



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**PROPIEDADES ANTIOXIDANTES Y ANTITUMORALES DE CURCUMINA Y  
SUS DERIVADOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: YULISSA CÁCERES ACUÑA  
PROFESOR GUIA: DR. TM. LUIS GUZMÁN JOFRÉ**

**TALCA-CHILE  
AÑO 2021**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022



## ***Dedicatoria***

*“Esta memoria se convierte en mis últimos pasos como estudiante universitaria y en los primeros pasos al mundo de la investigación, del laburo y de la profesión. Dejo en estas páginas el esfuerzo de estos años, lo aprendido de cada día, los buenos y malos momentos de la educación superior, las risas con amigos, los llantos de estrés y el privilegio de la opción y del acceso a oportunidades que a mi fortuna me envuelven, bajo la culpa de que a otros no, pero con la esperanza de que esto, en vez de lujo, sea común. Dedico esta memoria a las personas que derriban sus barreras, toman las riendas de su camino y crean sus realidades, a mi familia y amigos, que me entregaron la motivación que en muchas ocasiones perdí, y en especial le dedico esta memoria a las mujeres, intentando marcar un precedente, que alcancemos el desarrollo y el protagonismo en el mundo de la investigación y que nos apoderemos de estos espacios de intelecto e innovación, que continuemos acercándonos constantemente a la ciencia y que logremos llevarla hasta el más escondido lugar.”*

### ***Agradecimientos***

*“Agradezco a mi profesor guía, Dr. TM. Luis Guzmán Jofré, por creer en mi propuesta y apoyarme en este trabajo; a mis amigas del alma, por escucharme, tolerarme y entregarme tranquilidad cuando más lo necesitaba; a mi familia, mis hermanos y mis sobrinos por mover cielo, mar y tierra por mi, por mis necesidades, por entregarme amor en cada detalle, por siempre poner sus fichas en mis habilidades y creer incondicionalmente en mi, incluso cuando ni yo lo hacía; a mis abuelos, por entregarme el cariño necesario en esos días donde ceder parecía la mejor opción; y agradezco en especial a mis padres, Teresa y Osvaldo, por entregar todo por mi, por el amor que siempre me dan y nunca me falta, por darme la oportunidad de explorar cada área de mi ser y darme las mejores herramientas para llegar la persona que hoy me enorgullece ser.”*

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos Generales.....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>10</b>
<b>METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>11</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Composición .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Características físicas y químicas de la curcumina .....</b>	<b>16</b>
<b>3. Solubilidad .....</b>	<b>20</b>
3.1. Modificaciones a la solubilidad y biodisponibilidad de los curcuminoides.....	21
<b>4. Cinética de absorción de la cúrcuma .....</b>	<b>24</b>
4.1. Metabolismo de los curcuminoides en hígado .....	25
4.2. Metabolismo de los curcuminoides en intestino .....	26
4.3. Otros factores que influyen en la absorción de los curcuminoides .....	27
<b>5. Propiedades antioxidantes.....</b>	<b>29</b>
<b>6. Propiedades antitumorales de la curcumina y derivados .....</b>	<b>35</b>
<b>7. De la curcumina y sus propiedades .....</b>	<b>44</b>
<b>8. Contraindicaciones del consumo de cúrcuma .....</b>	<b>51</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>55</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Derivados tetrahydrocurcuminoides utilizados en la elaboración de algunos protectores solares. ....	13
Estructura química del curcuminoides demetoxicurcumina. ....	15
Estructura química del curcuminoides bismetoxicurcumina. ....	15
Estructuras de los productos de degradación de la curcumina, obtenidos a través de un tampón fosfato pH 7.2 y 37°C. ....	17
Estructura ceto de la curcumina. ....	18
Estructura enol de la curcumina. ....	18
Esquematización del procedimiento de emulsión de aceite sobre agua (O/W) (superior) y emulsión de agua sobre aceite (W/O) (inferior). ....	22
Producto intermedio dihydrocurcumina (superior) transformado a tetrahydrocurcumina (inferior), proceso realizado por la curcumina/dihydrocurcumina reductasa NADPH-dependiente. ....	26
Esquema resumen de las propiedades antioxidantes de la curcumina. ....	32
Casos de cáncer más comunes en Chile. ....	35
Esquema resumen de las propiedades antitumorales de la curcumina. ....	40
Resumen de la bioactividad y propiedades medicinales de la curcumina. ....	49

## ÍNDICE DE TABLAS

Algunos de los derivados extraídos desde <i>Curcuma longa</i> . .....	15
Valores de pKa de la curcumina (diferuloilmetano). .....	19
Resumen de características físico-químicas del diferuloilmetano (curcumina I). .....	19
Composición de la cúrcuma. ....	25
Investigaciones in vivo sobre los efectos antioxidantes de los curcuminoides contra la patología en estudio. ....	33
Investigaciones in vivo e in vitro sobre los efectos antitumorales de los curcuminoides contra la patología en estudio. ....	42
Investigaciones in vivo e in vitro que abordan otras propiedades de la curcumina. ....	50

## RESUMEN

La cúrcuma constituye una excelente alternativa para su uso como especia en diversas comidas alrededor del mundo, debido a sus numerosas propiedades medicinales beneficiosas para el ser humano, entre las cuales se destaca su capacidad antioxidante y antitumoral. Esta especia es rica en compuestos fenólicos, denominados curcuminoides, fundamentales para cumplir con las funciones fisiológicas y bioquímicas que se le han atribuido. Es importante tener presente que algunos extractos de curcumina son modificados químicamente para mejorar la solubilidad del compuesto y favorecer su manipulación en los estudios.

Para la evaluación de las propiedades antioxidantes de estos derivados, se revisarán investigaciones en las cuales se hayan realizados estudios utilizando métodos estandarizados, como el DPPH y FRAP, para evaluar distintas actividades biológicas de la curcumina, otros curcuminoides y algunos derivados, con especial interés en la evaluación de sus propiedades antioxidantes y antitumorales, en conjunto con sus potenciales aplicaciones en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades asociadas al estrés oxidativo y neoplasias de alta prevalencia en Chile y el mundo, como el adenocarcinoma de mama y adenocarcinoma gástrico, por mencionar algunos. Es por esto que el objetivo del presente estudio es recopilar información de distintas investigaciones sobre las propiedades antioxidantes y antitumorales de la curcumina y sus derivados, en conjunto con la descripción de la estructura de los curcuminoides y el metabolismo de la cúrcuma en el organismo.

**Palabras claves: curcumina, curcuminoides, antioxidante, antitumoral, propiedades**

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, el ser humano ha sido foco de dolores, infecciones y afecciones que, en muchas ocasiones, requieren de la intervención de algún producto o fármaco que alivie el malestar asociado. En tiempos donde la medicina aún no se desarrollaba, las poblaciones se vieron en la necesidad de investigar, identificar y crear formas de autogestión de su salud a través de elementos accesibles en ese determinado contexto. Dentro de esta búsqueda de alternativas que permitieran alcanzar un bienestar integral, las plantas y productos naturales se convirtieron en importantes elementos para el alivio del dolor.

A pesar del avance de la medicina y los conocimientos de la biología, la información sobre plantas medicinales ha sido transmitida de generación en generación a través de la palabra y la experiencia, y su uso para aliviar todo tipo de dolencias ha tenido una larga tradición entre los pueblos originarios del mundo y de Chile.

El uso de hierbas y plantas medicinales para el tratamiento de dolencias como sustituto de las medicinas farmacéuticas se denomina medicina herbaria. Muchas personas alrededor del mundo han optado por esta forma de terapia y curación considerada por ellos más natural y saludable con el organismo, opuesto a los fármacos que normalmente se utilizan para el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, de acuerdo con un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, el 67% de los fármacos tiene su origen, en mayor o menos medida, en la naturaleza, y alrededor de un 25% de estos se derivan de las plantas.

El jengibre, la manzanilla y la cúrcuma, por mencionar algunos, son ejemplos de las plantas que se agregan a la larga lista de hierbas medicinales utilizadas en reemplazo de la medicina tradicional. La cúrcuma, por su parte, ha sido foco de estudio en diversas investigaciones por los beneficios para la salud que genera, siendo el hígado, el corazón, el sistema digestivo, el sistema inmune y la piel los órganos más beneficiados por estas características, razón por la cual muchas personas agregan este condimento a sus comidas y alimentos.

Si bien la cúrcuma y sus principios activos han sido tema de estudio en muchas investigaciones científicas, este análisis presenta dificultades al llevarse a cabo, ya que algunos de sus componentes son poco solubles e inestables. Es por esto por lo que, en la presente revisión bibliográfica, se revisarán investigaciones sobre las propiedades antioxidantes y antitumorales de esta molécula, en conjunto con las modificaciones estructurales previas para el ajuste de la solubilidad necesaria para su estudio, con la finalidad de evaluar los beneficios que brinda para la salud.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales**

Revisar las propiedades antioxidantes y antitumorales de la curcumina y sus derivados.

### **Objetivos Específicos**

- Describir las características físico-químicas de los curcuminoides, en especial curcumina.
- Reconocer el efecto antioxidante de curcumina y derivados a través de la revisión de investigaciones.
- Recopilar información sobre la actividad antitumoral de curcumina y derivados a través de la revisión de ensayos de viabilidad celular utilizando líneas celulares tumorales de neoplasias de alta prevalencia.

## **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

La información se recolectó buscando palabras claves como curcumina, antioxidante, antitumoral, solubilidad, viabilidad celular, cáncer, biodisponibilidad y propiedades en bases de datos como PubMed y Sciencedirect, analizando investigaciones y revisiones bibliográficas de los últimos siete años, en idioma español e inglés, en conjunto con otras de años anteriores, citadas dentro de este trabajo por su importancia para el desarrollo de la revisión. Las fuentes de información mayormente utilizadas fueron PubMed, NCBI, NIH y El Sevier. Para información complementaria se revisaron los sitios web de organizaciones nacionales e internacionales del área, como la Organización Mundial de la Salud o la Organización Panamericana de Salud, así como insertos de reactivos para información relacionada a técnicas de evaluación.

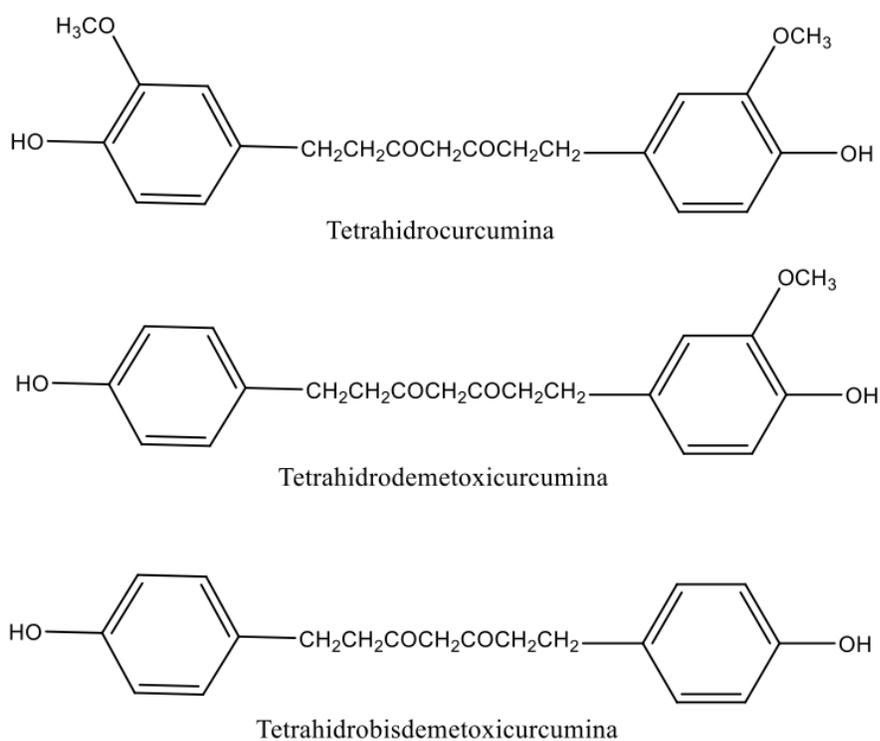
## MARCO TEÓRICO

La cúrcuma, azafrán de raíz o palillo, es el rizoma en polvo de *Curcuma longa* (3). Tiene una larga raíz de color amarillo intenso que es transformada en polvo y es usada como condimento o colorante alimentario en varios países, especialmente en la India (8). Esta especie se formula, internacionalmente, como polvos para infusión, cápsulas, comprimidos, extractos y pastas tópicas, y las dosis difieren según la edad de la persona que la utiliza. Su sabor es dulce con un toque picante y amargo, por lo que su uso se hace en pequeñas cantidades.

Sus propiedades como colorante fueron utilizadas por primera vez en la India, entre los años 610 y 320 a. C, donde se utilizaba como colorante textil para teñir lanas, algodón, seda, entre otras, utilidad que se conserva hasta la actualidad, extrapolándose además a otras industrias, como la de cosméticos, donde se emplea en productos como los protectores solares. En este caso en particular, para su elaboración se utilizan tres derivados tetrahidrocurcuminoideos (Figura 1), sustancias incoloras que poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias sobre la piel (49). También se utiliza en recetas comunes como los quesos o la mostaza, incluso en la comida “chatarra” (cereales, papas fritas envasadas, etc.), donde los curcuminoideos sirven como una alternativa de reemplazo a compuestos fenólicos sintéticos con efectos tóxicos utilizados como preservantes de estos alimentos.

