De: juan mendoza <mendoza_j_d@hotmail.com>
Enviado el: martes, 01 de octubre de 2024 4:46 p. m.
Para: Sistema de Tramites Sticker Digital
CC: organicosdecolombia@gmail.com
Asunto: MEMORIAL RESPUESTA A OFICIO-Respuesta a oficio N° 11600 de 3 de julio de 2024-Expediente de patente NC2021/0016592
Datos adjuntos: memorial con anexos.pdf

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

E. S.D.

Respetados Señores:

Ref: Respuesta a oficio N° 11600 de 3 de julio de 2024.

Exp . con No. Radicado.: NC2021/0016592 Titulo de la solicitud: "BEBIDA ANALCÓLICA CON MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ALCOHOL Y SU PRINCIPAL METABOLITO EL ACETALDEHÍDO Y ROS, RNS (ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO Y NITRÓGENO)."

Solicitantes: CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO y OLGA LUCIA MENDOZA HERNANDEZ

JUAN DAVID MENDOZA BERRIO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía No. 1018.404.283, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional No. 212.079 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en mi reconocida calidad de apoderado de CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO y OLGA LUCIA MENDOZA HERNANDEZ, por medio del presente escrito, me permito otorgar respuesta al requerimiento realizado mediante oficio No. 11600 de 3 de julio de 2024, respecto de la patente en trámite, que se identifica en referencia, conforme al documento adjunto.

Cordialmente,

JUAN DAVID MENDOZA BERRIO
1018.404.283
T.P.212.078

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2021/0016592 **Folios :**71
Dependencia:2020 **Fecha:**8/10/2024 11:58:30
Tipo aplicación: Complemento de informacion

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref: Respuesta a oficio N° 11600 de 3 de julio de 2024.
Exp . con No. Radicado.: NC2021/0016592
Titulo de la solicitud: "*BEBIDA ANALCÓLICA CON MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ALCOHOL Y SU PRINCIPAL METABOLITO EL ACETALDEHÍDO Y ROS, RNS (ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO Y NITRÓGENO)*."
Solicitantes: CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO y OLGA LUCIA MENDOZA HERNANDEZ

Respetados Señores:

JUAN DAVID MENDOZA BERRIO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía No. **1018.404.283,** abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional No. 212.079 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en mi reconocida calidad de apoderado de **CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO y OLGA LUCIA MENDOZA HERNANDEZ**, por medio del presente escrito, me permito otorgar respuesta al requerimiento realizado mediante oficio **No. 11600 de 3 de julio de 2024**, respecto de la patente en trámite, que se identifica en referencia, en los siguientes términos:

1. **Respecto de las reivindicaciones**

En el primer acápite la Dirección realiza una serie de observaciones referentes a las reivindicaciones. Por tanto, este apoderado realizó el trámite de modificación de las reivindicaciones, dejando exclusivamente solo una y renunciando a las demás, efectuando el pago de la tasa correspondiente (que se constata en los anexos), en los siguientes términos:

"*Una bebida analcohólica que promueve la disminución de la concentración de acetaldehído y especies reactivas derivado del metabolismo hepático del alcohol, en donde el producto comprende las siguientes moléculas: dihidromirecitina 2 gr/120 ml extracto de pyrus comunis 4 gr /120 ml extracto de granada 4 gr/120 ml y l-cisteína 1.5g /120 ml, extracto de cúrcuma longa 2 gr/120 ml, glutamina 6 gr/120 ml, alanina 4 gr/120ml,glicina 2gr/120ml,colina 1.5 gr/120ml,metionina 1 gr/120 ml, vitamina A 1500uG/120ml,vitamina b(tiamina)1.2mg/120 ml, niacina 16mg/120ml,vitamina C 1gr/120 ml, vitamina E 15 mg/120ml,carbonato de magnesio 150mg/120ml.*"

2. **Respecto de la descripción**

En relación con el capítulo de la descripción se adjunta al presente escrito contentivo con la patente y el capítulo mencionado, con los ajustes solicitados.

3. Respecto del estado de la técnica y de la novedad

En relación con la observación del estado de la técnica y de la novedad, se adjunta nuevo memorial , y en resumen se recalca lo siguiente:
1.LOS SUSTENTOS CIENTIFICOS DE LA PATENTE EN EL CAPITULO DE LA DECRIPCION ,INDICANDO PRUEBAS TECNICAS CON EJEMPLOS Y RESULTADOS CONCLUYENTES QUE DEMESTREN QUE SON MEJORES QUE OTRAS BEBIDAS SIMILARES

La invenciòn que se solicita a registro hace énfasis principal en contrarrestar la generación y disminución del acetaldehído formado,actuando con cuatro componentes únicos (DIHIDROMIRECITINA,EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE PUNICA GRANATUM, EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE PYRUS COMUNIS,L-CISTEINA), quea diferencia de los productos que se indica fig.1 tienen abundante literatura científica sobre su actividad en las enzimas hepáticas ADH,ALDH .

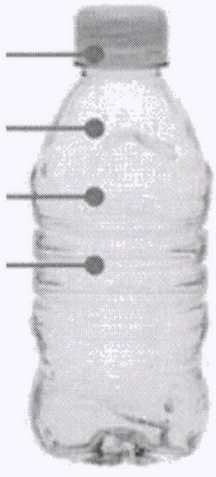
Si bien es cierto en esta etapa de la invención la misma no cuenta con la **uña de gato**(UNCARIA TOMENTOSA)la cual con su elevada actividad antiradicalaria, hacía de la bebida un potente inhibidor de especies reactivas ,el cambio que se hace ahora por el extracto hidroalcohólico de Curcuma longa(que teniendo lo anterior **actividad antiradicalaria**) aumenta ademas de manera exponencial los beneficios al agregar las bondades adicionales de la curcuma como son su unica actividad analgesica,CICATRIZANTE y antipiretica que tiene la curcuma con respeto de la uncaria,lo que inhibiria la generación de dolor y malestar general que se produce por el consumo moderado a crónico de alcohol lo que daria ala bebida su carácter innovador,entonces para resumir son (4) las caracteristicAS DE INNOVACION QUE ESTAN AUSENTES EN OTROS PRODUCTOS y este productos las tiene:(1)tacar la generacion de acetaldehido con tres moleculas:dihidromirecitina,pirus comunis,punica granatum y (2)atacar el acetaldehido ya formado con una sola molecula,l-cisteina, (3)además de resolver el problema del estrés oxidativo generado del metabolismo hepatico del alcohol mediante la utilización de captadores de radicales libres ofrecidos por los compuestos anteriores más glicina,metionina,extracto de Cúrcuma longa, alanina,glutamina, vitaminas A,B,C,E. (4) inhibir la generación de dolor y malestar general que se produce por el consumo moderado a crónico de alcohol dado por la

Fig 1

Getaday (España)



1. DIHIDROMIRECITINA
2. EXTRACTO PERA.
3. EXTRACTO GRANADA
4.EXTRACTODE CURCUMA LONGA .
5. L-CISTEINA.
6. GLUTAMINA.
7. ALANINA.
8. TIAMINA.
8. NIACINA.
9. MAGNESIO
10. VITAMINA C
11. VITAMINA E.
12. GLICINA
13. COLINA
14. METIONINA
15.VITAMINA A
16. DEXTROSA.



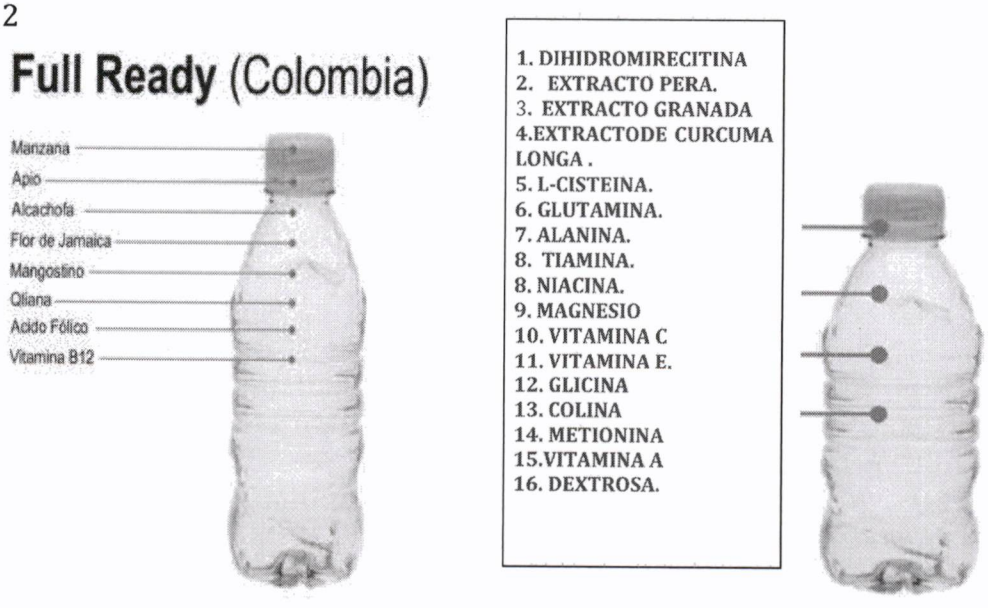
GETADAY NO INCLUYE EN SU FORMULACION MOLECULAS QUE INTERVENGAN EN LA GENERACION DE ACETALDEHIDO VIA ADH Y ALDH.NOSOTROS INCLUIMOS TRES MOLECULAS QUE ademas de tener una fuerte actividad antiradicalaria INTERVIENEN DIRECTAMENTE EN ADH Y ALDH PRINCIPALMENTE QUE SON: DHM,EXTRACTO DE PERA Y EXTRACTO DE GRANADA...GETADAY INTERVIENE CON NAC (N-ACETIL -CISTEINA) EN LA INACTIVACION DEL ACETALDEHIDO FORMANDO una molécula más estable, no tóxica, el 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico LO MISMO HACEMOS nosotros CON L -CISTEINA.A DIFERENCIA DE GETADAY Y OTROS, NOSOTROS SOMOS LOS UNICOS QUE UNCLUIMOS EN NUESTRA FORMULACION UN EXTRACTO HERBARIO (CURCUMA LONGA) QUE TIENE ACTIVIDAD ANALGESICA YA ANTIPIRETICA

