

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen curcumina como ingrediente

Número de referencia: AESAN-2020-007

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 23 de septiembre de 2020

Grupo de trabajo

Magdalena Rafecas Martínez (Coordinadora), Montaña Cámara Hurtado, Álvaro Daschner, Rosa María Giner Pons, Francisco José Morales Navas, María del Puy Portillo Baquedano, Carmen Rubio Armendáriz, María José Ruiz Leal y Pau Talens Oliag

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Rosa María Giner Pons Universitat de València	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Montaña Cámara Hurtado Universidad Complutense de Madrid	Elena González Fandos Universidad de La Rioja	José Alfredo Martínez Hernández Universidad de Navarra	David Rodríguez Lázaro Universidad de Burgos
Álvaro Daschner Hospital de La Princesa de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Francisco José Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Carmen Rubio Armendáriz Universidad de La Laguna
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	Victoria Moreno-Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María José Ruiz Leal Universitat de València
Carlos Manuel Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Jordi Mañes Vinuesa Universitat de València	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Pau Talens Oliag Universitat Politècnica de València

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Resumen

La raíz de la especie botánica *Curcuma longa* L. contiene unos componentes activos denominados curcuminoides, con estructuras diarilheptanoides y constituidos por la curcumina y sus análogos, principalmente desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

La curcumina se encuentra autorizada como aditivo colorante en la Unión Europea con el código E 100. Como tal, proporciona color amarillo y se puede utilizar en gran diversidad de productos.

Además de su uso como aditivo en gran variedad de alimentos, o de su presencia en algunos platos como el curry, actualmente, la cúrcuma, los curcuminoides y la curcumina se utilizan como ingrediente en multitud de complementos alimenticios comercializados en la Unión Europea.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha fijado una ingesta diaria admisible (IDA) para la curcumina de 210 mg/día en un adulto con un peso corporal de 70 kg en su opinión de reevaluación del aditivo alimentario curcumina (E 100).

El Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), una vez realizada la evaluación del riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen curcumina como ingrediente, considera que la IDA establecida para la curcumina como aditivo es aplicable a la curcumina como ingrediente de un complemento alimenticio, pero no a la suma de todos los curcuminoides, aunque la curcumina es su componente mayoritario.

Además considera que, al no existir información sobre la ausencia de efectos adversos en menores de 18 años, no sería conveniente proporcionar complementos alimenticios que contengan curcumina a menores de esta edad.

Del mismo modo, no se ha establecido la seguridad de la curcumina como ingrediente de complementos alimenticios durante el embarazo y la lactancia. Es por ello que no se recomienda su consumo como ingrediente de complementos alimenticios durante el embarazo ni la lactancia, ya que la curcumina y sus metabolitos se transfieren vía leche materna a los lactantes.

Además, se recomienda que el etiquetado de los complementos alimenticios recoja la cantidad de curcumina entre sus ingredientes.

Palabras clave

Curcumina, cúrcuma, complementos alimenticios.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk associated with the consumption of food supplements that contain curcumin as an ingredient

Abstract

The root of the *Curcuma longa* L. botanical species contains certain active components called curcuminoids, with diarylheptanoid structures and consisting of curcumin and analogous compounds, mainly demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin.

Curcumin is a food colouring additive approved for use within the European Union with the code E 100. It provides yellow colouring and is suitable for use in a large variety of products.

In addition to its use as additive in many foods or its presence in dishes such as curry, currently turmeric, curcuminoids and curcumin are also used as ingredients in many food supplements sold within the European Union.

In its re-evaluation of curcumin as a food additive (E 100), the European Food Safety Authority (EFSA) has set an admissible daily intake (ADI) of 210 mg/day in adults with a body weight of 70 kg.

Having performed the risk assessment of the consumption of food supplements that contain curcumin as an ingredient, the AESAN Scientific Committee considers that the ADI established for curcumin as an additive is applicable to curcumin as an ingredient in a food supplement, but not to the sum of all curcuminoids, even though curcumin is the main component.

Additionally, it notes that there is no available information on the lack of side effects in children under the age of 18, therefore it would not be desirable to provide food supplements containing curcumin to children under this age.

Similarly, the safety of curcumin as an ingredient in food supplements for pregnant and lactating women has not been established. For this reason, it is not recommended as an ingredient in food supplements for pregnant and lactating women, as curcumin and its metabolites are transferred to infants by their mothers' milk.

It is also recommended that food supplement labels state the amount of curcumin present in their ingredients.

Key words

Curcumin, turmeric, food supplements.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Rafecas, M., Cámara, M., Daschner, A., Giner, R.M., Morales, F.J., Portillo, MP., Rubio, C., Ruiz, M.J. y Talens, P. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen curcumina como ingrediente. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2020, 32, pp: 85-112.

1. Introducción

El presente informe responde a la solicitud por parte de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) al Comité Científico acerca de la evaluación del riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen curcumina como ingrediente.

1.1 Composición química y principios activos de la cúrcuma

La especie botánica *Curcuma longa* L. es una planta herbácea de la familia Zingiberaceae, nativa del sudeste asiático y de distribución pantropical y pansubtropical. Esta planta tiene diferentes denominaciones según las zonas geográficas donde se emplea, siendo habitualmente conocida como cúrcuma, azafrán de la India o turmerico.

Según la Farmacopea Europea, el rizoma de cúrcuma consiste en el rizoma entero, desecado y curado (tratado por ebullición o vapor) de *Curcuma longa* L., desprovisto de las raíces y de la superficie externa de la corteza, con un contenido mínimo de 25 ml/kg de aceite esencial y un 2 % de derivados del dicinamoilmetano, expresados como curcumina, respecto a la droga seca (EMA, 2018). En este documento nos referiremos al rizoma de cúrcuma como cúrcuma.

La cúrcuma está químicamente constituida por agua (13 %), carbohidratos (70 %), proteína (6 %), aceites esenciales (6 %), grasa (5 %), minerales (3 %), curcuminoides (2-9 %) y trazas de vitaminas (Soleimani et al., 2018) (Sun et al., 2018).

En la cúrcuma se han identificado más de 235 estructuras químicas diferentes, principalmente compuestos fenólicos y terpenoides. Entre los compuestos fenólicos se incluyen 22 diarilpentanoides y diarilheptanoides, y 8 fenilpropenos. Los terpenoides se dividen en 68 monoterpenos, 109 sesquiterpenos, 5 diterpenos, 3 triterpenos y 4 esteroides, además de 2 alcaloides y otros 14 compuestos (Almaraj et al., 2017) (Beaume et al., 2018) (Dosoky y Setzer, 2018) (Sun et al., 2018) (Kotha y Luthria, 2019) (Shakeri et al., 2019). Los dos tipos de componentes activos de la cúrcuma son los curcuminoides y el aceite esencial de cúrcuma.

Los curcuminoides, también denominados curcuminas, son estructuras diarilheptanoides (esqueleto aril-C7-aril). Están constituidos por la curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dien-3,5-diona) (aprox. 77 %) y sus análogos, principalmente desmetoxicurcumina (aprox. 17 %) y bisdesmetoxicurcumina (aprox. 3-6 %) (Figura 1).

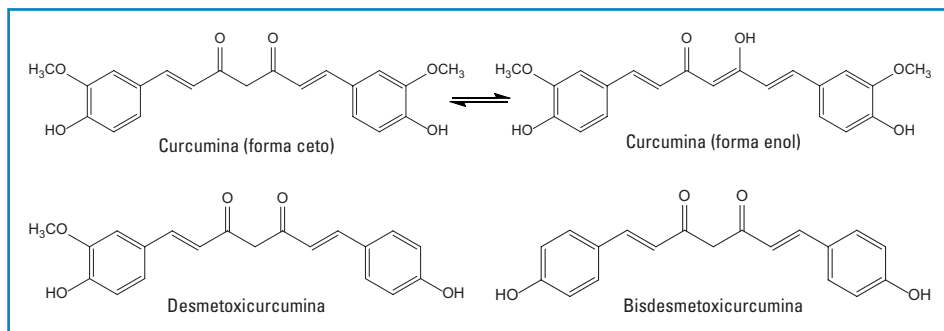


Figura 1. Estructuras químicas de los principales curcuminoides.

La curcumina comercial suele contener un residuo de desmetoxicurcumina (10-20 %) y bis-desmetoxicurcumina (<5 %). El contenido en curcuminoides en la cúrcuma varía entre 2-9 % (p/p), dependiendo de la localización geográfica o condiciones de cultivo, por lo que se deben especificar las estandarizaciones en los complementos alimenticios. Los curcuminoides son los responsables del color amarillo-anaranjado de la cúrcuma debido a la deslocalización electrónica en su estructura.

El aceite esencial de cúrcuma (20-70 ml/kg) es rico en hidrocarburos terpénicos (α -zingibereno, y α -, β - y δ -curcumenos) y cetonas sesquiterpénicas (α -, β -turmeronas y atlantonas), y es el principal responsable del aroma de la cúrcuma (Richmon y Pombo-Villar, 1997). Industrialmente, el aceite de cúrcuma se produce durante el procesamiento de la oleorresina como subproducto de la extracción de curcumina. Esta oleorresina, obtenida a partir del rizoma desecado y pulverizado por extracción con disolventes, es un aceite denso de color amarillo-anaranjado terroso, semisólido o pastoso, con un rendimiento de aproximadamente un 12 %, y que contiene curcuminoides (35-55 %) y aceites volátiles (≤ 25 %). Tras aislar la curcumina de la oleorresina, el extracto madre (aprox. 70-80 %) se conoce como "oleorresina de cúrcuma sin curcumina" (Dosoky y Setzer, 2018). En general, el aceite esencial de cúrcuma se obtiene por destilación de vapor o hidrodestilación del rizoma fresco o desecado. Alternativamente, también se obtiene por extracción con disolventes (hexano u otros disolventes orgánicos), proceso que puede dar lugar a la pérdida de componentes volátiles durante la evaporación del disolvente, o por fluidos supercríticos con CO₂ a partir del rizoma pulverizado (Gopalan et al., 2000) (Manzan et al., 2003).

