita usar equipos de vacío para obtener los aceites absolutos, aspecto que implica altos costos operativos en comparación con los empleados en otras técnicas. Adicionalmente, el uso de solventes orgánicos como alcoholes, hidrocarburos y éteres conlleva a establecer varias etapas adicionales de purificación si el producto va a ser para el consumo o para higiene humana. Las normas internacionales de calidad imponen límites muy exigentes en este aspecto, lo que ha exigido buscar nuevos solventes y optimizar al máximo su recuperación, pero también ha elevado su costo y su aplicación (Fernández & Fernández 1997)

En el caso de la extracción por arrastre de vapor se requiere menor capital para adquirir los equipos y accesorios, pero con esta técnica se produce degradación térmica en el aceite esencial obtenido, es decir, se inducen cambios químicos indeseables, como oxidación, hidrólisis y oligomerización, además tiene altos costos operativos por carga de materia prima, debido a la necesidad de energía para producir el vapor de agua (Fernández & Fernández 1997).

Un fluido supercrítico es una sustancia llevada mediante operaciones mecánicas, a unas condiciones operativas de presión y temperatura por encima de su punto crítico. Con este tipo de extracción se puede obtener un gran poder disolvente junto con una enorme capacidad de penetración en sólidos, permitiendo el agotamiento rápido

y prácticamente total de los sólidos extraíbles. Pueden separarse totalmente de los extractos, simplemente modificando la presión o la temperatura hasta el extremo, si es necesario que el fluido pase al estado gaseoso. Los cuatro pasos primarios involucrados son: Extracción, Expansión, Separación y Compresión del solvente, empleando equipos como: un extractor de alta presión, una válvula de reducción, un separador de baja presión y una bomba para elevar la presión del solvente reciclado. Este tipo de extracción tiene la ventaja de no generar ningún efecto contaminante al medio ambiente, de obtener extractos con mayor frescura y aroma natural, libres de contaminantes biológicos, sin presencia del solvente en el extracto, adicionalmente, el uso de temperaturas moderadas permite evitar la degradación térmica del extracto (Cerpa 2003).

Esta técnica ha sido empleada para obtener compuestos activos a partir de plantas medicinales, de semillas de uva y de girasol entre otros. El Instituto de Fermentaciones Industriales de España (CSIC), tiene patentado un método para la extracción fraccionada de licopeno y otros carotenoides utilizando dióxido de carbono supercrítico sin usar disolventes, este nuevo método tiene la ventaja de poder lograr el fraccionamiento selectivo de extractos de tomate, de modo que se obtiene el isómero más estable de licopeno (la forma all-trans) evitando así el riesgo de degradación oxidativa y la formación de otros isómeros durante el proceso (Cerpa 2003).

### 2.3. PATENTES Y NUEVOS DESARROLLOS

Dado el auge que durante los últimos años ha tenido el consumo de compuestos que contribuyan a contrarrestar los efectos nocivos generados como consecuencia del estrés oxidativo y de las reacciones generadas por los radicales libres, se ha observado un incremento en el patentamiento de productos que tengan propiedades antioxidantes. La Oficina de Patentes de los Estados Unidos reporta 491 patentes acerca de antioxidantes (título) desde 1976 hasta agosto de 2005. Dentro de estas patentes se encuentran productos naturales ricos en compuestos antioxidantes, métodos para la extracción y cuantificación de éstos, así como formas de administración de mezclas de antioxidantes dentro de los que se incluyen vitaminas y carotenoides, de acuerdo con la edad y sexo de la personas. El número de patentes otorgadas ha venido en aumento a través de los años, observándose el mayor número en el último año, alrededor de 120. Así mismo, se observa una tendencia hacia el patentamiento de compuestos antioxidantes poco explotados como resveratrol, quercitina, proantocianidinas y eugenol entre



otros, obtenidos principalmente a partir de plantas, los cuales se pretenden formular en forma de cápsulas y suministrar como suplemento alimenticio o medicamento, para el tratamiento de diferentes enfermedades (Oficina de Patentes USA 2005).

Al revisar la información suministrada por la Oficina Española de Patentes y Marcas hasta agosto de 2005, se encontraron 11744 documentos en la base de datos "Worldwide"; en este caso, el rango de patentes relacionadas con antioxidantes es más amplio pues se incluyen tópicos como: procesos relacionados con el proceso extracción de este tipo de compuestos tanto naturales como sintéticos, nuevas fuentes de moléculas con estas propiedades obtenidas a partir de frutas y productos como la soya y el romero, diferentes mezclas de compuestos como el  $\beta$ -caroteno, un complejo de bioflavonoides y vitaminas recomendadas para aumentar la efectividad del sistema inmune y el uso de nuevos suplementos a base de sustancias antioxidantes obtenidos a partir de té verde y adicionados a vitaminas C, E y selenio, empleados para aumentar el nivel hormonal y mejorar la fertilidad en hombres y mujeres. En la información suministrada por esta base de datos se observa una tendencia hacia el patentamiento de nuevas moléculas, así como de fuentes alternativas de las mismas, pues en la mayoría de patentes registradas del año 2000 hacia atrás sólo mencionan como componentes antioxidantes algunas vitaminas y en muy pocas ocasiones compuestos como los citados en este documento (Oficina Española de Patentes y Marcas 2005).

Son 44 países los que registran patentes relacionadas con antioxidantes, dentro de los cuales sobresalen Estados Unidos con 510 patentes, China con 218, Japón con 151, Alemania con 83 y Corea con 48 (Tabla 1). Estos cinco países concentran el 75% de las patentes solicitadas y concedidas de la muestra. El único país latinoamericano que aparece con registro es Brasil con 6 patentes.

**Tabla 1.** Países con registro de patentes solicitadas o concedidas en la Oficina Europea de Patentes. 2000 – 2005.

Pais	2000	2001	2002	2003	2004	2005*	Total
Estados Unidos	78	92	99	97	118	26	510
China	33	40	48	89	8		218
Japón	20	29	23	21	45	13	151
Alemania	21	15	19	13	13	2	83
Corea	1	18	16	7	6		48
Francia	11	9	9	9	8	1	47
Reino Unido	9	9	7	11	8	1	45
Suiza	2	7	10	5	10		34
Italia	8	6	7	7	4	1	33
Canadá	14	3	4	2	5	2	30

\* Datos parciales. Fuente: OEP. Cálculos Propios.

Por otra parte, al consultar la base de datos "Patent Abstracts of Japan" se observaron alrededor de 8517 patentes referentes al tema de antioxidantes (título, resumen). Los Japoneses han patentado compuestos antioxidantes empleados en medicina, cosmética e industria química, así como metodologías para su extracción a partir de productos agrícolas y síntesis química. Se observa una tendencia hacia el patentamiento de técnicas de extracción a gran escala de carotenoides a partir de fuentes naturales como algas y de algunos flavonoides a partir de plantas, todos ellos con el propósito de ser empleados como medicamentos o suplementos de la dieta alimenticia. En este país también se han interesado por patentar nuevas sustancias con propiedades antioxidantes obtenidas de plantas, como por ejemplo el compuesto N,N'-dibenzyl thiourea presente en la planta *Pentadiplandra brazzeana*. Así mismo, se ha patentado la producción de antioxidantes a partir de otras fuentes como el fermentado de leche kéfir, sugiriendo emplear esta sustancia en el tratamiento de enfermedades como la diabetes (Oficina Española de Patentes 2005).