NOSOTROS A DEFERENCIA DE GETADAY INCLUIMOS TAMBIEN EN NUESTRA FORMULACION ALGUNOS AMINOACIDOS QUE ACTUAN SINERGICAMENTE EN CONTRA DE ALGUNOS LOS EFECTOS DEL ALCOHOL EN EL CUERPO HUMANO COMO la **colina** y la **metionina** actúan en conjunto para reducir la acumulación de grasas en el hígado, que podría llevar a esteatosis hepática**. Alanina** junto a la glutamina ayudan al funcionamiento del hígado. **La alanina y la glutamina** son aminoácidos glucogénicos que producen glucosa en el cuerpo para proporcionar energía. La ingesta de estos aminoácidos le permite al cuerpo descomponer el alcohol de manera más eficiente en el hígado para que pueda recuperarse más rápido**, Glicina.** es un relevante donador de metilos-antioxidante, reduce la concentración de etanol en estómago. **Glutamina** Elimina radicales libres. por su actividad antioxidante atenúan la liberación de sustancias indicativas de daño muscular y estrés oxidativo mediante el sistema antioxidante GSH.

GETADAY no inlcuye en su formulacion complejos vitaminicos con el nuestro . **VIT. A** Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un ejemplo común es el déficit de vitamina A en estas personas. **VIT C** evitar peroxidación lipídica, SIRVIENDO COMO antioxidante, lo mismo que la VIT E

Además de los extractos naturales mencionados anteriormente que tienen una fuerte actividad antiradicalaria, nosotros sumamos a esta un nuevo extracto (cúrcuma longa) que dentro de sus muchos efectos positivos COMO ACTIVIDAD ANALAGESICA Y ANTIPIRETICA reduciendo los dolores y malestares ocasionados por el consumo de alcohol.

fig 2



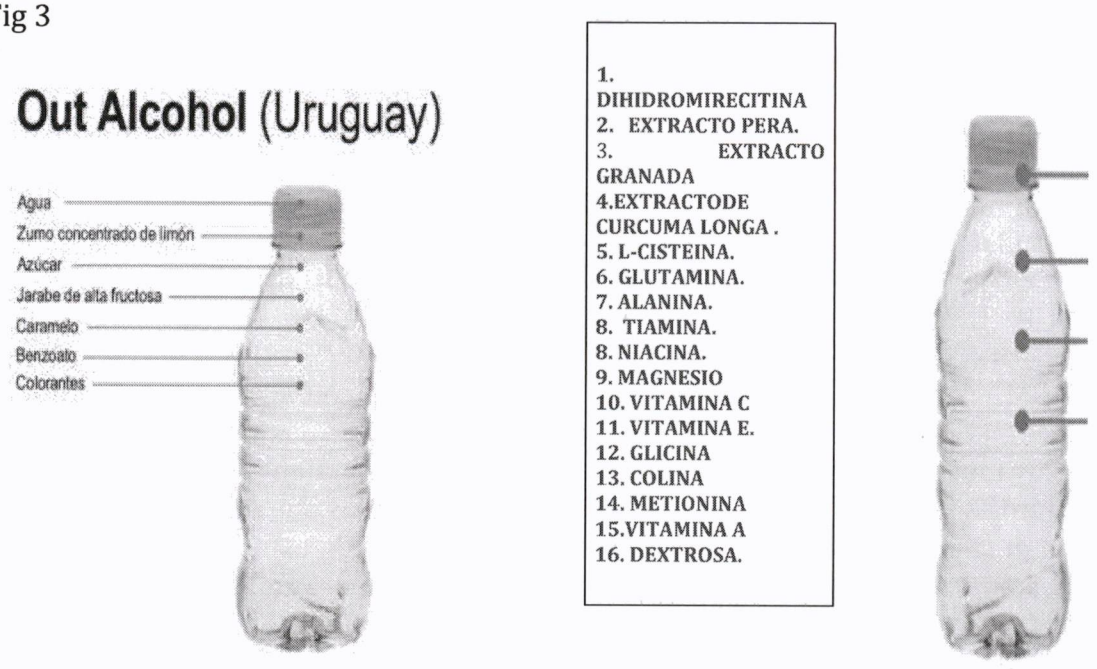
FULLREADY INCLUYE EN SU FORMULACION CINCO EXTRACTOS HERBARIOS QUE SOLO TIENEN ACTIVIDAD PARA RADICALES LIBRES MAS NO INCLUYE EN SU FORMULACION MOLECULAS QUE INTERVENGAN EN LA GENERACION DE ACETALDEHIDO VIA ADH Y ALDH.NOSOTROS INCLUIMOS TRES EXTRACTOS HERBARIOS QUE ademas de tener una fuerte actividad antiradicalaria SI INTERVIENEN DIRECTAMENTE EN ADH Y ALDH

PRINCIPALMENTE QUE SON: DHM,EXTRACTO DE PERA Y EXTRACTO DE GRANADA...FULLREADY NO INTERVIENE EN LA INACTIVACION DEL ACETALDEHIDO YA FORMADO A DIFERENCIA DE NOSOTROS QUE LO HACEMOS CON L -CISTEINA QUE INACTIVA EL TOXICO ACEATALDEHIDO A 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico. Compuesto inerte y no tóxico es eliminado del cuerpo a través de las heces y la orina, sin ser absorbido en la circulación sanguínea.

NOSOTROS A DEFERENCIA DE FULLREADY INCLUIMOS EN NUESTRA FORMULACION ALGUNOS AMINOACIDOS QUE ACTUAN SINERGICAMENTE EN CONTRA DE ALGUNOS LOS EFECTOS DEL ALCOHOL EN EL CUERPO HUMANO COMO la **colina** y la **metionina** actúan en conjunto para reducir la acumulación de grasas en el hígado, que podría llevar a esteatosis hepática. **Alanina** junto a la glutamina ayudan al funcionamiento del hígado. **La alanina y la glutamina** son aminoácidos glucogénicos que producen glucosa en el cuerpo para proporcionar energía. La ingesta de estos aminoácidos le permite al cuerpo descomponer el alcohol de manera más eficiente en el hígado para que pueda recuperarse más rápido**, Glicina.** es un relevante donador de metilos-antioxidante, reduce la concentración de etanol en estómago. **Glutamina** Elimina radicales libres. por su actividad antioxidante atenúan la liberación de sustancias indicativas de daño muscular y estrés oxidativo mediante el sistema antioxidante GSH.

FULL READY no inlcuye en su formulacion complejos vitaminicos como el nuestro . **VIT. A** Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un ejemplo común es el déficit de vitamina A en estas personas. **VIT C** evitar peroxidación lipídica, SIRVIENDO COMO antioxidante, lo mismo que la **VIT E** Además de los extractos naturales mencionados anteriormente que tienen una fuerte actividad antiradicalaria, nosotros sumamos a esta un nuevo extracto (cúrcuma longa) que dentro de sus muchos efectos positivos reduce los dolores ocasionados por el consumo de alcohol.