1.2 Posología de diferentes preparaciones y productos comerciales

En aplicación del artículo 16d (1) de la Directiva 2001/83/CE (UE, 2001) sobre el rizoma de *Curcuma longa* L. se identifican una serie de preparaciones herbales y complementos alimenticios de uso tradicional por vía oral para adultos y ancianos (EMA, 2018) (Tabla 1). No se recomienda la utilización en niños y adolescentes menores de 18 años.

Tabla 1. Definiciones y posología de diferentes preparaciones comerciales de cúrcuma	
Definición	Posología
Cúrcuma en polvo	1,5-3 g/día (de 0,5 a 1 g, 2-3 veces al día)
Infusión (té herbal)	0,5-1 g en 150 ml de agua de infusión, 2-3 veces al día
Tintura (1:10, etanol 70 % v/v)	0,5-1 ml, 3 veces al día
Tintura (1:5, etanol 70 % v/v)	10 ml una vez al día o 5 ml en 60 ml de agua 3 veces al día
Extracto seco (13-25:1, etanol 96 % v/v)	90-162 mg/día equivalentes, repartidos entre 2 a 5 tomas
Extracto seco (5,5-6,5:1, etanol 50 % v/v)	100-200 mg, 2 veces al día

Las denominaciones de los productos comerciales disponibles son (EMA, 2018):

- Rizoma entero desecado (Extracto seco).
- Turmérico: polvo preparado a partir de rizomas pulverizados con un determinado tamaño de malla (60-80 mesh) (Extracto seco).

- Aceite esencial de turmérico: preparación a partir de rizoma en polvo o de hojas por extracción supercrítica o destilación (Tintura).
- Oleorresina de turmérico. Extracción con disolventes orgánicos (Tintura).

En cuanto a la situación de los complementos alimenticios que contienen curcumina en España, se ha llevado a cabo un muestreo no exhaustivo de aquellos registrados durante el periodo 2017-2019 en el Registro Sanitario de Empresas y Alimentos de la AESAN (2020). Se han localizado 106 complementos que contienen en su nombre comercial el término “curcum*”. En este sentido, se destaca la heterogeneidad de la información aportada en el etiquetado en cuanto al contenido de curcumina, siendo lo más habitual que se informe sobre el contenido de cúrcuma (generalmente en forma de extracto) y en algunos casos sobre curcuminoides o curcumina. Existen, además, complementos en los que no se informa sobre el contenido de ninguno de estos compuestos, haciendo únicamente referencia a la presencia de extracto de cúrcuma entre los ingredientes.

El contenido más elevado de cúrcuma detectado en este grupo de 106 complementos corresponde a un complemento con una cantidad máxima diaria recomendada de 2100 mg. Adicionalmente, en 25 de los 106 complementos (24 %) se informa sobre el contenido de curcuminoides, siendo 1900 mg la cantidad máxima diaria de dicho compuesto establecida por un fabricante. En lo que respecta a la curcumina, solo 36 de los 106 complementos (34 %) aportan información sobre su contenido, siendo 950 mg y 1,57 mg las cantidades diarias máximas y mínimas establecidas, respectivamente.

1.3 Regulación

La regulación y recomendaciones de ingesta máxima de la curcumina difieren de unos países a otros y también de si su uso es como ingrediente, aditivo o complemento alimenticio.

En lo que respecta a los complementos alimenticios, en España se encuentran regulados por el Real Decreto 1487/2009 (BOE, 2009) que los define como “los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias”.

El Real Decreto 130/2018 (BOE, 2018) modifica el Real Decreto 1487/2009, estableciendo un listado nacional de sustancias distintas de vitaminas y minerales que pueden usarse en complementos alimenticios.

Adicionalmente, a nivel de la Unión Europea, el Reglamento de Ejecución (UE) 2017/2470 establece la Lista de nuevos alimentos autorizados en la que se incluyen aquellas sustancias autorizadas por esta vía para su uso en complementos alimenticios (UE, 2017).

El resto de sustancias solo pueden comercializarse en España bajo el principio de reconocimiento mutuo de la comercialización legal en otros países de la Unión Europea. En este último caso se encuentra la curcumina, ya que actualmente no figura entre las sustancias que pueden utilizarse en la fabricación de complementos alimenticios en España (BOE, 2018) ni entre los ingredientes

autorizados como nuevos alimentos para su uso en complementos (UE, 2017), y su comercialización se realiza bajo este principio de reconocimiento mutuo.

Asimismo, la curcumina está autorizada en la Unión Europea como colorante alimentario (E 100), formando parte del grupo III (colorantes con límites máximos de uso individual o combinado en una serie de categorías de alimentos), y siendo los límites máximos autorizados de 250 mg/kg (o mg/l) para la curcumina de forma individual y 500 mg/kg (o mg/l) en combinación con otros colorantes del grupo III. Entre sus usos autorizados como colorante también se incluyen los complementos alimenticios (excepto los destinados a lactantes y niños de corta edad) con unos límites máximos combinados (grupo III) para los complementos líquidos o sólidos de 100 mg/l y 300 mg/kg, respectivamente (UE, 2008).

A nivel internacional, los curcuminoides han sido reconocidos por la FDA (*Food and Drug Administration*) como seguros bajo la denominación GRAS (FDA, 2020).

En lo que respecta a su ingesta como alimento común, se destaca que, por ejemplo, en la India la ingesta diaria media de cúrcuma es, aproximadamente, 2-2,5 g/60 kg de peso, equivalente a 60-100 mg de curcumina (Amalraj, 2017).

2. Biodisponibilidad

Los estudios de farmacocinética en modelos de roedores y en humanos han demostrado la baja biodisponibilidad de la curcumina, debido principalmente a tres factores (Toden y Goel, 2017):

- Poca solubilidad en agua.
- Baja absorción.
- Metabolización rápida en conjugados.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la dificultad de la curcumina para alcanzar concentraciones activas óptimas debido a su baja solubilidad y pobre biodisponibilidad. La curcumina se metaboliza principalmente mediante reacciones de reducción y de conjugación. Inicialmente se biotransforma en dihidrocurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina y octahidrocurcumina *in vivo* tras administración oral en ratas y ratones, y luego en conjugados monoglucurónidos y monosulfato (Pan et al., 1999) (Jude et al., 2018).

La curcumina es muy inestable en soluciones acuosas en condiciones fisiológicas. Su principal metabolito, tetrahidrocurcumina, es mucho más estable que la curcumina en tampón fosfato 0,1 M a pH 7,2 (37 °C) (Pan et al., 1999).

Se degrada bien por reacciones de adición nucleofílica y mediante foto-degradación a estructuras más solubles como el ácido ferúlico y el ácido vainílico, entre otros (Anand et al., 2007).

En el organismo, la mayor parte de curcumina se excreta a través de las heces y se absorben pequeñas cantidades en el intestino. Los estudios preliminares en animales demuestran que la curcumina se metaboliza y conjuga rápidamente en el hígado, y, posteriormente, se excreta en las heces con una biodisponibilidad sistémica limitada.

Una dosis intravenosa de 40 mg/kg de curcumina administrada a ratas dio como resultado un aclaramiento plasmático completo 1 hora después de la dosis. Una dosis oral de 500 mg/kg administrada

a ratas resultó en una concentración plasmática máxima de solo 1,8 ng/ml (Fadus et al., 2017). La evaluación farmacocinética oral de curcumina en humanos de una dosis de 8 g dio como resultado una concentración plasmática de curcumina inferior a 1 µg/ml.

Queda claro que la curcumina se disuelve mal en preparaciones acuosas como sería el caso de la infusión. La naturaleza lipófila de la curcumina también predispone a su baja absorción a no ser que se ingiera juntamente con extractos grasos.

Varios ensayos clínicos de fase I, principalmente en pacientes con cáncer colorrectal, han reportado datos sobre la farmacocinética, metabolitos y biodisponibilidad sistémica de curcumina. En un ensayo con 25 pacientes con lesiones precancerosas que recibieron dosis orales de 4, 6 y 8 g/día de curcumina durante 3 meses, se detectaron concentraciones plasmáticas máximas en las 2 primeras horas de solo $0,51 \pm 0,11$, $0,63 \pm 0,06$ y $1,77 \pm 1,87$ µM, respectivamente, siendo segura y tolerable incluso a 8 g. La excreción urinaria de curcumina fue indetectable (Cheng et al., 2001). Otro estudio de 15 pacientes con cáncer colorrectal avanzado informó concentraciones séricas de curcumina aún más bajas. Estos pacientes recibieron dosis de curcumina de 0,45-3,60 g/día durante 4 meses y solo se detectaron concentraciones plasmáticas a la dosis más alta en tres de seis pacientes con una media durante el primer mes de $11,1 \pm 0,6$ nmol/l (Sharma et al., 2004).

Sin embargo, el carácter lipófilo de la curcumina hace que pase la barrera hematoencefálica (Ringman, et al., 2005) (Darvesh et al., 2012b) (Hügel, 2015) (Reddy et al., 2018). Los conjugados de curcumina en plasma son responsables de las acciones no-entéricas. La concentración de derivados conjugados de curcumina alcanza el máximo 1 hora después de su ingestión y perduran hasta 24 horas después, mientras que los derivados no-conjugados tan sólo se detectan en trazas. Así, el metabolito mayoritario de la curcumina, la tetrahidrocurcumina posee una débil actividad biológica, claramente menor que la de la propia curcumina, por lo que es especialmente importante intentar evitar la conjugación de la curcumina. A este respecto, existen datos de inhibición de los conjugados de curcumina utilizando piperidina (Shoba et al., 1998).