Dentro de los aplicantes más dinámicos en patentes están Kose corp, con 18 patentes, Xerox Corp con 18, Ciba, Eastman Kodak y Sumitomo Chemical con 15 cada una, Colgate Palmolive y Sekisui Chemical con 12 cada una, y Bayer, Exxon Mobil, Gestilab y Mitsubishi Chem con 11 cada una.

A nivel mundial<sup>1</sup>, se registran 27.757 patentes en que los temas más relevantes fueron los suplementos nutricionales con antioxidantes, la función de los antioxidantes, el potencial de estos y los nuevos antioxidantes usados en nutrición. De la revisión de una muestra de patentes que son altamente referenciadas, sobresalen las de Nabisco y las de personas naturales y empresas del sector salud. A su vez, la patente que es más citada en la literatura, contiene referencias de instituciones que muestran una gran experiencia en temas de salud como son la Cardiac Intelligence Corporation (Seattle, USA) y luego la Healthetech (Goleen, CO). De otra parte, al revisar las patentes con mayor número de referencias, se identifican empresas vinculadas con el sector alimenticio como Nabisco y Mars, marcas ampliamente posicionadas en Europa y América con líneas de galletas, dulces y confitería, además de otras empresas del sector farmacéutico como Abbott Lab, Everett Lab y Juvenon, todas de Estados Unidos. Al comparar los dos comportamientos se debe entender que las empresas industriales aprovechan patentes anteriores de personas naturales y del sector salud para avanzar en sus propias investigaciones.

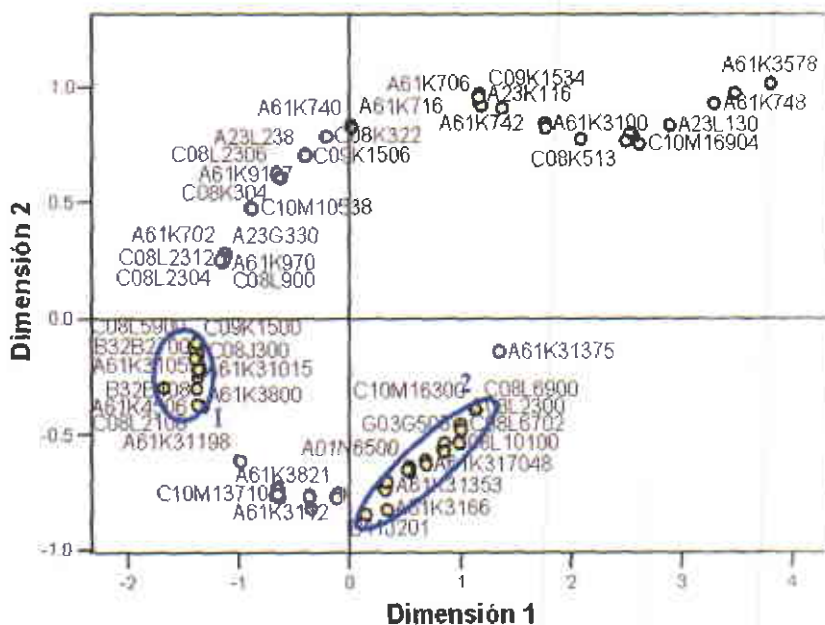
---

1 Para esta búsqueda se utilizó el software Goldfire, autorizado para el curso "Técnicas avanzadas de vigilancia tecnológica e introducción a la tecnología TRIZ". Colciencias. Bogotá 26 a 30 de septiembre de 2005

La patente más citada consiste en un método de optimización nutricional y es producido por una persona natural, mientras que la patente con mayor número de referencias (63) describe la composición y métodos para mejorar la salud vascular, registrada por la firma Mars.

Se elaboró un mapa para determinar clusters temáticos con algunas de las patentes teniendo en cuenta las concurrencias entre áreas de las patentes (código IPC), y de ellas se seleccionaron las 100 más frecuentes de cerca de 1700 áreas (Gráfica 1)<sup>2</sup>. En el mapa obtenido se encuentran datos muy dispersos, sin embargo es posible identificar un cluster, el número 1, relacionado con patentes de las áreas de preparaciones para propósitos médicos, dentales y de aseo y con composiciones de componentes macromoleculares

### Modelo de distancia euclídea



Gráfica 1. Mapa tecnológico de antioxidantes basado en patentes.

2 En los mapas basados en patentes el trabajar con áreas dificulta el proceso de elaboración de clusters debido a que éstas son amplias y algunas se refieren a métodos y procedimientos, razón por la cual se asocian constantemente con otras áreas.

como fármacos, de ahí la composición del cluster. En el cluster 2 se relacionan el área de lubricantes y aceites minerales y vegetales. Además se incluye el área de preparaciones medicinales con ingredientes orgánicos activos, lo cual se relaciona dado que en este grupo se incluyen productos como aceites esenciales.

Al revisar la base de datos de patentes en Colombia<sup>3</sup> relacionadas con antioxidantes se observó un total de 52 documentos registradas con este tema, pero de esas patentes sólo tres tienen relación directa con algún tipo de aplicación de estas sustancias en alimentación o belleza, una de estas patentes consiste en el uso de aditivos, dentro de los que se encuentran algunos compuestos antioxidantes tales como policianidina, ácido fenólico, catequina ó epicatequina e isoflavona adicionados a productos de confitería, los otros dos registros están relacionados con el uso de vitaminas y proantocianidinas en composiciones cosméticas. A diferencia de otros países, en Colombia aún no se han patentado nuevos compuestos antioxidantes, así como productos y formulaciones recomendados para el tratamiento de enfermedades (Superintendencia de Industria y Comercio 2005).

## 2.4 TENDENCIAS DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN

Además de las patentes, los artículos publicados en revistas de reconocida idoneidad científica, son el mecanismo para divulgar los resultados de las investigaciones en antioxidantes. Se analizaron cerca de 5000 artículos, de una base que incluye información de 1300 revistas, dentro de las cuales las más importantes son Journal of Nutrition, con 122 artículos, Journal of Agricultural and Food Chemistry con 111, Food Chemistry con 91, Journal of Food Science con 68, Journal of Ethnopharmacology con 66, Phytotherapy Research con 65, Acta Horticulturae con 59, Free Radical Research con 49, BioFactors con 48 y American Journal of Clinical Nutrition con 46.

Son 69 países los que registran artículos relacionados con antioxidantes, dentro de los cuales sobresalen Estados Unidos con 1276 artículos, Reino Unido con 980, Holanda con 406, Alemania con 287, Japón con 169, Corea con 157, China con 138, India con 138, Polonia con 88 y Francia e Italia con 82 cada uno. Colombia registró tres artículos, igual como ocurre con países como Chile o Singapur, aunque muy por debajo de Brasil, con 45 artículos, o Venezuela, con 10.