Fig 3



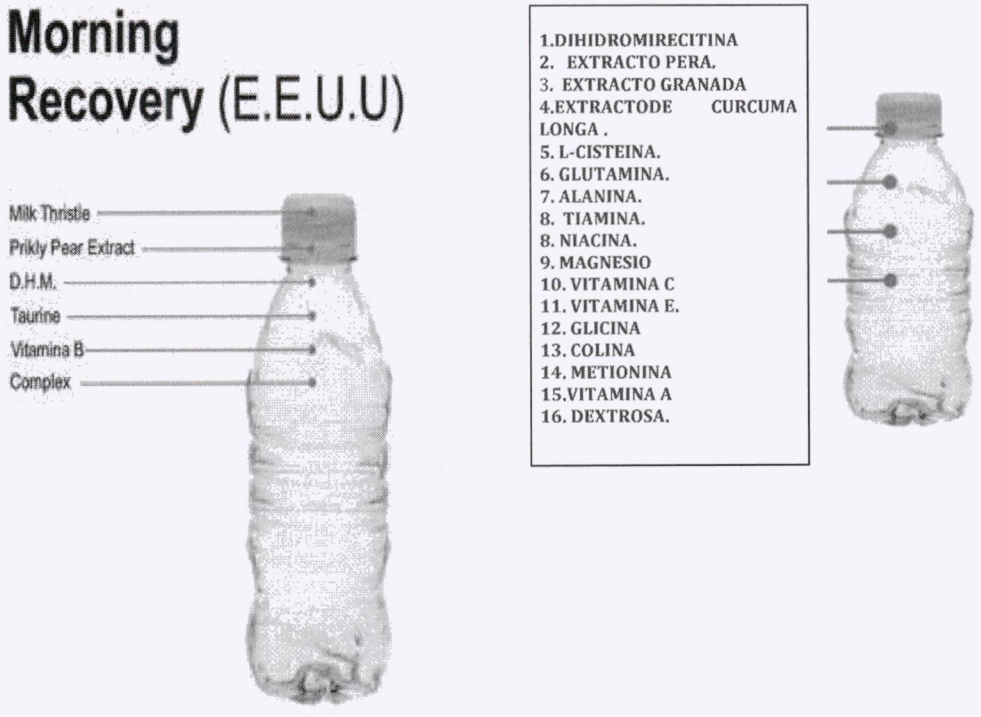
OUT ALCOHOL INCLUYE EN SU FORMULACION UN SOLO EXTRACTO HERBARIO QUE SOLO TIENE ACTIVIDAD PARA RADICALES LIBRES MAS NO INCLUYE EN SU FORMULACION MOLECULAS QUE INTERVENGAN EN LA GENERACION DE ACETALDEHIDO VIA ADH Y ALDH.NOSOTROS INCLUIMOS TRES EXTRACTOS HERBARIOS QUE ademas de tener una fuerte actividad antiradicalaria INTERVIENEN DIRECTAMENTE EN ADH Y ALDH PRINCIPALMENTE QUE SON: DHM,EXTRACTO DE PERA Y EXTRACTO DE GRANADA... **OUT ALCOHOL** NO POSEE MOLECULAS QUE INTERVENGAN EN LA INACTIVACION DEL ACETALDEHIDO FORMANDO A DIFERENCIA DE NOSOTROS QUE LO HACEMOS CON L -CISTEINA. NOSOTROS A DEFERENCIA DE **OUT ALCOHOL** ,INCLUIMOS EN NUESTRA FORMULACION ALGUNOS AMINOACIDOS QUE ACTUAN SINERGICAMENTE EN CONTRA DE ALGUNOS LOS EFECTOS DEL ALCOHOL EN EL CUERPO HUMANO COMO la **colina** y la **metionina** actúan en conjunto para reducir la acumulación de grasas en el hígado, que podría llevar a esteatosis hepática**. Alanina j**unto a la glutamina ayudan al funcionamiento del hígado. **La alanina y la glutamina** son aminoácidos glucogénicos que producen glucosa en el cuerpo para proporcionar energía. La ingesta de estos aminoácidos le permite al cuerpo descomponer el alcohol de manera más eficiente en el hígado para que pueda recuperarse más rápido, **Glicina.** es un relevante donador de metilos-antioxidante, reduce la concentración de etanol en estómago. **Glutamina** Elimina radicales libres. por su actividad antioxidante atenúan la liberación de sustancias indicativas de daño muscular y estrés oxidativo mediante el sistema antioxidante GSH.

FULL READY no inlcuye en su formulacion complejos vitaminiicos con el nuestro . **VIT. A** Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un

ejemplo común es el déficit de vitamina A en estas personas. **VIT C** evitar peroxidación lipídica, SIRVIENDO COMO antioxidante, lo mismo que la **VIT E.**

Además de los extractos naturales mencionados anteriormente que tienen una fuerte actividad antiradicalaria, nosotros sumamos a esta un nuevo extracto (cúrcuma longa) que dentro de sus muchos efectos positivos reduce los dolores ocasionados por el consumo de alcohol.

Fig.4



MORNING RECOVERY INCLUYE EN SU FORMULACION TRES EXTRACTOS HERBARIOS QUE SOLO TIENEN ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA ...SOLO INCLUYE EN SU FORMULACION UNA MOLECULA (DIHIDROMIRECITINA)QUE INTERVIENE EN LA GENERACION DE ACETALDEHIDO VIA ADH Y ALDH.

NOSOTROS A DIFERENCIA DE MORNING RECOVERY INCLUIMOS TRES EXTRACTOS HERBARIOS QUE ademas de tener una fuerte actividad antiradicalaria INTERVIENEN DIRECTAMENTE EN ADH Y ALDH PRINCIPALMENTE QUE SON: ***DHM,EXTRACTO DE PERA Y EXTRACTO DE GRANADA***...NOSOTROS A DIFERENCIA DE MORNING RECOVERY INTERVENIMOS CON L -CISTEINA EN LA INACTIVACION DEL ACETALDEHIDO YA FORMADO INACTIVANDOLO. A UN NUEVO COMPONENTE INERTE NADA TOXICO el 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico.

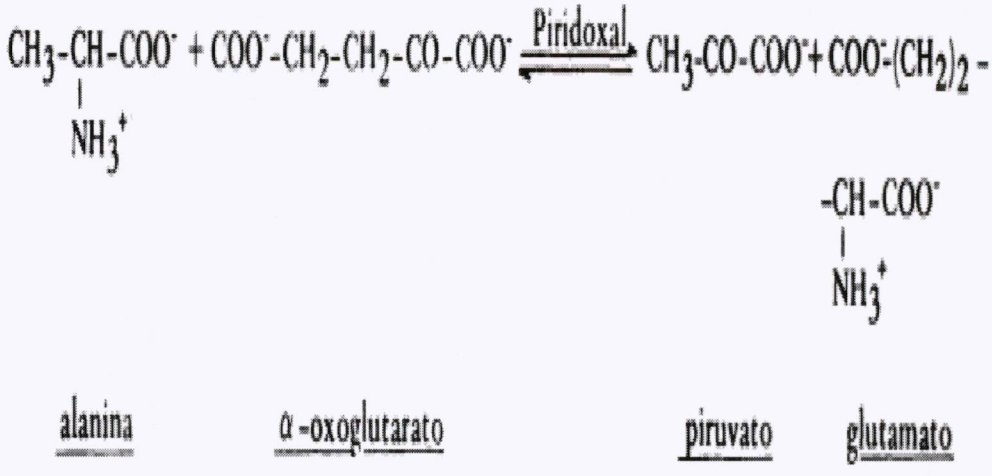
NOSOTROS A DIFERENCIA DE MORNING RECOVERY INCLUIMOS EN NUESTRA FORMULACION ALGUNOS AMINOACIDOS QUE ACTUAN

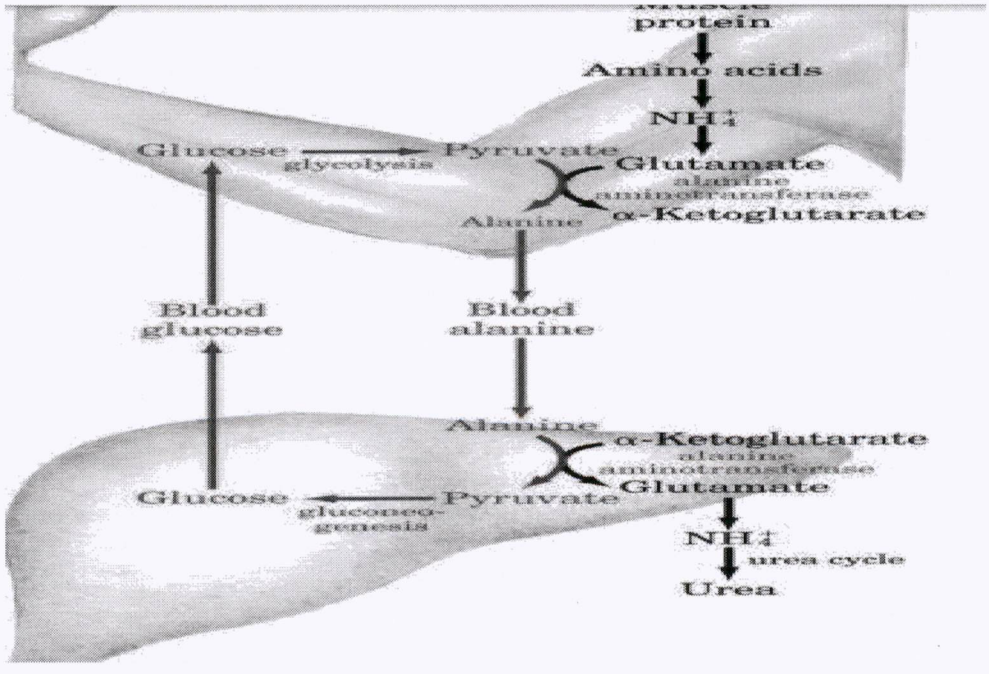
SINERGICAMENTE EN CONTRA DE ALGUNOS LOS EFECTOS DEL ALCOHOL EN EL CUERPO HUMANO COMO la **colina** y la **metionina** actúan en conjunto para reducir la acumulación de grasas en el hígado, que podría llevar a esteatosis hepática**. Alanina** junto a la glutamina ayudan al funcionamiento del hígado. **La alanina y la glutamina** son aminoácidos glucogénicos que producen glucosa en el cuerpo para proporcionar energía. La ingesta de estos aminoácidos le permite al cuerpo descomponer el alcohol de manera más eficiente en el hígado para que pueda recuperarse más rápido**, Glicina.** es un relevante donador de metilos-antioxidante, reduce la concentración de etanol en estómago. **Glutamina** Elimina radicales libres. por su actividad antioxidante atenúan la liberación de sustancias indicativas de daño muscular y estrés oxidativo mediante el sistema antioxidante GSH.