La biodisponibilidad de curcumina aumenta administrándola vía oral junto con piperina, alcaloide presente en la pimienta negra y pimienta larga (*Piper nigrum* y *P. longa*) y conocido inhibidor de la glucuronidación hepática e intestinal. Dosis altas de curcumina (2 g/kg) co-administrada vía oral con piperina incrementaron un 154 % su biodisponibilidad.

Los niveles plasmáticos de curcuminoides son extremadamente bajos (<50 ng/ml), incluso después de una ingesta oral de hasta 12 g/día. Esta baja biodisponibilidad oral hace muy difícil evaluar la absorción de curcuminoides mediante monitorización a partir de sus formas originales.

Se han desarrollado métodos analíticos muy diversos para determinar la composición química de diferentes muestras de cúrcuma y de formulaciones de curcuminoides, así como para rastrear el metabolismo de la curcumina en estudios *in vitro* e *in vivo*. Mediante la aplicación de la cromatografía líquida de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas con cuadrupolo (UPLC/ESI-Q-TOF-MS) se ha caracterizado y cuantificado la farmacocinética de los curcuminoides y sus metabolitos de forma selectiva y sensible en plasma sanguíneo humano de voluntarios sanos tras la administración oral de curcumina así como de diferentes formulaciones de curcumina, como una forma biodisponible de curcumina preparada usando la tecnología de sándwich polar no polar con matriz de cúrcuma

natural completa (Jude et al., 2018). En este estudio se demostró que esta matriz de cúrcuma aumenta la concentración de tetrahidrocúrcuma, hexahidrocúrcuma, octahidrocúrcuma, cúrcuma-*O*-glucurónido y cúrcuma-*O*-sulfato en plasma sanguíneo tras administrar el producto.

Asimismo, se han realizado numerosos estudios para aumentar la biodisponibilidad y actividad de la cúrcuma (Del Prado-Audelo., 2019), con novedosos sistemas de administración, incluido el uso de nanopartículas, liposomas, micelas poliméricas, complejos con iones metálicos de transición y complejos de fosfolípidos, o adyuvantes como piperina, que interfiere con la glucuronidación, y el uso de análogos estructurales de cúrcuma (Aggarwal, 2008). De forma similar, Purpura et al. (2018) informaron que la nueva formulación de cúrcuma y ciclodextrina (CW8) puede aumentar la biodisponibilidad oral hasta 39 veces en comparación con un extracto estandarizado de cúrcuma no formulado con ciclodextrina. En otros ensayos clínicos, la formulación micelar mostró una mejora significativa de la biodisponibilidad oral de 80 mg de cúrcuma en humanos sanos (88 veces) en relación con la cúrcuma nativa. La Theracurmina es un derivado sintético de cúrcuma en forma de nanopartículas con una biodisponibilidad mucho mayor. Hasan et al. (2019) han encapsulado cúrcuma en nanoliposomas y nanoliposomas recubiertos con quitosan intentando simular el ambiente gastrointestinal, observando que la segunda formulación exhibe una liberación más estable y prolongada de cúrcuma en comparación con las nanopartículas no recubiertas, especialmente en el fluido gástrico, demostrando que son sistemas de liberación eficiente de compuestos lipófilos muy poco solubles con una biodisponibilidad oral muy baja. Estos estudios demuestran resultados prometedores para superar la baja absorción, metabolismo rápido y escasa biodisponibilidad de la cúrcuma.

A pesar de que se ha estudiado su eficacia frente a un amplio número de problemas de salud, su aplicación clínica es limitada debido a problemas que incluyen baja solubilidad en agua, baja biodisponibilidad oral, baja absorción intestinal y rápido metabolismo en el tracto gastrointestinal. Incluso a altas dosis de 12 g/día, la absorción del compuesto es insignificante (Nguyen, 2017).

Queda claro que la biodisponibilidad y la bioactividad de la cúrcuma dependerán del formato en el que se presente y/o la forma fisicoquímica en que se encuentre este ingrediente bioactivo.

3. Actividad biológica y seguridad

La mayor parte de los efectos biológicos de la cúrcuma se atribuyen a la presencia de los curcuminoides, principalmente cúrcuma, y al aceite esencial. La cúrcuma podría ejercer efectos entéricos y no entéricos debidos a su potencial actividad antioxidante y de reducción de la inflamación.

Se han realizado multitud de estudios clínicos con extractos de rizoma de cúrcuma o con curcuminoides para estudiar su posible aplicación en diversas patologías.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2018) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2020) aprueban su empleo tradicional para incrementar la secreción biliar en el tratamiento de la indigestión: sensación de plenitud, flatulencia y digestiones lentas.

La seguridad y eficacia de la cúrcuma ha sido estudiada por varios ensayos en humanos. En este sentido, estudios de seguridad de escalada de dosis indicaron que la cúrcuma era segura a dosis tan altas como 12 g/día durante 3 meses (Gupta et al., 2013). Más recientemente se ha

descrito que la curcumina por vía oral no es tóxica para humanos hasta 8 g/día durante 3 meses (Sun et al., 2018).

Sin embargo, se ha informado de algunos efectos adversos (Tabla 2). Los efectos adversos más frecuentes (náuseas, dolor abdominal, flatulencia, irritación gástrica y diarrea) son previsibles y esperables, ya que son una respuesta aumentada de su actividad y dependen de la dosis (se producen a dosis elevadas). No suelen ser graves ni mortales (Hewlings y Kalman, 2017) (EMA, 2018).

Asimismo, se han descrito otros efectos adversos como obstrucción de conductos biliares, colangitis, cálculos y otras alteraciones biliares. Además, en individuos susceptibles, puede incrementar el riesgo de litiasis renal (EMA, 2018).

Tabla 2. Estudios en humanos sobre los efectos tóxicos adversos de la curcumina

Tipo ensayo	Compuesto	Dosis y tiempo tratamiento	Características del ensayo	Efectos (*)	Referencia
Ensayo clínico, fase I (pacientes enfermos)	Comprimidos de curcumina de 500 mg con pureza del 99,3 %	Dosis repetidas: 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 mg/día durante 3 meses. Se pasa de una dosis a la siguiente cuando menos de un tercio (de 3 a 6 pacientes) de ese nivel de dosis no experimentan toxicidad mayor que el grado 1 durante los 3 meses de tratamiento	Pacientes de alto riesgo o lesiones premalignas (neoplasias, cáncer de vejiga resecaado)	Los resultados no revelaron toxicidad relacionada con el tratamiento hasta 8000 mg/día durante 3 meses. No fue posible administrar mayor dosis de curcumina debido al gran volumen que suponían los comprimidos de curcumina	Hsu y Cheng (2007)
Ensayo clínico, fase I (pacientes enfermos)	Extracto de cúrcuma: cápsula de gelatina de 220 mg con 20 mg de curcuminoides (18 mg curcumina + 2 mg de desmetoxicurcumina + 200 mg aceite esencial derivado de <i>Curcuma</i> spp). Aceite esencial: turmerona, atlantona, zingibereno	Dosis repetidas: desde 440 mg de extracto de cúrcuma (equivalente a 36 mg curcumina) hasta 2200 mg de extracto de cúrcuma (equivalente a 180 mg curcumina/día durante 4 meses	3 pacientes/dosis. Pacientes con cáncer colorectal refractarios a tratamiento quimioterápicos convencionales	El fármaco fue bien tolerado con las siguientes excepciones: 1 paciente con 1320 mg de extracto de cúrcuma/día experimentó náuseas de grado 1; y 2 pacientes (1 con 880 mg y el otro con 2200 mg de extracto de cúrcuma/día) desarrollaron diarrea de grado 1 y grado 2, respectivamente	Hsu y Cheng (2007)
Ensayo clínico, fase I (pacientes enfermos)	Cápsula de curcuminoides de 500 mg que contiene: 450 mg de curcumina + 40 mg de desmetoxicurcumina + 10 mg de bisdesmetoxicurcumina	Dosis repetidas de curcumina: 450, 900, 1800 o 3600 mg/día durante 4 meses	15pacientes con cáncer colorrectal refractario	Bien tolerado con excepciones: 3 pacientes con efectos adversos gastrointestinales menores (diarrea de grado 1 y náuseas de grado 2). Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina sérica y de lactato deshidrogenasa sérica (compatible con toxicidad de grado 1–2) en 4 y 3 pacientes, respectivamente	Hsu y Cheng (2007)