Un ejercicio exploratorio de los descriptores más frecuentes en los artículos año tras año, muestra las tendencias de los temas. Así, se ha consolidado la utilización de modelos animales, se han hecho análisis de distintos compuestos como el ácido

---

3 Las patentes en Colombia son reguladas por el Ministerio de Desarrollo Económico bajo el manejo de la Superintendencia de Industria y Comercio.

ascórbico, el alfa tocoferol, el caroteno, y temas como salud y la edad. Llama la atención la disminución en el tema de plantas medicinales, que era muy importante en el 2000 y pasó a ser un tema marginal (Tabla 2).

**Tabla 2.** Descriptores más frecuentes por años. Revista CAB

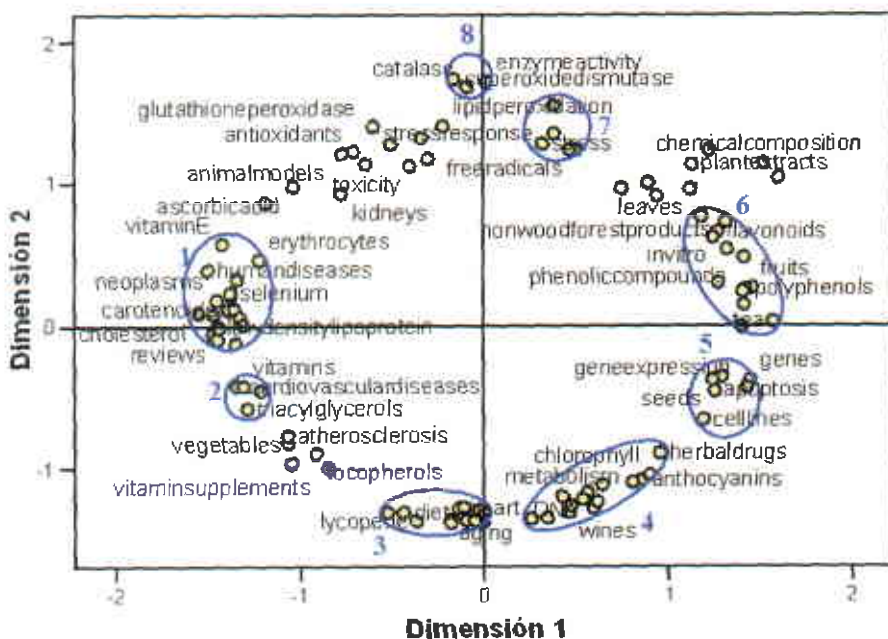
Descriptor	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Modelos animales	43	59	86	80	80	9	357
Alfa-tocoferol	27	72	63	55	43	8	268
Composición Química	16	41	43	42	32	3	177
Antocianina	11	16	20	18	9	4	78
Catalasa	11	20	17	15	12	2	77
Métodos Analíticos	9	23	14	16	9	2	73
Envejecimiento	9	15	20	18	7	2	71
Apoptosis	8	7	11	9	8		43
Alanine aminotransferase	4	5	10	12	9	2	42
Efectos adversos	3	8	12	5	13		41
Plantas medicinales	38	2		1			41
Propiedades antibacteriales	2	6	11	13	6	1	39
Edad	3	7	11	8	1		30
Absorción	5	8	8	2	4		27
Alfa-carotene	2	11	5	6	3		27
Actividad enzimática	6	6	6	4	4	1	27
Corteza	6	3	5	5	7		26
Radicales libres	4	4	7	9	1		25

Fuente: Cálculos propios.

Se elaboró un mapa para identificar posibles clusters tecnológicos (Gráfica 2). Los clusters 1 y 2, así como los puntos dispersos cercanos, abarcan los artículos relacionados con enfermedades humanas (human diseases) principalmente relacionadas con el sistema circulatorio humano. De aquí la presencia de palabras que se relacionan con enfermedades como neoplasmas (neoplams), también denominados tumores. Las palabras colesterol y lipoproteína de baja densidad, se encuentran en el cluster 1; el colesterol es un lípido transportado a través del cuerpo por una proteína denominada lipoproteína de baja densidad (LDL), y debido a que LDL transporta el colesterol a las arterias, un nivel alto de LDL está asociado con aterosclerosis, infarto de miocardio y apoplejía.

También aparecen palabras relacionadas con enfermedades como la anemia o deficiencia de glóbulos rojos en la sangre, como la Vitamina E, cuya deficiencia en el

## Modelo de distancia euclídea



Gráfica 2. Mapa tecnológico de antioxidantes basado en artículos

cuerpo humano es causante de esta enfermedad. Además se encuentran asociadas palabras relacionadas con micronutrientes, elementos y oligoelementos necesarios para el cuerpo humano y las consecuencias que su deficiencia o exceso en el organismo puede causar a la salud. Por ejemplo, el cobre que es un oligoelemento esencial para muchas formas de vida, entre ellas para los humanos en los que, al igual que el hierro (para cuya absorción es necesario) contribuye a la formación de glóbulos rojos y al mantenimiento de los vasos sanguíneos, nervios, sistema inmunológico y huesos; o el selenio, que es un micronutriente para todas las formas de vida conocidas que se encuentra en el pan, los cereales, el pescado, las carnes y los huevos.

Existe una correlación entre el consumo de suplementos de selenio y la prevención del cáncer en humanos. El Zinc interviene en el metabolismo de proteínas y ácidos nucleicos, estimula la actividad de más de aproximadamente 100 enzimas, colabora en el buen funcionamiento del sistema inmunológico, es necesario para la cicatrización

de las heridas, interviene en las percepciones del gusto y el olfato y en la síntesis del ADN. El exceso de Zinc se ha asociado con bajos niveles de cobre, alteraciones en la función del hierro y disminución de la función inmunológica y de los niveles del colesterol bueno.

El cluster 3 se encuentra estrechamente relacionado con los dos anteriores cluster, ya que involucra temas como modelos de enfermedades, enfermedades cardíacas y corazón. Es por esta razón principalmente que hay una gran dispersión en los datos en esta área. Además se relacionan otras palabras como licopeno, que es un pigmento vegetal, soluble en grasas, perteneciente a la familia de los carotenoides. Estas sustancias, que no sintetiza el cuerpo humano, sino los vegetales y algunos microorganismos, deben ser incluidas en la dieta. El licopeno posee propiedades antioxidantes, y actúa protegiendo a las células humanas del estrés oxidativo, producido por la acción de los radicales libres, que son uno de los principales responsables de las enfermedades cardiovasculares, del cáncer y del envejecimiento.