MORNING RECOVERY no inlcuye en su formulacion complejos vitamÍnicos con el nuestro **VIT B. VIT A** Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un ejemplo común es el déficit de vitamina A en estas personas. **VIT C** evitar peroxidación lipídica, SIRVIENDO COMO antioxidante, lo mismo que la VIT E Además de los extractos naturales mencionados anteriormente que tienen una fuerte actividad antiradicalaria, nosotros sumamos a esta un nuevo extracto (cúrcuma longa) que dentro de sus muchos efectos positivos reduce los dolores ocasionados por el consumo de alcohol.

Curcumin and derivatives from *Curcuma longa* L. with biological activities

Compounds	Chemical structure	Activity
Curcumin		anti-bacteria *Leishmania amazonensis* anti-HIV antioxidant anti-inflammatory anti-tumor
Ar-turmerone		snakebite
Methylcurcumin		*L. amazonensis*
Demethoxy curcumin		antioxidant
Bisdemethoxy curcumin		antioxidant
Sodium curcuminate		anti-inflammatory


CH3-CH-COO- + COO--CH2-CH2-CO-COO- Piridoxal CH3-CO-COO- + COO--(CH2)2 -
NH3+
-CH-COO-
NH3+
alanina
α-oxoglutarato
piruvato
glutamato


protein
Amino acids
NH4+
Glucose
glycolysis
Pyruvate
Glutamate
alanine
aminotransferase
Alanine
α-Ketoglutarate
Blood
glucose
Blood
alanine
Alanine
α-Ketoglutarate
alanine
aminotransferase
Glucose
gluconeo-
genesis
Pyruvate
Glutamate
NH4+
urea cycle
Urea

Etapa de la vida	Cantidad recomendada
Bebés hasta los 6 meses de edad	0.2 mg
Bebés de 7 a 12 meses de edad	0.3 mg
Niños de 1 a 3 años de edad	0.5 mg
Niños de 4 a 8 años de edad	0.6 mg
Niños de 9 a 13 años de edad	0.9 mg
Adolescentes varones de 14 a 18 años de edad	1.2 mg
Adolescentes mujeres de 14 a 18 años de edad	1.0 mg
Hombres	1.2 mg
Mujeres	1.1 mg
Mujeres y adolescentes embarazadas	1.4 mg
Mujeres y adolescentes en período de lactancia	1.4 mg

En cualquier caso, se adjunta memorial escrito con los ajustes totales de la patente, con una mayor profundización en materia de la noviedad y el estado de la técnica de la invención.

De la señora directora, atentamente,

JUAN DAVID MENDOZA BERRIO
C.C. No. 1018.404.283 de Bogotá
T.P. **212.079** del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SOLICITUD

DE

PATENTE DE INVENCIÓN

BEBIDA ANALCOHÓLICA CON MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ACETALDEHIDO DERIVADA DEL METABOLISMO HEPÁTICO DEL ALCOHOL

INVENTOR:

CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO
HANNY LUCIA MENDOZA HERNANDEZ

PRESENTADO POR:

JUAN DAVID MENDOZA BERRIO

Octubre 1 del 2024

I. RESUMEN **3**
II. DESCRIPCIÓN **6**
1. SECTOR TÉCNOLOGICO AL QUE PERTENECE LA INVENCIÓN Y ANTECEDENTES. **6**
2. PROBLEMA TÉCNICO. **9**

A. **RESUMEN** 9
B. **ALCANCE Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA TÉCNICO** 13

2. SOLUCIÓN DE LA INVENCIÓN. **48**

¿Para qué sirve? *118*

3. RESEÑA DE DIBUJOS. **119**
4. DESCRIPCIÓN DE LA EJECUCIÓN DE LA INVENCION **123**
5. REIVINDIVACIONES **126**
III. NOTIFICACIONES ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Ref: Solicitud de patente de invención

Invención: Bebida analcohólica que promueve la disminución de la concentración de acetaldehído y especies reactivas derivado del metabolismo hepático del alcohol, que comprende las siguientes moléculas: dihidromirecitina extracto de pyrus comunis extracto de granada y l-cisteína, extracto de cúrcuma longa, glutamina, alanina, glicina, metionina, colina, vitaminas A, B, C, E, magnesio

Inventores: Carlos Abraham Levy Macedo y Hanny Lucia Mendoza Hernández.

Respetado Doctor Barreto:

JUAN DAVID MENDOZA BERRIO, abogado en ejercicio, identificado con la cédula de ciudadanía No.1018.404.283 y portador de la Tarjeta Profesional No.212.079 del C.S.J., actuando en calidad de apoderado especial del señor **CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO**, identificado con PASAPORTE No. 220035526 y de la señora **HANNY LUCIA MENDOZA HERNÁNDEZ,** identificada con Cédula de Ciudadanía No. 52.792.421 Bogotá D.C., conforme a poder debidamente conferido que adjunto, por medio del presente memorial, solicitó el registro de patente de invención de la referencia, y me permito describirla, en los siguientes términos:

I. RESUMEN

La presente invención, se trata de una bebida analcohólica, que tiene como efecto principal la reducción de la concentración del acetaldehído y especies reactivas resultante del metabolismo hepático del alcohol. En personas con consumo moderado a crónico de alcohol. A través de una formula, donde se utilizan las siguientes moléculas:

- Dihidromirecitina.
- Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis.
- Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum.

- Extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa.
- L-Cisteína.
- Glutamina.
- Alanina.
- Complejo B (B1, B3,).
- Magnesio.
- Vitamina A.
- Vitamina C.
- Vitamina E.
- Glicina.
- Colina.
- Metionina.
- Dextrosa.

Un primer grupo de moléculas (Dihidromirecitina, extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis, extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum, L-Cisteína,) promueve la elevación de la actividad de las enzimas ADH, ALDH, en el hepatocito humano.) lo que conlleva a la disminución de la concentración plasmática de etanol y por ende del acetaldehído.

Un segundo grupo de moléculas (Glutamina, que junto con Dihidromirecitina, Complejo B (B1, B3,), Magnesio, Metionina, Colina, Alanina, Vitamina C y Vitamina E, Vitamina A) Extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa; Refuerzan junto alas primeras la disminución de la concentración plasmática de especies reactivas de oxígeno (ROS) Y de nitrógeno (RNS), disminuyendo procesos oxidativos y inflamatorios.

En relación con las cantidades respecto de las moléculas mencionadas y a su composición química, a continuación, se referencia la fórmula:

Por botella de 120 ML:

1. DIHIDROMIRECITINA EXTRACTO H/ALCOHÓLICO.	2000 mg/120 ml
2. PYRUS COMUNIS EXTRACTO H/ALCOHÓLICO.	4000 mg/120ml
2. PUNICA GRANATUM EXTRACTO H/ALCÓHOLICO.	4000 mg/120 ml
3. CURCUMALONGA H/ALCOHÓLICO.	2000 mg/120 ml
4. L-CISTEINA.	1.5 g/120 ml
5. GLUTAMINA.	6000 mg/120 ml

6. L-ALANINA.	4000 mg/ 120 ml
7. TIAMINA B1	1.2 mg/120 ml
7. NIACINA B3	16 mg/120 ml
8.CARBONATO DE MAGNESIO	150 mg/120 ml
9. VITAMINA C	1000 mg/120 ml
10. VITAMINA E	15 mg/ 120 ml
11. GLICINA	2000 mg /120 ml
12. COLINA	1500 mg/120 ml
13. METIONINA	1000 mg / 120 ml
14. VITAMINA A	1500 MICROGRAMOS
15.DEXTROSA	6.5 gr/120 ml

La presente invención es una bebida refrescante a base de agua carbonatada al 2% sin alcohol conformada por:

1. **Extractos herbales**: Dihidromirecitina.
2. **Extractos frutales**: Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis, Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum. Extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa.
3. **Aminoácidos**: Glutamina, L- cisteína, glicina, metionina, Alanina.
4. **Vitaminas del complejo B, E, C y A.**
5. **Electrolito**: Magnesio.
6. **Amina cuaternaria**. Colina.
7. **Dextrosa.** Aporte calórico/Fuente de energía.

La principal actividad de las moléculas se enfoca en tres procesos importantes:

A). Intervención (AUMENTO) sobre las actividades de enzimas citosólicas y mitocondriales hepáticas principalmente alcohol deshidrogenasa ADH lo que conllevaría a la disminución en la concentración plasmática de etanol Y activación al alza de la enzima citosólica y mitocondrial aldehído deshidrogenasa ALDH; lo que conlleva a la disminución en la concentración del altamente tóxico acetaldehído, transformándolo en acetato. Cabe mencionar que durante los procesos de saturación que ocurren durante el consumo crónico de alcohol, el bloqueo de la actividad de ADH es compensada por la entrada en actividad de los sistemas MEOS y CATALASA (lo que origina aumento en la producción de especies reactivas), nosotros con: Dihidromirecitina, Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis, Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum intervenimos de manera inespecífica sobre ADH, ALDH, evitando de este modo la activación posterior de CYP2E1, CATALASA. La interacción l cisteína y acetaldehído da como resultado la formación de un componente nada toxico que es la 2-metil-tiazolidina-4-acido carboxílico.

