

La Curcumina y sus funciones

Figueruelo Arnáiz, Víctor

1. introducción:

El primer objetivo al que ha de atender una persona para poder realizar su actividad diaria es el mantener un óptimo estado de salud. Para alcanzarlo, es evidente que la alimentación juega un papel fundamental.

Un buen estado nutricional permite el correcto funcionamiento de muchos procesos biológicos en el organismo. Existen alimentos en los que su funcionalidad va más allá del aspecto nutricional.

En algunos de ellos, sus componentes, debido a su estructura química o a su naturaleza, desempeñan ciertas funciones específicas destacables y no desdeñables en el organismo.

Así pues, algunas plantas contienen un gran número de sustancias de naturaleza polifenólica con capacidad para reducir los procesos inflamatorios e incrementar la resistencia a determinadas enfermedades.

Estas sustancias químicas son perfectamente identificables y se caracterizan por la presencia de más de un grupo fenol por molécula.

Estas sustancias se subdividen en:

- Taninos hidrolizables. Ésteres de ácido gálico, de glucosa y otros azúcares.
- Fenilpropanoides. Como ligninas, flavonoides y taninos condensados.

Algunas de ellas son los isotiocianatos, presentes en la col y el brócoli, las epicatequinas del té verde, la capsaicina de las guindillas, chalconas, la rutina y la naringenina de las manzanas, el resveratrol del vino tinto y de los cacahuets, y la curcumina y los curcuminoides de la cúrcuma (1)

Diversos estudios han demostrado su capacidad para colaborar con el organismo en su lucha contra diversas enfermedades, basada en la mayoría de los casos en sus propiedades antiinflamatorias.

Pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de cáncer. También se unen al hierro no hemo (por ejemplo el procedente de los alimentos vegetales) por lo que podrían disminuir el nivel de hierro.

Se piensa que contribuyen decisivamente a combatir el estrés oxidativo, un síndrome que causa algunas enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares.

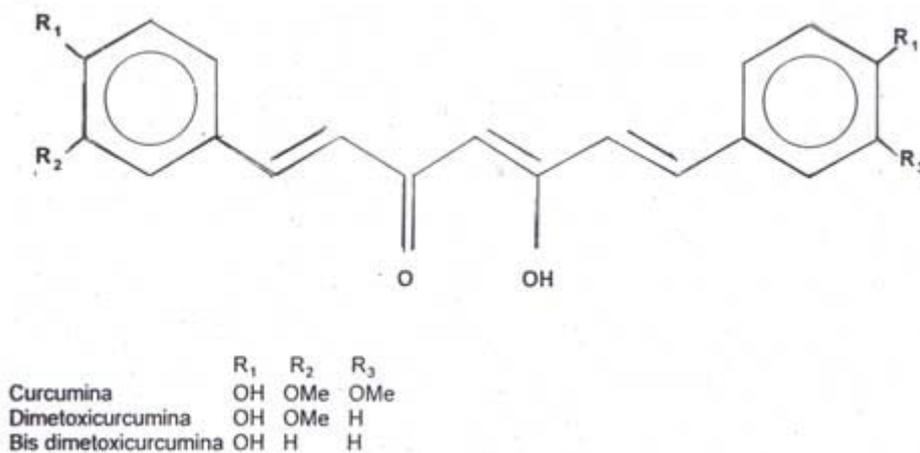
Muchos de los efectos beneficiosos de estos compuestos polifenólicos han sido amplia y sobradamente demostrados.

Pero en algunos de ellos, como por ejemplo la curcumina, la gran diversidad de funciones en las que intervienen hace necesaria una síntesis que esquematice y profundice toda su dimensión.

La curcumina es un colorante natural procedente de la cúrcuma, especia obtenida del rizoma de la planta del mismo nombre cultivada principalmente en la India y utilizada desde la antigüedad para diversas aplicaciones.



En la Unión Europea, es un aditivo autorizado con el código E-100i. Es el principio activo de la cúrcuma y la curcumina es responsable de su color amarillo. También es conocido como C.I. 75300, o amarillo natural 3. El nombre sistemático es (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxy-3-metoxifenil)-1,6-heptadiene-3,5-dione. Existen al menos dos formas de la curcumina, ambas tautómeras: la ceto y la enol. La ceto se encuentra en forma sólida y la enol como un líquido, siendo su estructura química:



, y según varían los radicales se obtienen distintos compuestos derivados, que mantienen en común el esqueleto hidrocarbonado.

Es soluble en etanol y en ácido acético concentrado.

Además se emplea en la detección de Boro.

En tecnología de alimentos se utiliza, además del colorante parcialmente purificado, la especia completa y su oleorresina; en estos casos su efecto también es el de aromatizante.

La especia es un componente fundamental del curry, al que confiere su color amarillo intenso característico.

Se utiliza también como colorante de mostazas, en preparados para sopas y caldos y en algunos productos cárnicos.

Es también un colorante tradicional de derivados lácteos.

Se puede utilizar sin más límite que la buena práctica de fabricación en muchas aplicaciones, con excepciones como las conservas de pescado, en las que el máximo legal es 200mg/kg, las conservas vegetales y el yogur, en las que es 100mg/kg, y en el queso fresco, en el que este máximo es sólo 27mg/kg.

Algunos de los productos en los que la podemos encontrar como colorante son: mantequillas, quesos, productos de pastelería, patatas fritas y licores.



Las propiedades de la cúrcuma fueron utilizadas por primera vez en la India entre el 610 a.C. y el 320 a.C.