Tabla 2. Estudios en humanos sobre los efectos tóxicos adversos de la curcumina

Tipo ensayo	Compuesto	Dosis y tiempo tratamiento	Características del ensayo	Efectos (*)	Referencia
Voluntarios sanos	Cápsula con extracto en polvo estandarizado de <i>Alleppey finger turmeric</i> . Composición de la cápsula: 95 % de tres curcuminoides: 75 % curcumina + 2 % bis-desmetoxicurcumina + 23 % desmetoxicurcumina	Dosis única oral (toxicidad aguda): entre 500 y 12000 mg. La seguridad se evaluó a las 72 horas después de la administración de curcumina	24 voluntarios sanos	7 individuos desarrollaron diarrea, dolor de cabeza, erupción cutánea y heces amarillentas, todos de efectos de grado 1 y no relacionados con la dosis. No se alcanzó la dosis máxima tolerada de curcumina porque las dosis de más de 12 000 mg eran inaceptables para los pacientes debido al gran volumen de las cápsulas	Hsu y Cheng (2007)
Voluntarios sanos	Aceite de cúrcuma: cápsula de gelatina de 0,2 ml que contiene 59 % de turmerona y arturmerona, 25 % de zingibereno, 1 % de cineol, 1 % d-felandreno, 0,6 % d-sabino; 0,5 % de borneol + α y β atlatoa y alcohol sesquiterpénico	Dosis: - 1 ^{er} mes: tres tomas de 0,2 ml= 0,6 ml de aceite/día. - 2 ^o y 3 ^{er} mes: 1 ml/día repartido en 2 dosis de 0,4 ml (mañana y noche) + 1 dosis de 0,2 ml (tarde)	9 pacientes sanos (de 20 a 33 años); 4 hombres y 5 mujeres. 2 pacientes dejan el estudio, uno por erupción alérgica y otro por fiebre debido a tuberculosis	Ningún voluntario desarrolló efectos adversos. Todos mantuvieron el pulso, la presión arterial y el peso normales durante todo el período de estudio; no se detectó linfadenopatía o hepatoesplenomegalia y no hubo cambios en el patrón menstrual de las voluntarias. Sólo en un caso se observó reacción cutánea alérgica a la preparación	Joshi et al. (2003)
Ensayo clínico, fase I (pacientes enfermos)	Comprimidos de 500 mg curcumina	Dosis: 500, 1000, 2000, 4000, 8000 y 12 000 mg/día durante 3 meses	24 pacientes de alto riesgo (neoplasias, cáncer de vejiga reseca); 25 pacientes (13 hombres y 12 mujeres) edades entre 36-77 años	No hay toxicidad relacionada con el tratamiento hasta 8000 mg/día durante 3 meses. No fue posible administrar mayores dosis de curcumina debido al gran volumen que suponían los comprimidos de curcumina	Cheng et al. (2001)

Tabla 2. Estudios en humanos sobre los efectos tóxicos adversos de la curcumina

Tipo ensayo	Compuesto	Dosis y tiempo tratamiento	Características del ensayo	Efectos (*)	Referencia
Pacientes enfermos	Cápsula 500 mg de curcuminoides. Composición de la cápsula: 450 mg curcumina + 10 mg bisdesmetoxicurcumina + 40 mg desmetoxicurcumina	Dosis: 1, 2, 4 u 8 cápsulas al día (450, 900, 1800 ó 3600 mg/día) durante 24 meses	15 pacientes con adenocarcinoma de colon o recto. Mayores de 18 años	Náuseas y diarrea. 4 pacientes: aumento en el contenido de fosfatasa alcalina sérica 3 pacientes: aumento (>150 %) de la lactato deshidrogenasa	Sharna et al. (2004)
Pacientes enfermos	Curcumina	1200 mg/día durante 2 semanas	18 pacientes con artritis reumatoide (de 22 a 48 años)	No se observan efectos adversos ni cambios significativos en la presión arterial, pulso, velocidad de sedimentación globular, función renal o hepática	Chainani-Wu (2003)
Pacientes postquirúrgicos	Curcumina	5 días de duración, tres grupos: - Placebo. - Curcumina (1200 mg/día). - Fenilbutazona (300 mg/día)	45 pacientes posquirúrgicos	Un paciente del grupo de curcumina se quejó de vértigo transitorio leve en el tercer día postoperatorio	Hsu y Cheng (2007)
Pacientes enfermos	Curcumina	2500 mg/día	19 pacientes con SIDA	Dos pacientes: irritación gástrica, uno de los cuales tenía antecedente de úlceras pépticas. No se produce ninguna otra reacción adversa, y los análisis de sangre no mostraron efectos adversos	Chainani-Wu (2003)
Pacientes enfermos	Curcumina aislada de rizomas de <i>Curcuma longa</i> (95 % pureza). Se rellenaron cápsulas de gelatina con 375 mg	375 mg tres veces al día durante 6 a 22 meses	5 pacientes con pseudotumor orbitario inflamatorio idiopático (entre 6 y 54 años)	No se observaron efectos adversos en ningún paciente	Lal et al. (2000)

Tabla 2. Estudios en humanos sobre los efectos tóxicos adversos de la curcumina

Tipo ensayo	Compuesto	Dosis y tiempo tratamiento	Características del ensayo	Efectos (*)	Referencia
Pacientes enfermos	Comprimidos de 500 mg (20 % mezcla de curcuminoides naturales, 40 % de fosfatidilcolina y 40 % de celulosa microcristalina). La mezcla de curcuminoides contiene: 75 % curcumina + 10 % bisdesmetoxicurcumina + 15 % de desmetoxicurcumina	200 mg curcumina/día: un comprimido después del desayuno y otra después de la cena	100 pacientes con osteoartritis en rodilla (grado 1 o 2)	No se observan efectos adversos	Belcaro et al. (2010)
Pacientes enfermos	Formulación de curcumina en cápsulas	Tres grupos: - I: 500 mg curcumina. - II: 500 mg curcumina + 50 mg diclofenaco sódico. - III: 50 mg diclofenaco sódico Tratamiento: dos cápsulas/día durante 8 semanas	45 pacientes (38 mujeres y 7 hombres) con artritis reumatoide activa (grado 1 o 2). Edades entre 18-65 años	La curcumina fue generalmente segura y bien tolerada en la mayoría de los individuos durante las 8 semanas. Los efectos adversos evidenciados en el grupo de la curcumina fueron fiebre leve e infección de garganta	Chandran y Goel (2012)
Pacientes sanos y enfermos	Partícula de curcumina lipídica sólida (SLCP) y extracto de 95 % de curcuminoides (>60 % de curcumina)	Individuos enfermos: SLCP administrada en cápsulas a dosis oral de 2000 mg (400-600 mg curcumina), 3000 y 4000 mg. Individuos sanos: se administra una única dosis oral en cápsula de 650 mg que contiene 130-195 mg de curcumina de SLCP o > 390 mg de curcumina del extracto de curcuminoides al 95 %. Tratamiento durante 8 meses	11 pacientes con osteosarcoma (7 hombres y 4 mujeres), de 12 a 60 años. 6 hombres sanos de 18 a 40 años	No se observaron efectos adversos después de la administración oral única de SLCP en voluntarios sanos o en pacientes con osteosarcoma	Gota et al. (2010)

(*) Grados (definiciones generales) 0= sin efecto adverso o dentro de los límites normales; 1= efecto adverso leve; 2= efecto adverso moderado; 3= efecto adverso grave e indeseable; 4= efecto adverso potencialmente mortal o incapacitante; 5= el efecto adverso se relaciona con la muerte.

Por otra parte, Smith y Ashar (2019) documentaron el primer caso de anemia por deficiencia de hierro asociado al consumo de un complemento de cúrcuma. Si bien la causalidad no se puede determinar fácilmente, la hemoglobina del paciente, el hierro y la ferritina se redujeron tras comenzar la ingesta de cúrcuma y volvieron a la normalidad cuando se interrumpió. Tras una evaluación exhaustiva no se encontró ninguna otra causa de deficiencia de hierro o pérdida de sangre. Las propiedades estequiométricas de la curcumina indican que podría unir casi todo el hierro absorbible, unirse al hierro férrico (Fe^{3+}) para formar un complejo férrico-curcumina de forma dosis-dependiente y causar deficiencia de hierro (Smith y Ashar, 2019) por lo que no sería aconsejable, salvo en caso de hemocromatosis, el consumo de cúrcuma y/o de curcumina en períodos de la vida en los que es necesario un buen aporte de hierro, como sería el caso de menores de 18 años.

Asimismo, en un ensayo llevado a cabo con animales, la curcumina suprimió la síntesis de hepcidina hepática, uno de los péptidos regulador del metabolismo de hierro, así como la expresión de ferritina y redujo en más del 50 % las concentraciones de hierro en el hígado y el bazo (Naz y Lough, 2014).

Se han descrito, además, dos casos de hepatitis severa inducida por un complemento alimenticio de cúrcuma (Luber et al., 2019) (Tabla 3).

Tabla 3. Informes de casos sobre los efectos adversos de la cúrcuma				
Caso	Dosis y tiempo tratamiento	Historial del paciente	Efectos adversos	Referencia
Anemia por deficiencia de hierro	Medicación + seis cápsulas de extracto de cúrcuma (6 x 538 mg) al día durante 2 meses (*)	Osteoartritis, cáncer de próstata	Niveles de hierro, ferritina y hemoglobina consistentes con deficiencia de hierro. 2 semanas después de retirar el complemento de cúrcuma y continuar con un suplemento de hierro (28 mg hierro elemental/dos veces al día), los valores se normalizaron	Smith y Ashar (2019)
Hepatotoxicidad	Medicación + complemento de cúrcuma (375 mg curcuminoides y 4 mg pimienta negra) al día durante 1 mes. Se suspende todo el tratamiento durante 2 meses. Reinicia solo complemento de cúrcuma (1125 mg curcuminoides) al día durante 3 semanas	Osteoartritis oligoarticular	Náuseas, prurito, ictericia, heces pálidas, orina oscura, daño hepático y bilirrubina alta tras 1 mes de complemento + medicación. Se suspende todo tratamiento y tras 2 meses recupera función hepática. Reinicia solo la ingesta de complemento y 3 semanas después se repiten las náuseas y le diagnostica hepatitis aguda. 2 meses después de cesar la ingesta del complemento, la función hepática es normal	Luber et al. (2019)

Tabla 3. Informes de casos sobre los efectos adversos de la cúrcuma

Caso	Dosis y tiempo tratamiento	Historial del paciente	Efectos adversos	Referencia
Hepatotoxicidad	Medicación + complemento de cúrcuma durante 5 meses. No se indica composición ni dosis	Osteoartritis, gota, trombocitopenia púrpura idiopática e hipertensión	Función hepática normal pero tras 5 meses de iniciar ingesta de complemento con cúrcuma aparece hepatitis aguda y esteatosis difusa. Sospecha de interacción con la medicación y se retira el complemento de cúrcuma. Función hepática normal 4 meses después	Luber et al. (2019)

(*) La ingesta de curcumina de 6 x 538 mg al día (3228 mg/día) es 46 veces la IDA establecida por EFSA (para el aditivo) de 3 mg/kg p.c./día equivalente a 210 mg curcumina/día para un adulto de 70 kg.