B). La activación del sistema MEOS principalmente y demás sistemas enzimáticos conlleva a la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que originan procesos peroxidativos que a la larga originan y refuerzan los procesos inflamatorios originados por el consumo de etanol en el hígado principalmente, este producto contrarresta este proceso con la aplicación de L-cisteína, Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis, Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum ,Extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, Vitamina B Glicina, Colina, Metionina, Alanina, Dihidromirecitina, Magnesio.

C). Los procesos enzimáticos hepáticos principalmente se ven descompensados en la persona con consumo crónico de alcohol, en especial con las vitaminas del complejo B, nosotros compensamos esa pérdida con el aporte del valor diario mínimo requerido.

D) La glucosa (dextrosa) es una de las principales fuentes de energía para las células del cuerpo humano y es la forma de azúcar que encontramos mayoritariamente en la sangre.

E). Glicina. Reduce los niveles de alcohol en el estómago y mejora la recuperación de la hepatitis alcohólica, disminuye la lesión hepática causada por fármacos hepatotóxicos y bloquea la muerte celular programada y reduce la nefrotoxicidad causada por el fármaco ciclosporina A en el riñón, que previene la hipoxia y la formación de radicales libres, con marcada actividad antiinflamatoria.

F). La hipomagnesemia puede presentarse con trastorno por consumo de alcohol y pérdidas gastrointestinales y renales., nosotros compensamos esa pérdida con el aporte del valor diario mínimo requerido y como cofactor enzimático.

G). Se ha comprobado que la colina tiene un efecto positivo en aquellos que sufren de alcoholismo. Esta amina cuaternaria saturada aporta integridad estructural, interviene en la señalización celular, es importante para la síntesis de acetilcolina y su forma oxidada (la betaína) es un relevante donador de metilos.

II. DESCRIPCIÓN

1. SECTOR TÉCNOLOGICO AL QUE PERTENECE LA INVENCIÓN Y ANTECEDENTES.

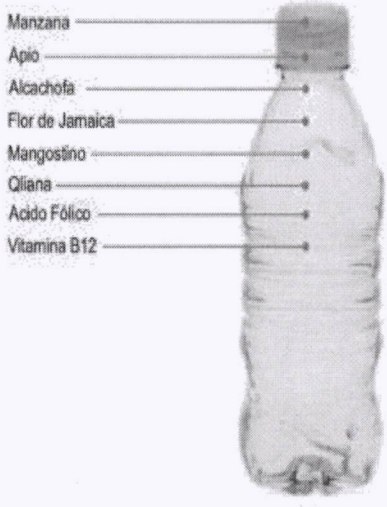
La presente invención es una bebida funcional gasificada analcohólica, que tiene como efecto la reducción de la concentración del alcohol y su principal metabolito el acetaldehído. La cual pertenece al sector tecnológico de la biotecnología. En concreto, se trata de biotecnología amarilla y roja, que concierne al desarrollo y producción de nuevos alimentos y bebidas. Además de resolver problemas de salud humana, mediante compuestos y microorganismos, que generan este beneficioso tipo de resultados.

En el caso particular, las bebidas más similares a la presente invención, las relaciono a continuación:

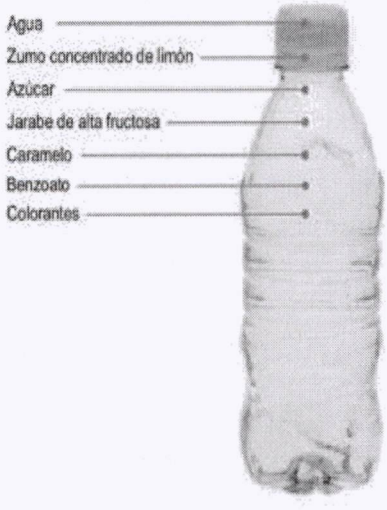
Getaday (España)



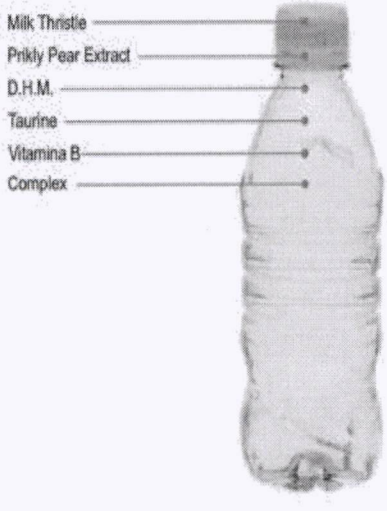
Full Ready (Colombia)



Out Alcohol (Uruguay)



Morning Recovery (E.E.U.U)





Como se puede advertir, las bebidas reseñadas, se caracterizan por una presencia considerable de extractos herbarios y frutales que apuntan a solucionar por sobre todo el estres oxidativo originado por el consumo de bebidas alcohólicas,más no intervienen con la presencia de acetaldehido a generar o generado

Esta invenciòn hace énfasis principal en contrarrestar la generación y disminución del acetaldehído por formar y el ya formado,actuando con cuatro componentes únicos (DIHIDROMIRECITINA,EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE PUNICA GRANATUM, EXTRACTO HIDROALCÓHOLICO DE PYRUS COMUNIS,L-CISTEINA), que tienen abundante literatura científica sobre su actividad en las enzimas hepáticas ADH,ALDH. Si bien es cierto en esta etapa de la invención nosotros ya no contamos con la presencia de uña de gato(uncaria tomentosa),la cual con su elevada actividad antiradicalaria, hacía de la bebida un potente inhibidor de especies reactivas ,el cambio que se hace ahora por el extracto hidroalcohólico de Curcuma longa mejora la innovacion aumentando exponencial los beneficios en la salud humana,no solo por la elevada actividad antioxidante e inflamatoria,si no tambien por su actividad sobre la via que afectaría la generación de dolor y malestar que se genera por el consumo crónico de alcohol,situacion que no se enceuentraba en la uncaria tomentosa.
Nosotros también afrontamos además el problema del estrés oxidativo mediante la utilización de captadores de radicales libres ofrecidos por los compuestos anteriores más glicina,metionina,extracto de Cúrcuma longa, alanina,glutamina,colina, vitaminas A,B,C,E.

Dicho lo anterior disminuir los niveles plasmáticos de etanol conllevaría inmediatamente ala disminución de acetaldehído, contrarrestando de este modo la

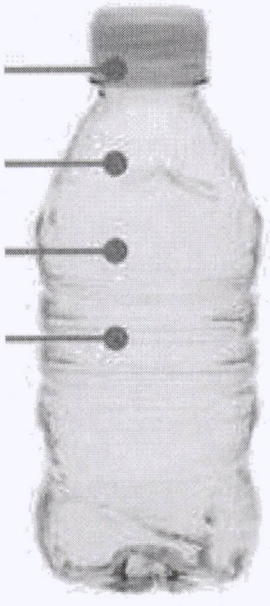
severidad de los muchos transtornos ocasionados por el mismo(acetaldehído) en el cuerpo.Al dismunir los niveles del etanol nosotros pretendemos también evitar la activación del sistema MEOS por sobrecarga del sistema ADH,al hacer esto, nuestros componentes evitarían que se formace por defecto la producción deletérea de especies reactivas de oxígeno y de nitrogeno ,teniendo esta intervención como consecuencia el restablecimiento de la homeostasis celular.

Hay evidencia considerable de alteración de la relación [NAD+]/[NADH], en el metabolismo del alcohol por saturación del mismo lo que conlleva a ocasionar transtornos en el equilibrio de la relacion [NAD+]/[NADH], viéndose afectados cascada arriba todos los procesos donde ella infiere.El soporte nutricional con COMPLEJO B y MAGNESIO aportaría ala solución de parte del problema.

En cualquier caso, la diferencia se resalta graficamente con los demas productos, se resalta a continuación:

INVENCIÓN

1.D IHIDROMIRECITINA
2. EXTRACTO PERA.
3. EXTRACTO GRANADA
4.EXTRACTODE CURCUMA LONGA .
5. L-CISTEINA.
6. GLUTAMINA.
7. ALANINA.
8. TIAMINA.
8. NIACINA.
9. MAGNESIO
10. VITAMINA C
11. VITAMINA E.
12. GLICINA
13. COLINA
14. METIONINA
15.VITAMINA A
16. DEXTROSA.



2. PROBLEMA TÉCNICO.

a. Resumen

Las bebidas alcohólicas se consumen ampliamente en todo el mundo. El consumo de alcohol tiene más efectos adversos que beneficiosos. Los efectos del consumo de alcohol

en la salud dependen de la cantidad y el patrón de consumo de alcohol. Aunque varios estudios han demostrado que el consumo de alcohol de leve a moderado (especialmente vino o cerveza) está relacionado con una disminución de los eventos cardiovasculares y la mortalidad total.

La ingestión aguda de alcohol en exceso se ha asociado con síntomas de resaca e incluso daños en los órganos como consecuencia de su ingesta. En general, la resaca se caracteriza por síntomas físicos y mentales desagradables después del consumo de alcohol, como mareos, dolor de cabeza, fatiga y dolor muscular. Además, la resaca tiene una influencia social y económica adversa, como una alta tasa de incidencia de accidentes de tráfico y violencia, así como una disminución de la capacidad y el rendimiento ocupacionales entre otros.