No obstante, la popularidad de su uso ha crecido a través de los años, en conjunto con el interés por su estudio científico, debido al amplio espectro de actividades biológicas que

se le atribuyen, principalmente relacionadas a propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, cardioprotectoras, nefroprotectoras, antineoplásicas, hepatoprotectoras, inmunomoduladoras, hipoglucemiantes y antirreumáticas, con efectos potenciales en diferentes patologías como las enfermedades cardiovasculares, los trastornos neurodegenerativos o el cáncer. Este mecanismo de acción en varias vías moleculares se debe a la peculiar estructura química de algunos de sus principios activos, capaces de tener un gran número de objetivos moleculares (1). Estas propiedades curativas se conocen desde la antigüedad, donde era utilizada por las comunidades de la época para aprovechar sus beneficios. En Malasia, por ejemplo, se ocupaba como pasta para curar heridas y ahuyentar los malos espíritus, según sus creencias, y en Asia se usaba como remedio para los trastornos del hígado, como tónico para las úlceras y como remedio para trastornos hepáticos (45).



**Figura 1. Derivados tetrahydrocurcuminoides utilizados en la elaboración de algunos protectores solares.**

## 1. Composición

La cúrcuma está compuesta por curcuminoides, diarilheptanoides lineales formados por dos anillos aromáticos unidos por una cadena de siete carbonos y responsables del color amarillo-anaranjado característico de la especia. La cúrcuma disponible comercialmente contiene aproximadamente un 77% de curcuminoides, mientras que el extracto crudo de curcuminoides obtenido directamente desde la planta *Curcuma longa* equivale solo entre 1% y 6%. Se conocen diecinueve curcuminoides, entre los cuales encontramos demetoxicurcumina (curcumina II), bisdemetoxicurcumina (curcumina III) y diferuloilmetano o curcumina I (2), un polifenol natural que contribuye al sabor y al pigmento amarillo de la especia cúrcuma, siendo este último el más estudiado hasta el momento, equivalente a aproximadamente el 65% del extracto crudo y corresponde al 3,14% de la cúrcuma en peso seco. Por su parte, la demetoxicurcumina equivale al 20-27% de la cúrcuma en peso seco, mientras que la bisdemetoxicurcumina a un 10-15%. No hay completa certeza de la fecha exacta en la que se aislaron por primera vez los curcuminoides y si bien existen algunos estudios que establecen que la curcumina se aisló inicialmente en 1815, hay otras que varían en esto. Sin embargo, sí está claro que en 1910 el profesor y químico polaco Wiktor Lampe estableció y describió la fórmula de la curcumina al sintetizarla por primera vez, siendo este su último trabajo. Fue en 1971 cuando la investigación de sus propiedades medicinales cobró importancia, cuando científicos indios hallaron evidencia de sus propiedades antiinflamatorias.

En relación a su biosíntesis, la curcumina deriva de la demetoxicurcumina (figura 2) a través de una reacción enzimática mediada por la enzima O-metiltransferasa (OMT), que deriva a su vez de la bisdemetoxicurcumina (figura 3) a partir de una hidrolasa (3), derivadas

de la ruta de biosíntesis de estilbenoides, reacciones involucradas en la ruta del ácido shímiko.

Tabla 1. Algunos de los derivados extraídos desde *Curcuma longa*.

Derivados de <i>Curcuma longa</i>	
Nombre	Otros nombres
diferuloilmetano	Curcumina I
demetoxicurcumina	Curcumina II
bismetoxicurcumina	Curcumina III
ciclocurcumina (curcumina IV)	Curcumina IV
arturmerona	
metilcurcumina	
curcuminato de sodio	

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

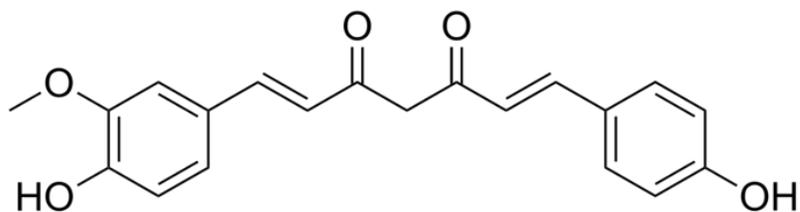


Figura 2. Estructura química del curcuminóide demetoxicurcumina. Tomado de (Feng et al, 2017) (84)

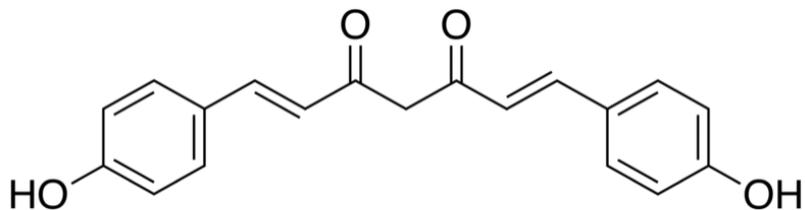


Figura 3. Estructura química del curcuminóide bismetoxicurcumina. Tomado de (Kotha y Luthria, 2019) (85)

## 2. Características físicas y químicas de la curcumina

El extracto de cúrcuma es rico en una sustancia de naturaleza fenólica, denominado curcumina o según la nomenclatura IUPAC [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona], un compuesto lipofílico cuya fórmula molecular es  $C_{21}H_{20}O_6$  (2). Posee un bajo peso molecular (368,37 g/mol), estable a altas temperaturas con un punto de fusión de  $183^{\circ}\text{C}$  y puede penetrar fácilmente la membrana celular.

Es una molécula fotosensible, siendo la principal causa de degradación molecular, generando productos de degradación bioactivos que contribuyen a sus efectos farmacológicos (4), como la vainillina, también obtenible a través de la degradación química. No obstante, esto también dificulta su estudio terapéutico. Sumado a esto, la curcumina tiene una baja biodisponibilidad, entendiendo este concepto como la cantidad y la velocidad con la cual los curcuminoides ingresan al organismo (se absorbe) y llega a estar disponible en el sitio de acción, lo que causa que el organismo metabolice a los curcuminoides antes de que estos alcancen una concentración plasmática adecuada y desarrollen las reacciones necesarias para sus beneficios a la salud.

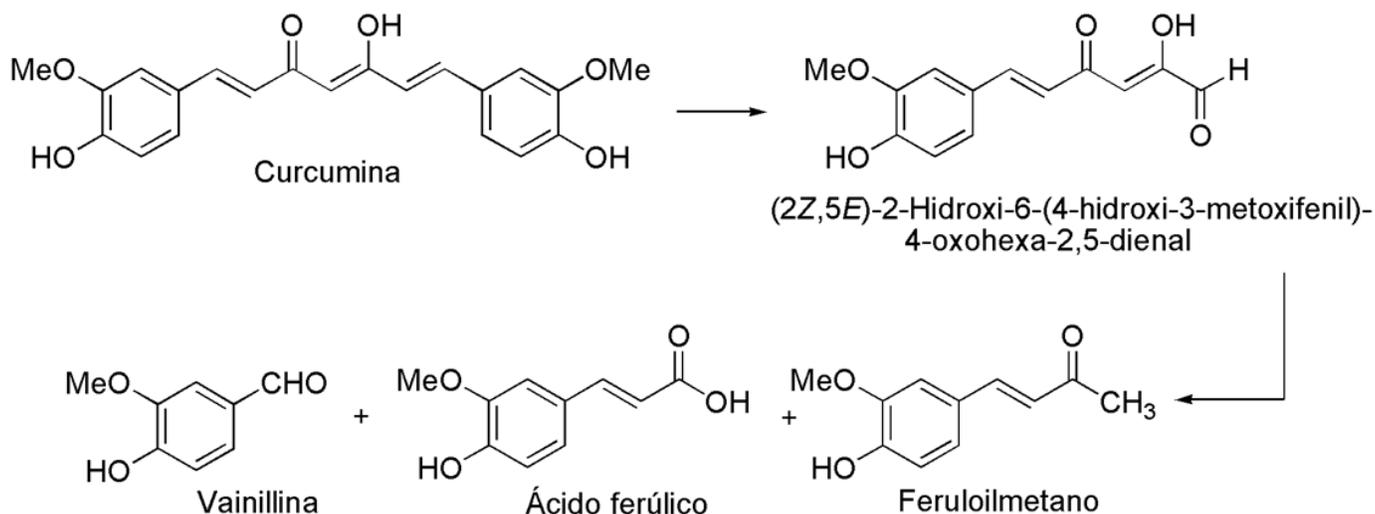


Figura 4. Estructuras de los productos de degradación de la curcumina, obtenidos a través de un tampón fosfato pH 7.2 y 37°C. Tomado de (Silva, 2017).

Posee dos anillos aromáticos, donde cada uno cuenta con un grupo hidroxilo en la posición orto y un grupo metoxi, conectados por un puente de  $\beta$ -dicetona, que contiene dos enlaces dobles que pueden sufrir la adición de Michael, fundamental para algunos de los efectos de la curcumina (5). Se considera un tautómero ceto-enol, con predominio de la forma ceto en ambiente ácido (figura 5) y forma enol en condiciones básicas (6) (figura 6), siendo esta última la más estable desde el punto de vista energético, tanto en fase sólida como en solución.

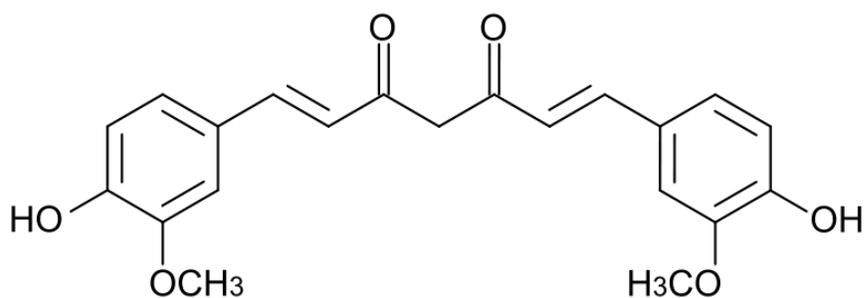


Figura 5. **Estructura ceto de la curcumina.** Tomado de (Del Prado-Audelo et al, 2019) (86)

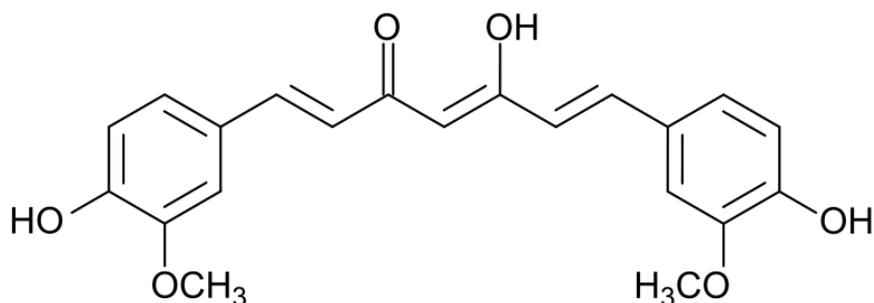


Figura 6. **Estructura enol de la curcumina.** Tomado de (Silva, 2017).

Además, se informa que la curcumina tiene tres valores de pKa diferentes (tabla 2): el primero (pKa 7,7-8,5), el segundo (pKa 8,5-10,4), correspondiente al de los dos grupos hidroxifenólicos, y el tercero (pKa 9,5-10,7) es del protón enólico (7). El espectro de absorción de la curcumina tiene dos bandas de absorción fuertes: una banda en la región visible a una longitud de onda de 410-430 nm y otra en la región UV con un máximo de 265 nm. García *et al* (2017) relacionaron los valores de absorción de los curcuminoides con la presencia de múltiples enlaces  $\pi$  de este compuesto (8), concordante con otras investigaciones.

Tabla 2. Valores de pKa de la curcumina (diferuloilmetano).

pKa diferuloilmetano	
pKa <sub>1</sub>	7,7-8,5
pKa <sub>2</sub>	8,5-10,4
pKa <sub>3</sub>	9,5-10,7

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

Tabla 3. Resumen de características físico-químicas del diferuloilmetano (curcumina I).

Característica	Curcumina
Formula molecular	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>
Peso molecular	368,37 g/mol
Punto de fusión	183°C
Sensibilidad	Fotosensible; degradación química
Productos de degradación	trans-6-(4'-hidroxi-3'- metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenal; vainillina, feruloil, ácido ferúlico.
Espectro de absorción UV-visible	265 nm; 410-430 nm.

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

### 3. Solubilidad

La curcumina es casi insoluble en agua a temperatura ambiente y a pH neutro y ácido, lo cual dificulta su estudio en el laboratorio, ya que su aislamiento se convierte en un procedimiento difícil y costoso (9). También se conoce que la curcumina es inestable en solución cuando el valor de pH es mayor a 5, y al aumentar el valor de pH de la solución, su tasa de degradación se acelera significativamente, lo que da origen a *trans*-6-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenal y la vainillina, productos de degradación (11). No obstante, posee buena solubilidad en grasas y solventes orgánicos como dimetilsulfóxido, etanol, metanol, hexano y acetona, lo que facilita su manipulación y experimentación en el laboratorio, pero a su vez, dificulta su aplicación con fines terapéuticos. De igual forma, sumado a la inestabilidad química y poca solubilidad, la curcumina forma agregados químicos en las condiciones habituales de los ensayos bioquímicos (12).