En aquella época se utilizaba como colorante para la lana.

A lo largo de la historia se ha empleado para colorear partes del cuerpo, pero su uso más extendido ha sido como colorante textil.

Se emplea para teñir algodón, lana, seda, cuero, papel, lacas, barniz, ceras, tintes, etc.

La cúrcuma también se utiliza para la formulación de algunos cosméticos.

Se emplea en algunos protectores solares, y las mujeres hindúes la usan como gomina.

Además, el gobierno tailandés está participando en un proyecto para aislar un compuesto de la cúrcuma llamado tetrahidrocurcuminoide (THC).

El THC es una sustancia incolora que tiene propiedades antioxidantes y puede tratar algunas inflamaciones de la piel. Esto hace que sea uno de los ingredientes de muchos cosméticos.

El colorante de la cúrcuma se absorbe relativamente poco en el intestino, y lo que es absorbido se elimina rápidamente por vía biliar, por ello se combina (casi en cantidades iguales) con pimienta negra que aumenta 2000 veces su absorción.

Tiene una toxicidad muy pequeña, pero la especia completa es capaz de inducir ciertos efectos de tipo teratogénico en algunos experimentos.

La dosis diaria admisible para la OMS es, provisionalmente, de hasta 0,1mg/kg de colorante, y 0,3mg/kg de oleoresina.

Se ha demostrado que el proceso de inflamación juega una función esencial en la mayor parte de los padecimientos crónicos, incluyendo procesos neurodegenerativos, cardiovasculares, pulmonares, metabólicos, autoinmunes y neoplásicos.

Otras de las funciones más importantes y conocidas de la curcumina son que es un agente antitumoral, antioxidante y antiartritis.

La curcumina puede ser útil para tratar la malaria, la prevención del cáncer cervical, y también puede interferir en la replicación del virus del SIDA.

En las últimas décadas ha habido estudios profundos, principalmente originados por el Dr. Bharat Aggarwal y su equipo de investigadores en el hospital M.D. Anderson (Houston, Texas), para establecer las actividades biológicas y farmacológicas de la curcumina.

Tal es el caso de una revisión del año 2009 (2) que ofrece una visión global del conjunto de funciones orgánicas en las que la curcumina puede desempeñar un papel importante.

Muchos tratamientos tradicionales probados y confirmados desde antiguo son ignorados porque no se conocen en su plenitud sus componentes activos ni sus funciones moleculares.

Éste no es el caso de la curcumina, pigmento amarillo y componente de la *Curcuma longa*, que fue identificada hace más de un siglo y ha sido estudiada en profundidad.

Desde hace varios siglos era bien conocido que la *Cúrcuma* exhibía actividad anti-inflamatoria, pero además la investigación intensiva desarrollada las pasadas dos décadas ha demostrado que se debe esa actividad a la curcumina.

Ha sido demostrado que este agente interviene en la regulación de numerosos factores de transcripción, citoquinas, proteínas quinasas, moléculas de adhesión, potencial redox, y enzimas que han sido vinculadas a la inflamación.

Los efectos anticáncer parecen derivar de su capacidad de inducir apoptosis en células cancerígenas, sin producir efectos citotóxicos en células sanas.

Puede interferir con la actividad del factor de transcripción NF-kB, que ha sido ligado a través de múltiples estudios científicos, a un número de enfermedades inflamatorias, incluyendo cáncer, y más recientemente fibrosis pulmonar.

Las enfermedades crónicas, entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, la diabetes, el cáncer y las enfermedades respiratorias, constituyen el 46% del total de enfermedades y el 59% de las causas de muerte a nivel mundial.

La sepsis es la complicación médico-quirúrgica más común.

Uno de los efectos beneficiosos más claros de la curcumina, por la gran variedad de estudios que aluden a ella, parece ser la lucha contra las enfermedades crónicas.

En este sentido, Aggarwal et al (3) relatan que la investigación extensiva de las últimas 2 décadas ha demostrado que la curcumina interviene en efectos antiinflamatorios a través de la regulación de factores de transcripción inflamatorios (como factor nuclear kappaB), enzimas (ciclooxigenasa-2 y lipooxigenasa-5) y citoquinas (factor de necrosis tumoral e interleucinas 1 y 6).

Por el papel crucial de la inflamación en la mayoría de los procesos crónicos, el potencial de la curcumina ha sido demostrado en procesos crónicos, neoplásicos, autoinmunes, neurológicos, cardiovasculares, pulmonares y metabólicos.

La farmacocinética y la farmacodinámica de la curcumina ha sido examinada en animales y en humanos.

Una revisión del año 2007 de Kuttan et al (4) intenta determinar la relación de la curcumina con el cáncer analizando los efectos antitumorales, antiinvasivos y antimetastáticos de la curcumina.

Se ha demostrado que la curcumina es citotóxica para una gran variedad de líneas celulares tumorales de diferente origen tisular, a pesar de que, como ya se ha comentado, esta toxicidad es muy pequeña.

Dicha acción antitumoral depende del tipo celular, de la concentración de curcumina (IC50: 2-40 ug/ml) y de la fase del tratamiento.

El principal mecanismo por el que la curcumina induce citotoxicidad es la inducción de la apoptosis. Disminuye la expresión de las señales antiapoptóticas de la familia Bcl-2 y eleva la expresión de p53, Bax, procaspasas 3, 8 y 9.

La curcumina previene la entrada al núcleo del factor nuclear beta mediante la disminución de la expresión de las proteínas reguladoras del ciclo celular y factores de supervivencia como Bcl.