Los síntomas de la resaca parecen ser el resultado combinado de deshidratación, alteraciones hormonales, vías de citosinas desreguladas y los efectos tóxicos del alcohol y el acetaldehído y ROS, RNS. La ingestión excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, es responsable de una serie de trastornos, y enfermedades como: hepatitis alcohólica, cirrosis y hepatocarcinoma, sino también una serie de otras disfunciones que incluyen pancreatitis, miocardiopatía, hipertensión, accidente cerebrovascular y síndrome de alcoholismo fetal. *"Nosotros con nuestra invención, damos solución a la variable más importantes en la patología alcohólica que aquí se menciona que es la generación del compuesto carcinogénico acetaldehído y de manera secundaria la eliminación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno".*

El consumo excesivo de alcohol también da lugar a daños en el sistema nervioso central, como polineuritis, degeneración cerebelosa, demencia alcohólica, encefalopatía, pelagra, síndromes de **Marchiafava-Bignami y Wernicke-Korsakoff.**
Además, los estudios epidemiológicos han identificado el consumo crónico de alcohol como un factor de riesgo significativo para los cánceres del tracto aerodigestivo superior como (cavidad oral, faringe, laringe y esófago) é hígado. El trastorno por consumo de alcohol es una enfermedad devastadora que afecta a una gran parte de la población mundial.

Se ha demostrado que el trastorno por consumo de alcohol es el tercer factor de riesgo de enfermedad y discapacidad más importante del mundo. Se estima que el consumo excesivo de alcohol causa el 3,8% de todas las muertes mundiales y el 4,6% de los años de vida ajustados por discapacidad a nivel mundial.

El metabolismo del alcohol procede por vías oxidativas y no oxidativas. Los principales procesos de la vía oxidativa están mediados por el alcohol deshidrogenasa (ADH) y el acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), que transforman el alcohol en acetaldehído y luego en acetato, respectivamente.

El consumo crónico de alcohol a largo plazo reduce la ADH hepática, exacerbando las reacciones adversas. El acetaldehído, que es el primer metabolito de la oxidación del alcohol, puede provocar una serie de sensaciones desagradables como náuseas, vómitos, dolor de cabeza y fatiga, cáncer, etc.

El acetaldehído está clasificado como una sustancia carcinógena del grupo 2B por **la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud**, lo que significa que es posiblemente carcinogénico para los seres humanos.
Los estudios han demostrado que el estrés oxidativo, en gran parte producido por la activación de la NADPH oxidasa, es un mediador dominante de varios de los efectos patógenos del consumo crónico excesivo de alcohol.

El citocromo P450, especialmente el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), también participa en la oxidación del alcohol. Las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y los iones superóxido, generados por CYP2E1 contribuyen al perfil pro inflamatorio del daño hepático relacionado con el alcohol.

El consumo de alcohol altera el equilibrio entre los sistemas pro y antioxidantes del organismo, provocando estrés oxidativo. Los radicales libres o las especies reactivas del oxígeno atacan las grasas y proteínas y entran rápidamente en las membranas celulares causando daño a la membrana, lo que conduce a lesiones tisulares oxidativas inducidas por el alcohol. Por lo tanto, los alimentos naturales o fármacos antioxidantes y antiinflamatorios eficaces podrían ser útiles para aliviar las consecuencias nocivas para la salud del consumo excesivo de alcohol.

Tanto los enfoques conductuales como los agentes farmacológicos son tratamientos actuales para el trastorno por consumo de alcohol. El tratamiento farmacológico de los pacientes con trastorno por consumo de alcohol es muy necesario para lograr el objetivo de aliviar los aspectos físicos y motivacionales del síndrome de abstinencia, atenuar los trastornos continuos por consumo de alcohol, reducir la tolerancia y prevenir las recaídas.

En resumen, el tratamiento farmacológico de los trastornos por consumo de alcohol puede considerarse como dos fases.

1. La primera fase se centra en la desintoxicación y el tratamiento del síndrome de abstinencia aguda.

2. la segunda fase del tratamiento tiene como objetivo prevenir la recaída. Hay tres medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol; disulfiram, naltrexona y acamprosato. (Que actúan inhibiendo ALDH) con el

consiguiente aumento de concentración plasmática de acetaldehído. (***lo que origina la peor resaca de la vida***)

Sin embargo, se están desarrollando e investigando nuevos tratamientos con la intención de mejorar la efectividad. Evidencias experimentales recientes sugirieron que los nuevos enfoques farmacológicos para el tratamiento de la resaca y los trastornos por consumo de alcohol pueden derivar de productos naturales. Se ha demostrado que varios compuestos derivados de plantas reducen significativamente la ingesta de alcohol; el ansia por el alcohol y el síndrome de abstinencia.

El desarrollo de medicamentos eficientes a partir de productos naturales también presenta amplias perspectivas de mercado.

Es así, que, con esta invención, nos proponemos el diseño y desarrollo de una bebida que contenga un número determinado de productos naturales; y coadyuvantes aminoacídicos utilizados para la prevención y el tratamiento de los trastornos ocasionados por consumo de alcohol, con lo que pretendemos aliviar una fracción de la carga de salud pública de las enfermedades y lesiones inducidas por el alcohol y su principal metabolito que es el acetaldehído y demás especias reactivas en nuestro país.

Hacemos intervención en dos vías fisiológicas en la que nuestros esfuerzos van dirigidos:

1) Aumento de actividad del sistema Alcohol Deshidrogenasa ADH, que conduciría a la disminución en la concentración de etanol plasmático principalmente y del acetaldehído por activación de ALDH con el posterior aumento de acetato. Esto llevado a cabo por los efectos de la mezcla de las siguientes moléculas:

- **Dihidromirecitina, Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis, y Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum, L-Cisteína.**

2) Disminución en la concentración de acetaldehído plasmático, Y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, disminuyendo entre otros; procesos inflamatorios originados por el alcohol y sus principales metabolitos. Esto llevado a cabo por la mezcla y formula de las siguientes moléculas.

- **L-Cisteína, Glutamina, Extracto hidroalcohólico de** Cúrcuma longa**, Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis, Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum, complejo B (niacina, tiamina), Vitamina C y Vitamina E, Vitamina A, Metionina, Glicina, Alanina, Magnesio, Colina.**

B. Alcance y descripción del problema técnico.

- **Sobre el Etanol**

El etanol es un alcohol primario de bajo peso molecular, de carácter polar, soluble en agua y solventes orgánicos, pero prácticamente insoluble en grasas y aceites (**Windholz, 1976**).En los mamíferos el etanol es un metabolito presente normalmente en el organismo a una concentración que varía entre 0.1 y 1mM, siendo la mayor parte del etanol de origen microbiano, debido a la flora presente en el tracto gastrointestinal (**Baraona y col., 1986; Fisher, 1988; McManus y col., 1966**).De hecho, se ha detectado etanol en el intestino de ratas no expuestas a alcohol (**Krebs y Perkins, 1970**). Otra parte del etanol endógeno es debida a la producción en otros tejidos, principalmente en hígado (**Krebs y Perkins, 1970; McManus y col., 1966)**.
En el hombre, sin embargo, la principal fuente de etanol es su consumo directo a través de las bebidas alcohólicas. El alcohol es producido principalmente por la fermentación de azúcares o carbohidratos, procedentes de materias vegetales que incluyen los cereales (cerveza, sake, shochu), fruta (vino, sidra), savia (vino de palma, pulque) y miel (vino de miel) (**Kato, 1995**).

Tras su ingestión el etanol es rápidamente absorbido por la mucosa del estómago en un 30% y después por el intestino delgado proximal en el 70% restante. Se distribuye por los tejidos siguiendo el espacio del agua corporal y es casi completamente oxidado en el hígado (95%) siguiendo una cinética de orden cero (independiente de la concentración) a un ritmo de 15 a 20 mg/dl/hora dependiendo del peso corporal.

Su absorción empieza inmediatamente a través de la mucosa bucal y como vapor en los alvéolos pulmonares **(Batt, 1989**). Sin embargo, la cantidad de etanol que es absorbido a través de estos dos sistemas es prácticamente despreciable, y se considera que todo el alcohol ingerido va al estómago y es absorbido por simple difusión a través del epitelio gástrico y de la primera porción del intestino delgado de manera similar a como ocurre con el agua (**Batt, 1989; Watson, 1989**). Con el estómago vacío, el etanol ingerido pasa rápidamente a través de éste y es absorbido principalmente en el intestino delgado (duodeno y yeyuno), de manera que a los 5 min. ya se detecta su presencia en sangre y la máxima concentración plasmática se alcanza alrededor de los 30 min (**Watson, 1989**). La comida sólida y las soluciones hipertónicas retrasan el vaciado gástrico, de forma que cuando el etanol es consumido durante las comidas o con el estómago todavía lleno, una parte del etanol es absorbida en el estómago (**Cortot y col., 1986; Oneta y col. 1998**).