En el cluster 4 hay referencia a efectos en la salud, pero se relacionan los antioxidantes de naturaleza polifenólica denominados antocianinas. Las antocianinas son encontradas en el vino rojo, y existe alguna evidencia de sus beneficios para disminuir el riesgo de enfermedades coronarias. En el cluster 5 se hace referencia a la expresión genética y a semillas transgénicas. En el cluster 6, se agrupa el tema de los flavonoides que son polifenoles con propiedades antioxidantes. La quercitina por ejemplo es uno de los flavonoides más activos y muchas de las plantas medicinales deben sus propiedades al alto contenido de quercitina.

En general, se identifican tres grandes áreas de investigación alrededor de los antioxidantes: los relacionados con la salud humana (1, 2, 3, 4), especialmente con enfermedades de gran importancia como el cáncer y las cardiovasculares, otros relacionados con fuentes de antioxidantes, y por último uno relacionado con la expresión genética de dichos compuestos a través de materiales reproductivos (semillas).

### **3. PERSPECTIVAS PARA EL DESARROLLO DE ANTIOXIDANTES EN COLOMBIA**

Luego de haber realizado esta revisión acerca del estado del arte de los antioxidantes, se generaron varias recomendaciones, de las cuales se hará referencia a continuación.

#### **3.1. CONOCIMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS AGRÍCOLAS NACIONALES**

En primer lugar, es necesario generar un cambio de actitud en las personas respecto al consumo habitual de frutas y hortalizas, la baja tendencia hacia el consumo de este tipo de productos probablemente se debe al desconocimiento de las propiedades nutricionales y medicinales que ellas poseen. Es importante por lo tanto generar esquemas de sensibilización y capacitación de los consumidores en relación con los alimentos funcionales y con los productos nutraceuticos, incluyendo los antioxidantes, amén a los esfuerzos de algunas casas editoriales y de expertos en el tema. Para lograr este cambio se deben resaltar sus propiedades definiendo en qué tipo de productos pueden encontrarse dichas sustancias.

Es importante divulgar todos los beneficios que se pueden obtener con el consumo de frutas, hortalizas frescas y procesadas que contienen antioxidantes. Esto puede realizarse mediante campañas divulgativas para todos los públicos en la prensa, la radio, la televisión, el internet y en folletos. Además deberían incluirse estos temas en los pensum académicos de primaria y bachillerato. Dicha sensibilización debería estar mediada por convenios con las diferentes secretarías de educación, quienes pueden recomendar la mejor forma de transmitir estos conocimientos a todos los establecimientos educativos del país.

Toda esta estrategia está orientada a fomentar un cambio de actitud respecto al consumo de este tipo de productos, haciendo énfasis en sus efectos positivos para la salud y en el apoyo que se generaría al sector agrícola nacional como consecuencia del aumento en el consumo de frutas, hortalizas y productos antioxidantes.

Otra posible forma de divulgación es a través de cartillas informativas en las cuales se expliquen todas las propiedades de estos productos, así como reportes científicos acerca de la relación que hay entre el consumo de este tipo de productos y la disminución en la aparición de algunas enfermedades dentro de las que se encuentra el cáncer.

Por otra parte, debido a la escasa información que se encuentra respecto a las características nutricionales y nutraceuticas de nuestros productos agrícolas es

necesario apoyar proyectos de investigación que permitan conocer más a fondo todas las propiedades de los cultivos Colombianos. Este enfoque debe realizarse principalmente con los cultivos tales como mora, mortiño, uchuva, lulo, tomate de árbol, tomate de mesa, pimentón, perejil, con potencial de producción a gran escala, a estos se les debería realizar la caracterización genética, nutricional y nutraceutica relacionada principalmente con su composición en antioxidantes.

El potencial de frutales nativos Andinos o amazónicos se incrementa debido a la presencia de nichos ecológicos apropiados para su cultivo, a su aceptación por parte de los consumidores nacionales y extranjeros, al escaso consumo de frutas y hortalizas en Latinoamérica, a las posibilidades agroindustriales que generan un desarrollo económico en productores pequeños y al reemplazo de cultivos ilícitos con estos (Lobo 2000).

Se considera que las frutas poseen importantes características antioxidantes y debido a la gran variedad de frutales cultivados en el país es indispensable realizar este tipo de exploraciones, en las cuales se cuente con la participación de diferentes grupos de investigación nacionales e internacionales. Estas investigaciones permitirán caracterizar los compuestos antioxidantes presentes en nuestros cultivos agrícolas y conocer acerca de nuevos compuestos con estas características u otras, dándoles valor y haciéndolos más atractivos para el mercado.

Así mismo, estas investigaciones deben hacer énfasis en la caracterización de otros tipos de compuestos benéficos para la salud, por ejemplo, en un estudio realizado en el Japón se determinó que el ajo además de poseer compuestos antioxidantes tiene dentro de su composición sustancias con propiedades antitrombóticas y antiagregativas (Nishimura & Ariga 1992).



La falta de información relacionada con la caracterización de nuestros productos agrícolas no ha permitido el fortalecimiento de sus cultivos, pues en países como Estados Unidos se ha encontrado variedad de compuestos antioxidantes en productos como el perejil y frutas pertenecientes al grupo de las "blueberry" (arándanos). En relación con esta fruta, existen muchos reportes bibliográficos en los que se consideran las pertenecientes al grupo antes mencionado como importantes fuentes de antioxidantes, característica que es otorgada principalmente por la cantidad de antocianinas y antocianidinas presentes en su composición (Parry *et al.* 2005, Sánchez *et al.* 2003) Dentro

de las frutas Colombianas el mortiño a agraz pertenece a este grupo y dentro del mismo se encuentran especies Andinas, razón que fortalece la recomendación de fomentar su estudio y la exploración de nuestros recursos genéticos, pues así como el agraz, es posible encontrar otras frutas que tengan importantes propiedades nutraceuticas. Por lo cual se recomienda orientar las investigaciones hacia frutas poco conocidas. En Brasil, por ejemplo, en investigaciones relacionadas con el contenido de carotenoides en frutas nativas de este país se encontraron importantes cantidades de  $\beta$ -caroteno ( $360\mu\text{g/g}$ ) a partir de una variedad nativa de dátil (Godoy & Rodríguez 1994).

Por otra parte, se hace necesario caracterizar algunos subproductos agrícolas, como es el caso del pellejo de la papa, el cual posee algunos compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes (Alonso 2000), adicionalmente, en Cuba se han realizado ensayos en los cuales se caracterizaron algunos compuestos con propiedades antioxidantes provenientes de cáscaras de frutos cítricos como el limón criollo y la lima persa, el compuesto detectado en mayor proporción fue la eriocitrina ( $8.25\text{mg/g}$ ), perteneciente al grupo de los bioflavonoides (Cartaya *et al.* 2002).

Estos estudios no sólo deben enfocarse a la explotación de los recursos genéticos vegetales, también se deben realizar esfuerzos tendientes a la exploración de otras posibles fuentes de compuestos con propiedades antioxidantes como por ejemplo las algas. En la Corporación Cyanotech se han desarrollado algunos trabajos que han permitido obtener extractos de astaxantina a partir del alga *Haematococcus pluvialis* para sus posterior venta en el mercado de productos naturales (Thomason 2001). Por otra parte, en un trabajo de investigación realizado por la empresa Chilena Noralga se logró optimizar un medio de cultivo que permitió obtener 200 veces más betacaroteno a partir de la microalga *Dunaliella salina* que a partir de una zanahoria (Peña 1999).