Respecto al aceite esencial de cúrcuma, se destaca que existen muchos menos estudios disponibles que en el caso de los curcuminoides. Así, en un estudio en humanos en el que el aceite esencial de cúrcuma fue administrado por vía oral, no se observó hematotoxicidad, nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad a los 1 y 3 meses (Joshi et al., 2003).

En un estudio en animales en que se evaluaron la toxicidad aguda y subcrónica, así como el efecto mutagénico del aceite esencial de cúrcuma, no se observó mortalidad, signos clínicos adversos o cambios en el peso corporal y el consumo de alimentos (Liju et al., 2013).

Existen una gran variedad de estudios de toxicidad *in vivo* e *in vitro* sobre la curcumina, preparados comerciales y preparados que incorporan curcumina a micro y nanopartículas, y sus efectos adversos (Tabla 4).

Tabla 4. Efectos adversos *in vivo* e *in vitro* de curcumina, sus preparados comerciales y preparados a base de micro y nanopartículas

Tipo ensayo	Compuesto	Especie, dosis y tiempo tratamiento	Resultados	Referencia
<i>In vivo</i>				
Toxicidad aguda	Preparación de partículas de curcumina lipídica sólida. El extracto de raíz de cúrcuma que contiene curcumina se mezcló con lecitina de soja que contiene fosfolípidos purificados, ácido docosaheptaenoico (DHA), ácido esteárico vegetal e ingredientes inertes	Se realizan dos estudios según el protocolo de la OCDE n° 420 (observación 15 días). Especies: 1°: ratas Wistar y 2°: ratones albinos Swiss	La curcumina es segura. Ensayo toxicidad aguda: DL ₅₀ > 2000 mg/kg p.c./día (*)	Dadhaniya et al. (2011)
Toxicidad aguda	Curcumina y curcumina incorporada a nanopartículas de dióxido de titanio (CNTP)	Ratas macho Sprague Dawley. Tratamiento con curcumina o CTNP: grupo I (control). Ensayo de biodistribución: grupo II (20 mg/kg p.c.). Ensayo de toxicidad: grupo IIIa (1 mg curcumina/kg p.c.), grupo IIb (20 mg curcumina/kg p.c.), grupo IVa (5 mg CNTP/kg p.c.), grupo IVb (10 mg CNTP/kg p.c.).	CNPT se distribuye mejor que la curcumina. Ni curcumina ni CNPT causan toxicidad. Hígado (350 µg/órgano) y riñón (300 µg/órgano) son los órganos que más curcumina acumulan. No cambia parámetros sanguíneos (SGPT, SGOT, LDH) ni altera células sanguíneas. No causa alteraciones en la doble hélice del ADN (ensayo cometa)	Sherin et al. (2017)
Toxicidad aguda	Nanopartículas de óxido de hierro recubiertas con curcumina (Cur-IONPs)	Ratones machos Balb/c (5/grupo). Tiempo de estudio: 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 1 día, 2 días, 1 semana, 2 semanas y 3 semanas. Administración iv a través de la vena de la cola de 5 mg/kg p.c.	Parámetros bioquímicos sanguíneos de Cur-IONPs: aumentan de la inyección y se estabilizan tras 1 día (albúmina sérica, urea sérica, creatinina, ácido úrico) o en la 2ª-3ª semanas (ALT, AST, glucosa, hierro)	Elbialy et al. (2019)
Toxicidad aguda	Nanopartículas magnéticas (Fe ₃ O ₄) cubiertas con curcumina polietilenglicolada (PEG-Cur); MNP-PEG-Cur	7 ratones (machos y hembras). Ensayo hemolítico: Dosis: 10 mg MNP-PEG-Cur/ml	Ensayo hemolítico: la hemólisis fue <5 %. Se considera compuesto no hemolítico	Ayubi et al. (2019)
Toxicidad a corto plazo y toxicidad subcrónica	Oleoresina de turmerico (79-85 % curcumina)	Ratones B6C3F1 (10/sexo/dosis). Tiempo del estudio: 13 semanas (91 días). Dosis de curcumina: - Machos: 0, 150, 750, 1700, 3850 mg/kg p.c./día. - Hembras: 0, 200, 1000, 1800, 4700 mg/kg p.c./día	NOAEL= 7700 mg/kg p.c./día (machos) y 9280 mg/kg p.c./día (hembras)	EFSA (2010) (referencia National Toxicology Program, 1993)

Tabla 4. Efectos adversos *in vivo* e *in vitro* de curcumina, sus preparados comerciales y preparados a base de micro y nanopartículas

Tipo ensayo	Compuesto	Especie, dosis y tiempo tratamiento	Resultados	Referencia
Toxicidad a corto plazo y toxicidad subcrónica	Oleorresina de turmérico (79-85 % curcumina)	Ratas F344 (10/sexo/dosis). Tiempo del estudio: 13 semanas (91 días). Dosis de curcumina: - Machos: 0, 50, 250, 480, 1300, 2600 mg/kg p.c./día. - Hembras: 0, 60, 300, 550, 1450, 2800 mg/kg p.c./día	NOAEL= 1300 mg/kg p.c./día (machos) y 1450 mg/kg p.c./día (hembras)	EFSA (2010) (referencia National Toxicology Program, 1993)
Toxicidad crónica	Preparación de partículas curcumina lipídica sólida. El extracto de raíz de cúrcuma que contiene curcumina se mezcló con lecitina de soja que contiene fosfolípidos purificados, ácido docosaheptaenoico (DHA), ácido esteárico vegetal e ingredientes inertes	Ratas Wistar (10/sexo/grupo). Tiempo de tratamiento: 90 días. Dosis: grupo I (control), grupo II (180 mg/kg p.c./día), grupo III (360 mg/kg p.c./día), grupo IV (720 mg/kg p.c./día). Estudio de recuperación (90 días tratamiento + 28 días sin tratamiento): grupo V (control), grupo VI (720 mg/kg p.c./día)	La curcumina es segura. Ensayo toxicidad crónica: no se observan efectos adversos en ratas macho ni hembra. Proponen un NOAEL de 720 mg/kg p.c./día (la dosis más alta probada)	Dadhaniya et al. (2011)
Toxicidad crónica y carcinógenesis	Oleorresina de turmérico (79-85 % curcumina)	Ratones B6C3F1 (60/sexo/dosis). Tiempo del estudio: 103 semanas (721 días). Dosis de curcumina: - Machos: 0, 220, 1520, 6000 mg/kg p.c./día. - Hembras: 0, 320, 1620, 8400 mg/kg p.c./día	No se observa incidencia de tumores	EFSA (2010) (referencia National Toxicology Program, 1993)
Toxicidad crónica y carcinógenesis	Oleorresina de turmérico (79-85 % curcumina)	Ratas F344/N (60/sexo/dosis). Tiempo del estudio: 103 semanas (721 días). Dosis de curcumina: - Machos: 0, 80, 460, 2000 mg/kg p.c./día. - Hembras: 0, 90, 440, 2400 mg/kg p.c./día	La curcumina no mostró efecto carcinógeno, pero sí irritación intestinal. Se determina un NOAEL de 440 mg/kg p.c./día para los efectos gastrointestinales evidenciados	EFSA (2010) (referencia National Toxicology Program, 1993)

Tabla 4. Efectos adversos *in vivo* e *in vitro* de curcumina, sus preparados comerciales y preparados a base de micro y nanopartículas

Tipo ensayo	Compuesto	Especie, dosis y tiempo tratamiento	Resultados	Referencia
Toxicidad crónica: toxicidad reproductiva	Curcumina (*)	Ratas Wistar (30/sexo/dosis). Toxicidad reproductiva (dos generaciones) protocolo de la OCDE n° 416. Estudio preliminar (para selección de dosis en estudio definitivo): 28 días. Dosis administradas: 0, 1500, 3000 o 10 000 ppm. Estudio definitivo: Tiempo del estudio: 21 semanas (F0) y 24 semanas (F1) Dosis durante el estudio: - Machos: 0, 130-140, 250-290, 850-960 mg/kg p.c./día. - Hembras: 0, 160, 310-320, 1000-1100 mg/kg p.c./día	No se observan cambios en los progenitores (F0), en sus órganos ni en descendencia (F1y F2). En la descendencia (F2) se observa una disminución de peso corporal. Determinan: - NOAEL F0= 847 mg/kg p.c./día (machos) y 959 mg/kg p.c./día (hembras). - NOAEL F1= 1043 mg/kg p.c./día (machos) y 1076 mg/kg p.c./día (hembras). - Estos datos fueron considerados por la JECFA para determinar la IDA de la curcumina entre 0-3 mg/kg p.c. de 250-320 mg/kg p.c. y un factor de seguridad de 100	Ganiger et al. (2007)
<i>In vitro</i>				
Toxicidad aguda	Curcumina	Células primarias de fibroblastos dérmicos humanos (Normal HDFa) y células establecidas MCF-7 (células cancerígenas mamarias humanas). Concentraciones ensayadas: 0, 2,5; 5, 10, 20, 40 y 80 µM. Tiempo de exposición 24, 48 y 72 horas	Células HDFa más sensibles que MCF7 a curcumina. Se observa que: - Concentraciones ≥ 20 µM disminuye la viabilidad celular (38-57 %). - Concentraciones ≥ 10 µM disminuye la proliferación celular. Debido a que la curcumina inhibe la S-glutathionilación de la histona H3, lo que contribuye a la parada de la mitosis (fase G2/M). Por otra parte, la curcumina aumenta los niveles de glutatión (GSH)	Cianfruglia et al. (2019)