La absorción del alcohol, iniciada inmediatamente después de la ingestión, continúa mientras exista un gradiente de concentración de etanol entre el tracto gastrointestinal

y la sangre de la red de capilares. La velocidad de absorción depende de factores genéticos, la concentración de alcohol y el tipo de bebida alcohólica, el consumo de drogas, la presencia de comida en el estómago y la velocidad de vaciado gástrico, entre otros (**Agarwal y Goedde, 1992; Cortot y col., 1986; Oneta y col., 1998**). Una vez absorbido, el etanol entra en la vena porta, atraviesa el hígado del que sale a través de la vena hepática hacia el corazón, el cual lo envía a los pulmones y, tras su retorno, alcanza la circulación periférica.

Una vez el etanol en sangre, éste se distribuye por todos los tejidos y fluidos del organismo, atravesando libremente todas las membranas y barreras biológicas.

El etanol se distribuye en el organismo proporcionalmente al contenido de agua presente en cada tejido (**Batt, 1989**). El establecimiento del equilibrio ocurre más rápidamente en los órganos y tejidos mejor vascularizados que tienen un elevado flujo de sangre, tales como el cerebro, hígado, pulmones y riñones.

El etanol no se acumula en ningún órgano específico ni tampoco interacciona preferentemente con ningún componente celular, de forma que es eliminado casi totalmente a través del metabolismo oxidativo, principalmente en hígado. El resto, únicamente alrededor del 5% al 10% del etanol absorbido, es eliminado a través de los riñones, por la orina, de los pulmones, por la respiración, y de la piel, por el sudor; y por el metabolismo extra hepático del etanol, en el cual destacan el estómago, intestino, pulmón y riñón.

- **Sobre la patología alcohólica**

El alcoholismo, con el consecuente consumo excesivo y crónico del alcohol, se asocia a una amplia variedad de procesos inflamatorios y/o degenerativos que afectan a una amplia variedad de órganos y sistemas del organismo, entre los que destacan el sistema digestivo que incluye el hígado, el tracto gastrointestinal y el páncreas, el sistema vascular y el sistema nervioso central y periférico.

A) Lesiones hepáticas

El hígado es el órgano que más padece la toxicidad por consumo de alcohol, debido a su activo metabolismo con la consecuente generación de acetaldehído, potencial reductor (NADH) y radicales libres.

Los pacientes alcohólicos o modelos animales de alcoholismo presentan un amplio espectro de lesiones hepáticas, algunas de ellas conocidas desde hace mucho tiempo, como son la esteatosis, la hepatitis alcohólica y la cirrosis.
Otras son menos frecuentes y reconocidas desde hace menos tiempo, como la esteatosis microvesicular, la esclerosis perivenular y la hepatitis crónica alcohólica (**Lieber, 1994; 1997; Stauber y col., 1995**).

El metabolismo del etanol genera un incremento de la concentración de NADH en el citoplasma celular (**Lieber, 1994; 1997**). Junto con la disociación o alteración del complejo ADH-NADH, la regeneración del NAD+ a partir del NADH parece ser el paso limitante del metabolismo el etanol (**Bosron y col., 1983; Cronholm, 1985**). En el citosol hepático, la relación de [NAD+]/[NADH] se ve disminuida del orden de 10 veces debido al metabolismo de dosis agudas de etanol. El cambio del potencial redox podría explicarlas perturbaciones causadas por el etanol en el metabolismo hepático de ciertos esteroides, aminas biógenas y retinoides (**Lieber, 1994**).

B) Alteraciones en el sistema vascular.

El consumo de alcohol en exceso, sobretodo crónico, afecta al sistema vascular con la aparición de desórdenes tales como el aumento de la presión sanguínea, hematomas debidos a la rotura de vasos sanguíneos, ciertas alteraciones del ritmo cardiaco, enfermedad coronaria y el infarto (**Stoschitzky, 2000**).

C) Manifestaciones gastrointestinales del alcoholismo

El alcohol se absorbe en el estómago y, sobretodo en la primera porción del intestino delgado, por lo que la concentración elevada en las primeras porciones del tracto gastrointestinal es muy alta; En consecuencia, aunque el alcohol está asociado a alteraciones en todo el aparato digestivo, el desarrollo de lesiones a este nivel se ve favorecido. Tanto el consumo crónico como la ingestión aguda de etanol causa una amplia variedad de síntomas gastrointestinales (Tabla 6).

La naturaleza y la magnitud de los cambios inducidos por el etanol dependerán del segmento del tubo, la dosis y la duración de la exposición al etanol, y en algunos casos del tipo de bebida alcohólica o la presencia de comida (**Lieber, 1982**).

El abuso del alcohol se ha descrito como un factor de riesgo de cáncer en el sistema digestivo, con una asociación particularmente elevada en los cánceres relacionados con las vías aéreas superioriores: cavidad oral, orofaringe, laringe y esófago, así como con la región colorectal, tanto en humano como en modelos animales (Tabla 1); (**Garro y Lieber, 1990; Longnecker, 1995; Rothman, 1980; Seitz y col., 1990; 2001).**

Tabla 1. Efectos del alcohol sobre el tracto digestivo

Boca	Reducción de la secreción salivar y aumento de su viscosidad Sialoadenosis
Esófago	Alteraciones motoras y deterioro de la mucosa Disminución de la presión de los esfínteres esofágicos Esofagitis por reflujo Epitelio de Barret Ulceración y hemorragias Síndrome de Mallory-Weiss Cáncer de esófago
Estómago	Cambios en la secreción ácida Aparición de gastritis y úlcera péptica Deterioro y lesiones en la mucosa gástrica Retraso del vaciado gástrico
Intestino delgado	Alteraciones morfológicas de la mucosa duodenal y yeyunal Disminución de la actividad de los enzimas de la mucosa Alteración de los mecanismos de transporte Malabsorción Diarrea
Intestino grueso	Aumento del peristaltismo Alteraciones morfológicas de la mucosa Cáncer de colon y recto Hemorroides y varices colónicas

Baraona y col., 1975; Bujanda, 2000; Fanceschi y La Vecchia, 1994; Garro y Lieber, 1990; Kaufman y Kaye, 1978; 1979; Kelly y col., 1995; Kune y Vitteta; 1992; Lieber, 1995; 2000; Longnecker, 1995; Mazzanti y Jenkins, 1987; Rothman, 1980; Rubin y col., 1972; Seitz y col., 2001; Simanowski y col., 1994; 1995; Thomas, 1995; Tillotson y col., 1981.

D) Efectos del consumo de alcohol en el SNC

Los desórdenes neurológicos son complicaciones comunes del abuso alcohólico agudo o crónico. A pesar de la elevada frecuencia con que los alcohólicos crónicos presentan alteraciones neurológicas, no se conoce del todo bien su etiología.

Hasta hace poco, se consideraba que los efectos psíquicos y somáticos del alcohol eran el resultado de las propiedades ***fluidificantes*** no específicas de esta droga sobre las membranas celulares. Sin embargo, en los últimos 20 años se han identificado interacciones específicas y saturables entre el etanol, sus metabolitos y algunos

sistemas neurotransmisores, como dopamina, serotonina, GABA, glutamato y opiáceas endógenas, así como sistemas de segundos mensajeros (**Eckardt y col., 1998**).

Los efectos farmacológicos del alcohol parecen ser la suma de su interacción con estos múltiples sistemas; La contribución diferente de cada sistema de neurotransmisión, así como su diferente respuesta según la concentración o dosis de etanol, podrían constituir las bases neuroquímicas de los efectos conductuales del etanol. Así pues, los efectos estimuladores o euforizantes, sedantes o narcóticos, ansiolíticos y de refuerzo del etanol tienen lugar dentro de un rango relativamente estrecho de diferentes dosis de etanol, por lo que, a una cierta concentración, un sistema receptor específico puede ser más importante que otro en la contribución a un efecto conductual particular (**Eckardt y col., 1998**). El consumo crónico de alcohol afecta a regiones muy específicas del SNC, tales como el cerebelo y determinadas regiones de la corteza cerebral (**Bengochea y Gonzalo, 1990; Franke y col., 1997; Hunt y Nixon, 1993; Pentney, 1993; Walker y col., 1993**);Esto representa cambios en las diferentes regiones cerebrales de los alcohólicos (ejemplo., reducción del volumen de la sustancia blanca cerebelosa, descenso en la densidad celular de las neuronas de Purkinje etc.), (**Karhunen y col., 1994; Pentney, 1993**).

Tabla 2. Enfermedades neurológicas más comunes asociadas a alcoholismo

INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA AGUDA	Desinhibición Amnesias o lagunas alcohólicas Pérdida del equilibrio y coordinación motora Traumatismos y hematomas subdurales Infecciones Crisis de hipoglucemia
INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA CRÓNICA	
Síndrome de abstinencia enólica	Temblor Alucinaciones Convulsiones *Delirium tremens*
Relacionadas con la toxicidad del etanol	Encefalopatía y demencia Degeneración o atrofia cerebelosa alcohólica Enfermedad de Marchiafava-Bignani Polineuropatía alcohólica Disautonomía alcohólica Desórdenes motores y del sueño Disminución de la memoria y capacidad de aprendizaje
Asociadas a la malnutrición	Enfermedad de Wernicke-Korsakoff Pelagra Neuropatía por beriberi
Otras alteraciones	Ambliopía alcohol-tabaco Milelinosis pontina central Enfermedades vasculares cerebrales Hematomas cerebrales Hemorragias intracerebrales y subaracnoidales

Bengochea y Gonzalo, 1990; Eckart y col., 1998; Franke y col., 1997; Hunt y Nixon, 1993; 1996; Pentney, 1993; Rintala y col., 2000; Thomas y col., 1998; Walker y col., 1993.

