

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/228853706>

# Efectos saludables de la cúrcuma y de los curcuminoides

Article in *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral* · January 2009

CITATIONS

4

READS

12,749

4 authors, including:



**Stig B.S Bengmark**

University College London

671 PUBLICATIONS 19,123 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**María D Mesa**

University of Granada

101 PUBLICATIONS 3,048 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Ángel Gil**

University of Granada

677 PUBLICATIONS 20,812 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Curcumin and Health [View project](#)



SUSCOFFEE [View project](#)

## **Efectos saludables de la cúrcuma y de los curcuminoides**

Stig Bengmark,<sup>1</sup> María Dolores Mesa,<sup>2</sup> Ángel Gil.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Hepatology University College London Medical School. 69-75 Chenies Mews London, WC1E 6HX, United Kingdom

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Granada. C/ Ramón y Cajal 4, 18071 Granada, España

### **Correspondencia:**

Ángel Gil Hernández.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II

Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. C/ Ramón y Cajal 4, 18071 Granada.

Tel 958 246139

Fax 958 248960

E-mail: [agil@ugr.es](mailto:agil@ugr.es)

## Resumen

Las plantas contienen un gran número de sustancias de naturaleza polifenólica con capacidad para reducir los procesos inflamatorios y, por lo tanto, incrementar la resistencia a determinadas enfermedades. Ejemplos de algunos polifenoles son los isotiocianatos presentes en la col y el brócoli, epigallocatequinas del té verde, capsaicina de las guindillas, chalconas, rutina y naringenina de las manzanas, resveratrol del vino tinto y de los cacahuets, y curcumina y curcuminoides de la cúrcuma. La mayoría de las enfermedades tienen un componente discreto pero obvio de inflamación sistémica. Muchos trabajos han sugerido que los efectos de estos tratamientos podrían ser mejorados tras la restricción de la ingesta de moléculas proinflamatorias, como los productos avanzados de la glicación (AGE) y lipoperoxidación (ALE), junto con la suplementación de moléculas antiinflamatorias, como algunos polifenoles obtenidos de las plantas. Concretamente, los efectos de los curcuminoides y de su principal componente, la curcumina, han sido ampliamente documentados. Esta revisión, recopila los datos actuales acerca de las principales moléculas activas derivadas de la cúrcuma, para las cuales se ha demostrado que poseen una potente actividad antioxidante, inhiben la ciclooxigenasa 1 (COX-1), la lipoperoxidasa (LPO), el factor nuclear NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), así como los AGE. La mayoría de los efectos han sido demostrados mediante estudios experimentales; sin embargo, los estudios clínicos en humanos son escasos. Se ha sugerido que la suplementación con curcuminoides podría ser interesante como un complemento para los tratamientos farmacológicos, además de cómo tratamiento prebiótico en condiciones en las que no existe una terapia eficaz, como en el caso de la enfermedad de Crohn, en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos durante periodos prolongados, y también en patologías tales como el cáncer, la cirrosis hepática, la enfermedad renal crónica, la enfermedad digestiva obstructiva, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer.

**Abstract**

Plants contain numerous polyphenols, which have been shown to reduce inflammation and hereby to increase resistance to disease. Examples of such polyphenols are isothiocyanates in cabbage and broccoli, epigallocatechin in green tea, capsaicin in chili peppers, chalcones, rutin and naringenin in apples, resveratrol in red wine and fresh peanuts and curcumin/curcuminoids in turmeric. Most diseases are maintained by a sustained discreet but obvious increased systemic inflammation. Many studies suggest that the effect of treatment can be improved by a combination of restriction in intake of proinflammatory molecules such as advanced glycation end products (AGE), advanced lipoperoxidation end products (ALE), and rich supply of antiinflammatory molecules such as plant polyphenols. To the polyphenols with a bulk of experimental documentation belong the curcuminoid family and especially its main ingredient, curcumin. This review summarizes the present knowledge about these turmeric-derived ingredients, which have proven to be strong antioxidants and inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2), lipoxygenase (LOX) and nuclear factor  $\kappa$  B (NF- $\kappa$ B) but also AGE. A plethora of clinical effects are reported in various experimental diseases, by clinical studies in humans are few. It is suggested that supply of polyphenols and particularly curcuminoids might be value as complement to pharmaceutical treatment, but also prebiotic treatment, in conditions proven to be rather therapy-resistant such as Crohn's, long-stayed patients in intensive care units, but also in conditions such as cancer, liver cirrhosis, chronic renal disease, chronic obstructive lung disease, diabetes and Alzheimer's disease.

## **Introducción**

Hasta el momento, la medicina moderna no ha sido capaz de controlar el desarrollo de las enfermedades agudas y crónicas. La morbilidad y co-morbilidad de este tipo de enfermedades es extremadamente elevada; estamos siendo testigos de una epidemia de enfermedades crónicas de dimensiones nunca vistas, que está extendiéndose hasta los países en vías de desarrollo. Las enfermedades crónicas, entre las cuales se incluyen las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, la diabetes, el cáncer y las enfermedades respiratorias, constituyen el 46 % del peso global de enfermedades y el 59 % de las causas de muerte a nivel mundial. Cada año mueren aproximadamente 35 millones de individuos en el mundo por causas relacionadas con enfermedades crónicas, y este número está aumentando en los últimos años.<sup>1</sup> De forma similar, la morbilidad relacionada con tratamientos médicos y quirúrgicos avanzados y con las urgencias, principalmente las complicaciones infecciosas, también está aumentando; la sepsis es la complicación medico-quirúrgica más común.

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 del tabaco y el alcohol, así como con el cambio del consumo de alimentos naturales sin procesar a productos procesados, usualmente energéticamente densos. Existe una 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. El calentamiento de la leche (durante la pasteurización) y, especialmente, la producción y el almacenamiento de leche en polvo produce grandes cantidades de productos avanzados de glicación (AGE) y productos avanzados de lipoperoxidación (ALE), de los cuales se ha descrito su potente actividad como inductores de procesos inflamatorios.<sup>2</sup> Este dato es especialmente importante ya que la base de muchos productos alimentarios, como por ejemplo los helados, las soluciones para nutrición enteral y las fórmulas para alimentación infantil, es la leche en polvo y sus derivados. El pan, principalmente el fabricado a partir de granos que contienen gluten, también es rico en moléculas con efectos proinflamatorios, de hecho, algunos estudios de investigación utilizan las cortezas del pan para inducir inflamación experimental.<sup>3-5</sup>

## **Protección derivada del consumo de plantas**

Una característica típica en los pacientes con procesos crónicos y enfermedades críticas es la elevación del grado de inflamación, principalmente debido al estilo de vida occidental. Cada vez

somos más conscientes del gran control que ejercen algunas moléculas derivadas de las plantas, conocidas como agentes quimiopreventivos, sobre los procesos inflamatorios. Estas sustancias no sólo son baratas, sino que además son fácilmente accesibles y poseen escasa o nula toxicidad. Entre ellas se encuentran compuestos fenólicos y de otra naturaleza, que al parecer son capaces de reducir la velocidad de envejecimiento y de prevenir las alteraciones degenerativas del organismo. Por estos motivos, el interés sobre el estudio de estas sustancias ha aumentado en los últimos años. Entre estos compuestos se encuentran los curcuminoides y otras moléculas hasta el momento menos conocidas, pero que han demostrado ser útiles para la protección frente a algunas enfermedades. La curcumina es la molécula más estudiada entre los curcuminoides, una familia de sustancias quimiopreventivas presentes en la cúrcuma y en alimentos con extracto de cúrcuma (*curry*). Aunque estos compuestos se conocen desde hace tiempo, ha sido en los años más recientes cuando el interés por ellas ha crecido, y lo ha hecho de forma paralela a la preocupación por los graves efectos secundarios provocados por los inhibidores sintéticos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y dirigido por la industria farmacéutica. La presente revisión resume la información obtenida, tanto en estudios experimentales como clínicos, acerca de los efectos más destacados producidos por los miembros de la familia de los curcuminoides y resumidos en la tabla 1.