Tabla 4. Efectos adversos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de curcumina, sus preparados comerciales y preparados a base de micro y nanopartículas				
Tipo ensayo	Compuesto	Especie, dosis y tiempo tratamiento	Resultados	Referencia
Toxicidad aguda	Curcumina	Células primarias: cuatro líneas de astrocitos humanos, D54-MG y A172 (sendos de grado IV), U373-MG y T98G (sendos de grado III). Célula establecida: SVGp12 (astrocitoma inmortalizado humano). Concentración: 100 µM. Tiempo de exposición: 24 horas	IC ₅₀ > 100 µM. Incremento de vesículas, y mantenimiento de la integridad nuclear (no hay muerte por necrosis, apoptosis o autofagia)	Romero-Hernández et al. (2013)
Toxicidad aguda	Curcumina, nanopartículas de dióxido de titanio (TiO ₂) y curcumina incorporada a nanopartículas de dióxido de titanio (CNTiP)	Células THP1 (monocitos humanos) y H9c2 (cardiomioblastos). Tratamiento con curcumina o CNTiP: grupo I (control). Ensayo de toxicidad: grupo II (100 ng curcumina), grupo III (500 ng curcumina), grupo IV (50 ng TiO ₂), grupo V (100 ng TiO ₂), grupo VI (100 ng CNTiP) y grupo VII (200 ng CNTiP)	No se observaron cambios morfológicos ni efectos tóxicos a las dosis ensayadas	Sherin et al. (2017)
Toxicidad aguda	Curcumina (CUR) encapsulada en nanoesponja de ciclodextrina (CDNS)	Células no cancerígenas mamarias (MCF 10A) y 4T1 (células mamarias invasivas de ratón). Concentraciones: 0, CDNS2-CUR, CDNS4-CUR, CDNS8-CUR y CUR (0,1-100 µg/ml). Tiempo de exposición 24 y 48 horas	Las células más sensibles son las 4T1. La toxicidad es mayor a 24 que a 48 horas. CUR presenta disminución de la viabilidad celular desde 0,01 µg/ml. Los encapsulados presentan misma citotoxicidad a partir de 50 µg/ml (MCF 10A) y a partir de 1 µg/ml (4T1)	Gholibegloo et al. (2019)
Toxicidad aguda	Nanopartículas magnéticas (Fe ₃ O ₄) cubiertas con curcumina polietilenglicolada (PEG-Cur); MNP-PEG-Cur	Células MCF-7 (cancerígenas mamarias humanas) Concentraciones curcumina: 5, 10, 50 y 100 µg/ml, MNP-PEG-Cur. Tiempo de exposición: 72 horas	DL ₅₀ de curcumina: 10-50 µg/ml. DL ₅₀ de MNP-PEG-Cur: >100 µg/ml	Ayubi et al. (2019)

(*) 1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6 heptadien-3,5-diona. ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DL₅₀: dosis que produce la muerte en el 50 % de la población de estudio; IC₅₀: concentración que inhibe el crecimiento celular del 50 % de la población de estudio; LDH: lactato deshidrogenasa; NOAEL: nivel sin efecto adverso observable; p.c.: peso corporal; SGT (serum glutamic-pyruvic transaminase o ALT); SGT (serum glutamic-oxaloacetic transaminase o AST).

La seguridad de la curcumina fue objeto de evaluación por parte de JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios), el cual estableció una ingesta diaria admisible (IDA) de 0-3 mg/kg p.c./día, es decir, 210 mg curcumina/día para un adulto de 70 kg (JECFA, 2004). El valor de NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) en todos los estudios realizados es más alto que el empleado para establecer la IDA (Tabla 3). Esto se justifica por los efectos adversos gastrointestinales a 440 mg/kg p.c./día observados en otro ensayo. JECFA mantiene una postura conservadora al establecer una IDA de 3 mg/kg p.c./día, garantizando la seguridad de uso del aditivo.

Posteriormente, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) reevaluó la seguridad de la curcumina como aditivo (E 100) a raíz de la aparición de nuevas evidencias científicas sobre su posible toxicidad en ensayos *in vitro* e *in vivo*. En línea con la evaluación llevada a cabo por JECFA previamente, EFSA mantuvo la IDA de 3 mg/kg p.c./día, basada en un NOAEL de 250-320 mg/kg p.c./día (toxicidad reproductiva) (EFSA, 2010). Asimismo, estableció que la ingesta de curcumina en la dieta de la población general equivalía a menos del 7 % (0,1 mg/kg p.c./día) de la IDA. Sin embargo, resaltó que, considerando un escenario con niveles máximos de uso, las estimaciones de ingesta (media y P95), en el caso de los niños de 1 a 10 años, eran superiores a la IDA en algunos países europeos (EFSA, 2010).

En base a estas conclusiones, EFSA llevó a cabo, posteriormente, una evaluación de la exposición más precisa considerando nuevos datos proporcionados por la industria y los Estados miembros de la Unión Europea (EFSA, 2014). La nueva evaluación estimó que, para la población infantil y adolescente, las ingestas (media y P95) eran inferiores a las determinadas en 2010.

En el estudio realizado por la EFSA (2014) se consideraron diferentes escenarios, uno más *conservador*, donde para determinar la exposición a curcumina del consumidor a lo largo de vida se consideró la concentración máxima de curcumina permitida por la legislación en cada categoría de alimento (MPLs); y un escenario más realista donde se aplica la concentración media de curcumina en todas las categorías de alimentos, cuando se determinó analíticamente su concentración.

Teniendo en cuenta el escenario de alta exposición (conservador) considerando las dosis máximas de uso autorizadas, las ingestas seguían siendo, en algún caso, superiores a la IDA para estos grupos de población (niños y adolescentes) (Tabla 5). Sin embargo, considerando la concentración media (escenario más realista) todas las ingestas son inferiores a la IDA establecida (Tabla 6).

Tabla 5. Resumen de la estimación de la exposición al aditivo curcumina (E 100) considerando un escenario de exposición basado en el nivel máximo de curcumina regulado

Exposición (mg/kg p.c./día)	Niños (12-35 meses)	Niños (3-9 años)	Adolescentes (10-17 años)	Adultos (18-64 años)	Ancianos (> 65 años)
Media	0,9-3,9	0,9-3,2	0,3-1,6	0,3-1,1	0,1-0,6
P95	2,8-7,2	2,0-6,7	1,0-3,3	0,7-2,3	0,5-1,4

Fuente: (EFSA, 2014).

Tabla 6. Resumen de la estimación de la exposición al aditivo curcumina (E 100) considerando un escenario de exposición basado en los niveles medios de curcumina encontrados en todas las categorías de alimentos establecidas

Exposición (mg/kg p.c./día)	Niños (12-35 meses)	Niños (3-9 años)	Adolescentes (10-17 años)	Adultos (18-64 años)	Ancianos (> 65 años)
Media	0,1-0,8	0,2-0,6	0,1-0,3	0,1-0,2	0,03-0,2
P95	0,5-1,2	0,5-1,2	0,2-0,7	0,2-0,5	0,1-0,4

Fuente: (EFSA, 2014).

Las principales categorías de alimentos implicados en la elevada exposición a curcumina (según la Tabla 5) son:

- Niños de 12-35 meses: repostería fina y productos lácteos fermentados aromatizados.
- Niños de 3-9 años: bebidas aromatizadas, repostería fina y productos lácteos fermentados aromatizados.
- Adolescentes (10-17 años): repostería fina y bebidas aromatizadas.

Como principio de precaución y de acuerdo con la EMA no existen datos sobre efectos adversos en menores de 18 años (EMA, 2014a, b). Por lo que no sería conveniente proporcionar complementos alimenticios que contengan cúrcuma a menores de 18 años.

La IDA se ha establecido para la curcumina, independientemente de si se consume como aditivo o como ingrediente de un alimento como puede ser un complemento alimenticio. No es aplicable a la mezcla de curcuminoides. Aunque, cuando se habla de curcuminoides, el porcentaje de curcumina es muy elevado en la mezcla (entre 79-85 %), por lo que el resto de compuestos no incrementarán significativamente la exposición.

Por ello, las autoridades competentes de algunos Estados miembros de la Unión Europea han emitido notificaciones de alerta y prohibido la comercialización de complementos alimenticios con curcumina en los que la cantidad máxima diaria recomendada implicaría la superación de la IDA de la curcumina.

4. Interacciones

Estudios experimentales han demostrado que la administración oral de 100 mg/kg de curcumina durante 7 días en ratas afecta la farmacocinética del anticoagulante oral warfarina y el antiagregante plaquetario clopidogrel pero no los parámetros farmacodinámicos (Liu et al., 2013). Sin embargo, la curcumina y su derivado, bisdesmetoxicurcumina, demostraron *in vivo* efectos anticoagulantes al prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina, e inhibir la generación de trombina y el factor Xa, por lo que el consumo diario de cúrcuma podría ayudar a mantener el estado anticoagulante (Kim et al., 2012).

La cúrcuma puede interactuar con antagonistas orales de la vitamina K como, por ejemplo, fluindiona, resultando en la elevación del índice internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR) que permite evaluar el riesgo de sangrado o estado de coagulación del paciente (Daveluy et al., 2014).

Datos de estudios *in vitro*, de experimentación animal o informes de casos individuales indican la posible interacción entre curcumina y algunos fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antiagregantes plaquetarios, antihiperlipidémicos, antidepresores, antihistamínicos, antibióticos y quimioterápicos. Puede inducir cambios farmacocinéticos, tales como C_{max} y el área bajo la curva (AUC) que describe la concentración de fármaco en sangre en función del tiempo, debido a la inhibición de isoenzimas del citocromo (CYP450) y P-glicoproteína (Bahramsoltani et al., 2017).