Todas estas características, en conjunto a su fotosensibilidad, provocan que su estudio *in vitro* sea complejo y requiera de otros experimentos y modificaciones moleculares previas para condicionarlo y facilitar su manipulación al momento de experimentar, por lo que es importante tener a consideración los cambios necesarios a realizar para la continuidad de su investigación.

### **3.1. Modificaciones a la solubilidad y biodisponibilidad de los curcuminoides**

Existen estudios que han modificado la integridad física de la molécula a través de perfiles espectrofotométricos y espectrométricos, o a través de la aplicación de calor y presión (9). Se han obtenido fórmulas de curcumina a través de un proceso de secado mediante pulverización, donde la eficiencia de esta forma de captura de este curcuminóide al interior de otro recubrimiento o matriz, o en otras palabras encapsulación, depende de las condiciones de la curcumina previas al procedimiento, como su tasa de solubilización e hidratación. En algunos casos la solubilidad se vio aumentada unas 35 veces, lo que demuestra la importancia de su modificación para su estudio.

Por otro lado, los sistemas de emulsión han sido útiles en la mejora de la biodisponibilidad de la curcumina. En estos casos, dos líquidos que emulsionan establemente se separarán, quedando uno de ellos suspendido en pequeñas gotas (fase dispersa) al interior del otro (fase continua), situando una interfaz entre ambos. Las características de estas fases dependerán del sistema a utilizar (figura 7). En las emulsiones de aceite en agua (O/W), se utiliza un líquido acuoso de carácter hidrófilo como fase dispersa, mientras que la fase continua es un líquido de carácter lipofílico, lo que permite que pequeñas gotas oleosas queden suspendidas en una fase acuosa, mientras que en las emulsiones de agua en aceite (W/O) es al revés, lo que provoca que pequeñas gotas acuosas queden suspendidas sobre una fase oleosa.

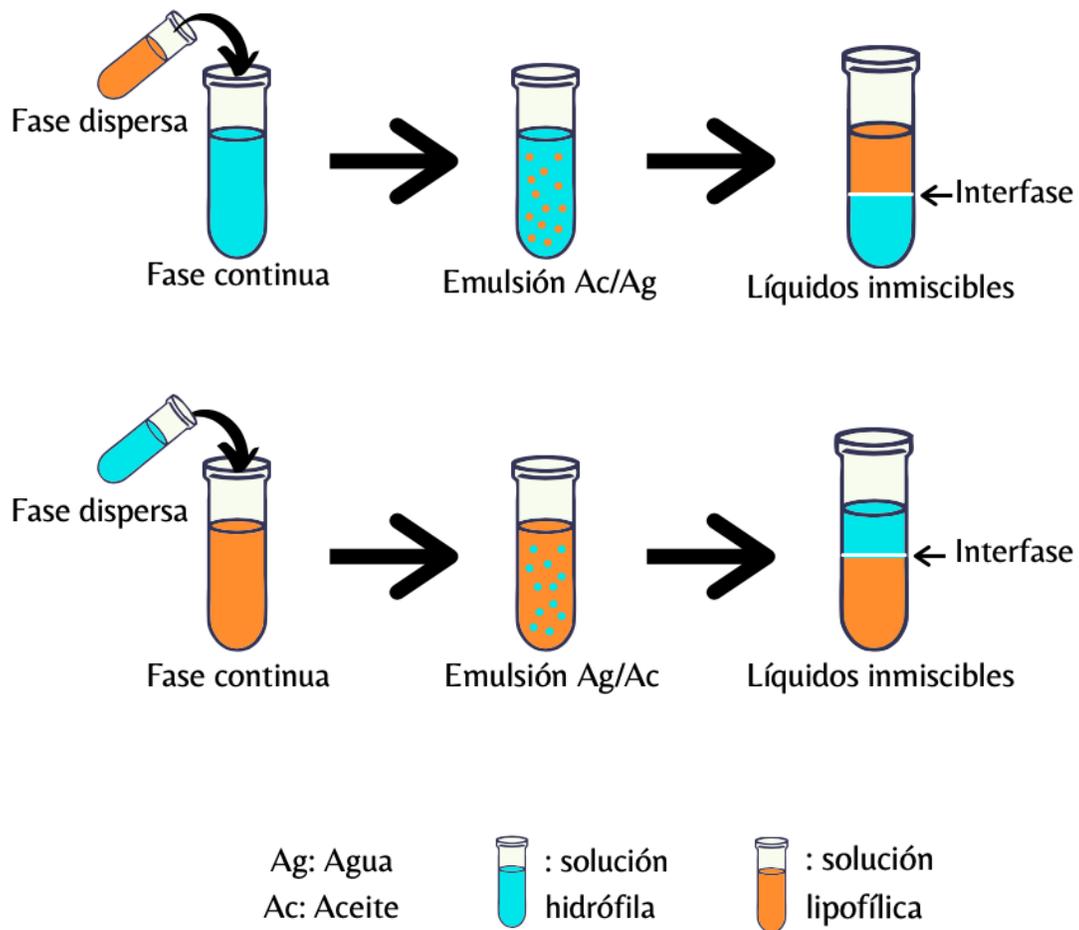


Figura 7. Esquematación del procedimiento de emulsión de aceite sobre agua (O/W) (superior) y emulsión de agua sobre aceite (W/O) (inferior). Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

Los sistemas de emulsión de aceite sobre agua (O/W) han sido probados para mejorar la biodisponibilidad de curcumina con resultados favorables tanto para la solubilidad como para la degradación por efecto de la luz (4). Guri *et al* (2018) concluyeron que la absorción de curcumina en una matriz de leche descremada obtenida mediante nanoemulsiones en cultivos de líneas celulares de adenocarcinoma epitelial humano CaCo-2, es más eficiente en

comparación con las mezclas en polvo de curcumina y leche descremada (14), determinada, a su vez, por el historial y condiciones del procedimiento. Estabilizaciones similares se logran en sistema de emulsión de agua en aceite (W/O), donde la curcumina funciona como un complejo con las proteínas de la interfaz agua-aceite con una pronunciada estabilización (14). Esto lo logra por la atracción electrostática entre las cargas opuestas de la curcumina y las proteínas de la interfaz y probablemente por los enlaces de hidrógeno, también dependientes del pH de la fase acuosa. En general, la aplicación de estos sistemas de emulsión, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite, tienen una gran importancia para el desarrollo de investigaciones donde las moléculas a estudiar presentan dificultades en su manipulación, e incluso, el uso de estos sistemas se extrapola a la industria farmacéutica, química, cosmética y de alimentos, por los beneficios que trae al momento de modificar la degradación de los compuestos en estudio.

#### **4. Cinética de absorción de la cúrcuma**

La cúrcuma es una especia altamente utilizada en los países asiáticos gracias a su versatilidad gastronómica, donde es utilizada como el principal ingrediente de salsas, guisos y otros platillos de Oriente y del Sudeste Asiático. El intercambio cultural y la globalización han permitido su incorporación a la dieta mediterránea, ya sea como especia individual o como curry, mezcla de la cual forma parte, junto a otros aliños como el cilantro, comino, jengibre, entre otros. La Organización Mundial de la Salud recomienda que la dosis diaria de cúrcuma sea de hasta 0,1 mg/kg en forma de colorante, y 0,3 mg/kg de oleorresina, ésta última es una forma obtenida por extracción de la cúrcuma molida utilizando solventes seguido de la separación total del solvente utilizado. A pesar del alto contenido de fibra, proteínas, niacina, sodio, potasio, calcio, hierro, magnesio, por mencionar algunos, que posee esta especia, en conjunto con vitaminas como la vit. C, E y K, la cantidad que se consume es muy poca, puesto que se usa más que nada para dar sabor y aroma. Si bien la absorción de estos nutrientes podría aumentar al consumir esta especia como suplemento alimentario, esto no es recomendado por nutricionistas por los problemas o malestares digestivos que esto podría generar.

La curcumina y sus derivados, como ya se ha descrito, presentan una baja biodisponibilidad y un lento perfil farmacocinético, lo cual se ve afectado por su inestabilidad molecular, su insolubilidad en agua, el procesamiento de alimentos y los componentes propios de la cúrcuma, como sus macronutrientes y lípidos dietéticos. Esto provoca que no todos los curcuminoides ingeridos en la dieta sean absorbidos en la sangre y afecte en la forma en que va a ejercer sus efectos antioxidantes, antitumorales, entre otros. Estudios en animales han demostrado que la curcumina ingerida a través de la dieta es rápidamente metabolizada en el hígado y en el intestino a través de la microbiota intestinal, para después excretarse en las heces (16).

Tabla 4. **Composición de la cúrcuma.**

<b>Composición</b>	<b>Porcentaje (%)*</b>
Curcuminoides	2,5
Fibra	3,5
Aceites	4,6
Minerales	3,2
Proteínas	5,8
Grasas	4,7
Agua	12,0
Hidratos de carbono	63,7

Tomado de (González-Albadalejo et al, 2015)

\*Este porcentaje varía dependiendo de la región de origen

#### **4.1. Metabolismo de los curcuminoides en hígado**

En el hígado, en particular, la curcumina (ya sea I, II o III) sufre un extenso metabolismo reductivo y conjugativo, con generación de glucurónidos de curcumina menos activos (17) y su posterior eliminación a través de la vesícula biliar. Esta metabolización es realizada antes que la curcumina pueda ejercer sus efectos en el organismo, por lo que es eliminada antes de hacer uso de sus propiedades. Además, Choudhury (2015) estudió la biodisponibilidad de los glucurónidos de curcumina, observando que estas formas conjugadas tienen una baja permeabilidad celular y una vida corta en plasma en comparación con la curcumina libre, por lo que su uso farmacológico no es eficiente.

## 4.2. Metabolismo de los curcuminoides en intestino

En el intestino, por su parte, la curcumina es absorbida por difusión pasiva, favorecida por su elevada lipofilia y por especies bacterianas como *Escherichia coli* y *Blautia* spp. A este nivel, una enzima de cadena media de la superfamilia deshidrogenasa/reductasa denominada curcumina/dihidrocurcuminareductasa NADPH-dependiente, aislada a partir de *Escherichia coli*, la metaboliza en 2 etapas de reducción (18). Primero la convierte (vía NADPH-dependiente) al producto intermedio dihidrocurcumina y luego al producto final tetrahydrocurcumina. Estos compuestos son convertidos, posteriormente, a conjugados monoglucurónidos. Al igual que en el hígado, estos conjugados presentan una baja actividad en comparación a la curcumina libre, por lo que su uso no es útil, incluso al aumentar considerablemente las dosis de cúrcuma ingerida. Esta rápida metabolización en el organismo, su baja absorción por el intestino delgado y su rápida eliminación provoca que la biodisponibilidad de la curcumina sea baja.

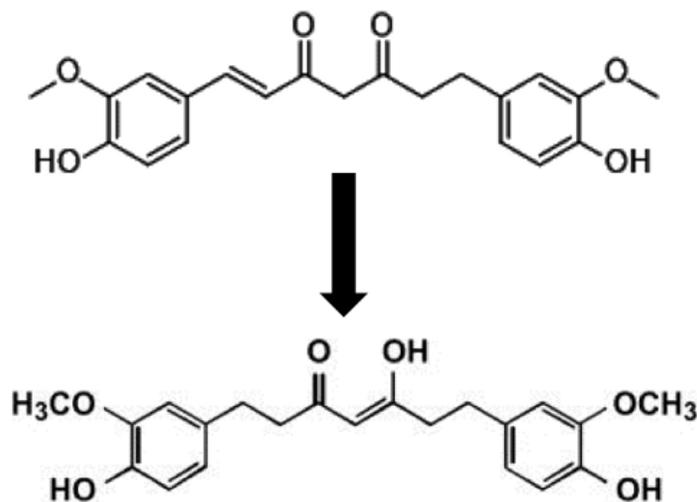


Figura 8. **Producto intermedio dihidrocurcumina (superior) transformado a tetrahydrocurcumina (inferior), proceso realizado por la curcumina/dihidrocurcumina reductasa NADPH-dependiente.** Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

### 4.3. Otros factores que influyen en la absorción de los curcuminoides

Así también, se piensa que el género de los individuos puede tener una influencia significativa en la farmacocinética de la curcumina, lo que tendría un impacto en la escasa biodisponibilidad de este curcuminóide.

Por otro lado, algunos nutricionistas y profesionales de la salud recomiendan añadir pimienta negra como acompañamiento en las ocasiones donde se utilice esta especia como condimento en las comidas, ya que la pimienta contiene piperina, un conocido inhibidor de la glucuronidación hepática e intestinal que aumenta la absorción de la curcumina, lo que ayuda a contrarrestar su baja biodisponibilidad oral. En 1998, Shoba *et al* administraron curcumina en dosis de 2 g/kg en ratas, obteniéndose concentraciones séricas moderadas por 4 horas, y luego administraron la misma dosis más 20 mg/kg de piperina, lo que aumentó su concentración sérica en un periodo más corto (aproximadamente 1-2 horas). Esto también disminuyó significativamente la vida media de la curcumina y su biodisponibilidad aumentó en un 154%. Estos resultados prometedores fueron replicados en voluntarios humanos sanos, quienes presentaron niveles séricos muy bajos o indetectables luego de ingerir 2 g de curcumina sola, pero esta aumentó su biodisponibilidad en un 2000% al administrar una dosis concomitante de 20 mg de piperina (19), demostrando que este inhibidor de la pimienta negra mejora la concentración sérica, el grado de absorción y la biodisponibilidad de curcumina. No obstante, el efecto de la piperina es sobre los conjugados de curcumina, aquellos con menor actividad biológica en plasma, y no tenía efecto sobre la curcumina libre (20) (curcumina, dimetoxicurcumina o bisdimetoxicurcumina), la cual no se detecta en plasma, independiente del uso o no de piperina concomitante. A pesar de esto, actualmente se pueden encontrar disponibles en el mercado cápsulas de cúrcuma con piperina para su consumo como suplemento alimenticio.