### **Cúrcuma como aditivo alimentario**

La curcumina, 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenol)-1,6-heptadieno-3,5-diona) o diferuloilquinona (Figura 1), es el polifenol más abundante presente en la cúrcuma, una especie culinaria obtenida a partir de los rizomas secos de la *Curcuma longa* Linn, una planta herbácea perenne de la familia de las gingeráceas. La cúrcuma es conocida principalmente por su excelente habilidad como colorante y especia alimentaria; su uso como aditivo en los alimentos está aprobado en la mayoría de los países occidentales. Se cultiva en varios países asiáticos y de Sudamérica. Sólo en la India se producen alrededor de 500.000 toneladas cada año, de las cuales casi la mitad son exportadas. Además de su uso como aditivo alimentario, esta planta ha sido utilizada durante generaciones en la medicina tradicional para el tratamiento de varias alteraciones inflamatorias externas e internas, como la artritis, la colitis y la hepatitis.

La molécula de curcumina se asemeja a la de los ubiquinoles y otros fenoles con potente actividad antioxidante. Aunque su biodisponibilidad tras la suplementación oral es baja, puede ser mejorada tras su disolución en disolventes ambivalentes (glicerol, etanol, DMSO).<sup>6</sup> Además,

se ha descrito que esta biodisponibilidad puede ser aumentada de forma considerable tras su ingestión junto con peperina (un componente de la pimienta), hecho que ha sido observado tanto en estudios experimentales en animales como en humanos.<sup>7</sup> Los polifenoles, como la curcumina, y los flavonoides, como el resveratrol, son accesibles para la absorción dentro del epitelio intestinal y el resto del cuerpo tras su digestión/fermentación por la microbiota intestinal.<sup>8</sup>

Varios estudios han demostrado la ausencia de toxicidad, incluso con dosis muy elevadas.<sup>9,10</sup> Se ha estimado que los adultos en la India consumen diariamente entre 80-200 mg de curcumina al día.<sup>11</sup> Por otro lado, la dosis terapéutica más común es de entre 400-600 mg de curcumina tres veces al día, lo que correspondería a un máximo de 60 g de raíz fresca de cúrcuma ó 15 g de extracto seco, ya que el contenido de curcumina en la cúrcuma es normalmente del 4-5 %. Por último, cabe destacar que el tratamiento en humanos con 8 g de curcumina al día no ha mostrado efectos secundarios.<sup>10</sup>

### **Efecto de la curcumina como antioxidante e inhibidor de NF-κB, COX-2, LOX e iNOS y sobre la inflamación inducida por situaciones de estrés**

El factor nuclear de los linfocitos B (NF-κB) juega un papel fundamental en algunos mecanismos de transducción de señales relacionados con enfermedades inflamatorias crónicas,<sup>12</sup> tales como el asma, la artritis y varios tipos de cáncer.<sup>13</sup> La activación del NF-κB está relacionada con la muerte celular por apoptosis, ya sea mediante la promoción o la inhibición de estos mecanismos, lo cual depende del tipo de célula y de sus condiciones. La expresión de algunos genes, como el de la COX-2, la lipoxigenasa (LOX), la metaloproteínasa-9 (MMP-9), la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleuquina-8 (IL-8), la eotaxina, moléculas de adhesión superficial, así como proteínas anti-apoptóticas, están reguladas por el NF-κB.<sup>14</sup> La COX-2 es una enzima vagamente detectable en condiciones fisiológicas normales; sin embargo, es rápidamente inducible, aunque de forma transitoria, como un mediador de respuesta inflamatoria temprana y como un estímulo mitogénico inductor de citoquinas, endotoxinas, factores de crecimiento, oncogenes y ésteres de forbol. La COX-2 cataliza la síntesis de prostaglandinas de la serie 2 (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-α), las cuales inducen procesos inflamatorios, de secreción y del dolor. La PGE<sub>2</sub> promueve la producción de IL-10, una citoquina con potente actividad inmunosupresora, producida específicamente por linfocitos y macrófagos, a la vez que suprime la IL-12.<sup>16</sup> La iNOS, activada por el NF-κB, es otra enzima que juega un

papel importante como mediador inflamatorio, especialmente a través de su actuación sinérgica con la COX-2.

La curcumina no es sólo un potente inhibidor, atóxico y barato, de la COX-2 y de la iNOS,<sup>16</sup> además es un potente inductor de proteínas de choque térmico (HSPs) y un potencial citoprotector.<sup>17,18</sup> Este compuesto no sólo inhibe la COX-2, sino que también lo hace con la LOX y algunos leucotrienos (LT), como el LTB<sub>4</sub> y el 5-hidroxiieicosatrienoico (5-HETE),<sup>19</sup> principalmente cuando se une a las micelas de fosfatidilcolina.<sup>20</sup> También se ha demostrado que es capaz de inhibir isoenzimas del citocromo P450, y por lo tanto previene la activación de algunos carcinógenos.<sup>21</sup> Por otro lado, la curcumina tiene la habilidad de interceptar y neutralizar potentes agentes prooxidantes y carcinógenos, concretamente, las especies reactivas de oxígeno (ROS) (radicales superóxido, peróxido e hidroxilo) y las de nitrógeno (NOS) (óxido nítrico y peroxinitrito).<sup>22</sup> Además, es un potente inhibidor del factor de crecimiento tisular-beta (TGF-β) y de la fibrogénesis,<sup>23</sup> razón por la cual se le ha atribuido un posible efecto beneficioso sobre algunas enfermedades como la fibrosis renal y pulmonar, la cirrosis y la enfermedad de Crohn, así como en la prevención de la formación de adhesiones tisulares.<sup>24</sup> Finalmente, se ha sugerido que la curcumina es específicamente efectiva en las enfermedades inmunes mediadas por células Th1, ya que inhibe la formación de citoquinas, inducidas por IL-12, en células T CD4<sup>+</sup>.<sup>25</sup>

Tanto las dosis terapéuticas como las tóxicas han sido establecidas para muchas plantas medicinales y fármacos, sin embargo, la interacción entre plantas y fármacos puede aumentar o disminuir estas acciones, incluso aunque no exista relación estructural entre ambos.<sup>26,27</sup> Estudios experimentales han sugerido que la curcumina puede incrementar la biodisponibilidad de la vitamina E, ya que se eleva la concentración de α-tocoferol en el tejido pulmonar y disminuyen las concentraciones de colesterol plasmático.<sup>28</sup>