Impide el ciclo celular previniendo la expresión de la ciclina D1, cdk-1 y cdc-25.

La curcumina además inhibe el crecimiento de los tumores transplantables en diferentes modelos animales e incrementa la vida media de los animales con tumor.

Inhibe la metástasis de las células tumorales tanto in Vitro como en animales de experimentación vivos, y el posible mecanismo es la inhibición de metaloproteasas citoplasmáticas.

Suprime también la expresión de la ciclooxigenasa-2, el factor de crecimiento del endotelio vascular y las moléculas de adhesión intercelulares, y eleva la expresión de las proteínas antimetastásicas, el inhibidor tisular de las metaloproteasas-2, el gen 23 no metastático y la Ecadherina.

Por lo tanto, actúa en varias fases de la progresión de las líneas tumorales.

En otra revisión del año 2008 (5) se evidencian una serie de actividades beneficiosas de la curcumina en el organismo, como anti-inflamatoria, antioxidante, quimiopreventiva y quimioterapéutica.

Las acciones pleiotrópicas de la curcumina derivan tanto de su estructura química como de su capacidad para alterar canales de señalización, incluyendo canales de supervivencia regulados por NF-kappaB, Akt y factores de crecimiento; canales citoprotectores dependientes de Nrf2; y canales metastáticos y angiogénicos.

Cada vez se acumulan más evidencias que relacionan las enfermedades crónicas con el estilo de vida moderno: el estrés, la falta de ejercicio, el abuso de tabaco y alcohol, así

como con el cambio del consumo de alimentos naturales sin procesar por alimentos procesados, energéticamente densos frecuentemente.

La Curcumina es un agente captador de radicales libres y donador de electrones, y exhibe actividad tanto prooxidante como anti-oxidante.
Capta metales, particularmente hierro y cobre, y puede actuar como quelante del hierro.

La curcumina presenta reducida biodisponibilidad.

Tiene un gran potencial como agente terapéutico, y está demostrado en numerosos estudios clínicos en humanos para múltiples enfermedades, como mieloma múltiple, cáncer pancreático, síndromes mielodisplásicos, cáncer de colon, psoriasis y Alzheimer. Asimismo existe gran asociación entre este tipo de enfermedades con la reducción de la ingesta de fibras y antioxidantes vegetales y el aumento del consumo de productos alimentarios industriales, azúcares refinados y almidones.

También existe información circunstancial de que la curcumina podría mejorar las facultades mentales de adultos mayores.

Se ha ido desarrollando una amplia variedad de estudios con la curcumina.

Varios de ellos se han sintetizado mediante una revisión del año 2007 de Hsu, Chih-Hung et al (6).

Se ha intentado demostrar durante bastante tiempo que la curcumina sea un agente preventivo y terapéutico para la mayoría de enfermedades graves por sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anticancerosos.

En estudios clínicos en fase I, la curcumina en dosis mayores a 3600-8000 mg al día por 4 meses no funcionaba para ciertas patologías, excepto náuseas y diarrea.

Los estudios farmacocinéticas indicaron una reducida biodisponibilidad después de su ingesta oral.

A pesar de eso, la concentración farmacológicamente activa de curcumina podía ser mejorada en el tejido colónico y rectal en los pacientes que tomaban curcumina oral y puede ser aumentada en tejidos como la piel y la mucosa oral, lugar donde está directamente expuesta a los fármacos aplicados oral o tópicamente.

El efecto de la curcumina ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, procesos inflamatorios oculares, enfermedades inflamatorias de los huesos, pancreatitis crónica, psoriasis, hiperlipidemias y cáncer.

Aunque los primeros estudios no apoyaron la eficacia de la curcumina en estos procesos, los datos de estos estudios fueron todos preliminares y no concluyentes.

Es esencial que ensayos clínicos bien diseñados, fundamentados en unas concentraciones óptimas de curcumina por nuevas vías de administración, se planifiquen con el objetivo de aclarar estos efectos.

Con este fin se han ido desarrollando multitud de estudios que aluden a una sola o a varias funciones de la curcumina.

Una pequeña revisión bibliográfica del año 2006 (7) esquematiza las principales funciones en que interviene la curcumina.

Observaciones epidemiológicas, poco concluyentes, sugieren que el consumo de la cúrcuma puede reducir el riesgo de algunos cánceres y producir efectos protectores en humanos.

Estos efectos biológicos de la cúrcuma han sido atribuidos a su componente curcumina, que ha sido ampliamente estudiada por sus efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos, antioxidantes y anticancerosos.

Como resultado de estudios extensivos epidemiológicos, clínicos y animales, los mecanismos moleculares están siendo determinados, lo cual demuestra muchos efectos biológicos de la curcumina.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es la determinación y análisis de las funciones que la curcumina puede desempeñar en el organismo humano.

2. Material y métodos:

Se determinó como objeto de la búsqueda bibliográfica el análisis de las funciones de la curcumina.

Para determinarlas se acudió a diversas revisiones bibliográficas sobre las funciones de la curcumina, para obtener un esquema sobre el que estructurar los diferentes estudios individuales analizados.

Un vez determinado el objetivo, se utilizó como fuente bibliográfica para la búsqueda de estudios la base de datos de Laboratorios Abbott, y además se empleó como motor de búsqueda el buscador en Internet pubmed.

En pubmed se emplearon como “key words”, “curcumin” + “la función correspondiente” (en inglés).