Por el contrario, algunos ensayos en humanos han demostrado que la curcumina no interacciona con el citocromo CYP450, concretamente las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4, ni la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), pero si es capaz de inducir al CYP1A2, por lo que podría disminuir las concentraciones plasmáticas de antidepresivos y antipsicóticos (Asher et al., 2017). No obstante, son necesarios más estudios para confirmar la relevancia clínica de estas interacciones.

5. Alergias

Las reacciones más documentadas sobre la curcumina son la dermatitis de contacto y la urticaria por el uso culinario o en cosmética como antioxidante (Chaudhari et al., 2015) (Fadus et al., 2017). En la India, se utiliza el *kurkum* (tinte a base de cúrcuma) con motivos religiosos y para demostrar el estado marital. Existen numerosas publicaciones sobre dermatitis de contacto a causa del *kurkum*. No obstante, este colorante posee una gran cantidad de ingredientes, y no se ha asociado específicamente el efecto alérgico a la curcumina (Surendranath, 2006) (Chaudhari et al., 2015).

Distintas publicaciones han descrito la sensibilización a la curcumina tras un uso tópico en diferentes situaciones (Tabla 7) (Chaudhari et al., 2015) (Fadus et al., 2017). En general, las posibles alergias se pueden interpretar como anecdóticas dado el uso extendido de esta especie como alimento o aditivo. Sin embargo, las reacciones alérgicas o inmunológicas son extremadamente raras.

Tabla 7. Reacciones alérgicas más habituales por exposición a cúrcuma o derivados

Compuesto	Características	Efectos adversos	Referencia
Cúrcuma	Medicamento tópico cutáneo	Empeoramiento de una dermatitis de base	Hata (1997)
	Manipulación de cápsulas con cúrcuma (toxicidad laboral)	Urticaria de contacto (presencia de IgE)	Liddle et al. (2006)
	Molestias de contacto al usar o comer la especia	Urticaria de contacto	Liddle et al. (2006)
	Paciente con patología y tratamiento complejos de terapia de adsorción de grasas. Autoadministración de elevadas cantidades de cúrcuma	Reacción anafilactoide	Adamski et al. (2010)
Tetrahidrocúrcuminoide	Crema cosmética de protección	Dermatitis	Lamb y Wilkinson (2003)
Aceite de cúrcuma	Utilizado como aceite de masaje	Dermatitis de contacto	López-Villafuerte y Clores (2016)
Aceite esencial de turmérico	-	Eritema multiforme	Huber et al. (2016)

Conclusiones del Comité Científico

El Comité Científico de la AESAN, una vez realizada la evaluación del riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen curcumina como ingrediente, ha llegado a las siguientes conclusiones:

- La ingesta diaria admisible (IDA) ha sido fijada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en 210 mg/día en un adulto con un peso corporal de 70 kg en su opinión de reevaluación del aditivo alimentario curcumina (E 100).
- La IDA establecida por EFSA para el aditivo es aplicable a la curcumina como ingrediente en un complemento alimenticio pero no a la suma de todos los curcuminoides, aunque la curcumina es su componente mayoritario.
- Como principio de precaución y de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no existe información sobre la ausencia de efectos adversos de la cúrcuma en menores de 18 años.
- Debido a los efectos de la curcumina como factor quelante del hierro no sería conveniente proporcionar complementos alimenticios que contengan curcumina a menores de 18 años.
- No se ha establecido la seguridad de la curcumina como ingrediente de complementos durante el embarazo y la lactancia.
- No se recomienda su consumo como ingrediente de complementos alimenticios durante el embarazo ni la lactancia, ya que la curcumina y sus metabolitos se transfieren vía leche materna a los lactantes.
- Se recomienda que el etiquetado de los complementos alimenticios recoja la cantidad de curcumina entre sus ingredientes.

Referencias

- Adamski, J., Jamensky, L., Ross, J., Siegel, D.L. y Sachais, B.S. (2010). Anaphylactoid-like reactions in a patient with hyperLp(a)lipidemia undergoing LDL apheresis with dextran sulfate adsorption and herbal therapy with the spice turmeric. *Journal of Clinical Apheresis*, 25, pp: 354-357.
- AEMPS (2020). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Extracto de Cúrcuma centrum 100 mg comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64783/FichaTecnica_64783.html [acceso: 7-09-20].
- AESAN (2020). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Registro Sanitario de Empresas y Alimentos. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/seccion_registro.htm [acceso: 1-09-20].
- Aggarwal, B.B. y Harikumar, K.B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41 (1), pp: 40-59.
- Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S. y Gopi, S. (2017). Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives. A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, pp: 205-233.
- Anand, P., Kunnumakara, A.B., Newman, R.A. y Aggarwal, B.B. (2007). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4, pp: 807-818.
- Asher, G.N., Corbett, A.H. y Hawke, R.L. (2017). Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *American Family Physician*, 96 (2), pp: 101-107.
- Ayubi, M., Karimi, M., Abdpour, S., Rostamizadeh, K., Parsa, M., Zamani, M. y Saedi, A. (2019). Magnetic nanoparticles decorated with PEGylated curcumin as dual targeted drug delivery: Synthesis, toxicity and biocompatibility study. *Materials Science and Engineering: C*, 104, 109810.
- Bahramsoltani, R., Rahimi, R. y Farzaei, M.H. (2017). Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of Ethnopharmacol*, 209, pp: 1-12.

- Beaume, J., Braconnier, A., Dolley-Hitze, T. y Bertocchio, J.P. (2018). Bicarbonate: de la physiologie aux applications thérapeutiques pour tout clinicien. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14 (1), pp: 13-23.
- Belcaro, G., Cesarone, M.R., Dugall, M., Pellegrini, L., Ledda, A., Grossi, M.G., Togni, S. y Appendino, G. (2010). Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Alternative Medical Review*, 15 (4), pp: 337-344.
- BOE (2009). Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE N° 244 de 9 de octubre de 2009: pp: 85370-85378.
- BOE (2018). Real Decreto 130/2018, de 16 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE N° 75 de 27 de marzo de 2018, pp: 33335-33342.
- Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9 (1), pp: 161-168.
- Chandran, B. y Goel, A. (2012). A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytotherapy research*, 26 (11), pp: 1719-1725.
- Chaudhari, S.P., Tam, A.Y. y Barr, J.A. (2015). Curcumin: a contact allergen. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 8 (11), pp: 43-48.
- Cheng, A.L., Hsu, C.H., Lin, J.K., Hsu, M.M., Ho, Y.F., Shen, T.S., Ko, J.Y., Lin, J.T., Lin, B.R., Ming-Shiang, W., Yu, H.S., Jee, S.H., Chen, G.S., Chen, T.M., Chen, C.A., Lai, M.K., Pu, Y.S., Pan, M.H., Wang, Y.J., Tsai, C.C. y Hsieh, C.Y. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research*, 21, pp: 2895-2900.
- Cianfruglia, L., Minelli, C., Laudadio, E., Scirè, A. y Armeni, T. (2019). Side Effects of Curcumin: Epigenetic and Antiproliferative Implications for Normal Dermal Fibroblast and Breast Cancer Cells. *Antioxidants*, 8 (9), pp: 382.
- Dadhaniya, P., Patel, C., Muchhara, J., Bhadja, N., Mathuria, N., Vachhani, K. y Soni, M.G. (2011). Safety assessment of a solid lipid curcumin particle preparation: acute and subchronic toxicity studies. *Food and chemical toxicology*, 49 (8), pp: 1834-1842.
- Darvesh, A.S., Carroll, R.T., Bishayee, A., Novotny, N.A., Geldenhuys, W.J. y Van der Schyf, C.J. (2012b). Curcumin and neurodegenerative diseases: a perspective. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21 (8), pp: 1123-1140.
- Daveluy, A., Géniaux, H., Thibaud, L., Mallaret, M., Miremont-Salamé, G. y Haramburu, F. (2014). Probable interaction between an oral vitamin K antagonist and turmeric (*Curcuma longa*). *Thérapie*, 69 (6), pp: 519-520.
- Del Prado-Audelo, M.L., Caballero-Florán, I.H., Meza-Toledo, J.A., Mendoza-Muñoz, N., González-Torres, M., Florán, B., Cortés, H. y Leyva-Gómez, G. (2019). Formulations of Curcumin Nanoparticles for Brain Diseases. *Biomolecules*, 9 (2), pp: 56-84.
- Dosoky, N.S. y Setzer, W.N. (2018). Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species. *Nutrients*, 10 (9), pp: 1196.
- EFSA (2010) Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the reevaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*, 8 (9), 1679: pp: 1-46.
- EFSA (2014) Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA Journal*, 12 (10), 3876: pp: 1-43.
- Elbially, N.S., Aboushoushah, S.F. y Alshammari, W.W. (2019). Long-term biodistribution and toxicity of curcumin capped iron oxide nanoparticles after single-dose administration in mice. *Life sciences*, 230, pp: 76-83.
- EMA (2014a). Agencia Europea de Medicamentos. Assessment report on Curcuma xanthorrhiza Roxb. (C. xanthorrhiza D. Dietrich), rhizoma. EMA/HMPC/604598/2012.
- EMA (2014b). Agencia Europea de Medicamentos. Community herbal monograph on Curcuma xanthorrhiza Roxb. (C. xanthorrhiza D. Dietrich), rhizome. EMA/HMPC/604600/2012.
- EMA (2018). Agencia Europea de Medicamentos. European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. EMA/HMPC/329755/2017.