### **Efectos de la curcumina en las enfermedades agudas y crónicas**

*Aterosclerosis:* Se ha sugerido que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) juega un papel primordial en el desarrollo de la aterosclerosis, entre otros motivos porque los productos producidos durante su oxidación resultan tóxicos para distintos tipos celulares incluidas las células endoteliales. La curcumina posee una gran capacidad para prevenir la peroxidación lipídica, estabilizar las membranas celulares, inhibir la proliferación de células del músculo liso vascular, así como para inhibir la agregación plaquetaria, todos ellos componentes importantes implicados en la patogénesis de la aterosclerosis. Al estudiar la capacidad para



inhibir la iniciación y propagación de la oxidación de las LDL, se ha comprobado que la curcumina es más efectiva que el butil-hydroxianisol (BHA), la capsacina y, por último, la quercetina.<sup>29</sup> Por otro lado, la suplementación con curcumina, capsacina (presente en el pimentón) o alicina (un compuesto presente en el ajo) a ratas alimentadas con una dieta rica en colesterol previene tanto el enriquecimiento en colesterol de las membranas como el aumento de la fragilidad de los eritrocitos.<sup>30</sup> Finalmente, en otros estudios se ha observado una prevención en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en la aorta torácica y abdominal en conejos alimentados con una dieta aterogénica durante treinta días, cambios que han sido acompañados por un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de coenzima Q, retinol y  $\alpha$ -tocoferol, así como por una reducción de la susceptibilidad a la oxidación de las LDL, determinada mediante el análisis de la formación de dienos conjugados y productos finales de oxidación: TBARS (sustancias reaccionantes con el ácido tiobarbitúrico).<sup>31</sup>

*Cáncer:* El cáncer es un grupo de más de un centenar de enfermedades que se manifiestan mediante una división celular descontrolada, invasión de tejidos y metástasis distales.<sup>32</sup> Detrás del desarrollo de esta enfermedad se encuentra la exposición a diversos agentes cancerígenos, los cuales producen un daño genético y mutaciones irreversibles si no son reparadas. Durante los últimos cincuenta años se ha hecho mucho hincapié en encontrar o producir sustancias quimiopreventivas, capaces de prevenir estos procesos. El cáncer es una enfermedad menos frecuente en los países en desarrollo, dato que se ha asociado con una menor exposición a los agentes cancerígenos presentes en el medio ambiente, además de a una mayor presencia de sustancias quimiopreventivas naturales. La incidencia, de cáncer en los Estados Unidos es considerablemente superior a la observada en la India. Concretamente, si comparamos ambos países encontramos que la incidencia en los Estados Unidos es: veintitrés veces mayor para el cáncer de próstata, catorce veces mayor para el melanoma de piel en el caso de los hombres, y nueve veces en el caso de las mujeres, once veces mayor en el cáncer colorectal para los hombres y diez para las mujeres, nueve veces mayor para el cáncer de endometrio, siete veces mayor en el caso del cáncer de pulmón en los hombre y diecisiete en las mujeres, siete y ocho veces mayor para el cáncer de vejiga en hombres y mujeres, respectivamente, cinco veces mayor en el caso del cáncer de mama y nueve y doce veces mayor en el caso de cáncer renal en hombres y mujeres, respectivamente.<sup>33</sup> Dichas diferencias son incluso mayores cuando comparamos la incidencia del cáncer de mama y próstata con los datos de China.

Uno de los motivos a los que se han atribuido estas diferencias de incidencias es la ingesta de grasa saturada y alimentos azucarados, que es menor en los países asiáticos, y por otro lado, y de forma igualmente importante, el consumo de plantas ricas en sustancias quimiopreventivas es significativamente mayor en dichos países orientales. Un ejemplo de esto lo encontramos en la curcumina, cuyo consumo medio durante siglos ha sido de alrededor de 100 mg/día en los países asiáticos.<sup>34</sup> Experimentos *in vitro* han demostrado que la curcumina induce apoptosis en varios tipos de células tumorales, como células de cáncer de mama,<sup>34,35</sup> pulmón,<sup>36</sup> melanoma,<sup>37</sup> mieloma,<sup>38</sup> líneas celulares de leucemia,<sup>39</sup> células de neuroblastoma humano,<sup>40</sup> células de cáncer oral<sup>41</sup> y en células de cáncer de próstata.<sup>42-45</sup> Por otro lado, estudios en modelos experimentales han demostrado que la curcumina es capaz de inhibir las metástasis intrahepáticas.<sup>46</sup> En cuanto a los trabajos en humanos, por el momento no se han concluido estudios *in vivo* ni ensayos clínicos controlados. Sin embargo, un estudio reciente de fase I, orientado a demostrar que dosis de hasta 8 g/día durante tres meses no producían efectos tóxicos, ha encontrado una mejora histológica en las lesiones precancerígenas en uno de dos pacientes tras la extracción de un cáncer en la vejiga, en dos de siete con leucoplasia oral, en uno de seis pacientes con metaplasia intestinal de estómago y en dos de seis pacientes con enfermedad de Bowen.<sup>47</sup>

*Diabetes:* Un estudio reciente ha comparado el efecto de la suplementación diaria con cúrcuma (1 g/kg de peso) y curcumina (0.08 g/kg de peso) durante tres semanas, en ratas con diabetes inducida con aloxano comparándolas con ratas controles.<sup>48</sup> En dicho estudio se observó una mejora de los niveles de glucosa sanguínea, hemoglobina y hemoglobina glicosilada, así como en los niveles de TBARS en tejido hepático y en plasma, y en la cantidad de glutatión, tanto en hígado como en plasma. Por otro lado, también se observó que la actividad sorbitol deshidrogenasa (SDH), la cual cataliza la conversión de sorbitol a fructosa, disminuía significativamente tras el tratamiento con cúrcuma y curcumina.

*Enfermedades gástricas:* Se ha estudiado el efecto de la cúrcuma y la curcumina frente a diecinueve cepas diferentes de *Helicobacter pylori*, incluidas cinco cepas *cagA*+ (*cag A* es un gen específico de *H. pylori* relacionados con lesiones malignas y premalignas). Ambos tratamientos fueron igualmente efectivos y redujeron el crecimiento de todas las cepas estudiadas.<sup>49</sup> Trabajos posteriores demostraron que la curcumina previene la infección y la inflamación en las células de la mucosa gástrica, ya que inhibe la activación del NF-κB, la

degradación del I $\kappa$ B $\alpha$  y la unión del factor NF- $\kappa$ B al DNA, así como la actividad I $\kappa$ B kinasa  $\alpha$  y  $\beta$ . Sin embargo, no se han observado efectos en las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK), en las señales extracelulares reguladoras de kinasas  $\frac{1}{2}$  (ERK $\frac{1}{2}$ ) y en el p38. La respuesta mitogénica inducida por *H. pylori* fue completamente bloqueada por la curcumina.<sup>50</sup> Además, se han demostrado propiedades antifúngicas de la curcumina frente a varios hongos, específicamente algunos organismos fitopatogénicos.<sup>51</sup>