Si bien existen otros estudios que establecen que los ingredientes ricos en lecitina como huevos o aceites vegetales también aumentan la ingesta dietética de curcuminoides (21), continúa el desarrollo de nuevas técnicas para resolver estos problemas y mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, su absorción intestinal y su distribución corporal, tanto en humanos como en animales de laboratorio, para así de esta forma, favorecer la absorción de sus nutrientes y aprovechar sus beneficios para el organismo.

La problemática de la baja biodisponibilidad de la curcumina ha impulsado la búsqueda de nuevos métodos para evaluar sus beneficiosas propiedades y la obtención de derivados de esta molécula se abre como la opción para alcanzar niveles plasmáticos elevados de curcumina y que así alcance a lograr sus efectos farmacológicos en las investigaciones biomédicas.

## 5. Propiedades antioxidantes

El hígado participa intensamente en la síntesis de proteínas relevantes para el ser humano, en la biotransformación de sustancias tóxicas y en el metabolismo de hidratos de carbono, compuestos nitrogenados y de las grasas, entre otras funciones importantes. Presenta un papel fundamental en la metabolización de grasas, dentro de lo cual encontramos síntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos, almacenamiento de grasas, síntesis y catabolismo del colesterol y de los ácidos biliares, producción de cuerpos cetónicos y oxidación de los ácidos grasos, que lo convierte en el órgano con mayor índice de estrés oxidativo, el cual puede conducir a la degradación celular de proteínas, lípidos y ADN.

Un producto del metabolismo oxidativo mitocondrial es el oxígeno altamente reactivo e inestable, que puede oxidar muchas moléculas y formar especies reactivas de oxígeno (ROS), moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada, dentro de las cuales encontramos oxígeno singlete ( $^1\text{O}_2$ ), anión superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), óxido nítrico ( $\text{NO}^\bullet$ ), radical hidroxilo ( $\text{OH}^\bullet$ ) e ion hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ), y a través de los cuales el hígado ejerce su respuesta fibrogénica. Sin embargo, el desequilibrio entre los radicales libres y el sistema de defensa del organismo contra el estrés oxidativo puede provocar diversas enfermedades crónicas, donde estas especies contribuyen a la isquemia tisular, la regeneración, necrosis y apoptosis celular (23) Estas condiciones dan como resultado una expresión génica alterada y un daño tisular progresivo, lo que puede conllevar al desarrollo de tumores en un futuro.

En la literatura científica se ha mencionado que la curcumina I presenta una mayor capacidad antioxidante en comparación con los otros curcuminoides y es varias veces más potente que la vitamina E como captador de radicales libres (24). Su propiedad antioxidante es asociada a la capacidad de capturar electrones, favorecido por los anillos aromáticos que componen su estructura y los grupos metoxi presentes en estos anillos, importantes para que la curcumina genere sus beneficios a distintos niveles del organismo (25). De esta forma, elimina los radicales lipídicos de la membrana celular y se convierte en un radical fenoxilo, por lo que se considera un antioxidante muy fuerte soluble en lípidos. Su estructura química también le permite la actividad quelante de hierro, siendo capaz de capturar iones ferrosos a través de sus grupos carbonilo funcionales.

La curcumina ejerce su actividad antioxidante al disminuir la peroxidación lipídica, proceso clave en el inicio y desarrollo de múltiples enfermedades, al inhibir las enzimas generadoras de ROS como la ciclooxigenasa y la xantina oxidasa, y al aumentar las enzimas de detoxificación asociadas al estrés oxidativo, como la catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa (2). La catalasa, por su parte, aumenta las concentraciones de glutatión reducido y disminuye la peroxidación de los lípidos séricos, lo cual tiene un efecto protector a nivel cardiovascular. Sumado a esto, se ha revelado que la curcumina también puede aumentar la capacidad antioxidante en ratones con daño oxidativo a través de la activación de la vía Nrf2 (26), proteína que regula la expresión de enzimas antioxidantes.

La curcumina también aumenta la expresión de la enzima DNA polimerasa con el fin de reforzar la reparación del ADN (27), no tan solo durante los mecanismos oxidativos, sino también en cáncer. Relacionado a esto, puede interactuar con los genes que darán inicio a una cadena de reacciones que activará los mecanismos antioxidantes. Respecto a esto, Cheng *et al* (2019) demostraron que la administración oral de curcumina inducía la expresión de genes antioxidantes y redujo la expresión epigenética de histonas desacetiladas epigenéticas (HDAC) en voluntarios humanos sanos y normales, enzimas que cuyo funcionamiento anormal se asocia a procesos oxidativos, inflamatorios y tumorales.

De esta forma, la curcumina otorga protección ante los efectos causados por las especies reactivas de oxígeno e, incluso, se observa como un potencial agente preventivo frente al desarrollo de tumores, considerando el importante papel que juega la oxidación en el crecimiento y progresión de neoplasias. Por lo tanto, esta capacidad antioxidante podría ser de utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades como el Alzheimer, en enfermedades degenerativas en las que intervienen de forma trascendental los procesos oxidativos, en tumorigénesis, o incluso en el daño hepático inducido por el alcohol.

Esta propiedad de la curcumina puede ser evaluada a través de diversos métodos analíticos, los cuales se basan en comprobar el efecto inhibitorio o reductor de la curcumina, por ejemplo, frente al daño provocado por un agente oxidante. Algunas de estas técnicas utilizan elementos cromogénicos para la evaluación de la actividad, como en las técnicas DPPH, FRAP y ABTS, por mencionar algunas. Esmaeili *et al* (2020) sintetizaron distintos derivados de pirido-[2,3-d]-pirimidina de curcumina para evaluarlos como antioxidante utilizando este método, obteniendo que algunos de estos mostraban una alta actividad antioxidante (40), pudiendo ser potenciales fármacos para el tratamiento de diabetes. Así mismo, Sherin y Rajasekharan (2015) evaluaron la actividad antioxidante de derivados de curcumina como 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo, 3,5-bis-(4-hidroxi-3-metoxiestiril)-pirazol y

3,5-bis-(4-hidroxi-3-metoxiestiril)-isoxazol, a través del método FRAP y DPPH, demostrando que estos azoles tienen mayor actividad antioxidante en comparación con la curcumina, siendo el isoxazol el más destacable (42).

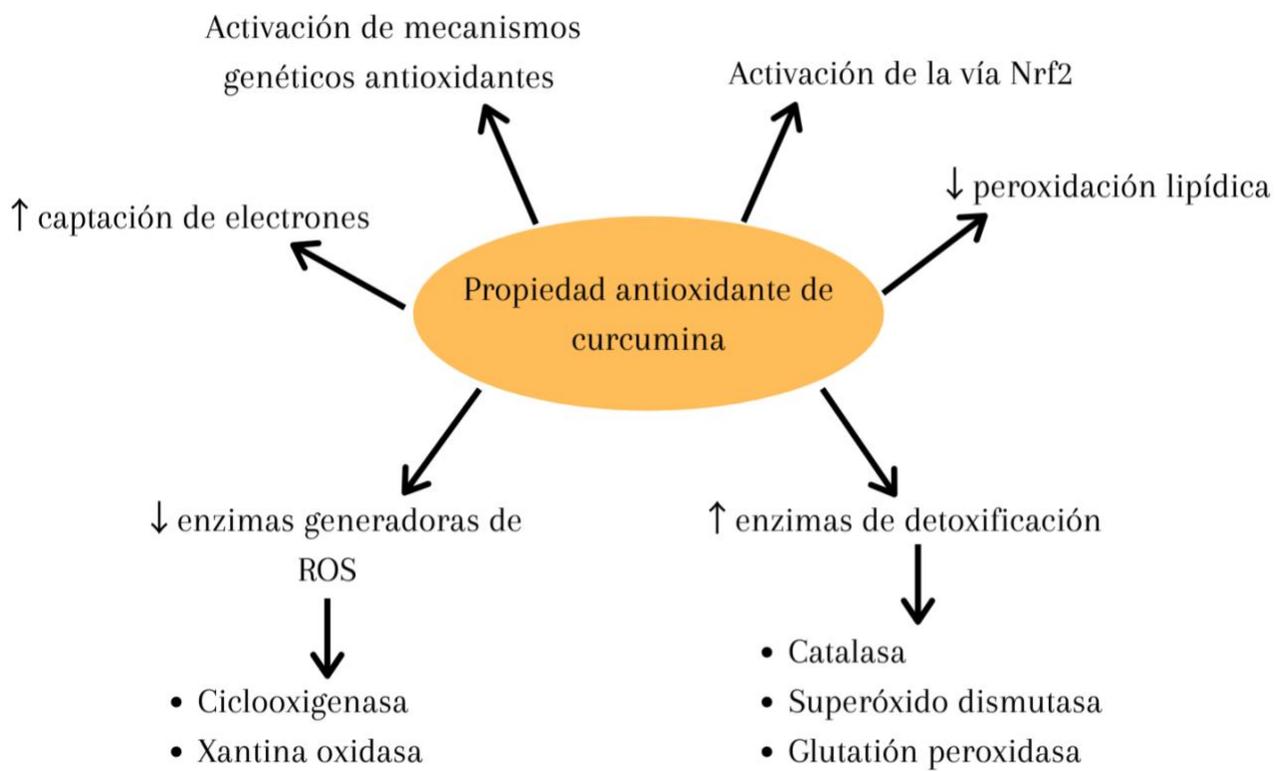


Figura 9. **Esquema resumen de las propiedades antioxidantes de la curcumina.**

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

Tabla 5. **Investigaciones in vivo sobre los efectos antioxidantes de los curcuminoides contra la patología en estudio.**

<b>Modelo</b>	<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos</b>	<b>Ref.</b>
Ratones hembra NMRI con envejecimiento ovárico	curcumina	100 mg/kg al día	Aumento del volumen ovárico, número de folículos, mayor maduración de ovocitos y reducción del estrés oxidativo.	28
Ratones suizos machos con inflamación cutánea	Curcumina y curcuminoides nanoencapsulados	200 µg diluidos en acetona al 70% y tratamiento tópico	Inhibición de las respuestas inflamatorias y oxidantes.	53
Ratas macho Sprague-Dawley con alimentación alta en grasas	Cúrcuma comercial	0.2 g/100 g o 1.0 g/100 g	Reducción del tejido adiposo del epidídimo y aumento de la β-oxidación de ácidos grasos	13
Ratones con insuficiencia coronaria crónica con fracción de eyección baja inducida por ligadura de coronarias	Curcumina	50 mg/kg al día	Atenuación defensas antioxidantes, fortalecimiento de los músculos cardíacos, disminución de la fatiga.	10
Ratones suizos con enfermedad de Alzheimer	Nanocápsulas cargadas con curcumina	10 mg/kg por día	Reducción del estrés oxidativo generado por proteína Aβ en la corteza prefrontal, aumento en los niveles de superóxido dismutasa y actividades catalasa.	57
Hígado de ratones con alteraciones mitocondriales inducidas por paracetamol	Curcumina	35, 50 o 100 mg/kg de peso corporal	Prevención del daño hepático inducido por paracetamol, incremento de la actividad de ALT plasmática y AST.	62

Células SH-SY5Y de enfermedad de Parkinson	Curcumina y/o deferoxamina quelante del hierro (DFO)	Diversas dosis, mayor actividad: 10 $\mu$ M curcumina y 100 $\mu$ M DFO	Aumento de la actividad oxidante, protección contra la peroxidación lipídica	65
Ratas sensibilizadas con ovoalbúmina (como modelo de rata de asma)	Curcumina y dexametasona	Cur: 0.15, 0.30 y 0.60 mg/mL y Dex: 1.25 $\mu$ g/mL	Aumento de niveles de biomarcadores antioxidantes en líquido de lavado broncoalveolar (BALF), aumento de recuentos totales de leucocitos, neutrófilos y eosinófilos.	68
Ratas adultas con neurodegeneración sistémica inducida por lipopolisacáridos	Curcumina	300 mg/kg	Inhibición del estrés oxidativo, reducción de los niveles de malondialdehído y 2,7-diclorofluoresceína, mejora de la neuroinflamación y la muerte celular neuronal mediante la regulación de la vía de señalización JNK/NF- $\kappa$ B/Akt.	71
Modelos de epilepsia de roedores	Curcumina	10 $\mu$ M	Reducción de los niveles de especies reactivas de oxígeno y de los niveles de marcadores inflamatorios IL-6 y COX-2.	77

---

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

## 6. Propiedades antitumorales de la curcumina y derivados

La Organización Mundial de la Salud estableció que el cáncer es una de las principales causas de muerte alrededor de mundo y que en 2018, hubo 18,1 millones de casos nuevos y 9,5 millones de muertes en el mundo por esta enfermedad. En Chile, se reportaron más de 53 mil casos de cáncer y 20.443 muertes en el año 2018, siendo el cáncer de prostata, colorectal, de mama, gástrico y de pulmón aquellos con mayor incidencia en la población nacional, según los datos de la Organización Panamericana de Salud (figura 10). En base a esto, la preocupación por el desarrollo de neoplasias es a nivel mundial, por lo que encontrar medidas de control, tratamiento y prevención para los tumores se ha convertido en una necesidad prioritaria para los centros de investigación.