Dichas investigaciones también deben orientarse a la explotación y caracterización de otros productos agrícolas diferentes a frutas y hortalizas, dada la posibilidad de encontrar nuevas fuentes de compuestos antioxidantes sin explotar. Un ejemplo claro de ello ocurrió con una variedad típica de maíz cultivado en el Perú, la comunidad científica internacional se sorprendió cuando a mediados de 2001 descubrieron que el maíz morado, el cual se utiliza como base de la Bebida emblemática del Perú: "La Chicha Morada" poseía dentro de su composición cantidades significativas de antocianinas. En investigaciones realizadas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nagoya, Japón, se estableció que el pigmento de este maíz (antocianina) evita la aparición de cáncer en el intestino grueso (Grupo SMAR 2005).

Toda esta información obtenida abrirá las puertas de los productos agrícolas Colombianos en el mercado internacional, debido a las últimas tendencias hacia el consumo de productos nutraceuticos. En un estudio realizado por el Instituto

Alexander Von Humboldt se determinó que uno de los mayores potenciales de desarrollo económico que tiene Colombia, es el aprovechamiento sostenible de la biodiversidad a través de la obtención de productos nutraceuticos (Echeverri 2003), lo cual es posible con el apoyo del estado y con el compromiso de los sectores de investigación y productivo.

### **3.2. FOMENTO DE CULTIVOS CON POTENCIALES PROPIEDADES ANTIOXIDANTES BAJO ESQUEMAS DE PRODUCCIÓN LIMPIA**

La cantidad de antioxidantes que se acumula en los tejidos de frutas y hortalizas está relacionada con el sistema de producción, se ha demostrado que la utilización de agroquímicos en los cultivos tiene una incidencia negativa sobre la producción de este tipo de sustancias. En productos obtenidos bajo condiciones orgánicas o con baja utilización de estas sustancias se obtiene una mayor cantidad de compuestos fenólicos que actúan como antioxidantes (American Chemical Society 2003). De otra parte, también se ha demostrado que cuando plantas de frijol son tratadas con un biofungicida a base del hongo *Trichoderma harzianum*, mediante aplicaciones al follaje o al suelo, además de obtenerse un control efectivo del fitopatógeno *Botrytis cinerea*, se produce un aumento del contenido de antioxidantes (Lapsker y Elad 2001).

Debido a los problemas fitosanitarios que presentan los cultivos de frutas y hortalizas en el país y al uso indiscriminado de agroquímicos se recomienda fomentar cultivos bajo esquemas de producción limpia. Adicionalmente, estos sistemas de manejo de cultivos le dan un valor agregado a los productos, pues se comportan de manera amigable con el medio ambiente, sin generar cambios en la biodiversidad del suelo ni problemas de contaminación y residualidad, así como problemas de toxicidad aguda o crónica, expresada como carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis (CIBIO 2004).

Por otra parte, debido a las políticas actuales tendientes a la protección del medio ambiente y a la conservación de la biodiversidad, es necesario fomentar este tipo de prácticas. En nuestro país se ha observado interés por la producción limpia y por el consumo de alimentos orgánicos. Esto se ve reflejado en la certificación como "Producto Agropecuario Ecológico" de 17000 hectáreas, entre las cuales 762 son de frutales (Ministerio de Agricultura 2004). Sin embargo, para llegar a obtener este sello es necesario la implementación de sistemas de producción limpia en la que se empleen estrategias de manejo sostenible.

Según la FAO la implementación de programas de manejo integrado de plagas es una de las formas más promisorias para lograr la reconversión tecnológica de las

unidades productivas de los agricultores (FAO 2005). En relación con esto, varias instituciones dedicadas a la investigación como CORPOICA han realizado estudios tendientes al desarrollo de bioplaguicidas empleados para el control de insectos plaga y de fitopatógenos en cultivos de frutas y hortalizas, pero es necesario propiciar nuevos espacios investigativos que permitan ampliar estos conocimientos, así como el desarrollo de productos innovadores.

### **3.3. PRODUCTO NUTRACEÚTICO CON PROPIEDADES ANTIOXIDANTES**

Para generar una recomendación respecto al empleo de los productos agrícolas nacionales como potenciales fuentes de antioxidantes, es necesario revisar en primer lugar cuáles son los que tienen estas características. Luego de escoger los productos agrícolas ricos en estos compuestos se debe analizar tanto su contenido en antioxidantes, sus esquemas productivos y rendimiento en el ámbito nacional e internacional. Posteriormente, es necesario revisar el volumen de exportación de estos, información con la cual se podrá generar una recomendación acerca de cuáles productos cultivados en el país son los más adecuados para generar un producto con propiedades antioxidantes.

Debido a la escasa información que se tiene referente a las propiedades nutricionales y nutraceuticas de los productos agrícolas colombianos fue necesario revisar las bases de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, esta información permitió conocer el contenido de flavonoides y carotenoides en algunos productos consumidos por su población.

De acuerdo con esto se observa que no existe un solo producto agrícola que tenga al mismo tiempo altas cantidades de flavonoides y carotenoides, por esta razón se propone el desarrollo de un producto nutraceutico a base de varias fuentes en donde se aproveche el potencial antioxidante de cada una de ellas. Este producto debe tener como materia prima productos agrícolas cultivados en el país, en los cuales estén presentes sustancias como el licopeno, la luteína y zeaxantina, el beta caroteno, los flavonoides como quercetin, catequin, epicatequin y las antocianinas. Además de su composición, estos productos deben caracterizarse por presentar altos rendimientos en cultivo a nivel nacional. Además del desarrollo a nivel nacional de productos nutraceuticos, otra estrategia sería la de identificar mercados para exportar y compuestos antioxidantes que tengan alto valor comercial a nivel internacional, es el caso de compuestos como la antocianina del maíz morado cuyo costo por gramo es de US \$2.000.000 (Comunicación personal Osawa 2004) y el licopeno, el quercetin y la luteína cuyos costos por gramo son de US\$8, US\$10.2, US\$10.7, respectivamente (Manual Sigma 2005).

## FLAVONOIDES



En cuanto a las fuentes de estos compuestos antioxidantes dentro de los cultivos realizados en nuestro país, las potenciales fuentes de sustancias flavonoides en orden decreciente son: la cebolla, la naranja, la uva, la mora, la manzana, el brócoli, la espinaca, la fresa, el mango, el pimentón, la acelga, el tomate y el repollo. Esta jerarquización se obtuvo luego de sumar cada uno de los compuestos pertenecientes a este grupo de polifenoles, sin embargo, hay algunos productos más ricos que otros en ciertos compuestos, por ejemplo, el quercetin es considerado como el flavonoide con mejores propiedades antioxidantes y se encuentra en mayor proporción en la cebolla, la espinaca, la manzana y el brócoli (USDA 2003). Por esta razón, se recomienda escoger las fuentes de antioxidantes ricas en los compuestos flavonoides caracterizados por presentar altos niveles de protección antioxidante como es el caso del quercetin, cianidin, catequin y epicatequin que se encuentran principalmente en la cebolla, cereza, uva y mora.