*Enfermedades hepáticas:* La suplementación dietética con curcuminoides incrementa la acil-CoA hepática y previene la acumulación de grasa inducida por la ingesta excesiva de lípidos en el hígado y en el tejido adiposo de ratas.<sup>52</sup> Se sabe que la esteatosis inducida por etanol es agravada tras la ingesta de aceites vegetales ricos en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) oxidados térmicamente. La administración de una dieta con 20 % de etanol y un 15 % de aceite de girasol calentado a 180 °C durante 30 minutos, muestra cambios histopatológicos extensivos con degeneración focal, zonas de micronecrosis y de esteatosis extensiva en el hígado, y congestión de vasos inflamatorios extensivos e infiltración grasa en los riñones, cambios que pueden ser prevenidos, en gran manera, por la administración simultánea de curcumina, especialmente de curcumina fotoirradiada, es decir, mantenida bajo la luz solar intensa durante cinco horas.<sup>53</sup> En este estudio, la administración de una dosis de 80 mg/kg de peso, de ambos productos produjo la inhibición de la elevación de la fosfatasa alcalina (ALP) y de la  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa ( $\gamma$ -GT). Efectos similares fueron observados en el daño histológico de varios tejidos, así como en el contenido hepático de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y fosfolípidos.<sup>53</sup> Otro estudio llevado a cabo en un grupo de ratas alimentadas con aceite de pescado y etanol durante cuatro semanas mostró lesiones hepáticas que consistían en hígado graso, necrosis e inflamación, a la vez que comprobó que la suplementación con una dosis diaria de 75 mg/kg de peso de curcumina evitó el desarrollo de dichas lesiones histológicas.<sup>54</sup> Se ha observado que la curcumina es capaz de suprimir, en parte, la expresión de genes dependientes del factor NF- $\kappa$ B inducidos por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), bloqueando la activación del NF- $\kappa$ B mediada por endotoxinas y reduciendo la expresión de citoquinas, quimioquinas, COX-2 y de la iNOS en células de Kupffer. El pretratamiento durante cuatro días con una dosis de curcumina de 100 mg/kg de peso, previo a la inyección intraperitoneal de CCl<sub>4</sub>, previene de forma significativa el incremento de TBARS, de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST), así como los niveles de hidroxiprolina en el tejido hepático.<sup>55</sup> Un estudio reciente ha mostrado que la

administración de curcumina previene la reducción de la expresión de enzimas citocromo P450 hepáticas inducida en condiciones inflamatorias.<sup>56</sup>

*Enfermedades pancreáticas:* El efecto de la curcumina en la reducción del daño pancreático ha sido estudiado en dos modelos diferentes de pancreatitis inducida por ceruleina y etanol junto con colecistokinina (CCK).<sup>57</sup> La curcumina fue administrada de forma intravenosa y paralelamente a la inducción de la pancreatitis; un total de 200 mg/kg de peso fueron inyectados durante el periodo de tratamiento de seis horas. La curcumina consiguió reducir de forma significativa el daño histológico, la vacuolización de las células acinares, la infiltración de neutrófilos en el tejido pancreático, la activación intrapancreática de tripsina, así como la hiperamilasemia e hiperlipasemia, además de disminuir la activación del NF- $\kappa$ B, la degradación del I $\kappa$ B, la activación de la proteína activadora-1 (AP-1) y la expresión de varias moléculas inflamatorias como la IL-6, el TNF- $\alpha$ , la quimioquina KC, la iNOS y la fosfoproteína ácida de los ribosomas (ARP) en el páncreas, tanto en los animales tratados con ceruleina como con etanol y CCK. Además, la curcumina consiguió estimular la activación de la caspasa-3 en el páncreas, en ambos modelos experimentales.<sup>57</sup>

*Enfermedades intestinales:* El pretratamiento durante 10 días con una dosis diaria de 50 mg/kg de peso de curcumina, antes de la inducción de colitis ulcerosa con ácido trinitrobenzeno sulfónico (TNBS) resultó en una reducción significativa del daño histológico, de la infiltración de neutrófilos (determinada como la disminución de actividad mieloperoxidasa) y de la peroxidación lipídica (medida como malondialdehído) en el colon inflamado, así como en una menor actividad serin-proteasa.<sup>58</sup> Estos autores, también observaron una reducción significativa de la activación del NF- $\kappa$ B, de los niveles de NO y anión superóxido, así como una regulación de la respuesta inmune: supresión de la función Th1, establecida mediante la menor expresión del RNA mensajero para el interferón gamma (IFN $\gamma$ ), y una estimulación de la función protectora Th2, capaz mejorar el daño producido en la mucosa del colon.<sup>58</sup> En otro estudio similar, la curcumina fue añadida a la dieta 24 horas antes de la inducción de colitis con TNBS y posteriormente a lo largo de 2 semanas. Este estudio concluyó que la reducción de la expresión de COX-2 e iNOS podría deberse a la menor activación de la MAPK p38.<sup>59</sup> Además, la curcumina modula la expresión de citoquinas inflamatorias, atenuando el daño inducido por TNBS y mediado por IL-1 $\beta$ , y a su vez aumentando la expresión del IL-10.<sup>60</sup> Por otro lado, la

curcumina también ha sido administrada a animales tratados con fármacos citostáticos (citosina arabinosa y metotrexato) en combinación con el éster fenólico del ácido cafeico. El tratamiento no solo inhibió el daño de la barrera mucosa inducido por el factor nuclear NF- $\kappa$ B, sino que también aumentó la susceptibilidad *in vitro* a los agentes citostáticos de las células epiteliales sin transformar, procedentes del intestino delgado de ratas.<sup>61</sup> Sin embargo, un trabajo reciente ha publicado resultados diferentes de la curcumina sobre el daño inducido por TNBS en la mucosa intestinal, dependiendo del modelo experimental utilizado. Estos autores concluyeron que el valor terapéutico de la curcumina depende de la naturaleza de la alteración inmune que exista en la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>62</sup>

*Enfermedades neurodegenerativas:* Cada vez existen más evidencias que relacionan las enfermedades neurodegenerativas con la toxicidad de los radicales libres, las mutaciones inducidas por dichas especies reactivas y con el empeoramiento de las enzimas oxidativas y de la disfunción mitocondrial. Se ha observado un daño oxidativo significativo en las enfermedades neurodegenerativas, que en el caso de la enfermedad de Alzheimer (AD) conlleva la deposición de proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) como placas seniles.