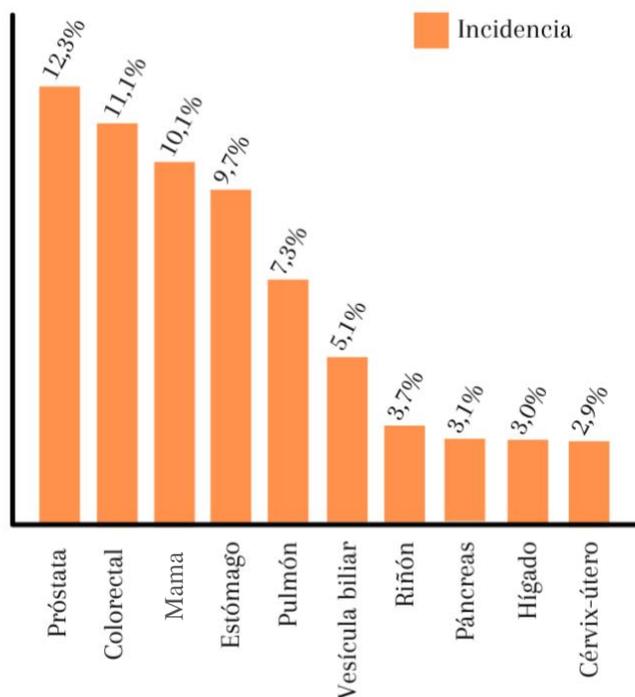


Figura 10. **Casos de cáncer más comunes en Chile.** Adaptado de Organización Panamericana de Salud, 2018.

Se ha demostrado que el estrés oxidativo y la generación de ROS son factores importantes para la carcinogénesis, puesto que impulsan el daño genómico y la inestabilidad genética (28), que conlleva al desarrollo de mutaciones, fundamental para desencadenar las neoplasias. Hay estudios que ilustraron esta situación al desactivar las defensas antioxidantes en ratones, lo que aumentó significativamente la tasa de carcinogénesis hepática. Es por esta razón que, dentro de las propiedades que se le conocen a la cúrcuma, su capacidad antioxidante y antitumoral ha sido foco de estudio en diversas investigaciones científicas alrededor del mundo por su potencial aplicación como tratamiento en neoplasias.

Diversos estudios han demostrado que la curcumina tendría utilidad tanto para la quimioprevención como para la quimioterapia, gracias a su capacidad de afectar el inicio y la progresión de la carcinogénesis a través de múltiples mecanismos. Por ejemplo, aparentemente, la curcumina podría ejercer efectos protectores frente al desarrollo de neoplasias relacionado a sus propiedades antioxidantes, como se mencionó antes, debido a que protege contra la disfunción mitocondrial en varios modelos experimentales aumentando el consumo de oxígeno y las actividades de los complejos de la cadena respiratoria (29) para prevenir el estrés oxidativo y restaurar el contenido de ATP. Junto a esto, también ayudan las propiedades antiinflamatorias que se le atribuyen.

La curcumina también podría inhibir la actividad de ciertas enzimas que contribuyen a la progresión y crecimiento tumoral. Estudios han demostrado que puede inhibir la actividad de la ornitina descarboxilasa en las células neoplásicas de leucemia humana y cáncer de mama, y el pretratamiento con curcumina en la dieta bloquea la actividad de esta enzima inducida por carcinógenos en modelos de roedores de cáncer de piel, colon y riñón. Así mismo, estimula proteínas que regulan y controlan el crecimiento tumoral, como lo hace con las vías celulares como NFκB, factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la vía de las

MAP quinasas, las cuales obtaculizan la proliferación e inducen la apoptósís de las células en el cáncer de prostata (31).

Por otro lado, si bien no se conoce la causa de esto, hasta el momento se sugiere que la curcumina y sus derivados podrían tener efectos sobre el ciclo celular. He *et al* (2019) estudiaron la actividad antiproliferativa del nicotinato de curcumina en varias líneas de células cancerosas de distintos tipos de cáncer, descubriendo que este derivado desencadenaba la apoptosis celular, mediada por p53, y esto contribuía a la detención del ciclo celular (32). De hecho, diversos estudios han determinado que la curcumina puede causar la detención del ciclo celular en la fase G2/M, al inhibir la expresión de ciclina B1/Cdk1, importante en las primeras etapas de la mitosis, como la condensación de los cromosomas y el ensamblaje del huso polar, y al activar las proteínas serina/trionina quinasas ATM, Chk1 y la proteína tirosina fosfatasa Cdc25C (33), involucradas en la regulación del ciclo celular. Moseniak *et al* también obtuvieron como resultado una detención en fase G2/M y parcialmente en fase 1 en la línea de cáncer de colon humano HCT-116 (34).

Esto ha determinado que esta especia puede afectar positivamente el crecimiento de los tumores. Un estudio realizado en Estados Unidos demostró que dentro de los pacientes que recibían 8 gramos de cúrcuma por vía oral diariamente, al menos un tumor de uno de los pacientes disminuyó tras seguir el ensayo clínico, sin mostrar signos de toxicidad derivados de tomar esta cantidad de la planta (35). El poco número de pacientes beneficiados se debe a la dificultad de alcanzar una elevada concentración plasmática de la curcumina, por las dificultades ya mencionadas asociada a su baja biodisponibilidad oral.

Para evitar estas problemáticas, se han obtenido derivados de curcumina cuya biodisponibilidad sea más alta y, de esta forma, mejorar la eficacia de la terapia a lo largo de la investigación. Derivados como EF24 y la dimetilcurcumina han obtenido efectos positivos en relación a su actividad antitumoral, mediada por mecanismos que aún se desconocen. De hecho, la corporación AndroScience está investigando la aplicación de la dimetilcurcumina en la terapia contra el cáncer de próstata, lo que lo posiciona como un derivado con potencial para servir como tratamiento para este tipo de neoplasias. Todo esto ha provocado que el estudio de las aplicaciones terapéuticas de la curcumina sobre diversos tipos de cáncer se enfoque en los derivados con mejor actividad biológica, biodisponibilidad y farmacocinética (movimiento de los curcuminoides o derivados de estos a través del organismo, considerando absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y excreción) .

También, hay investigaciones de laboratorio y realizadas en animales que sugieren que la curcumina, más allá de prevenir el cáncer mediante la disminución de su diseminación, tiene un gran potencial en las terapias utilizadas para combatir el desarrollo de tumores, puesto que genera que la eficacia de la quimioterapia sea mejor, protege a las células sanas del daño provocado por la radioterapia y sirve como método de prevención de la farmacoresistencia a la terapia contra el cáncer. Zhang *et al* (2017) realizaron un pretratamiento con curcumina en pacientes con cáncer de colon, seguido de 5-fluorouracilo, fármaco utilizado en el tratamiento de tumores, observando un aumento en la susceptibilidad de las células cancerígenas a la citotoxicidad del fármaco (36). Es importante realizar las modificaciones previas de la curcumina, para mejorar su biodisponibilidad y lograr los efectos que se observaron en este estudio, siendo la nanoencapsulación, es decir, la técnica de incorporar las moléculas de curcumina o derivados de esta en matrices más pequeñas para regular y controlar su regulación, se convierta en el método más prometedor para lograrlo. Estas propiedades de la curcumina cobran una gran importancia terapéutica, que abre la posibilidad de utilizar la cúrcuma como tratamiento coadyuvante a radioterapia y quimioterapia, favorecido por los escasos efectos secundarios que provocan su consumo.

En definitiva, son muchos los estudios científicos que parecen indicar que el tratamiento con cúrcuma puede ejercer un papel antitumoral, como adyuvante a la quimioterapia y protector en la aparición y desarrollo de cáncer. A pesar de esto, en este momento, no existen pruebas suficientes que recomienden la curcumina para evitar o tratar el cáncer, pero se están llevando a cabo investigaciones para conocer su potencial en esta área en particular. Los cánceres en los que se han hecho ensayos clínicos entorno a este tema en particular abarcan una amplia gama de tejidos afectados, dentro de los cuales se puede encontrar cáncer de sangre, de piel, de pulmón, pancreático, los cánceres de la boca, gástrico, de mama, etc., siendo estos últimos dos de gran importancia, debido a la alta incidencia. Además, son muchos los mecanismos de acción a través de los cuales la curcumina (figura 11) y sus derivados ejercen esta actividad antitumoral y muchos otros que aún se están investigando o que recién se están dando a conocer, demostrando que este lado de la cúrcuma esta recién explorándose y, aún así, ya está dando resultados prometedores.

En relación a su investigación, para estudiar las propiedades antitumorales de los derivados de curcumina, una de las metodologías más confiables y más utilizadas en las investigaciones revisadas es a través de un ensayo de viabilidad celular, donde se evalúa la proporción de células vivas y funcionales existentes en una población celular a estudiar. Dentro de estos encontramos el ensayo colorimétrico de viabilidad celular por reducción del compuesto MTT. Jiang *et al* (2019) cultivaron líneas celulares de adenocarcinoma de colon humano en concentraciones seriadas de curcumina y midieron la viabilidad celular utilizando este ensayo, observando que la curcumina disminuyó la viabilidad celular y aumentó la apoptosis de las células de adenocarcinoma (44), lo cual fue dependiendo de la dosis. Existen diversos kits disponibles en el mercado que han facilitado el estudio de la actividad antitumoral de los derivados de curcumina y curcuminoides, como el CCK8, ampliamente

utilizado en la evaluación del efecto de la curcumina sobre células tumorales. Hu *et al* (2019) realizaron un ensayo CCK8 para evaluar la viabilidad celular en células adherentes MCF-7 y MDA-MB-231 de stem cell de cáncer de mama. Los resultados demostraron que la curcumina exhibía actividades antiproliferativas e inhibidoras de la formación de colonias de estas líneas celulares y además suprimió la migración e invasión celular de estas últimas (46). Estos datos indican que la curcumina podría funcionar como agente contra la metástasis para el cáncer de mama.

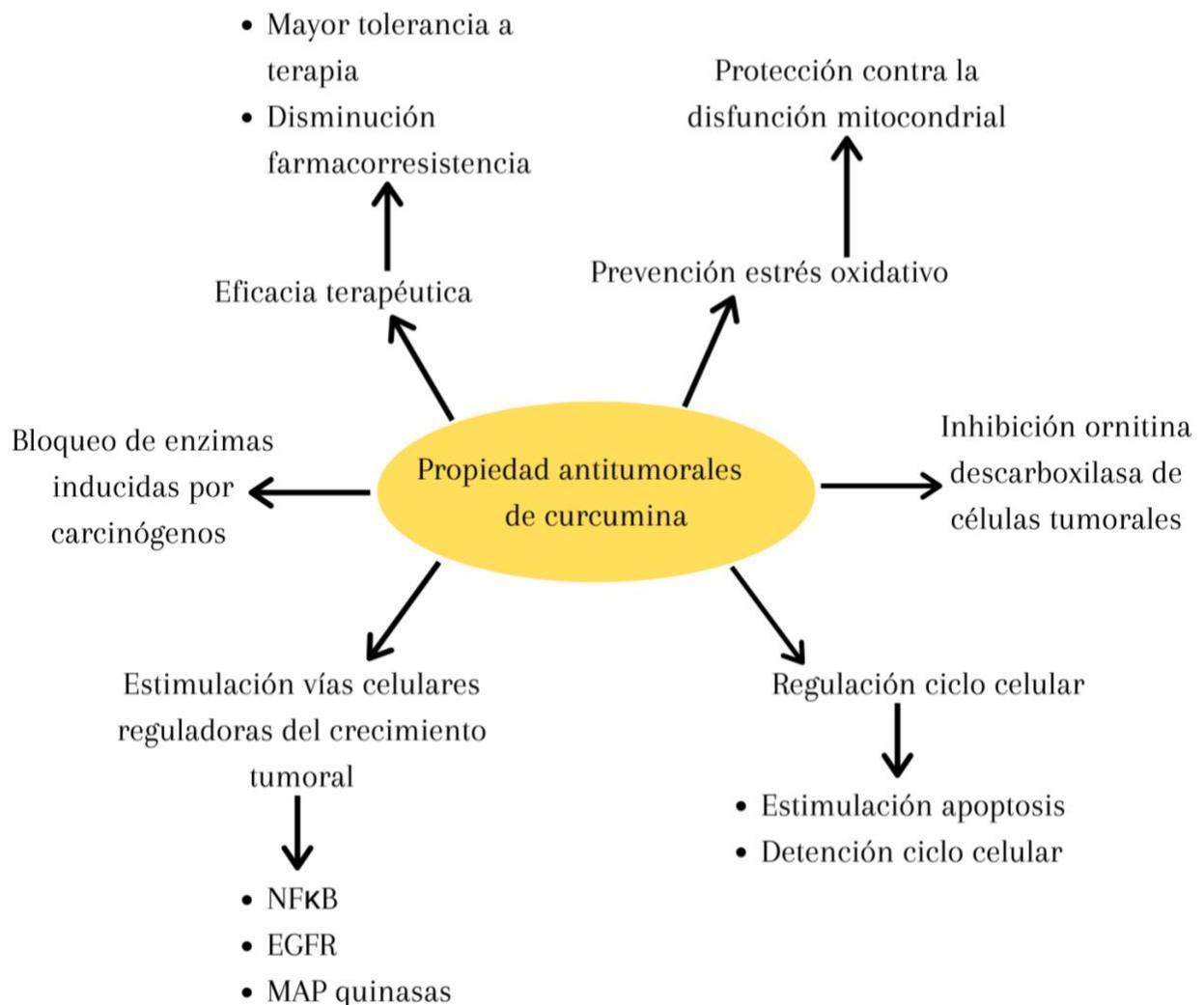


Figura 11. **Esquema resumen de las propiedades antitumorales de la curcumina.**  
Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

Estos ensayos no son solo utilizados para estudiar esta capacidad celular, sino que tiene aplicaciones a otras propiedades de la curcumina. Zhang *et al* (2018) utilizaron ensayos CCK-8 para determinar los efectos de la curcumina sobre condrocitos apoptóticos de osteoartritis, observando una reducción en el porcentaje de estas células cuando se trataban con curcumina más interleuquina 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), contrarestando los efectos que IL-1 $\beta$  provocaba sobre las poblaciones celulares por sí sola.