De estos cuatro productos agrícolas, los mayores rendimientos en el cultivo se obtienen con la cebolla con un valor de 15.95 Ton/ha, a este rendimiento le sigue el de la uva con 12.4 Ton/ha y finalmente la mora con 7.22 Ton/ha (Frutas y hortalizas 2004). La producción de cereza a nivel nacional es escasa, por ello no existen reportes en cuanto a niveles de producción y rendimiento.

Se sugiere que el aporte del antioxidante quercetin en el producto por desarrollar sea dado por las cebollas, se escoge este producto agrícola por presentar altas cantidades de este compuesto dentro de su composición (200µg/g), así como rendimientos altos en el ámbito nacional, otro aspecto que nos lleva a escoger esta hortaliza como fuente de este compuesto es la participación que se genera en los agricultores, pues debido a sus grandes volúmenes de producción se requiere apoyo de mucha mano de obra en cada una de las etapas del cultivo, como preparación de terreno y semilleros, siembra, transplante, fertilización y riego (Frutas y hortalizas 2004).

Para hacer el análisis en el campo internacional se tuvo en cuenta la información suministrada por la Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación (FAO) en cuanto a los rendimientos agrícolas de los productos con potencial antioxidante de países como Estados Unidos, Canadá, España, Francia, Japón, Brasil, Francia e Italia (FAO 2004). Sin embargo, el rendimiento del cultivo de la cebolla en Colombia es pobre en comparación con el de otros países, se observa que Estados Unidos presenta el mayor rendimiento con un valor de 49 Ton/ha, seguido por países como Francia con 38 Ton/ha y Canadá con 30 Ton/ha y Colombia con un valor de 15.95 Ton/ha.

Al igual que la cebolla, la uva presenta dentro de su composición importantes cantidades de compuestos antioxidantes como las antocianinas, las cuales han sido relacionadas con importantes disminuciones de enfermedades de tipo coronario, característica que permite recomendar esta fruta como uno de los principios activos del producto por desarrollar. Adicionalmente, de acuerdo con la información suministrada por la FAO se observa que el rendimiento de este cultivo en Colombia es de 12.4 Ton/ha, valor cercano al presentado en países como Brasil y Estados Unidos, los cuales presentan los mayores rendimientos con valores de 18,1 y 14,4 Ton/ha respectivamente.

## CAROTENOIDES

En relación con la cantidad de beta caroteno, los productos ricos en este compuesto y cuyo cultivo ha sido reportado en nuestro país son la espinaca, la fresa, la acelga, el pimentón y la cebolla. En cuanto a luteína y zeaxantina se encuentra principalmente en hortalizas como la espinaca y la acelga y el licopeno en el pimentón, la zanahoria y el tomate (USDA 2004, Frutas y Hortalizas 2004).

De la información suministrada en el 2004 por URPA's, UMATA's y el MADR se observa que el rendimiento en toneladas por hectárea de los productos agrícolas escogidos por presentar mayores cantidades de carotenoides es de 44.6 para el cultivo de fresa, 25 para el tomate, 20.7 para la zanahoria, 18.2 para la espinaca, 16.4 para el pimentón, 15.95 para la cebolla y 10.87 para la acelga.

Al observar los datos de rendimiento de cultivo versus cantidad de compuesto antioxidante, a pesar de que el rendimiento de la espinaca no es tan alto en comparación con la fresa se observan



cantidades muy superiores de los carotenoides luteína, zeaxantina y beta caroteno; por otra parte, dados los altos rendimientos en el cultivo y los significativos aportes de licopeno se sugiere usar el tomate como una de las materias primas que hará parte del producto por desarrollar.

En relación con el cultivo del tomate, el país con mayor rendimiento es Francia con 131.5 Ton/ha, seguido por Canadá con 82.7 Ton/ha, Estados Unidos con 62.5 Ton/ha, Japón y España con 60.0 Ton/ha, Brasil con 59 Ton/ha, Italia con 50.1 Ton/ha y Colombia con 23.5 Ton/ha. Para el cultivo de la espinaca, Colombia se ubica en el cuarto lugar con un rendimiento de 16.5 Ton/ha, mientras que Estados Unidos es el país con mayores rendimientos con valores cercanos a 20 Ton/ha (FAO 2004).

En cuanto al volumen de exportación de los productos agrícolas Colombianos con características antioxidantes, la información recopilada y analizada tuvo en cuenta el valor y la cantidad de productos exportados desde 2001 hasta Julio de 2004. En relación con los productos pertenecientes al grupo de las hortalizas se observa una mayor exportación (hasta Julio de 2004) de cebollas, tomates y frutos del género *Capsicum*, dentro de los cuales se encuentra el pimentón. En cuanto a frutas, el mayor volumen de exportación lo presentan las naranjas, los mangos, los pomelos, las fresas y las uvas. Las otras fuentes de antioxidantes que no pertenecen a ninguno de estos dos grupos, como es el caso del té reporta un nivel bajo o nulo de exportación.

Con la información recopilada hasta el momento se ha establecido cuales son los productos agrícolas Colombianos con mayor potencial antioxidante, el siguiente aspecto que debe contemplarse es la búsqueda de estas sustancias o de nuevas sustancias en productos nativos que presenten alta concentración por unidad de peso y cuya producción sea rentable. También se debe trabajar en procesos de extracción de dichas sustancias, ya que puede haber pérdida de algunos compuestos funcionales en los concentrados de las frutas y hortalizas, siendo por lo tanto necesario buscar alternativas de procesamiento que reduzcan las pérdidas y que mantengan sus características organolépticas lo más similares a las de su estado fresco. Una alternativa es el uso de técnicas físicas como la deshidratación osmótica o por membrana, las cuales pueden usarse de forma combinada con técnicas como el manejo de aditivos de uso permitido en alimentos, esto con el fin de bajar el pH para controlar el desarrollo de microorganismos y generar así un producto que pueda catalogarse como un alimento funcional.

Otra opción para la obtención del principio activo es la extracción con un solvente o dióxido de carbono o por arrastre con vapor. Con cualquiera de estas técnicas es necesario acondicionar la materia prima (cebolla, uva, espinaca y tomate) de tal forma que se garantice su óptima calidad, lo cual implica una manipulación bajo condiciones

adecuadas tanto en la cosecha como en la selección, limpieza, clasificación y preparación para su procesamiento, asegurando siempre la alta calidad del principio activo.