Algunos fármacos antiinflamatorios no esteroídicos, como el ibuprofeno, han demostrado su efectividad para la prevención de AD en modelos animales,<sup>63</sup> pero la toxicidad producida tras la inhibición de la COX-1 a nivel gastrointestinal y ocasionalmente en el hígado y riñón impide el uso extensivo crónico de este fármaco.<sup>64</sup> Los antioxidantes, como la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), no han mostrado resultados satisfactorios incluso cuando se utilizaron dosis elevadas.<sup>65</sup> La vitamina E es, al contrario que el  $\gamma$ -tocoferol, un pobre atrapador de radicales libres derivados del NO. Sin embargo, la curcumina es un atrapador de radicales libres varias veces más potente que la vitamina E,<sup>66</sup> específico de los radicales libres de NO.<sup>67</sup> En un estudio en ratones transgénicos de AD, una dosis modesta de curcumina de 24 mg/kg de peso, aunque no una dosis treinta veces mayor (750 mg/kg de peso), indujo una reducción significativa del daño oxidativo y de la patología amiloide.<sup>68</sup> De igual forma, también se ha observado una reducción de los depósitos de  $A\beta$  y de la pérdida de memoria en ratas Sprague Dawley.<sup>69</sup> Por otro lado, la prevalencia ajustada por edad de AD,<sup>70</sup> y también enfermedad de Parkinson,<sup>71</sup> es mucho menor en la India, donde se consume una mayor cantidad de cúrcuma que en los países occidentales, especialmente en los Estados Unidos. Sin embargo, los efectos preventivos atribuidos al consumo de cúrcuma también pueden ser alcanzados con otras frutas y vegetales ricos en polifenoles, cuando se

consumen en cantidades adecuadas; se ha demostrado que dosis de 18.6, 14.8 y 9.1 g de extracto seco de arándano, fresas y espinacas por kg de peso son efectivas para revertir las alteraciones de algunos parámetros neuronales y de comportamiento relacionados con la edad.<sup>72</sup> Existe un estudio de especial interés llevado a cabo en 1999, en el que ratas suplementadas con una dosis crónica tóxica de etanol fueron distribuidas al azar en dos grupos, uno control y otro suplementado con 80 mg/kg de peso de curcumina, y a su vez comparadas con ratas sanas.<sup>73</sup> En este trabajo se demostró una mejoría en el tejido cerebral tras el tratamiento con curcumina, reflejado en los cambios histológicos, en los niveles de TBARS, colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos libres.

*Enfermedades oculares:* Las cataratas y la opacidad de la lente del ojo es la mayor causa de ceguera, responsable de casi 20 millones de casos en el mundo.<sup>74</sup> Las deficiencias nutricionales, especialmente el bajo consumo de antioxidantes, la diabetes, la exposición excesiva a la luz solar, el tabaco así como otros factores ambientales son causantes del incremento en el riesgo de cataratas.<sup>75</sup> Sin embargo, la prevalencia ajustada por edad en la India es tres veces mayor que en los Estados Unidos,<sup>76</sup> a pesar de que existen tres trabajos diferentes que han demostrado un efecto preventivo de la curcumina frente a las cataratas inducidas por naftaleno,<sup>77</sup> galactosa<sup>78</sup> y selenio.<sup>79</sup>

*Enfermedades respiratorias:* Como se ha mencionado anteriormente, la curcumina es un potente inhibidor del TGF- $\beta$  y de la fibrogénesis,<sup>24</sup> y puede ejercer efectos positivos en casos de fibrosis renal, hepática e intestinal (como en el caso de la enfermedad de Crohn), previniendo la adhesión fibrótica en algunas cavidades del cuerpo<sup>18</sup> y en otras situaciones de fibrosis pulmonar,<sup>80</sup> incluida la fibrosis quística. Ésta última tiene un interés especial, ya que se ha relacionado con una deficiencia de glutatión. Recientemente se ha estudiado el efecto de la curcumina en la fibrosis pulmonar inducida, en ratas, por amiodarona.<sup>80</sup> Tras la suplementación con una dosis de 200 mg/kg de peso de curcumina, de forma paralela a la instilación intrarraqueal de 6.25 mg/kg de peso de amiodarona, se observó una inhibición significativa de la actividad lactato deshidrogenasa (LDH), una menor infiltración de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos en el tejido pulmonar, la disminución de la liberación de TNF- $\alpha$  estimulada por lipopolisacárido (LPS), y de la generación de superóxido estimulada por acetato de miristato de forbol (PMA), así como

una menor actividad mieloperoxidasa, TGF- $\beta$ 1, contenido pulmonar de hidroxiprolina y una menor expresión de colágeno tipo I y proteína c-Jun.<sup>80</sup>

La curcumina posee algunas similitudes estructurales con los isoflavonoides, por lo que podría unirse directamente al regulador de la conductancia de transmembrana (CFTR) y así alterar sus propiedades de canal, al igual que se ha demostrado para la apigenina.<sup>81</sup> Egan y cols. observaron previamente que la curcumina inhibía una bomba de calcio en el retículo endoplasmático, y propusieron que al reducir los niveles de calcio se pueden liberar el CFTR mutado e incrementar sus probabilidades de alcanzar la superficie celular.<sup>82</sup> La mutación  $\Delta$ F508 es la causa más frecuente de fibrosis quística, e induce un proceso erróneo en el retículo endoplásmico generando una proteína mutada de CFTR. Tras la suplementación con curcumina a ratones homocigóticos para la mutación  $\Delta$ F508, se ha observado un incremento drástico en la proporción de supervivencia y en el transporte normal de cloruros a través del epitelio nasal y gastrointestinal, mediado por AMP cíclico.<sup>83</sup> Hasta el momento no se han publicado estudios en humanos, y es demasiado pronto para saber si este tratamiento podrá ser capaz de parar y revertir la alteración de la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística. Por otro lado, recientemente se ha observado un efecto antiasmático eventual de la curcumina en cobayas sensibilizados con ovoalbúmina, así como reducciones significativas de la constricción de las vías respiratorias y su hiperreactividad a la histamina.<sup>84</sup>

*Daño inducido por el tabaco y el humo de cigarros:* Se ha sugerido que el humo del tabaco es el causante del 20 % de todas las muertes en el mundo, y en concreto se ha calculado que aproximadamente provoca el 30 % de las muertes por cáncer. Este humo contiene miles de compuestos de los cuales cientos son conocidos agentes cancerígenos, co-cancerígenos, mutagénicos y/o promotores de tumores. El nivel sanguíneo de antioxidantes está reducido de forma significativa en los fumadores, y además, cada bocanada de humo contiene diez trillones de radicales libres. La activación del NF- $\kappa$ B ha sido implicada en la carcinogénesis química y en la formación de tumores iniciada a través de la activación de varios genes entre los que se encuentran el COX-2, iNOS, MMP-9, IL-8, moléculas de adhesión de superficie y proteínas antiapoptóticas entre otros. Un estudio reciente ha mostrado que la curcumina impide la activación del NF- $\kappa$ B, lo cual se correlaciona con la menor activación de la COX-2, MMP-9 y la ciclina D1 en células epiteliales del pulmón.<sup>85</sup>