Para el estudio de las propiedades antitumorales también se pueden utilizar modelos murinos portadores de determinados tumores (según el objetivo de estudio) tras la inoculación de la línea celular, permitiendo evaluar su actividad *in vivo*. En estos estudios, el beneficio es mucho mayor, ya que gran parte de los procesos bioquímicos son similares al del ser humano, lo que, sumado a su tiempo gestacional corto y el conocimiento que se tiene al ser una de las especies más utilizadas, facilita el control de las variables y el desarrollo de las investigaciones. Esta metodología ha sido usada en el estudio de las propiedades antitumorales de la curcumina y sus derivados. Zhu *et al* (2020) investigaron el efecto de la curcumina en la leucemia monocítica aguda (SHI-1) en células *in vivo*, inoculadas vía subcutánea en ratones hembras, observando que, luego de 15 días de administración de curcumina disuelta en aceite de oliva, se inhibió significativamente el crecimiento tumoral (visualizado en la reducción del peso del tumor), así también como la inhibición de la invasión tumoral, influyendo en la señalización de NF- $\kappa$ B y ERK y factores de transcripción que aumentaban la expresión de proteínas como MMP2 y MMP9 (60).

Tabla 6. **Investigaciones in vivo e in vitro sobre los efectos antitumorales de los curcuminoides contra la patología en estudio.**

<b>Modelo</b>	<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos</b>	<b>Ref.</b>
Hembras de ratón SCID con leucemia monocítica aguda SHI-1	Curcumina disuelta en aceite de oliva	15 y 30 mg/kg	Inhibición del crecimiento tumoral, inhibición de la expresión de PCNA y aumento del grado de TUNEL, inhibición de la señalización de NF-κB y ERK.	60
Líneas celulares de mesotelioma humano y modelo de ratón con xenoinjerto de mesotelioma.	Complejo curcumina C3/Bioperina®	20 μM	Inhibición del crecimiento en todas las líneas celulares de mesotelioma, reducción de la migración celular de autorrenovación y la capacidad de invasión celular. <i>In vivo</i> retrasó el crecimiento de los tumores ectópicos.	76
Células del osteoclastoma humano (tumor de células gigantes, TCG)	Curcumina	10, 20, 40 y 80 μM	Inhibición de la proliferación celular y promoción de la apoptosis en las células del osteoclastoma mediante la supresión de MMP-9 y NF-κB, y la activación de las vías de señalización de JNK.	70
Células ACC SW-13 y NCI-H295R de carcinoma adrenocortical	Curcumina	10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 o 100 μM	Inhibición de la viabilidad, la migración y la invasión e inducción de la apoptosis, activación de las vías de estrés JNK, p38 MAPK y ER.	80
Células de cáncer de páncreas	Curcumina	-	Inhibición del crecimiento celular e inducción de la apoptosis, reducción de los niveles de expresión de Notch-1, Hes-1 y Bcl-XL e inactivación de la actividad de NF-kappaB.	82

---

<p>Células hipofaríngeas susceptible a bilis fuertemente ácida de Mus musculus (C57Bl/6J)</p>	<p>Curcumina tópica</p>	<p>250 <math>\mu</math>mol/L</p>	<p>Prevención de eventos moleculares oncogénicos tempranos inducidos por la bilis ácida en la mucosa hipofaríngea, supresión de la activación inducida de NF-<math>\kappa</math>B en las células epiteliales en regeneración y la sobreexpresión de Rela, Bcl2, Egfr, Stat3, Wnt5a, Tnf, Il6, Ptgs2.</p>	<p>74</p>
---	-------------------------	----------------------------------	--	-----------

---

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

## **7. De la curcumina y sus propiedades**

Los curcuminoides, aceites volátiles, proteínas, resinas, azúcares, fibra dietética, vitaminas, sodio, hierro, zinc, entre muchos otros elementos que componen a la cúrcuma son los responsables de las propiedades medicinales que se le atribuyen a esta especia. Dentro del amplio espectro de beneficios para el ser humano, la cúrcuma se ha utilizado desde hace miles de años para:

- Tratar problemas estomacales, puesto que estimula las secreciones y ayuda a la digestión, pudiendo también evitar flatulencias.
- Aumentar la inmunidad en pacientes con defensas bajas, ya que varios de sus nutrientes, como el zinc o el cobre, tienen la capacidad de fortalecer el sistema inmune.
- Desde hace miles de años, la medicina tradicional china usa a la cúrcuma para tratar la depresión, la tristeza y la infelicidad, gracias a que estimula el sistema nervioso y en conjunto con el fortalecimiento del sistema inmune, contribuyen a aumentar el estado de ánimo de pacientes con síntomas depresivos.
- Tratar enfermedades inflamatorias, casi con la misma eficacia que los fármacos comerciales, pero sin los efectos secundarios que estos generan.
- Se recomienda en pacientes con cirrosis, ictericia, trastornos hepáticos y de vesícula biliar como forma de tratamiento, órgano expuesto constantemente a la oxidación que genera al desempeñar sus funciones.

La curcumina posee también importantes beneficios al momento de hablar de ciertas enfermedades crónicas como la diabetes y la obesidad, puesto que existen varios estudios que respaldan la capacidad de esta especia de revertir los trastornos metabólicos e inflamatorios asociados a esta última enfermedad. Maithilikarpagaselvi *et al* investigaron los efectos de la curcumina sobre la hiperlipidemia y la esteatosis hepática en ratas Wistar alimentadas con un alto contenido de fructosa, obteniendo que la administración de curcumina redujo el peso corporal, del hígado, del tejido adiposo, las proporciones de lípidos y el aumento del HDL (51), previniendo las enfermedades en estudio. Si bien estos efectos se logran por la interacción de la curcumina con diversas moléculas, estudiadas en distintas investigaciones, ya sea su acción sobre la proliferación y diferenciación de los adipocitos o la inhibición de enzimas que contribuyen a la hiperlipidemia, aún no se descubre un mecanismo de acción principal que contribuye a estos beneficios en particular.

En relación a la diabetes, existen estudios que reconocen sus propiedades hipoglucemiantes en ratones con insulino resistencia. Esta condición se asocia al estrés oxidativo, el cual a su vez puede ser consecuencia del estrés provocado en el retículo endoplasmático del tejido adiposo, también ligado a la obesidad; se relaciona con la disfunción endotelial y las vías de señalización proinflamatorias. Wang *et al* demostraron el efecto inhibitorio de la curcumina sobre el estrés del retículo endoplásmico y la reducción en la acumulación de AMPc, que contribuyen a la lipólisis provocada tras una dieta alta en grasas, actuando a nivel de la vía AMPc/PKA y mejoró la sensibilidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática (52).

Además, el consumo de esta especia contribuye a mantener un hígado saludable con mayor regulación de los lípidos y glucosa, en conjunto con el control del estrés oxidativo, lo que puede prevenir la lista de patologías relacionadas con la disfunción hepática. Por consiguiente, es importante conocer las acciones beneficiosas en la función adiposa de parte de la curcumina para dar paso a una nueva línea de investigación enfocada a otras ideas terapéuticas para estas enfermedades de prevalencia mundial, tanto para su tratamiento como para su prevención.

Con respecto a sus propiedades antiinflamatorias, se han reportado muchas investigaciones que abarcan el estudio de esta actividad. Por ejemplo, varios estudios han demostrado sus efectos antiartríticos en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, enfermedades con un alto componente inflamatorio, incluido niveles elevados de citoquinas. Panahi *et al* (2014) administraron al azar dosis de 500 mg de curcuminoide con 5 mg de piperina tres veces al día durante seis semanas a pacientes hombres con osteoartritis de rodilla, mientras que otros recibieron un placebo (22). Aquellos que recibieron la dosis de curcuminoides disminuyeron significativamente las puntuaciones del índice de dolor y el índice de osteoartritis, en conjunto a una disminución del estrés oxidativo sistémico, asociado a las propiedades antioxidantes de los curcuminoides, destacando que estos efectos se dan más bien a nivel local que a nivel sistémico.

Es importante conocer las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de los curcuminoides para relacionarlo con la actividad antitumoral que presentan a su vez, lo cual puede ser potencialmente usado en el tratamiento contra neoplasias o enfermedades asociadas al estrés oxidativo.

Por otro lado, es muy común entre las personas que apuestan por la medicina herbaria utilizar esta especia para el tratamiento de enfermedades digestivas, por su capacidad de actuar sobre la mucosa gastrointestinal y reparar el tejido dañado. Su adición en la dieta permite a las personas digerir de mejor manera los alimentos, mejorar la indigestión y previene la formación de gases y flatulencias, lo que la ha llevado a considerarse una planta digestiva y astringente, permitiendo la contracción de los tejidos del vientre y dificultando la evacuación de excremento, por lo que uso es recomendado en casos de diarrea, intoxicaciones y alergias. Estas propiedades, sumadas a su actividad antiinflamatoria, ha provocado que muchos investigadores enfoquen sus estudios en enfermedades intestinales inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, la enterocolitis necrotizante y la colitis ulcerativa. Diversos estudios demuestran que la curcumina posee beneficiosos efectos sobre el microbioma e importantes propiedades antimicrobianas que fortalecen la barrera intestinal a través de la reducción de la traslocación bacteriana y la inflamación, factores importantes para que se desencadenen estas enfermedades, relacionado también con su acción sobre el sistema inmune y la maduración y diferenciación de las células inmunológicas (54), respuesta que se encuentra afectada en pacientes afectados por estas patologías. Este uso de la curcumina es importante al considerar los riesgos de las actuales terapias inmunosupresoras utilizadas en el tratamiento de las enfermedades intestinales inflamatorias, las cuales conllevan a un mayor riesgo de infecciones y el posible desarrollo de neoplasias malignas, por lo que la curcumina se posiciona como una forma de terapia menos invasiva y natural para estos pacientes, aunque se requieren mayores estudios para ello.

Así también, existen propiedades que no se han investigado tan extensamente, como su actividad anticoagulante. Son pocos los estudios que abordan esta actividad en comparación a aquellos que tratan sobre su capacidad antioxidante o antiinflamatoria, no obstante, dentro de las pocas investigaciones que se enfocan en este efecto, hay resultados significativamente relevantes en relación a este poder. Dong-Chan *et al* (2012) se interesaron en esta actividad y demostraron que la curcumina y la bisdemetoxicurcumina prolongaban significativamente el tiempo parcial de tromboplastina activada y el tiempo de protrombina e inhibían la generación y activación de la trombina y el factor Xa, evidenciando las actividades antitrombóticas de estos curcuminoides, siendo mayor en la curcumina. Actualmente, la actividad anticoagulante se está enfocando en el tratamiento del COVID-19, la enfermedad provocada por el virus Sars-CoV-2 que significó en la instauración de una pandemia por la Organización Mundial de la Salud en el 2020. Se ha establecido que esta enfermedad se activa a través de tres vías principalmente: la inflamatoria, la de coagulación y la cascada de bradicina. Kritis *et al* investigaron el potencial uso terapéutico en conjunto de la bromelina (una cisteína proteasa aislada del tallo de la piña) y la curcumina sobre esta enfermedad, descubriendo que ambas ejercen importantes acciones inmunomoduladoras que interfieren en los pasos cruciales de la fisiopatología del COVID-19, además de ejercer acciones antiinflamatorias, al inhibir los factores de transcripción de proteínas proinflamatorias, junto con efectos anticoagulantes y fibrinolíticos. También, este efecto sinérgico previene la entrada del virus a las células y la curcumina en particular evita también la replicación viral (56).

De esta forma, son muchísimas las propiedades que se le atribuyen a esta popular especia, algunas de las cuales se resumen en la figura 12, sin embargo, la mayoría de las investigaciones enfocan sus estudios en sus capacidades antioxidantes y antitumorales, por el amplio espectro de enfermedades sobre las cuales puede ejercer sus actividades y por el potencial uso terapéutico que significa su adición a la dieta, considerando además la alta prevalencia y las complicaciones de estas patologías, como las neoplasias y las enfermedades hepáticas.