Así, las palabras clave utilizadas fueron “curcumin” + ...

- “Arthritis”, mostrando 68 resultados
- “inflammation”: 495 resultados
- “Ischemia”: 86 resultados
- “anti-oxidant”: 1020 resultados
- “Cancer”: 1640 resultados
- “Alzheimer”: 233 resultados
- “Fibrosis”: 160 resultados

Fueron seleccionados los estudios por su especificidad en el estudio y determinación de una función aislada, siendo preferidos los de publicación más reciente y desechados aquéllos que aludían a más de una función (excepto en las revisiones introductorias).

Se seleccionaron preferentemente estudios desarrollados en humanos, salvo para alguna función, para la que la escasez de estudios concernientes a ella, hizo necesario acudir a modelos animales.

De ellos, como ya se ha referido, se escogieron los específicos de una función en particular, siempre optando por los más recientes, de existir varios estudios similares para una misma función.

En orden a lo expuesto se obtuvo una muestra final a partir de pubmed de 14 estudios.

A partir de la base de datos de Laboratorios Abbott se obtuvo una muestra inicial de 105 estudios referentes a la curcumina, que incluía estudios de diversos tipos... ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, publicaciones... y de ella se extrajo la muestra final de 12 estudios en base a los criterios anteriormente citados.

A partir de las muestras finales así prediseñadas se agruparon los distintos estudios individuales según función y se procedió al análisis de los mismos, del siguiente modo...

3. Resultados

Gran diversidad de estudios aluden a las diferentes funciones de la curcumina. Éstas son:

- Antiinflamatoria:

La actividad de la curcumina contra la inflamación justifica en gran medida su participación en otras funciones y su acción contra las enfermedades, sobre todo crónicas.

Un estudio de 2010 (8) pretende determinar el efecto antiinflamatorio de la Curcuma longa (curcumina) en los pacientes infectados con Helicobacter Pylori.

Este microorganismo a nivel del estómago induce un incremento de la producción de citoquinas inflamatorias que actúa contra la gastritis y la úlcera péptica.

El objetivo de este estudio fué investigar el efecto de la curcumina en la producción de interleucinas 8, 1beta, factor de necrosis tumoral alfa y ciclooxigenasa-2 en la mucosa gástrica de los pacientes infectados con Helicobacter Pylori.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir OAM (omeprazol, amoxicilina y metronidazol) o una dosis de curcumina.

Antes y después del tratamiento se realizaron biopsias gástricas y se midieron citoquinas mRNA usando la reacción en cadena de la polimerasa.

La depleción de citoquinas por Helicobacter Pylori fue mayor en pacientes que recibieron OAM que en los que recibieron curcumina (78,9% a 5,9%).

No se encontró descenso de citoquinas en el grupo tratado con curcumina.

La curcumina sola puede limitar el efecto bactericida de *Helicobacter Pylori*, y la producción de citoquinas inflamatorias.

Otro estudio de 2010 (9) pretende estudiar la lucha de la curcumina contra la inflamación provocada por la colitis ulcerosa.

Para este estudio desde julio a septiembre de 2009 50 candidatos a colecistectomía laparoscópica fueron incluidos en un estudio prospectivo, aleatorizado con doble ciego y placebo. 25 recibieron OAM y 25 placebo.

Fué medido el nivel de fatiga según la escala VAS el tercer día, la primera, la segunda y la tercera semana.

Los registros de fatiga y sufrimiento el día 3 fueron similares en ambos grupos.

El sufrimiento fue significativamente inferior en el grupo de curcumina en semanas 1 y 2 ($p=0$), y ello debido al bloqueo que la curcumina ejerce en el proceso inflamatorio.

En el grupo de curcumina todos los pacientes estaban libres de sufrimiento la semana 3.

Los registros de fatiga a la semana 1, 2 y 3 fueron significativamente inferiores ($p=0$) en el grupo de estudio.

Como conclusión, la curcumina mejora el sufrimiento post-operatorio y mejora la fatiga de pacientes tras colecistectomía laparoscópica.

Para poder evaluar su función antiinflamatoria con más nitidez, se ha de estudiar su acción contra las enfermedades típicamente inflamatorias, de las que dos de sus más destacados exponentes son la colitis ulcerosa y la enfermedad inflamatoria intestinal.

En otro estudio del año 2006 (10) se pretende asegurar la eficacia de la curcumina como terapia de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa quiescente, enfermedad típicamente inflamatoria.

Para ello 89 pacientes con colitis ulcerosa quiescente fueron reclutados para un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, y de ellos 45 recibieron curcumina con sulfasalacina o mesalamina después de desayuno y merienda, y 44 placebo con sulfasalacina o mesalamina.

El Índice de Actividad Clínica CAI y el Índice endoscópico EI, fue medido al inicio, cada 2 meses el CAI, al final, y 6 meses después del estudio.

Se registraron los pacientes que recayeron considerando la intención de tratar y se obtuvieron diferencias significativas entre los tratados con curcumina y los tratados con placebo ($p=0,049$).

La curcumina mejoró CAI ($p=0,038$) y EI (0,0001). Un período de seguimiento de 6 meses fue realizado con pacientes de ambos grupos, estuvieran con sulfasalazina o mesalamina. 8 pacientes del grupo de la curcumina y 6 pacientes del grupo placebo recayeron.

Estos resultados atribuyen a la curcumina la cualidad de poder ser una medicación segura para mantener la remisión de la colitis ulcerosa, y ello basado en sus propiedades antiinflamatorias.