### Antioxidantes de las plantas liberados por la microbiota intestinal

Todas las enfermedades crónicas están relacionadas entre sí, ya que todas ellas son el resultado de un proceso inflamatorio prolongado y exagerado,<sup>86</sup> y su desarrollo podría ser probablemente prevenido, o al menos retrasado, por el consumo extensivo de antioxidantes como la curcumina. Es importante recordar que, a través de la fermentación de algunas plantas, producida por las bacterias intestinales, se generan antioxidantes bioactivos que pueden ser absorbidos. De esta forma, la microbiota y las bacterias ácido-lácticas, muchas de ellas con actividad probiótica, juegan un papel importante en la producción de este tipo de compuestos. Por lo tanto, la menor cantidad y variedad de dicha microbiota, así como la reducida ingesta de probióticos en los países occidentales resulta perjudicial ya que disminuye la biodisponibilidad de estos antioxidantes. Concretamente, algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, han sido relacionadas con una menor diversidad y cantidad de microorganismos intestinales.<sup>87</sup> De hecho, un estudio de 1983 demostró que *Lactobacillus plantarum*, una bacteria con una gran capacidad para fermentar la fibra, sólo está presente en un 25 % de los individuos omnívoros americanos y en aproximadamente dos tercios de los vegetarianos.<sup>88</sup> También se han observado grandes diferencias en cuanto al volumen y diversidad de la microbiota intestinal en individuos procedentes de distintas culturas. Por ejemplo, se ha descrito que los niños escandinavos poseen una microbiota bastante más reducida que los paquistaníes.<sup>89</sup>

Los astronautas pierden la mayor parte de su microbiota comensal al regresar del viaje al espacio, incluyendo algunas especies de lactobacilos; por ejemplo pierden casi el 100 % de especies como *Lb. plantarum*, *Lb. casei*, y en menor porcentaje *Lb. fermentum* (aproximadamente el 43 %), *Lb. acidophilus* (aproximadamente el 27 %), *Lb. salivarius* (aproximadamente el 22 %) y *Lb. brevis* (aproximadamente el 12 %),<sup>90</sup> cambios que probablemente estén más relacionados con la forma de alimentarse, a través de alimentos desecados, sin frutas y verduras frescas junto con la ingesta reducida de fibras vegetales y antioxidantes naturales, que al estrés mental y físico y al escaso ejercicio físico que realizan. Muchos individuos inmersos en sociedades occidentales tienen un “estilo de vida de astronauta”, que incluye un consumo de frutas y vegetales frescos insuficiente, demasiado estrés y la realización de ninguna o escasa actividad física o deporte. Por otro lado, parece que la microbiota intestinal no tolera la exposición a algunos productos químicos, incluidos los fármacos. Además, se ha demostrado que la mayoría de los enfermos críticos han perdido completamente su microbiota de lactobacilos.<sup>91</sup> Un estudio escandinavo reciente ha sugerido que los lactobacilos fermentadores de fibra, como *Lb. plantarum*, *Lb. rhamnosus* y *Lb.*



*paracasei spp paracasei*, que están presentes en todos los humanos con un estilo de vida rural, sólo se encuentran en aproximadamente un 52 %, 26 % y 17 %, respectivamente, de las personas que viven en zonas urbanas de los países occidentales.<sup>92</sup> La carencia de estos lactobacilos influye probablemente de forma negativa, ya que son únicos en su capacidad para fermentar fibras importantes como la inulina y fleína, fructanos vegetales resistentes a la fermentación producida por la mayoría de las especies de lactobacilos,<sup>93</sup> y que además, tienen una mayor capacidad para eliminar microorganismos patogénicos como *Clostridium difficile*.<sup>94</sup> De estos motivos podemos pensar que la reducida presencia de bacterias intestinales puede influenciar la menor producción de antioxidantes bioactivos a partir de productos vegetales.

### Conclusiones

El uso de plantas medicinales y sus componentes activos 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. La ventaja de los derivados de los alimentos es su relativa escasa toxicidad. Entre estas sustancias se encuentran los curcuminoides. La curcumina es la molécula más estudiada de esta familia de compuestos quimiopreventivos presentes 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 del NF- $\kappa$ B 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 quimioquinas. Por otro lado, la curcumina es capaz de prevenir la activación de algunos carcinógenos.

**Referencias.**

1. World Health Organisation. Process for a global strategy on diet, physical activity and health. WHO Geneva February 2003.
2. Gil A, Bengmark S. Advanced glycation and lipoperoxidation end products amplifiers of inflammation: the role of food. *Nutr Hosp* 2007; 22:625-640.
3. Bengmark S. Acute and “chronic” phase response – a mother of disease. *Clin Nutr* 2004; 23:1256-1266.
4. Bengmark S. Bio-ecological Control of the Gastrointestinal Tract: The Role of Flora and Supplemented Pro- and Synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:413-436.
5. Bengmark S. Impact of nutrition on ageing and disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006; 9:2-7.
6. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD y cols. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malonaldehyde-DNA adducts in rat liver and colonic mucosa: relationship with drug levels. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1452-1458.
7. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998; 64:1167-1172.
8. Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:1091-1100.
9. Bravani Shankar TN, Shantha NV, Ramesh HP, Murthy IA, Murthy VS. Toxicity studies on Turmeric (*Curcuma longa*): acute toxicity studies in rats, guinea pigs & monkeys. *Indina J Exp Biol* 1980; 18:73-75.
10. Chainani.Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma Longa*). *J Alternative and Complementary Medicine* 2003; 9:161-168.
11. Grant KL, Schneider CD. Turmeric. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57:1121-1122.
12. Bernes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336:1066-1071.
13. Amit S, Ben-Neriah Y. NF-kappaB activation in cancer: a challenge for ubiquitination- and proteasome-based therapeutic approach. *Semin Cancer Biol* 2003; 13:15-28.

14. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/ NF- $\kappa$ B transcription factors. *Oncogene* 1999; 18:6853-6866.
15. Stolina M, Sharma S, Lin Y y cols. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164:361-370.
16. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, y cols. Molecular mechanisms underlying chemo-preventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: downregulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- $\kappa$ B activation. *Mutation Research* 2001; 480-481:243-268.
17. Dunsmore KE, Chen PG, Wong HR. Curcumin, a medicinal herbal compound capable of inducing the heat shock response. *Crit Care Med* 2001; 29:2199-2204.
18. Chang D-M. Curcumin: a heat shock response inducer and potential cytoprotector. *Crit Care Med* 2001; 29:2231-2232.
19. Wallace JM. Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade – eicosanoids, cyclooxygenases and lipoxygenases – as an adjunct in cancer therapy. *Integrative Cancer Therapies* 2002; 1:7-37.
20. Began G, Sudharshan E, Udaya Sankar K, Appu Rao AG. Interaction of curcumin with phosphatidylcholine: a spectrofluorometric study. *J Agric Food Chem* 1999; 47:4992-4997.
21. Thapliyal R, Maru GB. Inhibition of cytochrome P450 isoenzymes by curcumin in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology* 2001; 39:541-547.
22. Jovanovic SV, Boone CW, Steenken S, Trinoga M, Kaskey RB. How curcumin preferentially works with water soluble antioxidants. *J Am Chem Soc* 2001; 123:3064-3068.
23. Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGF- $\beta$  signaling cascade in renal cells. *Kidney International* 2004; 66:112-120.
24. Srinisan P, Libbus B. Mining MEDLINE for implicit links between dietary substances and diseases. *Bioinformatics* 2004; 20:1290-1296.
25. Kang BY, Song YJ, Kim KM, Choe YK, Hwang SY, Kim TS. Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4<sup>+</sup> T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages. *Br J Pharmacol* 1999; 128:380-384.
26. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355:134-138.