Existen estudios que han demostrado los efectos negativos del procesamiento de algunas frutas y hortalizas, los cuales incluyen la inactivación o disminución de los compuestos antioxidantes causada por procesos como la oxidación generada en algunos casos por enzimas como las polifenoloxidasas (Heinonen & Meyer 2002). Por ejemplo se ha observado que la cocción de tomates y cebollas disminuye su contenido de quercitina en un 80%, el uso de microondas lo disminuye en un 60% y el congelamiento en un 30% (Crozier *et al.*, 1997). Otro ejemplo claro se presenta con la cocción de espinacas, proceso que disminuye su contenido de flavonoides en un 50% y de vitamina C en un 60%, pérdida que se incrementa con el proceso de sellado al vacío (Gil *et al.* 1999).

De acuerdo con los datos que se tienen sobre el contenido de antioxidantes y debido a la variedad de estos, en primera instancia se recomienda elaborar un producto natural a base de extractos de frutas y hortalizas, para tratar de buscar un balance adecuado de diferentes tipos de sustancias. A manera de ejemplo se sugiere un producto a base de tomate, espinaca, cebolla y uva (Tabla 3), este producto podría emplearse como suplemento alimenticio y podría formularse como cápsulas de gelatina rígida; para ello es necesario establecer las inestabilidades físico químicas de los principios activos, esto con el fin de controlar los procesos de degradación durante el procesamiento. Así mismo, se emplearían excipientes farmacéuticos que no causen inestabilidades y que sean aprobados por la FDA, adicionalmente, a este producto deben realizarse caracterizaciones físico químicas y pruebas de estabilidad que permitan generar recomendaciones para su almacenamiento y consumo.

**Tabla 3.** Contenido de antioxidantes en los productos recomendados como principio activo

Producto agrícola	Contenido ( $\mu\text{g/g}$ )				
	Carotenoides			Flavonoides	
	Licopeno	Luteína + Zeaxantina	$\beta$ -caroteno	Quercitina	Catequina
Tomate	40	1.2	1.04		
Espinaca		56	122		
Cebolla				200	
Uva				25	90

Debido al rechazo que pueda generarse por alguna parte de la población hacia el consumo de este tipo de productos, se sugiere como alternativa elaborar un cereal con propiedades antioxidantes, el cual podría contener estos mismos principios activos, es decir, tomate, espinaca, cebolla y uva, mezclados con cereales como avena, trigo y salvado. Para la manufactura de este producto se requerirá de un molino que permita triturar los principios activos y los cereales, de una mezcladora que asegure la distribución homogénea de las partículas, de un granulador que permita dar forma al cereal y de un sistema de secado que no afecte a dichos compuestos. Este producto se recomendaría para ser usado al desayuno, dado que la actividad física y mental de una persona durante el día, está íntimamente relacionada con el consumo de nutrientes adecuados durante el desayuno. Teniendo en cuenta que en esta comida se aportan entre el 10% y el 30% de los nutrientes que se necesitan diariamente (Sepúlveda 2005).

Por otra parte, el cambio que se ha dado en la dieta alimenticia tradicional de los hogares colombianos ha permitido el ingreso de los cereales al desayuno, las razones que han generado este cambio en los consumidores nacionales son diversas, desde el mismo cambio en las costumbres alimenticias, hasta la baja capacidad adquisitiva de los colombianos, el menor consumo de harinas, el rechazo a las grasas, el mayor control sobre efectos en la salud y hasta la preferencia por alimentos fáciles y rápidos de preparar, son algunos de los aspectos que favorecerán el ingreso del cereal con antioxidantes al mercado nacional (Portafolio 2005).

Estos productos serían pioneros en el mercado de antioxidantes Colombianos, además de ser nutritivos tendrían la ventaja de ofrecerle al consumidor una protección antioxidante alta, debida a la variedad de compuestos con estas características presentes en su composición. Cabe esperar que su ingreso al mercado no sería difícil pues se trata de un producto altamente competitivo dados su carácter "natural" y la tendencia de los últimos años por parte de la población de aumentar el consumo de alimentos capaces de promover una condición de salud favorable aparte de las características nutricionales que poseen, es decir, el consumo de alimentos funcionales o de productos nutraceuticos. Esta tendencia también se ve reflejada en el enfoque de los nuevos productos de compañías como PepsiCo y Nestlé, la primera de ellas anunció que la mitad de su portafolio estará enfocado en productos "better for you" y Nestlé informó que la salud será el foco de sus próximas adquisiciones (Oyorzún 2004).

El laboratorio para la elaboración de cualquiera de estos productos deberá cumplir con ciertos requisitos normativos exigidos para preparaciones farmacéuticas a base de productos naturales y para cereales listos para el desayuno, las cuales son dadas por el INVIMA y estipulados en documentos como el decreto 3553 de 2004, el 2266 de 2004, el 337 de 1998, el 677 de 1995 y la resolución 3131 de 1998 para el caso del producto encapsulado y la Norma Técnica Colombiana NTC 3749 para el caso

del cereal con propiedades antioxidantes. En estos se reglamentan aspectos como el control sanitario que debe realizarse a las instalaciones, el control durante cada una de las etapas del proceso de desarrollo del producto que incluyen la producción, el envase, el empaque, el control de calidad y otros aspectos como la importación, exportación, comercialización, publicidad, uso y distribución de los productos finales (Invima 2004).

## 5. CONCLUSIONES

Colombia cuenta con ventajas para el aprovechamiento de su biodiversidad en frutas y de sus distintas condiciones agroecológicas para ofrecer alimentos funcionales y nutraceuticos para los mercados internos y externos.

Es posible construir una cadena de adición de valor para la producción de antioxidantes en Colombia. Dicha cadena inicia con las actividades de prospección en frutas, sobre las cuales, se debe intensificar las actividades de investigación en temas como la caracterización fisicoquímica y organoléptica. En vista de la importancia de los paquetes tecnológicos agrícolas para mantener o resaltar las características nutricionales, es importante perfeccionar dichos modelos para condiciones agroecológicas específicas.

A la vez que se garantiza la producción agrícola de frutales e incluso hortalizas de interés por sus características antioxidantes, se hace necesario avanzar en mecanismos para la obtención de productos nutraceuticos, tanto para el consumo nacional como para la comercialización masiva.

Estos dos esquemas deben ir de la mano de la introducción de estos productos en la producción industrial de productos como alimentos preparados; azúcar, confitería y chocolatería; cerveza, malta y licores; molinería, repostería y panadería; láctea; industria farmacéutica; cosméticos y elementos de aseo; y alimentos concentrados y cereales.

Los resultados de esta cadena de adición de valor son de interés para la generación de producción y empleo, y a su vez es una inversión en la prevención de enfermedades de importancia económica como las coronarias y cancerígenas.