En un estudio piloto del año 2005 (11) se estudió la acción del tratamiento con curcumina sobre la enfermedad inflamatoria intestinal.

En él un preparado puro de curcumina fue administrado en un estudio abierto a 5 pacientes con proctitis ulcerosa y a 5 con enfermedad de Crohn.

Todos los pacientes con proctitis mejoraron, con reducción en sus medicaciones, y 4 de 5 pacientes con enfermedad de Crohn presentaron menores tasas de inflamación y sedimentación.

Estos resultados auguran que la curcumina es una terapia eficaz para combatir las enfermedades inflamatorias intestinales.

También se han desarrollado ensayos clínicos en modelos animales. Por ejemplo un estudio de 2011 (12) pretende comprobar el efecto de la curcumina sobre el nivel de inflamación en gatos obesos.

Se usaron dos dietas, una suplementada en hesperidina y en naringina, y la otra en curcumina con alta biodisponibilidad extractada de la *Curcuma longa*. Se administraron a 8 gatos obesos en dos periodos de 8 semanas siguiendo un estudio cruzado. Se determinaron proteínas y diversas citoquinas.

Se obtuvo que la suplementación con polifenoles de cítricos redujo las proteínas plasmáticas de fase aguda. TNFalfa, IL 1beta, 4, 5, 10, 12, 18, factor de crecimiento tumoral beta, no variaron de forma significativa en ninguno de los grupos.

En cambio, en ambos, IFN gamma e IL-2 se redujeron significativamente al final de las administraciones de cítricos y curcumina.

- **Antiartrítica:**

Atendiendo a su función antiartrítica, un estudio de 2010 (13) realizado a partir de bases de datos socio-sanitarias y científicas pretende aportar una visión esquematizada de las acciones de la curcumina sobre los condrocitos articulares y, en consecuencia, de su acción previniendo la osteoartritis.

Estudios recientes han demostrado que la curcumina protege los condrocitos humanos de las acciones catabólicas de IL-1beta, aumenta la acción de metaloproteinasas citoplasmáticas, inhibe el colágeno tipo II y reduce la expresión de la integrina beta1. La Curcumina bloquea la degradación de IL-1beta-proteoglicano inducido, la señalización AP-1/NF- kappaB, la apoptosis de los condrocitos y la activación de la caspasa-3.

Por tanto, podría ser un agente útil en el tratamiento de la osteoartritis.

En este sentido, otro estudio de 2010 (14) desarrollado por Meriva, propietaria de un complejo fitosomal de curcumina y fosfatidilcolina, demostró que dicho complejo reducía el dolor articular y mejoraba la función articular en 50 pacientes con osteoartritis.

La eficacia y la seguridad a largo plazo de Meriva fueron investigadas en un largo estudio de 8 meses en 100 pacientes con osteoartritis.

Los desenlaces se midieron por medio de índices WOMAC, Karnofsky y midiendo el rendimiento sobre cinta rodante.

Se complementó con la evaluación de marcadores inflamatorios como IL-1beta, 6, ligando soluble CD40, sVCAM-1 (moléculas de adhesión vasculares) y tasa de sedimentación eritrocitaria.

Tal es así que la curcumina, además de ser un potente antiinflamatorio, se está considerando para el tratamiento a largo plazo de la osteoartritis, y la gran diversidad de estudios que apoyan tal supuesto da una gran fuerza a esa posibilidad.

- **Antiisquémica**

Según un estudio de 2003 (15) la curcumina inhibe la proliferación y la producción de las células mesangiales de la matriz extracelular.

Se cultivaron in Vitro con distintas concentraciones de curcumina, y se vio que era capaz de inhibir la proliferación de las células mesangiales de una manera dosis-dependiente.

Podría disminuir la cantidad de colágeno III y IV y reducir la expresión en mRNA de IL-1beta y MCP-1 en células mesangiales cultivadas ($p < 0,01$).

Y como conclusión del estudio, la curcumina podría potenciar la renovación de la matriz extracelular.

- **Antioxidante:**

Según un estudio de 2010 (16) la curcumina protege del daño del DNA causado en una población expuesta a Arsénico de Bengal occidental.

El estrés oxidativo del DNA es lo que provoca la carcinogenicidad del Arsénico.

Este estudio evaluó el papel de la curcumina contra los efectos genotóxicos del Arsénico.

Se observó el papel antagonista de la curcumina a través de las especies reactivas de oxígeno, la peroxidación lipídica y carbonilo-proteína.

Se analizaron enzimas antioxidantes.

Las muestras de sangre de las regiones endémicas presentaron daño severo en el DNA con niveles altos de ROS y peroxidación lipídica.

Tras tres meses con curcumina se redujo el daño del DNA, se retardó la generación de ROS y la peroxidación lipídica y se incrementó el nivel de actividad antioxidante.

Otro estudio de 2010 (17) intentó evaluar parámetros hematológicos, estrés oxidativo y parámetros antioxidantes en pacientes con beta-talasemia tratados con curcuminoides 12 meses.

Para él se seleccionó y trató a 21 pacientes. Tras el tratamiento se observó incremento en el estrés oxidativo, así como de malonaldehído, superóxido dismutasa, glutatión peroxidada, glutatión reducido en eritrocitos, y hierro libre en sangre, y menores niveles de glutatión reducido.

Tras tres meses de abandono del tratamiento todos los niveles volvieron a valores basales.

Por tanto los curcuminoides podrían ser usados para reducir el daño oxidativo en pacientes con beta-talasemia/Hb E.