27. Groten JP, Butler W, Feron VJ, Koziánowski G, Renwick AG, Walker R. An analysis of the possibility for health implications of joint actions and interactions between food additives. *Reg Toxicol Pharmacol* 2000; 31:77-91.
28. Kamal-Eldin A, Frank J, Razdan A, Tengblad S, Basu S, Vessby B. Effects of dietary phenolic compounds on tocopherol, cholesterol and fatty acids in rats. *Lipids* 2000; 35:427-435.
29. Akhilender Naidu K, Thippeswamy NB. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Mol Cell Biochem* 2002; 229:19-23.
30. Kempaiah RK, Srinivasan K. Integrity of erythrocytes of hypercholesterolemic rats during spices treatment. *Mol Cell Biochem* 2002; 236:155-161.
31. Quiles JL, Mesa MD, Ramírez-Tortosa CL, y cols. *Curcuma longa* extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2002; 22:1225-1231.
32. Levi MS, Borne RF, Williamson JS. A review of cancer chemopreventive agents. *Current Medicinal Chemistry* 2001; 8:1349-1362.
33. Anderson SR, McDonald SS, Greenwald P. *J Postgrad Med* 2003; 49:222-228.
34. Choudhuri T, Pal S, Pal S, Agwarwal ML, Das T, Sa G. Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Letters* 2002; 512:334-340.
35. Shao Z-M, Shen Z-Z, Liu C-H, Sartippour MR, Go VL, Heber D, Nguyen M. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Int J Cancer* 2002; 98:234-240.
36. Radhakrishna Pillai G, Srivastava AS, Hassanein TI, Chauhan DP, Carrier E. Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin. *Cancer Letters* 2004; 208:163-170.
37. Zheng M, Ekmekcioglu S, Walch ET, Tang CH, Grimm EA. Inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B and nitric oxide by curcumin induces G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and apoptosis in human melanoma cells. *Melanoma Res* 2004; 14:165-171.
38. Han S-S, Keum Y-S, Seo H-J, Surh Y-J. Curcumin suppresses activation of NF- $\kappa$ B and AP-1 induced by phorbol ester in cultured human promyelocytic leukaemia cells. *J Biochem Molecul Biol* 2002; 35:337-242.

39. Bharti AC, Shishodia S, Reuben JM y cols. Nuclear factor-  $\kappa$ B and STAT3 are constitutively active in CD138<sup>+</sup> cells derived from myeloma patients and suppression of these transcription factors leads to apoptosis. *Blood* 2004; 103:3175-3184.
40. Liontas A, Yeger H. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma. *Anticancer Res* 2004; 24:987-998.
41. Elattar TMA, Virji AS. The inhibitory effect of curcumin, Genistein, quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells in vitro. *Anticancer Res* 2000; 20:1733-1738.
42. Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, Pantazis P, Aggarwal BB. Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines. *Oncogene* 2001; 20:7597-7609.
43. Nakamura K, Yasunaga Y, Segawa T y cols. Curcumin down-regulates AR gene expression in prostate cancer cell lines. *Int J Oncol* 2002; 21:825-830.
44. Hour TC, Chen J, Huang CY, Guan JY, Lu SH, Pu YS. Curcumin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells by inducing p21<sup>WAF1/CIP1</sup> and C/EBP $\beta$  expressions and suppressing NF- $\kappa$ B activation. *The Prostate* 2002; 51:211-218.
45. Deab D, Jiang H, Gao X y cols. Curcumin sensitizes prostate cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L by inhibiting nuclear factor-  $\kappa$ B through suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation. *Mol Cancer Ther* 2004; 3:803-812.
46. Ohadshi Y, Tsuchia Y, Koizumi K y cols. Prevention of intrahepatic metastasis by curcumin in an orthotopic implantation model. *Oncology* 2003; 65:250-258.
47. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK y cols. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21:2895-2900.
48. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JMH, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. Letter to the Editor. *Atherosclerosis* 1998; 139:197-198.
49. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Research* 2002; 22:4179-4182.
50. Foryst-Ludwig A, Neumann M, Schneider-Brachert W, Naumann M. Curcumin blocks NF- $\kappa$ B and the mitogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochem Biophys Res Com* 2004; 316:1065-1072.

51. Kim M-K, Choi G-J, Lee H-S. Fungal property of *Curcuma longa* rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in greenhouse. *J Agr Food Chem* 2003; 51:1578-1581.
52. Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *J Nutr* 2001; 131:2932-2935.
53. Rukkumani R, Balasubashini S, Vishwanathan P, Menon VP. Comparative effects of curcumin and photo-irradiated curcumin on alcohol- and polyunsaturated fatty acid-induced hyperlipidemia. *Pharmacol Res* 2002; 46:257-264.
54. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Thomas P, Dannenberg AJ. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B-dependent genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G321-G327.
55. Park E-J, Jeon CH, Ko G, Kim J, Sohn DH. Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52:437-440.
56. Masubuchi Y, Enoki K, Horie T. Down-Regulation of Hepatic Cytochrome P450 Enzymes in Rats with Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Colitis. *Drug Metab Dispos* 2007; In Press.
57. Gukocvsky I, Reyes CN, Vaquero EC, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G85-G95.
58. Ukil A, Maity S, Karmakar S, Datta N, Vedasiromoni JR, Das PK. Curcumin, the major component of food flavour turmeric reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Br J Pharmacol*. 2003; 139:209-218.
59. Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo JM y cols. Curcumin, a *Curcuma longa* constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *Int Immunopharmacol* 2007; 7:333-342.
60. Jian YT, Wang JD, Mai GF, Zhang YL, Lai ZS. Modulation of intestinal mucosal inflammatory factors by curcumin in rats with colitis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; 24:1353-1358.
61. van't Land B, Blijlevens NMA, Marteiijn J y cols. Role of curcumin and the inhibition of NF- $\kappa$ B in the onset of chemotherapy-induced mucosal barrier injury. *Leukemia* 2004; 18:276-284.

62. Billerey-Larmonier C, Uno JK, Larmonier N y cols. Protective effects of dietary curcumin in mouse model of chemically induced colitis are strain dependent. *Inflamm Bowel Dis* 2008; In press.
63. Lim GP, Yang F, Chu T y cols. Ibufprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000; 20:5709-5714.
64. Björkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 1998; 105:S17-S21.
65. Sano M, Ernesto C, Thomas RG y cols. A controlled trial of of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer disease. The Alzheimer disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997; 336:1216-1222.
66. Zhao BL, Li XJ, He RG, Cheng SJ, Xin WJ. Scavenger effects of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys* 1989; 14:175-185.
67. Sreejavan N, Rao MNA. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:105-107.
68. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 2001; 21:8370-8377.
69. Frautschy SA, Hu W, Kim P y cols. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A $\beta$ -induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging* 2001; 22:993-1005.
70. Ganguli M, Chandra V, Kamboh MI y cols. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: the Indo-US cross-national dementia study. *Arch Neurol* 2000; 57:824-830.
71. Muthane U, Yasha TC, Shankar SK. Low numbers and no loss of melanized nigral neurons with increasing age in normal human brains from India. *Ann Neurol* 1998; 43:283-287.
72. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA y cols. Reversal of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive and motor behavioural deficits with blueberry, spinach and strawberry dietary supplementation. *J Neurosci* 1999; 19:8114-78121.
73. Rajakrishnan V, Viswanathan P, Rajasekharan N, Menon VP. Neuroprotective role of curcumin from *Curcuma longa* on ethanol-induced brain damage. *Phytother Res* 1999; 13:571-574.