- Fadus, M.C., Lau, C., Bikhchandani, J. y Lynch, H.T. (2017). Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7 (3), pp: 339-346.
- FDA (2020). Food and Drug Administration. GRAS Notice. Curcumin (GRN No. 822), Curcumin from turmeric (*Curcuma longa* L.) (GRN No. 686), Curcuminoids purified from turmeric (*Curcuma longa* L.) (GRN No. 460). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=curcumin [acceso: 8-07-20].
- Ganiger, S., Malleshappa, H.N., Krishnappa, H., Rajashekhar, G., Rao, V.R. y Sullivan, F. (2007). A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. *Food and chemical toxicology*, 45 (1), pp: 64-69.
- Gholibegloo, E., Mortezaazadeh, T., Salehian, F., Ramazani, A., Amanlou, M. y Khoobi, M. (2019). Improved curcumin loading, release, solubility and toxicity by tuning the molar ratio of cross-linker to β -cyclodextrin. *Carbohydrate polymers*, 213, pp: 70-78.
- Gopalan, B., Goto, M., Kodama, A. y Hirose, T. (2000). Supercritical carbon dioxide extraction of turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48: pp: 2189-2192.
- Gota, V.S., Maru, G.B., Soni, T.G., Gandhi, T.R., Kochar, N. y Agarwal, M.G. (2010). Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58 (4), pp: 2095-2099.
- Gupta, S.C., Kismali, G. y Aggarwal, B.B. (2013). Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *BioFactors*, 39 (1), pp: 2-13.
- Hasan, M., Elkhoury, K., Kahn, C.J.F., Arab-Tehrany, E. y Linder, M. (2019). Preparation, Characterization, and Release Kinetics of Chitosan-Coated Nanoliposomes Encapsulating Curcumin in Simulated Environments. *Molecules*, 24 (10), 2023.
- Hata, M., Sasaki, E., Ota, M., Fujimoto, K., Yajima, J., Shichida, T. y Honda, M. (1997). Allergic contact dermatitis from curcumin (turmeric). *Contact dermatitis*, 36, pp: 107.
- Hewlings, S.J. y Kalman, D.S. (2017). Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*, 6 (10), pp: 92.
- Hsu, C.H. y Cheng, A.L. (2007). Clinical studies with curcumin. En libro: *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*, pp: 471-480. Springer, Boston, MA.
- Huber, J., Rosemary de Shazo, B.S., Powell, D., Duffy, K. y Hull, Ch. (2016). Erythema multiforme-like allergic contact dermatitis to turmeric essential oil. *Dermatitis*, 27 (6), pp: 385-386.
- Hügel, H.M. (2015). Brain Food for Alzheimer-Free Ageing: Focus on Herbal Medicines. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 863, pp: 95-116.
- JECFA (2004). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 922. Geneva. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_922.pdf [acceso: 8-07-20].
- Joshi, J., Ghaisas, S., Vaidya, A., Vaidya, R., Kamat, D.V., Bhagwat, A.N. y Bhide, S. (2003). Early human safety study of turmeric oil (*Curcuma longa* oil) administered orally in healthy volunteers. *Journal-Association of Physicians of India*, 51, pp: 1055-1060.
- Jude, S., Amalraj, A., Kunnumakkara, A.B., Divya, C., Löffler, B.M. y Sreeraj Gopi, S. (2018). Development of Validated Methods and Quantification of Curcuminoids and Curcumin Metabolites and Their Pharmacokinetic Study of Oral Administration of Complete Natural Turmeric Formulation (Cureit™) in Human Plasma via UPLC/ESI-Q-TOF-MS Spectrometry. *Molecules*, 23, 2415: pp: 1-16.
- Kim, D.C., Ku, S.K. y Bae, J.S. (2012). Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Reports*, 45 (4), pp: 221-226.
- Kotha, R.R. y Luthria, D.L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*, 24 (16), pp: 2930.

- Lal, M.S. y Srinivas, C.R. (2006). Allergic contact dermatitis to turmeric in kumkum. *Indian journal of Dermatology*, 51 (3), pp: 200-201.
- Lamb, S. y Wilkinson, S.M. (2003). Contact allergy to tetrahydrocurcumin. *Contact dermatitis*, 48, pp: 227.
- Liddle, M., Hull, C., Liu, C. y Powell, D. (2006). Contact urticaria from curcumin. *Dermatitis*, 17, pp: 196-197.
- Liju, V.B., Jeena, K. y Kuttan, R. (2013). Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L.). *Food and Chemical Toxicology*, 53, pp: 52-61.
- Liu, X., Machado, G.C., Eyles, J.P., Ravi, V. y Hunter, D.J. (2018). Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 52 (3), pp: 167-175.
- López-Villafuerte, L. y Clores, K.H.M. (2016). Contact dermatitis caused by turmeric in a massage oil. *Contact Dermatitis*, 75 (1), pp: 52-53.
- Luber, R.P., Rentsch, C., Lontos, S., Pope, J.D., Aung, A.K., Schneider, H.G., Kemp, W., Roberts, S.K. y Majeed, A. (2019). Turmeric Induced Liver Injury: A Report of Two Cases. *Case Reports in Hepatology*, 2019: 6741213, pp: 1-4.
- Manzan, A.C.C.M., Toniolo, F.S., Bredow, E. y Povh, N.P. (2003). Extraction of essential oil and pigments from *Curcuma longa* (L.) by steam distillation and extraction with volatile solvents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, pp: 6802-6807.
- Naz, R. K. y Lough, M. L. (2014). Curcumin as a potential non-steroidal contraceptive with spermicidal and microbicidal properties. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 176, pp: 142-148.
- Nguyen, T.T.H., Si, J., Kang, C., Chung, B., Chung, D. y Kim, D. (2017). Facile preparation of water soluble curcuminoids extracted from turmeric (*Curcuma longa* L.) powder by using steviol glucosides. *Food Chemistry*, 214, pp: 366-373.
- Pan, M.H., Huang, T.M. y Lin, J.K. (1999). Biotransformation of Curcumin Through Reduction and Glucuronidation in Mice. *Drug Metabolism & Disposition*, 27 (4), pp: 486-494.
- Purpura, M., Lowery, R.P., Wilson, J.M., Mannan, H., Münch, G. y Razmovski-Naumovski, V. (2018). Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *European Journal of Nutrition*, 57 (3), pp: 929-938.
- Reddy, P.H., Manczak, M., Yin, X., Grady, M.C., Mitchell, A., Tonk, S. y Reddy, A.P. (2018). Protective Effects of Indian Spice Curcumin Against Amyloid- β in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61 (3), pp: 843-866.
- Richmond, R. y Pombo-Villar, E. (1997). Gas chromatography-mass spectrometry coupled with pseudo-Sadtler retention indices, for the identification of components in the essential oil of *Curcuma longa* L. *Journal of Chromatography A*, 760 (2), pp: 303-308.
- Ringman, J.M., Frautschy, S.A., Cole, G.M., Masterman, D.L. y Cummings, J.L. (2005). A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 2 (2), pp: 131-136.
- Romero-Hernández, M.A., Eguía-Aguilar, P., Pérezpeña-DíazConti, M., Rodríguez-Leviz, A., Sadowinski-Pine, S., Velasco-Rodríguez, L.A. y Arenas-Huertero, F. (2013). Toxic effects induced by curcumin in human astrocytoma cell lines. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23 (9), pp: 650-659.
- Shakeri, A., Zirak, M.R., Wallace Hayes, A., Reiter, R. y Karimi, G. (2019). Curcumin and its analogues protect from endoplasmic reticulum stress: Mechanisms and pathways. *Pharmacological Research*, 146, pp: 104335.
- Sharma, R.A., Euden, S.A., Platton, S.L., Cooke, D.N., Shafayat, A., Hewitt, H.R., Morgan, T.H., Hemingway, B., Plummer, S.M., Pirmohamed, M., Gescher, A.J. y Steward, W.P. (2004). Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Research*, 10 (20), pp: 6847-6854.
- Sherin, S., Sheeja, S., Devi, R.S., Balachandran, S., Soumya, R.S. y Abraham, A. (2017). *In vitro* and *in vivo* pharmacokinetics and toxicity evaluation of curcumin incorporated titanium dioxide nanoparticles for biomedical applications. *Chemico-biological interactions*, 275, pp: 35-46.

- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R. y Srinivas, P.S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*, 64 (4), pp: 353-356.
- Smith, T.J. y Ashar, B.H. (2019). Iron Deficiency Anemia Due to High-dose Turmeric. *Cureus*, 11 (1), pp: e3858.
- Soleimani, V., Sahebkar, A. y Hosseinzadeh, H. (2018). Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytotherapy Research : PTR*, 32 (6), pp: 985-995.
- Sun, W., Wang, S., Zhao, W., Wu, C., Guo, S., Gao, H., Tao, H., Lu, J., Wang, Y. y Chen, X. (2018). Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57 (7), pp: 1451-1523.
- Surendranath Lal, M.S. y Srinivas, C.R. (2006). Allergic contact dermatitis to turmeric in kumkum. *Indian Journal of Dermatology*, 51 (3), pp: 200.
- Toden, S. y Goel, A. (2017). The Holy Grail of Curcumin and its Efficacy in Various Diseases: Is Bioavailability Truly a Big Concern? *Journal of Restorative Medicine*, 6 (1), pp: 27-36.
- UE (2001). Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 311 de 28 de noviembre de 2001, pp: 67-128.
- UE (2008). Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios. DO L 354 de 31 de diciembre de 2008, pp: 16-33.
- UE (2017). Reglamento de Ejecución (UE) 2017/2470 de la Comisión, de 20 de diciembre de 2017, por el que se establece la lista de la Unión de nuevos alimentos, de conformidad con el Reglamento (UE) 2015/2283 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a los nuevos alimentos. DO L 351 de 30 de diciembre de 2017, pp: 72-201.