En otra publicación de 2007 (18) se analizan las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la curcumina.

Las antioxidantes se deben a su actividad contra los radicales libres.

La peroxidación mediada por radicales libres de los lípidos de membrana y el daño oxidativo del DNA y proteínas parecen estar asociados con múltiples patologías crónicas y complicaciones como cáncer, aterosclerosis y enfermedades neurodegenerativas.

La curcumina se cree que desempeña un papel trascendental contra estas condiciones patológicas.

Al análisis de estos parámetros sanguíneos y otros se dedicó un estudio de 2006 (19).

Se trata de una revisión sistemática de más de 300 publicaciones.

Concluyó que la cúrcuma, o su componente curcumina, se ha demostrado su atoxicidad, y muestra efectos muy beneficiosos en estudios experimentales sobre enfermedades agudas y crónicas caracterizadas por una exagerada reacción inflamatoria.

Pero no sólo eso, además se ha demostrado que tiene actividad antioxidante, y que inhibe bastantes mediadores de la inflamación como NFkappaB, cyclooxygenasa 2, lipoxygenasa y la sintasa de óxido nítrico inducible.

También muestra actividad beneficiosa contra múltiples enfermedades y procesos.

- **Antitumoral:**

En otro estudio de 2011 (20) se demostró el aumento de la expresión de la p53 en células cancerosas de pacientes con cáncer colorrectal.

La administración de curcumina incrementaba el peso corporal, disminuía los niveles séricos de TNF-alfa, incrementaba las células cancerosas en apoptosis, aumentaba la expresión de la molécula p53 en tejidos tumorales y modulaba la apoptosis de células tumorales.

Un estudio de 2011 (**21**) estudió el papel quimiopreventivo de la curcumina, mediante un estudio prospectivo en fase I.

Se evaluaron efectos toxicológicos, farmacológicos y biológicos de la curcumina en pacientes con 5 patologías pre-cancerosas distintas.

Se administraba curcumina oralmente 3 meses seguidos, y después se hacía biopsia del tejido lesionado.

Se fue aumentando la dosis de curcumina progresivamente y se determinó la curcumina en sangre y en orina.

Concluyó que la curcumina no es tóxica en humanos hasta 8000 g/día, ingerida oralmente por boca.

Los resultados supusieron la determinación de un efecto biológico de la curcumina en la quimioprevención del cáncer.

Determinado el efecto quimiopreventivo de la curcumina, es preciso elucidar su farmacodinámica y su farmacocinética.

De ello se ocupa un estudio de 2001 (**22**), consistente en un estudio piloto dosis-respuesta de un extracto de cúrcuma en forma de cápsulas.

15 pacientes con cáncer colorrectal avanzado recibieron el extracto por cuatro meses.

La actividad de la glutatión-S-transferasa y los niveles del aducto de DNA formado por malonaldehído se midieron en células sanguíneas de pacientes.

Los resultados mostraron que el extracto de cúrcuma es seguro para los pacientes hasta dosis de 2,2 g/día.

También que la curcumina tiene menor biodisponibilidad oral en humanos y puede disminuir el metabolismo intestinal.

La curcumina además presenta una potente actividad antiproliferativa.

Un estudio de 2010 (**23**) demuestra esto y también que puede potenciar el efecto antitumoral de la gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático.

Se trataron con curcumina a distintas dosis y el 9% de los pacientes tuvo respuesta parcial, en 36% se estabilizó el proceso, y en el 55% hubo progresión del tumor.

El tiempo de progresión del tumor fue 1-12 meses y la supervivencia 1-24 meses.

La curcumina, administrada con gemcitabina, puede prevenir el uso de altas dosis de curcumina oral necesitada para aplacar el efecto sistémico.

- **Funciones mentales:**

Una publicación de 2005 (24) señala que estudios en modelos animales con Alzheimer indican un efecto directo de la curcumina reduciendo esta patología amiloide.

Es un agente prometedor en su tratamiento y/o prevención.

Otro estudio de 2009 (25) evaluó la estimulación inmune de los macrófagos por 1 α , 25 dihidroxivitaminaD3 en combinación con curcuminoides.

La vitamina actúa sobre la vía genómica, mostrando preferencia por la unión al receptor genómico de la vitamina D, mientras que el derivado de curcumina muestra preferencia por el receptor no genómico.

Como resultados, la vitamina es una hormona prometedora para la inmunoprolifaxis porque sobre los macrófagos tipo I la vitamina y la curcumina tienen efectos aditivos, y en los tipo II la vitamina es efectiva ella sola.

- **Antifibrótica:**

En un estudio de 2011 (26), llevado a cabo sobre ratones con fibrosis pulmonar, se demostró que existía una mejoría en el avance del proceso fibrótico con la ingestión de curcumina.

En concreto, demostró una disminución de un 17 al 28 % en la deposición de colágeno pulmonar, acompañado de un incremento en la sobreexpresión de las catepsinas K (41-76 %) y L (25-39 %), además de una disminución del 30 % en la expresión de TGF-Beta1.

4. Conclusiones

La curcumina es el agente fitoquímico de la cúrcuma, y esto es así porque además de aportar al curry indio su color amarillo, tiene multitud de propiedades que le pueden hacer desempeñar una gran variedad de funciones beneficiosas en el organismo.

A pesar de que esto ya se conocía desde la antigüedad en la medicina tradicional india, donde ha sido usada durante milenios como agente protector de la salud y para tratar una gran diversidad de padecimientos, no se ha generalizado su uso en el mundo occidental, donde se utiliza en este sentido más bien poco.