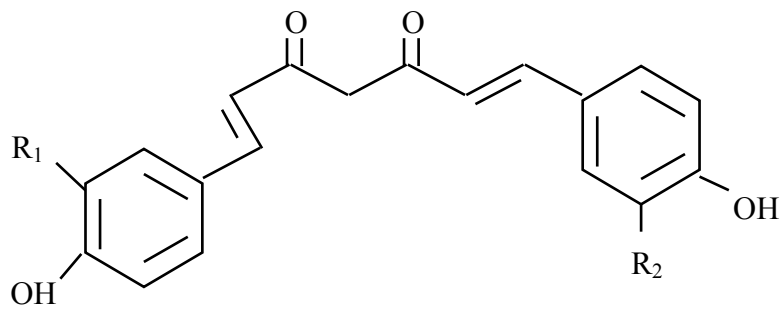


74. Thylefors B. Prevention of blindness – WHO’s mission for vision. *World Health Forum* 1998; 19:53-59.
75. Ughade SN, Zodpey SP, Khanolkar VA. Risk factors for cataract: a case control study. *Indian J Ophtalmol* 1998; 46:221-227.
76. Brian G, Taylor H. Cataract blindness – challenges for the 21st century. *Bull World Health Organ* 2001; 79:249-256.
77. Pandya U, Saini MK, Jin GF, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicology letters* 2000; 115:195-204.
78. Suryanarayana P, Krishnaswamy K, Redde B. Effects on galactose-induced cataractogenesis in rats. *Molecular Vision* 2003; 9:223-230.
79. Padmaja S, Raju TN. Antioxidant effects in selenium induced cataract of Wistar rats. *Ind J Exp Biol* 2004; 42:601-603.
80. Punithavathi DP, Venkatesan N, Babu M. Protective effects of curcumin against amiodarone-induced pulmonary fibrosis in rats. *Br J Pharmacol* 2003; 139:1342-1350.
81. Illek B, Lizarzaburu ME, Lee V, Nantz MH, Kurth MJ, Fischer H. Structural determinants for activation and block of CFTR-mediated chloride currents by apigenin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279:C1838-C1844.
82. Egan ME, Pearson M, Weiner SA y cols. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004; 304:600-602.
83. Dragomir A, Björstad J, Hjelte L, Roomans GM. Curcumin does not stimulate cAMP-mediated chloride transport in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322:447-451.
84. Ram A, Das M, Ghosh B. Curcumin attenuates allergen-induced hyperresponsiveness in sensitized guinea pigs. *Biol Pharm Bull* 2003; 26:1021-1024.
85. Shishodia S, Potdar P, Gairola CG, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF- $\kappa$ B activation through inhibition of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase in human lung cancer epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MM-9, cyclin D1. *Carcinogenesis* 2003; 7:1269-1279.
86. Bengmark S. Acute and “chronic” phase response – a mother of disease. *Clin Nutr* 2004; 23:1256-1266.



87. Ott SJ, Wenderoth DF, Hampe J y cols. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53:685-693.
88. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. In: ed. D.J. Hentges, Human intestinal microflora in health and disease. *London:Academic Press* 1983; 3-31.
89. Adlerberth I, Carlsson B, deMan P, y cols. Intestinal colonization with *Enterobacteriaceae* in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scandinav* 1991; 80:602-610.
90. Lencner AA, Lencner CP, Mikelsaar ME, y cols. The quantitative composition of the intestinal lactoflora before and after space flights of different lengths. *Nahrung* 1984; 28:607-613.
91. Knight DJW, Ala'Aldeen D, Bengmark S and Girling KJ. The effect of synbiotics on gastrointestinal flora in the critically ill. Abstract. *Br J Anaesth.* 2004; 92:307P-308P.
92. Ahrné S, Nobaek S, Jeppsson B, Adlerberth I, Wold AE, Molin G. The normal lactobacillus flora in healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol* 1998; 85:88-94.
93. Müller M, Lier D. Fermentation of fructans by epiphytic lactic acid bacteria. *J Appl Bact* 1994; 76:406-411.
94. Naaber P Smidt I, Stsepetova J, Brilene T, Annuk H, Mikelsaar M. Inhibition of *Clostridium difficile* strains by intestinal *Lactobacillus* species. *Med Microbiol* 2004; 53:551-554.

**Figura 1:** Estructura de la curcumina y sus principales derivados



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Curcumina	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
Demetoxi-curcumina	-OCH <sub>3</sub>	-H
Bis-demetoxi-curcumina	-H	-H

**Tabla 1.** Principales efectos de los curcuminoides.

	Principales mecanismos descritos
Aterosclerosis	↓ oxidación LDL <sup>29,31</sup> ; Estabiliza membranas celulares <sup>30</sup> ; ↑ concentraciones plasmáticas de antioxidantes <sup>31</sup>
Cáncer	Inducción de apoptosis <sup>36-45</sup> ; Inhibe metástasis <sup>46</sup>
Diabetes	↓ glucosa, hemoglobina y hemoglobina glicosilada <sup>48</sup> ; ↑ protección antioxidante <sup>48</sup>
Enfermedades gástricas	↓ crecimiento de varias cepas de <i>Hellicobacter</i> <sup>49</sup> ; ↓ respuesta del NF-κB y la respuesta mitogénica <sup>50</sup> ; Propiedades antifúngicas <sup>51</sup>
Enfermedades hepáticas	↓ acumulación de lípidos <sup>52-54</sup> ; ↓ marcadores de daño hepático <sup>53,55</sup> ↓ expresión de genes dependientes del NF-κB: ↓ la expresión de moléculas inflamatorias <sup>55,56</sup> ; ↓ oxidación <sup>55</sup>
Enfermedades pancreáticas	↓ activación del NF-κB y proteína activadora 1: ↓ la expresión de moléculas inflamatorias <sup>57</sup> ; ↓ activación de la caspasa-3 <sup>57</sup> ; ↓ activación intrapancreática de tripsina <sup>57</sup>
Enfermedades intestinales	↓ peroxidación lipídica <sup>58</sup> ; ↓ activación del NF-κB <sup>58,60</sup> ↓ niveles de oxido nítrico <sup>58</sup> ; regula la función imune <sup>58</sup> ; ↓ MAPK p38 <sup>59</sup> ; ↓ la respuesta inflamatoria <sup>59,60</sup>
Enfermedades neurodegenerativas	Atrapa radicales libres <sup>66,67</sup> ; ↓ marcadores oxidativos <sup>70</sup> ; ↓ depósitos de amiloide β <sup>69</sup>
Enfermedades oculares	Actividad antioxidante <sup>77-79</sup>
Enfermedades respiratorias	↓ fibrogénesis <sup>80</sup> ; marcadores de inflamación <sup>80</sup> ; altera las bombas de calcio y cloruros <sup>82,83</sup> ; Efecto antiasmático <sup>84</sup>
Daño inducido por tabaco y humo	↓ activación del NF-κB: ↓ moléculas inflamatorias <sup>85</sup>