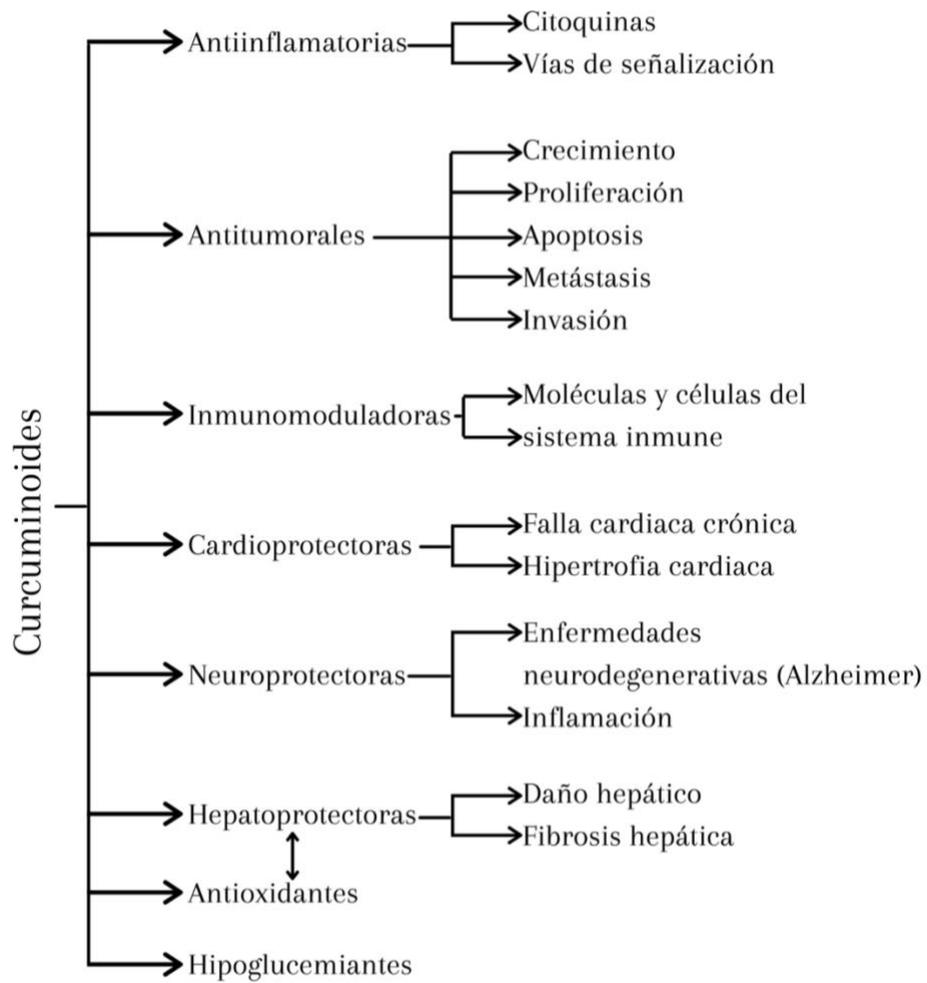


Figura 12. **Resumen de la bioactividad y propiedades medicinales de la curcumina.**  
Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

**Tabla 7. Investigaciones in vivo e in vitro que abordan otras propiedades de la curcumina.**

<b>Modelo</b>	<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos</b>	<b>Ref.</b>
Ratas Lewis con miocarditis autoinmune experimental	Curcumina	-	Inducción de la polarización M2 del macrófago por secreción de IL-4 y/o IL-13, reducción de la infiltración de macrófagos inflamatorios.	72
Pacientes con síndrome del intestino irritable	Combinación de curcumina y aceite esencial de hinojo	2 cápsulas/día	Alivio de los síntomas y reducción del dolor abdominal.	73
Células INS-1 con resistencia a la insulina	Curcumina	-	Aumento de la expresión del gen de la insulina, de la secreción de insulina, de la expresión del transportador GLUT2 y la fosforilación del receptor de insulina (IR), sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1), fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y AKT en las células INS-1.	81
Pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular	Cúrcuma y la curcumina	-	Reducción del LDL-C sérico y triglicéridos, los niveles séricos de HDL-C no mejoraron.	79

Elaboración propia (Y. Cáceres, 2021)

## **8. Contraindicaciones del consumo de cúrcuma**

Si bien son muchos los beneficios atribuibles a la actividad de la curcumina, existen algunas situaciones ante las cuales hay que estar al tanto para evitar posibles complicaciones, ya sea disminuyendo su consumo, ajustando las dosis o simplemente dejando de utilizarla como especia para las comidas.

Una de las causas más comunes que desencadena estas complicaciones se atribuye al sobreconsumo. Al igual que con todas las especias, no es recomendable abusar del consumo de la curcumina, puesto que dosis abundantes de ella pueden provocar malestar e irritación estomacal y también indigestión, a causa del exceso de los mismos componentes que contribuyen a sus propiedades digestivas y por la estimulación de la generación de ácido gástrico en el estómago, lo que incrementa la irritabilidad y puede conllevar a la diarrea con deposiciones amarillas, erupciones cutáneas, náuseas, dolor de cabeza, fiebre y niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica y lactato deshidrogenasa en sujetos tratados con dosis de curcumina de 0,45 a 12 gramos (58). Esto también se relaciona a la capacidad de tolerancia a las especias y la costumbre que existe en el consumo de cúrcuma en los alimentos, no obstante, en estos casos es recomendable cesar con el consumo para no incrementar el malestar y el reflujo asociado al aumento de ácido estomacal.

El consumo elevado de cúrcuma también se relaciona con la coagulación sanguínea, aunque se desconocen los mecanismos a través de los cuales actúa, más allá de las propias actividades anticoagulantes atribuidas a su estructura. Diversas investigaciones respaldan que la curcumina y sus derivados poseen un efecto anticoagulante beneficiosos en diversas enfermedades, sin embargo, a consecuencia de esta misma acción, su consumo en altas dosis no es recomendado en aquellas personas que utilicen tratamiento anticoagulante o en

embarazadas, puesto que esto también se relaciona con la estimulación de contracciones y del parto. A pesar de que no existen muchos estudios que respalden esta situación, sí existen investigaciones que atribuyen a la curcumina un efecto relajante en mujeres durante la etapa premenstrual, por lo que no es algo completamente descartable o equivocado, sumado a que existen otras especias que pueden causar este mismo efecto. Es por esto que las mujeres gestantes deben consultar con su médico sobre el consumo de esta especia, siempre ajustándose a las cantidades permitidas. Su uso, además, es contraindicado en pacientes anémicos y anterior a una intervención quirúrgica, por el adelgazamiento de la sangre y la susceptibilidad al sangrado que puede provocar, agravando la condición de base.

Si el consumo excesivo se mantiene constante por mucho tiempo, a largo plazo pueden aparecer problemas hepáticos, por lo que es contraindicada en paciente con problemas biliares y enfermedades al hígado que no son compatibles con las actividades beneficiosas de la curcumina. En los casos de cálculos biliares, existen estudios que explican un efecto constrictor de la curcumina sobre la vesícula biliar. Rasyid y Lelo (1999) explicaron que la curcumina provocaba una reducción en el volumen de la vesícula biliar luego de su administración en comparación al volumen en ayunas, concluyendo que esta especia tiene un efector de contracción positivo sobre este órgano (59), lo que puede generar que expulse su contenido con fuerza. Esto es perjudicial en pacientes con cálculo biliar, puesto que estos pueden ser muy grandes para ser expulsados y generará una colestasis, conllevando a náuseas, vómitos, dolor, infección e incluso hospitalización. Algo similar ocurre en pacientes con cálculos renales, en los cuales, a pesar de desconocer el mecanismo de acción a través del cuál genera un mayor riesgo en comparación al beneficio, tampoco se recomienda el consumo abundante de la cúrcuma. Todos estos posibles negativos efectos secundarios ocurren cuando se consumen altas dosis de curcuma, no obstante, agregar dosis moderadas como colorante a las comidas no tiene un mayor efecto. Es por esto que es importante que las personas con las patologías mencionadas consulten a los médicos tratantes si es recomendable agregar la cúrcuma a la dieta y cuáles son las dosis adecuadas para hacerlo para evitar estos efectos secundarios que eclipsarán las destacadas e investigadas propiedades atribuidas a esta especia.

Por último, su uso está completamente prohibido en aquellas personas que puedan presentar una reacción alérgica a la cúrcuma, ya sea por consumo oral o por uso tópico. Cuando se utiliza con fines estéticos, los efectos de la cúrcuma pueden variar desde una simple coloración tópica amarilla que se mantendrá por unos días hasta la aparición de inflamación o salpullido en la zona donde se aplicó, mientras que su uso culinario puede provocar malestar estomacal como se mencionó anteriormente, sumado a picor corporal e incluso dificultad para respirar. Por ello, no se debe consumir esta especia cuando ya se ha presentado alguna reacción adversa de este tipo asociada a su consumo y es necesario buscar ayuda inmediata cuando los síntomas persisten o avanzan negativamente.

La prevención de estos efectos secundarios desfavorables radica en el uso adecuado y moderado de esta especia, sin exceder las dosis recomendadas ni exponerse o abusar por un largo periodo de tiempo de ella, puesto que, si bien se atribuyen muchas propiedades medicinales que están en investigación, ninguna de esta significa la implementación de su uso como terapia única y efectiva, ya que no existen muchos estudios que evalúen su seguridad a largo plazo. Y como es correcto, siempre es relevante consultar a un médico antes de realizar modificaciones de cualquier tipo a la dieta con sustancias no consumidas anteriormente o que puedan significar un potencial riesgo para la salud del paciente.

## CONCLUSIONES

Los curcuminoides son compuestos polifenólicos extraídos del rizoma de la planta tropical *Curcuma longa*, los cuales poseen una gran cantidad de propiedades medicinales que han sido objeto de estudios en la últimas décadas por sus potenciales usos terapéuticos, aplicables a la prevención metastásica, la quimioprevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, hepáticas, cardíacas, entre otras.

Es necesario conocer las dosis adecuadas o recibir consejo médico para agregar esta especia a la dieta, a causa de los efectos secundarios que podría provocar su exceso.

Es importante considerar la baja biodisponibilidad y la inestabilidad molecular de los compuestos, así como su insolubilidad, al momento de estudiarlos, por lo que la modificación de la estructura química y la síntesis de derivados de curcuminoides favorece significativamente la evaluación de sus actividades, enfocando las investigaciones en el rendimiento y capacidades de estos compuestos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: Prevention and treatment. *Nutrients*. 2019;11(8):1837.
2. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramírez-Tortosa C, Ramírez-Tortosa M. Curcumin and health. *Molecules*. 2016;21(3):264.
3. De Cos PS. Cúrcuma I (*Curcuma longa* L.) [Internet]. [España]: Universidad Complutense de Madrid; 2014 [citado el 26 de abril de 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27836/1/CÚRCUMA%20%20Paula%20Saiz.pdf>.
4. Silva MFS. Estabilización de la curcumina mediante su encapsulación en nanosistemas O/W: estudio de la fotólisis y oxidación [Internet]. [Santiago, Chile]: Universidad de Chile; 2017 [citado el 26 de abril de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/170169/Estabilizacion-de-la-curcumina-mediante-su-encapsulacion-en-nanosistemas-OW.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):196–208.
6. Yeung AWK, Tzvetkov NT, El-Tawil OS, Bungău SG, Abdel-Daim MM, Atanasov AG. Antioxidants: Scientific literature landscape analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8278454.
7. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091–112.
8. García L, Olaya JH, Sierra J, Padilla L. Biological activity of three curcuminoids from *Curcuma longa* L. (turmeric) grown in Quindío, Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2017;22(1).
9. Rao EV, Sudheer P. Revisiting curcumin chemistry part I: a new strategy for the synthesis of curcuminoids. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(3):262–70.

10. Wafi AM, Hong J, Rudebush TL, Yu L, Hackfort B, Wang H, et al. Curcumin improves exercise performance of mice with coronary artery ligation-induced HFrEF: Nrf2 and antioxidant mechanisms in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2019;126(2):477–86.
11. Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal.* 1997;15(12):1867–76.
12. Duan D, Doak AK, Nedyalkova L, Shoichet BK. Colloidal aggregation and the in vitro activity of traditional Chinese medicines. *ACS Chem Biol.* 2015;10(4):978–88.
13. Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *J Nutr.* 2001;131(11):2932–5.
14. Guri A, Gülseren İ, Arranz E, Corredig M. Delivery of curcumin using skim milk or oil in water emulsions: Effect of the matrices on cellular uptake. *J Oleo Sci.* 2018;67(6):641–9.
15. Zembyla M, Murray BS, Radford SJ, Sarkar A. Water-in-oil Pickering emulsions stabilized by an interfacial complex of water-insoluble polyphenol crystals and protein. *J Colloid Interface Sci.* 2019;548:88–99.
16. Ara SA, Mudda JA, Lingappa A, Rao P. Research on curcumin: A meta-analysis of potentially malignant disorders. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(1):175–81.
17. Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Ciolko A, Bojko A, Mosieniak G, Bijoch Ł, et al. The role of curcumin in the modulation of ageing. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1239.
18. Clapé O CAA. Advances in the pharmacological and toxicological characterization of the herbal medicine *Curcuma longa* Linn. *MEDISAN.* 2012;16(1).
19. 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(4):353–6.
20. Volak LP, Hanley MJ, Masse G, Hazarika S, Harmatz JS, Badmaev V, et al. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers: Curcuminoid/piperine pharmacokinetic interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):450–62.

21. Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary curcumin: Correlation between bioavailability and health potential. *Nutrients*. 2019;11(9):2147.
22. Panahi Y, Rahimnia A-R, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial: Curcuminoids for osteoarthritis. *Phytother Res*. 2014;28(11):1625–31.
23. Farzaei M, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny F, Marmouzi I, Coy-Barrera E, et al. Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients*. 2018;10(7):855.
24. Zhao BL, Li XJ, He RG, Cheng SJ, Xin WJ. Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys*. 1989;14(2):175–85.
25. Sandur SK, Pandey MK, Sung B, Ahn KS, Murakami A, Sethi G, et al. Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis*. 2007;28(8):1765–73.
26. Niu Y, He J, Ahmad H, Shen M, Zhao Y, Gan Z, et al. Dietary curcumin supplementation increases antioxidant capacity, upregulates Nrf2 and Hmox1 levels in the liver of piglet model with intrauterine growth retardation. *Nutrients*. 2019;11(12):2978.
27. Mukherjee S, Roy M, Dey S, Bhattacharya RK. A mechanistic approach for modulation of arsenic toxicity in human lymphocytes by curcumin, an active constituent of medicinal herb *Curcuma longa* Linn. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;41(1):32–42.
28. Azami SH, Nazarian H, Abdollahifar MA, Eini F, Farsani MA, Novin MG. The antioxidant curcumin postpones ovarian aging in young and middle-aged mice. *Reprod Fertil Dev*. 2020;32(3):292–303.
29. Fu Y, Chung F-L. Oxidative stress and hepatocarcinogenesis. *Hepatoma Res*. 2018;4(8):39.
30. Trujillo J, Granados-Castro LF, Zazueta C, Andérica-Romero AC, Chirino YI, Pedraza-Chaverrí J. Mitochondria as a target in the therapeutic properties of curcumin: Mitochondria as a target in the therapeutic properties of curcumin. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2014;347(12):873–84.

31. Mbese Z, Khwaza V, Aderibigbe BA. Curcumin and its derivatives as potential therapeutic agents in prostate, colon and breast cancers. *Molecules*. 2019;24(23):4386.
32. He Y-C, He L, Khoshaba R, Lu F-G, Cai C, Zhou F-L, et al. Curcumin nicotinate selectively induces cancer cell apoptosis and cycle arrest through a P53-mediated mechanism. *Molecules*. 2019;24(22):4179.
33. Nagaraju GP, Benton L, Bethi SR, Shoji M, El-Rayes BF. Curcumin analogs: Their roles in pancreatic cancer growth and metastasis. *Int J Cancer*. 2019;145(1):10–9.
34. Mosieniak G, Adamowicz M, Alster O, Jaskowiak H, Szczepankiewicz AA, Wilczynski GM, et al. Curcumin induces permanent growth arrest of human colon cancer cells: link between senescence and autophagy. *Mech Ageing Dev*. 2012;133(6):444–55.
35. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4491–9.
36. Zhang P, Lai Z-L, Chen H-F, Zhang M, Wang A, Jia T, et al. Curcumin synergizes with 5-fluorouracil by impairing AMPK/ULK1-dependent autophagy, AKT activity and enhancing apoptosis in colon cancer cells with tumor growth inhibition in xenograft mice. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):190.
37. Fernández-Pachón MS, Villaño D, Troncoso AM, García-Parrilla MC. Revisión de los métodos de evaluación de la actividad antioxidante in vitro del vino y valoración de sus efectos in vivo. *Arch Latinoam Nutr*. 2006;56(2):110–22.
38. Kuskoski EM, Asuero AG, Troncoso AM, Mancini-Filho J, Fett R. Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *Food Sci Technol*. 2005;25(4):726–32.
39. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng J-X, Kim K-H. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem*. 2011;22(10):910–20.
40. Guija-Poma E, Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. Lima, Perú, Inocente-Camones MÁ, Ponce-Pardo J, Zarzosa-Norabuena E, Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición.

- Lima, Perú, et al. Evaluación de la técnica 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH) para determinar capacidad antioxidante. *Horiz méd.* 2015;15(1):57–60.
41. Esmaeili S, Ghobadi N, Nazari D, Pourhossein A, Rasouli H, Adibi H, et al. Curcumin-based antioxidant and glycohydrolase inhibitor compounds: Synthesis and in vitro appraisal of the dual activity against diabetes. *Med Chem [Internet]*. 2020;16. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/181697/article>.
  42. Mercado-Mercado G, de la Rosa Carrillo L, Wall-Medrano A, López Díaz JA, Alvarez-Parrilla E. Polyphenolic compounds and antioxidant capacity of typically consumed species in Mexico. *Nutr Hosp.* 2013;28(1):36–46.
  43. Sherin DR, Rajasekharan KN. Mechanochemical synthesis and antioxidant activity of curcumin-templated azoles: Antioxidant activity of curcumin-templated azoles. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2015;348(12):908–14.
  44. Ahn J, Lee H, Kim S, Ha T. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(6):C1510-6.
  45. Álvarez EL. Métodos para determinar la viabilidad celular con aplicación en odontología [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad de San Martín de Porres; 2019 [citado el 27 de abril de 2021]. Disponible en: [https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/5143/lopez\\_aem.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/5143/lopez_aem.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
  46. Jiang X, Li S, Qiu X, Cong J, Zhou J, Miu W. Curcumin inhibits cell viability and increases apoptosis of SW620 human colon adenocarcinoma cells via the caudal type homeobox-2 (CDX2)/Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Med Sci Monit*. 2019;25:7451–8.
  47. Bastidas JMS. Rol de GW9508, un agonista de FFAR1/GPR40, sobre la migración y la actividad de MMP-9 en queratinocitos humanos [Internet]. [Valdivia, Chile]: Universidad Austral de Chile; 2016 [citado el 27 de abril de 2021]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2016/fcs718r/doc/fcs718r.pdf>
  48. Hu C, Li M, Guo T, Wang S, Huang W, Yang K, et al. Anti-metastasis activity of curcumin against breast cancer via the inhibition of stem cell-like properties and EMT. *Phytomedicine*. 2019;58:152740

49. Arnáiz F. La Curcumina y sus funciones [Internet]. Uva.es. [citado el 31 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/7305/TFM-M163.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
50. Monográfico T. Química e industria de la curcumina [Internet]. Core.ac.uk. [citado el 31 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/323346002.pdf>.
51. Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Sripradha R, Badhe B. Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male Wistar rats. *Pharm Biol.* 2016;54(12):2857–63.
52. Wang L, Zhang B, Huang F, Liu B, Xie Y. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance. *J Lipid Res.* 2016;57(7):1243–55.
53. Lima EP, Gonçalves OH, Ames FQ, Castro-Hoshino LV, Leimann FV, Cuman RKN, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of nanoencapsulated curcuminoids extracted from *Curcuma longa* L. in a model of cutaneous inflammation. *Inflammation.* 2021;44(2):604–16.
54. Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, Chaaban H. Curcumin and intestinal inflammatory diseases: Molecular mechanisms of protection. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1912.
55. Kim D-C, Ku S-K, Bae J-S. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep.* 2012;45(4):221–6.
56. Kritis P, Karampela I, Kokoris S, Dalamaga M. The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabol Open.* 2020;8(100066):100066.
57. Fidelis EM, Savall ASP, da Luz Abreu E, Carvalho F, Teixeira FEG, Haas SE, et al. Curcumin-loaded nanocapsules reverses the depressant-like behavior and oxidative stress induced by  $\beta$ -amyloid in mice. *Neuroscience.* 2019;423:122–30.
58. Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6(1):10.
59. Rasyid A, Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study: CURCUMIN AND GALL-BLADDER FUNCTION. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):245–9.

60. Zhu G, Shen Q, Jiang H, Ji O, Zhu L, Zhang L. Curcumin inhibited the growth and invasion of human monocytic leukaemia SHI-1 cells in vivo by altering MAPK and MMP signalling. *Pharm Biol.* 2020;58(1):25–34.
61. Sharman MJ, Gyengesi E, Liang H, Chatterjee P, Karl T, Li Q-X, et al. Assessment of diets containing curcumin, epigallocatechin-3-gallate, docosahexaenoic acid and  $\alpha$ -lipoic acid on amyloid load and inflammation in a male transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Are combinations more effective? *Neurobiol Dis.* 2019;124:505–19.
62. Granados-Castro LF, Rodríguez-Rangel DS, Fernández-Rojas B, León-Contreras JC, Hernández-Pando R, Medina-Campos ON, et al. Curcumin prevents paracetamol-induced liver mitochondrial alterations. *J Pharm Pharmacol.* 2016;68(2):245–56.
63. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol.* 2017;23(23):4146
64. Sharifi S, Zununi Vahed S, Ahmadian E, Maleki Dizaj S, Abedi A, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. Stem cell therapy: Curcumin does the trick. *Phytother Res.* 2019;33(11):2927–37.
65. Mursaleen L, Somavarapu S, Zariwala MG. Deferoxamine and curcumin loaded nanocarriers protect against rotenone-induced neurotoxicity. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(1):99–111
66. Huang Y, Cao S, Zhang Q, Zhang H, Fan Y, Qiu F, et al. Biological and pharmacological effects of hexahydrocurcumin, a metabolite of curcumin. *Arch Biochem Biophys.* 2018;646:31–7
67. Stępień K, Wojdyła D, Nowak K, Mołoń M. Impact of curcumin on replicative and chronological aging in the *Saccharomyces cerevisiae* yeast. *Biogerontology.* 2020;21(1):109–23
68. Shakeri F, Boskabady MH. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of curcumin in ovalbumin-sensitized rat: Effects of curcumin in ovalbumin-sensitized rat. *Biofactors.* 2017;43(4):567–76

69. Reddy DNK, Huang F-Y, Wang S-P, Kumar R. Synergistic antioxidant and antibacterial activity of curcumin-C3 encapsulated chitosan nanoparticles. *Curr Pharm Des.* 2020;26(39):5021–9
70. Cao F, Liu T, Xu Y, Xu D, Feng S. Curcumin inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in human osteoclastoma cell through MMP-9, NF- $\kappa$ B and JNK signaling pathways. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6037–45.
71. Khan MS, Muhammad T, Ikram M, Kim MO. Dietary supplementation of the antioxidant curcumin halts systemic LPS-induced neuroinflammation-associated neurodegeneration and memory/synaptic impairment via the JNK/NF- $\kappa$ B/Akt signaling pathway in adult rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7860650
72. Gao S, Zhou J, Liu N, Wang L, Gao Q, Wu Y, et al. Curcumin induces M2 macrophage polarization by secretion IL-4 and/or IL-13. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85:131–9
73. Portincasa P, Bonfrate L, Scribano MLL, Kohn A, Caporaso N, Festi D, et al. Curcumin and fennel essential oil improve symptoms and quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(2):151–7
74. Doukas SG, Doukas PG, Sasaki CT, Vageli D. The in vivo preventive and therapeutic properties of curcumin in bile reflux-related oncogenesis of the hypopharynx. *J Cell Mol Med.* 2020;24(18):10311–21
75. Gorabi AM, Hajighasemi S, Kiaie N, Rosano GMC, Sathyapalan T, Al-Rasadi K, et al. Anti-fibrotic effects of curcumin and some of its analogues in the heart. *Heart Fail Rev.* 2020;25(5):731–43
76. Di Meo F, Filosa S, Madonna M, Giello G, Di Pardo A, Maglione V, et al. Curcumin C3 complex®/Bioperine® has antineoplastic activity in mesothelioma: an in vitro and in vivo analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):360
77. Drion CM, van Scheppingen J, Arena A, Geijtenbeek KW, Kooijman L, van Vliet EA, et al. Effects of rapamycin and curcumin on inflammation and oxidative stress in vitro and in vivo - in search of potential anti-epileptogenic strategies for temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):212
78. Mohanty C, Pradhan J. A human epidermal growth factor-curcumin bandage bioconjugate loaded with mesenchymal stem cell for in vivo diabetic wound healing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;111(110751):110751

79. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2017;16(1):68
80. Huang X, Liang C, Yang H, Li X, Deng X, Liang X, et al. Curcumin induces apoptosis and inhibits the growth of adrenocortical carcinoma: Identification of potential candidate genes and pathways by transcriptome analysis. *Oncol Lett.* 2021;21(6):476
81. Song Z, Wang H, Zhu L, Han M, Gao Y, Du Y, et al. Curcumin improves high glucose-induced INS-1 cell insulin resistance via activation of insulin signaling. *Food Funct.* 2015;6(2):461–9
82. Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, Li Y, Sarkar FH. Retracted: Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells: Inhibition of Notch-1 and NF- $\kappa$ B by Curcumin. *Cancer.* 2006;106(11):2503–13
83. González-Albadalejo J, Sanz D, Claramunt RM, Lavandera JL, Alkorta I, Elguero J. Title in Spanish: Curcumina y curcuminoides: química, estudios estructurales y propiedades biológicas [Internet]. *Analesranf.com.* [citado el 28 de junio de 2021]. Disponible en: [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81\\_04/8104\\_02.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf)
84. Feng T, Wei Y, Lee RJ, Zhao L. Liposomal curcumin and its application in cancer. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:6027–44.
85. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules.* 2019;24(16):2930.