Pero la creciente investigación en el campo de la fitoquímica, ha provocado que las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiproliferativas y otras propiedades de la curcumina se hayan ganado recientemente la atención de la farmacología moderna.

El mecanismo de acción de la curcumina es complejo y variado. La curcumina actúa activando varias proteínas citoprotectoras que son componentes de la respuesta en fase II.

A lo largo de la pasada década, la investigación con la curcumina se incrementó progresivamente.

Los estudios invitro y en vivo han demostrado que la curcumina podría señalar canales de paso involucrados en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, al menos como la cascada beta-amiloide, la fosforilación tau, la neuroinflamación y el estrés oxidativo.

El uso de las plantas medicinales y sus componentes activos, por otra parte, está siendo cada vez más atractivo para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias entre pacientes que no responden a los tratamientos estándar o que no están dispuestos a tomarlos.

Los derivados de los alimentos tienen la ventaja de poseer escasa toxicidad.

La curcumina es la molécula más estudiada de esta familia de compuestos quimiopreventivos, y se localiza en la cúrcuma y en alimentos con curry.

Aunque su biodisponibilidad tras la suplementación oral es baja, la molécula de curcumina ha demostrado escasa toxicidad e importantes actividades beneficiosas sobre algunas enfermedades crónicas con base inflamatoria, como la aterosclerosis, el cáncer, la diabetes, las enfermedades gástricas, hepáticas, pancreáticas e intestinales, así como durante el desarrollo de alteraciones neurodegenerativas, oculares y respiratorias, o frente al daño producido por el humo del tabaco.

Los mecanismos de acción que se han descrito para esta molécula están principalmente relacionados con su actividad antioxidante, por la que son capaces de neutralizar especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, por su potente actividad como molécula antiinflamatoria, capaz de reducir la activación de NF-kB e inhibir las enzimas COX-2, INOS, LOX, algunos LT, isoenzimas del citocromo P450, el TGF-Beta y la fibrogénesis, así como por su capacidad inmunomoduladora, mediante la cual regula la producción de algunas citoquinas y quimiocinas.

Por otro lado, la curcumina es capaz de prevenir la activación de algunos carcinógenos.

5. Discusión

Sin duda el principal atractivo de la curcumina para la sociedad y para la ciencia, en general, es su potencial para poder actuar en la lucha contra las enfermedades, sobre todo crónicas.

Es un compuesto que tiene una actividad biológica múltiple, ya que puede intervenir en numerosas funciones orgánicas...

- Se conoce su actividad antibacteriana, antifúngica y antiparasitaria, y recientemente se ha demostrado su capacidad para inhibir la integrasa del HIV-1.
- También se han demostrado efectos específicos en otros tejidos y órganos, como la piel, el sistema gastrointestinal y respiratorio y en el hígado.
- Se ha demostrado que la cúrcuma posee efectos antiinflamatorios y capacidad inmunomoduladora.
- Además, actividad hipolipidémica, disminuyendo el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos plasmáticos así como en las LDL.
- Muchos estudios demuestran su capacidad para estabilizar membranas y para prevenir la peroxidación lipídica, un proceso fundamental en el establecimiento, la progresión y las complicaciones de muchas patologías como las enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares, neurodegenerativas, en la diabetes y en las cataratas.
- Los últimos estudios sobre la actividad de la cúrcuma y de los curcuminoides están encaminados a estudiar su actividad anticancerosa, principalmente frente al cáncer de piel, colon y duodeno.

Todas estas funciones, desarrolladas a lo largo de la revisión, muestran los potenciales beneficios que la curcumina puede aportar mediante su ingesta y posteriores vías metabólicas en el organismo. Y por ello no sería descabellado pensar en su posible utilización en el campo de la farmacología e, incluso, en la práctica clínica.

Tras su administración y digestión, es metabolizada y excretada principalmente por bilis y heces, y también por orina. Sus principales metabolitos también son bioactivos.

Por sus posibles aplicaciones existen autores que son partidarios de su empleo como agente terapéutico. Pero a pesar de los importantes efectos beneficiosos para la salud que se atribuyen a su ingesta, la eficacia de la curcumina, desde ya hace bastante tiempo, ha estado en entredicho constantemente por su supuesta toxicidad a dosis altas.

Tras numerosas investigaciones en la actualidad se le considera como un colorante inocuo, por ello su IDA (Ingesta diaria admisible) no está determinada.

A pesar de ello, en personas sensibles puede producir reacciones adversas, y puede causar alergia a personas alérgicas al polen o a la Artemisa, e incluso puede desencadenar brotes de neurodermatitis.

Por ello y por la supuesta toxicidad que algunos autores le atribuyen, los gobiernos y autoridades nacionales y comunitarios se muestran cautelosos a la hora de generalizar su consumo en pos de esas funciones biológicas descritas. Por ello, se precisan más estudios sobre sus efectos a largo plazo y sobre tratamientos que permitan reducir o minimizar los efectos perjudiciales sobre esos colectivos concretos.