# BIBLIOGRAFÍA

- AIM This Way. 2004. <http://www.aimthisway.com>
- Alonso, J. 2000. Boletín de la Papa. Vol 2: No 3 <http://www.redepapa.org/boletinnueve.html>
- American Chemical Society, 2003. Press release, American Association for the advancement of Science. <http://www.erreported.com/modules.php>
- Block G, Patterson B, Subar A. 1992. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer*. 18(1):1-29. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1408943](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1408943)
- Cárdenas, E. 2004. Sustancias flavonoides. Department of Molecular Pharmacology & Toxicology. School of Pharmacy. University of Southern California. <http://www.antiokdantes.com.ar/12/FrArt104.htm>
- Cartaya O., Reynaldo, I., Nogueiras, C. 2002. Complejo de bioflavonoides del limón CBL. *Temas de Ciencia y Tecnología*. Vol 6, No 18. Pp 11-14
- BCEC - Biotechnology Center of Excellence Corporation (2003) Análisis de mercados para la utilización de plataformas de biodiversidad en la región andina basado en aplicaciones biotecnológicas. Corporación andina de Fomento, CAF. Caracas - Venezuela. Traducido por María Victoria Mejía. Bogotá.
- Centro Iberoamericano de la Biodiversidad. CIBIO. 2004. <http://cam.ua.es/CIBIO/Pages/CBCtrBio.html>
- Cerpa, M. 2003. Extracción de productos naturales mediante fluidos supercríticos: Fundamentos y Posibilidades de uso en el Perú. <http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Launchpad/2296/Extraccion.html>
- Cerutti PA. 1985. Prooxidant states and tumor promotion. *Science*. 25; 227(4685): 375 - 381. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2981433](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2981433)
- Cristancho, E. 2005. Análisis estratégico para el desarrollo de la biotecnología en Colombia: un ejercicio de toma de decisiones para el sector agropecuario y agroindustrial. Universidad nacional de Colombia. Facultad de ciencias económicas. Maestría en Ciencias Económicas. Bogotá. 84p.
- Crozier, A., Lean, M., Macdonald, M., Black, C. 1997. Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce and celery. *J. Agric. Food. Chem.*, 45, 590 - 595. <http://www.gla.ac.uk/departments/humannutrition/pubs/pub/pubkey.html>
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. 1996. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/94/12/3246>
- Desmarchelier, C. Ciccio, G. 1998. Antioxidantes de origen vegetal. *Ciencia Hoy*. Vol 8 No 44. Buenos Aires, Argentina. <http://www.ciencia-hoy.retina.ar/hoy44/antiox1.htm>
- Echeverri, L. 2003. Bioprospección en productos naturales. Instituto Alexander Von Humboldt y Programa de Política y Legislación Proyecto Acceso a Recursos Genéticos. Informe de Trabajo. Medellín, Colombia. 44p.
- FAO. 2004. Bases de datos estadísticos. Datos agrícolas. Oficina de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. <http://faostat.fao.org/faostat/farm?collection=productions.Crops.Primary&Domain=Production&servlet=1&hostbulk=0&version=est&language=Es>.
- Fernández, D., Fernández, R. 1997. Fluidos Supercríticos. Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía FCEyN, UBA, Unidad de Actividad

- Ferrari, E. 2003. Biochemical pharmacology of functional foods and prevention of chronic diseases of aging. *BioMedicine & Pharmacotherapy*. 57: 251-260
- Ferreira, G. 2004. Enzimas antioxidantes y prooxidantes: características principales y su ubicación en el genoma humano. *Antioxidantes y calidad de vida*. <http://www.antioxidantes.com.ar/12/Art104.htm>
- Frutas y hortalizas, 2004. <http://www.frutasyhortalizas.com.co/portal/Business/product-view.php>
- Gil M., Ferreres, F., Tomas, F. 1999. Effect of postharvest storage and processing on the antioxidants constituents (flavonoids and Vitamin C) on fresh - cut spinach. *J. Agric. Food. Chem.* 47, 2213 - 2217. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10794612](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10794612)
- Godoy, H. Rodríguez-Anaya, D. 1994. Occurrence of cis-isomers of provitamin A in Brazilian fruits. *Journal Agricultural Food Chemist.* 42: 1306-1313
- González, A. 2005. Coordinador programa de frutales. Centro de Investigación en Agricultura Tropical. CIAT.
- Grupo SMAR, 2005. Maíz morado. El milagro Peruano. <http://www.smar-grupo.com/espanol/maiz.html>
- Harman D. 2004. Radicales libres, envejecimiento y enfermedad. *Antioxidantes y calidad de vida*. <http://www.antioxidantes.com.ar/12/Home2.htm>
- Harman D. 1993. Free radical involvement in aging. *Pathophysiology and therapeutic implications*. *Drugs Aging* 3 (1): 60-80. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8453186&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8453186&dopt=Abstract)
- Heinonen, I., Meyer, A. 2002. Antioxidants in fruits, berries and vegetables. Chap 3. In *Fruit and vegetable processing*. Edited by Win Jodgen. CRC Press, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, England. Pg 24 -44.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. INVIMA, 2004. <http://www.invima.gov.co/productosnaturales>
- Lapsker, Z. Elad, Y. 2001. Involvement of reactive oxygen species and antioxidative processes in the disease caused by *Botrytis cinerea* on bean leaves and its biological control by means of *Trichoderma harzianum* T39. *IOBC WPRS Bulletin Vol 24 (3)* 21-25
- Leighton, F. 2004. Polifenoles del vino y salud humana. *Antioxidantes y calidad de vida*. <http://www.antioxidantes.com.ar/12/FrArt126.htm>
- Lobo, M. 2000. Papel de la variabilidad genética en del desarrollo de los frutales andinos como alternativa productiva. En: *Memorias III Seminario de Frutales de Clima Frio Moderado*. Centro de Desarrollo Tecnológico de Frutales, Manzanas. Noviembre 15 al 17 de 2000. Pp 27-36
- Madhavi, D., Deshpande, S., Salunke, D. 1995. *Food Antioxidants*. Marcel Dekker, Inc. New York. Pp 5-80
- Manrique, D. 2005. Frutas cazadoras de radicales. *Unimedios*. <http://www.uniperiodico.unal.edu.co/ediciones/82/14.htm>
- Manual Sigma. 2005. *Biochemical & Reagents for Life Science Research*. United States. Pp 1753.
- Martínez, A. 2003. Carotenoides. Universidad de Antioquia. Medellín. <http://muscas.udea.edu.co/~ff/carotenoides2001.pdf>
- Martínez, S., González, J., Culebras, M., Muñoz, M. 2002. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria*. XVII (6). Pp 271 - 278. [http://www.grupoaulamedica.com/aula/nutricion/n62002/03\\_Los\\_flavonoides.pdf](http://www.grupoaulamedica.com/aula/nutricion/n62002/03_Los_flavonoides.pdf)
- Milbury, P., Cao, G., Prior, R., Blumberg, J. 2002. Bioavailability of elderberry anthocyanins. *Mechanisms of Ageing and Development*. 123: 997-1006
- Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural. [http://www.minagricultura.gov.co/legis\\_resoluciones.htm](http://www.minagricultura.gov.co/legis_resoluciones.htm) resolución 0074 de 2002
- Nishimura, H., Ariga, T. 1992. Vinylidithiins in Garlic and Japanese Domestic Allium (*A. victorialis*). In: *Food Phytochemical for Cancer Prevention I. Fruits and Vegetables*. Chap. 9. Japan.