6. Referencias bibliográficas:

1. Efectos saludables de la cúrcuma y de los curcuminoides. Stig Bengmark, María Dolores Mesa, Angel Gil. Institute of Hepatology University College London Medical School. 69-75 Chenies Mews, London, WC1E 6HX, United Kingdom. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Granada. Granada, España. *Nutr. Hosp.* v.24 n.3 Madrid mayo-jun. 2009.
2. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Aggarwal, Bharat B; Harikumar, Kuzhuvelil B. *The international journal of biochemistry & cell biology* 41. 1: 40-59. (Jan 2009)
3. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Aggarwal, Bharat B; Harikumar, Kuzhuvelil B. *The international journal of biochemistry & cell biology* 41. 1:40-59. (Jan 2009)
4. Antitumor, anti-invasion and antimetastatic effects of curcumin. Kuttan, Girija; Kumar, Kuzhuvelil B Hari; Chandrasekharan; Kuttan, Ramadasan. *Advances in experimental medicine and biology* 595: 173-84. (2007)
5. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. Hatcher, H; Planalp, R; Cho, J; Torti, F M; Torti, S V. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* 65. 11: 1631-52. (Jun 2008)
6. Clinical studies with curcumin. Hsu, Chi-Hung; Cheng, Ann-Lii. *Advances in experimental medicine and biology* 595: 471-80. (2007)
7. Multiple biological activities of curcumin: a short review. Maheshwari, Radha K; Singh, Anoop K; Gaddipati, Jaya; Srimal, Rikhab C. *Life Sciences* 78. 18: 2081-7. (Mar 27, 2006)
8. Investigation of the antiinflammatory effect of Curcuma longa in Helicobacter Pylori-infected patients. Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. *Int Immunopharmacol.* 2010 Jul;10(7):815-9. Epub 2010 May 9. Uttaradit Hospital, Ministry of Public Health, Uttaradit 50300, Thailand.
10. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Hanai H, Lida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Department of endoscopic and photodynamic medicine, Hamamatsu University School of Medicine, and Center of gastroenterology, Hamamatsu South Hospital, Hamamatsu, Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Dec;4(12):1502-6. Epub 2006 Nov 13.
11. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. St. Luke's Roosevelt Hospital Center, Columbia University and Strang Cancer Center Research Laboratory, New York, New York, USA.
12. Effect of citrus polyphenol- and curcumin- supplemented diet on inflammatory state in obese cats. Leray V, Freuchet B, Le Bloc'h J, ; Jeussette I, Torre C, Nguyen P. *Br J Nutr.* 2011 Oct;106 Suppl 1:S198-201.
13. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes. Henrotin Y; Clutterbuck, A L; Allaway, D; Ludwig, E M; Harris, P; et al. *Osteoarthritis and cartilage / OARS. Osteoarthritis Research Society* 18.2:141-9. (Feb 2010)

14. Efficacy and safety of Meriva, a curcumin-phosphatidilcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Irvine3 Circulation-Vascular Laboratory, Department of Biomedical Sciences, Chieti-Pescara University, Italy. *Altern Med Rev.* 2010 Dec;15(4):337-44.
15. Curcumin inhibited the proliferation and extracellular matrix production of human mesangial cells. Bao HY, Chen RH, Huang SM, Pan XQ, Fei L. Nephrology department, Nanjing Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2003 Nov; 41(11):822-6.
16. Curcumin protects in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, Roy S, Siddiqi M, Roy M. Cittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Jun;29(6):513-24. Epub 2010 Jan 7.
17. Improvement in oxidative stress and antioxidant parameters in beta-thalassemia/Hb E patients treated with curcuminoids. Kalpravidh RW, Siritanaratkul N, Insain P, Charoensadki R, Panichkul N, Hatairaktham S, Srichairatanakool S, Phisalaphong C, Rachmilewitz E, Fucharoen S. Department of biochemistry, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkoknoi, Bangkok 10700, Thailans. *Clin Biochem.* 2010 Mar;43(4-5):424-9. Epub 2009 Nov 10.
18. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. Menon, Venugopal P; Sudheer, Adluri Ram; *Advances in experimental medicine and biology* 595:105-25. (2007).
19. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFKappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. Bengmark, Stig. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 30. 1: 45-51. (Jan 2006 – Feb 2006)
20. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Department of general surgery, Second affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu, China. *Cancer invest.* 2011 Mar;29(3):208-13.
21. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, JeeSH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Department of Internal Medicine, National Taiwan University College of Medicine. *Anticancer Res.* 2001 Jul- Aug;21(4b):2895-900.
22. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, Pirmohamed M, Marnett LJ, Gescher AJ, Steward WP. Oncology Department, University of Leicester, Leicester LE1 9HN, United Kingdom. *Clin Cancer Res.* 2001 Jul;7(7):1894-900.
23. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Department of oncology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel. *Nutr Cancer.* 2010;62(8):1137-41.
24. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. Ringman, John M; Frautschy, Sally A; Cole, Gregory M; Masterman, Donna L; Cummings, Jeffrey L. *Current Alzheimer research* 2. 2: 131-6. (Apr 2005).

- 25. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghy J, Abel K, Zheng X, Espinosa-Jeffrey A, Mahanian M, Liu PT, Hewison M, Mizwickie M, Cashman J, Fiala M. Department of Orthopaedic Surgery, UCLA School of Medicine, Los Angeles CA 90095-7358, USA. J Alzheimers Dis. 2009;17(3):703-17.**
- 26. Antifibrotic effects of curcumin are associated with overexpression of cathepsins K and L in bleomycin treated mice and human fibroblasts. Zhang D , Huang C, Yang C, Liu RJ, Wang J, Niu J, Brömme D. Department of Oral and Biological Science, Faculty of Dentistry, University of British Columbia, Vancouver, Canada. Respir Res. 2011 Nov 29;12:154**