E) Efectos del alcohol sobre la visión

Desde hace mucho tiempo se conoce que tanto la intoxicación alcohólica aguda como crónica alteran la función visual. La neuropatía óptica retroglobular es una de las patologías más frecuentes en el curso de la intoxicación alcohólica crónica que a pesar de suprimir el consumo puede conducir a atrofia óptica y ceguera irreversible (**Pinazo-Durán y col., 1999; Shimozono y col., 1998**).

Por otra parte, se ha demostrado que la intoxicación alcohólica crónica durante el embarazo provoca alteraciones ultraestructurales sobre la retina y nervio óptico que afectan a neuronas y sus axones, astrocitos, oligodendrocitos y mielina (**Pinazo-Durán y col., 1993).**

F) Interacciones entre etanol y retinoides

El etanol es un inhibidor competitivo de la oxidación del retinol catalizada por ADH1 de rata y humana (Ki = 0,037-3,8 mM, en función de la isoforma) y por ADH4 de rata (Ki = 0,6 M) y humana (Ki = 6-11 mM) (**Allali-Hassani y col., 1998; Han y col., 1998; Julià y col., 1987b; Kedishvili y col., 1998; Martras, 1998**). Concentraciones de etanol de 5-50 mM, alcanzables en el consumo social de etanol, son suficientes para inhibir la oxidación del retinol por los enzimas humanos (**Han y col., 1998; Kedishvili y col., 1998**). Así pues, el etanol podría actuar indirectamente a través de la inhibición de la formación del AR (ácido retinoico), generando el daño de los tejidos diana que lo requieren.

Esta hipótesis está apoyada por estudios mutacionales de los genes RAR (**Ross y col., 2000**) que, en animales modelo, han revelado un fenotipo que incluye severas anormalidades craneofaciales similares a las que se observan en el síndrome alcohólico fetal (FAS); (**Blakley y Scott, 1984; Streissguth y Martin, 1983**) y, por tanto, evidencian la necesidad del AR para el correcto desarrollo craneofacial (**Lohnes y col., 1995**), especialmente vulnerable a la acción del etanol. Esta hipótesis propone que el etanol causa los defectos craneofaciales del FAS por la inhibición de la síntesis de retinoide, crucial para el desarrollo embrionario, catalizada en su primera etapa por la ADH (**Deltour y col., 1996; Duester, 1991; 1998; Zachman y Grummer, 1998**).

- **Sobre el Metabolismo oxidativo del etanol en otros tejidos.**

Los tejidos de otros órganos corporales tales como el riñón, el corazón o el estómago también presentan uno o más de los sistemas enzimáticos a los que nos hemos referido, y por tanto, son capaces, de oxidar etanol a acetaldehído. A este respecto, el metabolismo más estudiado ha sido el digestivo.

En el estómago humano se han descrito tres clases de ADH: ADH clase I, ADH clase III y ADH clase IV, que parece casi exclusiva para este tejido y que no se encuentra en el

hígado **(Kitson y Weiner, 1996; Lieber 1997**). La mayoría de la oxidación gástrica del etanol tiene lugar en la mucosa mediante la ADH clase I (ADH3) y IV., La ADH3 está constituída por subunidades γ que presentan polimorfismo (γ1 γ2) y propiedades cinéticas diferentes dependiendo de la subunidad. La ADH IV humana exhibe una alta Km para el etanol (37mM) y mucha actividad enzimática, lo que hace pensar en que tiene una importante función protectora contra la penetración de alcoholes externos en el organismo.

Se ha demostrado, recientemente, que puede haber metabolismo microbial del etanol en aquellos individuos colonizados por la bacteria Helicobacter Pylori, ya que dicha bacteria tiene ADH (**Kitson y Weiner, 1996**).

Aunque también se ha observado la presencia de catalasa en el estómago, su contribución al metabolismo del etanol no está clara, ya que dicho metabolismo gástrico puede ser bloqueado con inhibidores del ADH I y del ADH IV, pero no con azida sódica, (un inhibidor competitivo del enzima catalasa) (**Lieber, 1997**).

El metabolismo gástrico pudiera disminuir la cantidad de alcohol que penetra en torrente circulatorio y actuar así, como un metabolismo de primer paso (**Lieber, 1997**). No obstante, este concepto ha sido controvertido y otros autores han señalado que el efecto de primer paso se llevaría a cabo en el hígado y no en el estómago (**Levitt y Levitt 1994**).

- **Sobre el Metabolismo no oxidativo del etanol**

Además del metabolismo oxidativo enzimático, también existen vías de metabolismo de etanol no oxidativas que se producen a través de la formación de esteres etílicos de los ácidos grasos (**Goodman y Deyking, 1963; Mogelson y Lange, 1984**) y fosfatidiletanol (**Zimatkin y Deitrich, 1995**).

Los esteres etílicos son metabolitos no oxidativos del etanol que se pueden formar in vivo mediante una reacción catalizada por el enzima etil-ester -sintetasa (**Mogelson y Lange, 1984**); Se describió por primera vez en el músculo cardiaco de conejos (**Mogelson y Lange, 1984**), pero posteriormente se ha demostrado que, en otros tejidos, incluido el hígado, se pueden formar este tipo de compuestos con la exposición al alcohol (**Laposata y Lang, 1986**).

Los efectos fisiológicos de la formación de esteres etílicos consisten en la afectación de la capacidad oxidativa de la mitocondria, aunque también se ha descrito su capacidad para desordenar las membranas celulares. Estos metabolitos parecen tener una especial relevancia para el daño tisular cerebral originado por el consumo crónico de cantidades abundantes de etanol.

El fosfatidiletanol es sintetizado por la reacción del etanol con la fosfatidilcolina catalizada por el enzima fosfolipasa D **(Wrighton et al., 1983)**; La formación de este compuesto se ha demostrado en células sanguíneas humanas y cerebro de rata (**Zimatkin y Deitrich, 1995**). Ya que se ha observado que la formación de este compuesto es mayor en alcohólicos que en sujetos normales, se ha sugerido que la formación de fosfatidiletanol pudiera considerarse como un marcador de la propensión al alcoholismo (**Wrighton et al., 1983)**.

Actualmente, se desconocen las consecuencias funcionales de la formación de fosfatidiletanol, no obstante, se ha demostrado que dicha formación aumenta la tolerancia de la membrana celular a los efectos desorganizadores del etanol (**Omodeo-Sale et al., 1991**).

- **Sobre el Metabolismo extra hepático del etanol**

La eliminación extra hepática del etanol (aproximadamente el 5% al 10%) se realiza principalmente a través de la oxidación catalizada por la ADH, representada por las formas ADH1 y ADH4, que se distribuyen en numerosos órganos extra hepáticos (**Boleda y col., 1989; Parés y Farrés, 1995; Parés y col., 2001**). Aunque es cuantitativamente poco importante, implica un nivel activo de oxidación de etanol en distintas células y tejidos del organismo. La contribución de este metabolismo se ha calculado en unos 0,4 mmol etanol/min, aumentando con la concentración sanguínea de alcohol (**Li, 1983**). La distribución de las diferentes clases de ADH, a nivel de proteína y mRNA, así como sus actividades, se ha ido caracterizando en roedores y en humanos. Hasta el momento, los tejidos más implicados son sobre todo piel, pulmón, estómago, intestino y riñón, en los cuales se han detectado las formas ADH1 y/o ADH4.

El etanol se convierte en acetaldehído por la acción de tres sistemas enzimáticos

1) ADH (Alcohol Deshidrogenasa). En no alcohólicos el 90-95 % de la oxidación del etanol se realiza por medio del ADH. La ADH cataliza la oxidación reversible de una amplia variedad de alcoholes primarios, secundarios y cíclicos de origen endógeno o xenobióticos, a sus correspondientes aldehídos y cetonas. La reacción de oxidación tiene lugar con la reducción concomitante de la coenzima, que generalmente es el NAD+ (**Jörnvall y Höög, 1995; Edenberg y Bosron, 1997**).

2) MEOS (Sistema Oxidativo Microsomal del Etanol)

El primer indicio de la existencia de una interacción entre el etanol y la fracción microsomal del hepatocito fue la observación morfológica de que en las ratas a las que se administraba etanol se producía una proliferación del retículo endoplásmico liso **(Iseri et al.1966**). En el ser humano se observaron también cambios parecidos (**Lañe et al. 1966**).

El aumento del retículo endoplásmico liso era similar al hallado tras la administración de diversos xenobióticos, tales como agentes hepatotóxicos (**Meldolesi 1967**) y numerosos fármacos (**Conney 1967**). El aumento de la velocidad de oxidación del etanol cuando este se halla a altas concentraciones podría depender, al menos en parte, de la actividad del sistema microsomal oxidativo del etanol (**Grunnet et al. 1973; Matsuzaki et al. 1981; Coon et al. 1987)**.

El sistema MEOS fig,1 contribuye con la metabolización del etanol del (5/10% moderados y 25% crónicos) junto a la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH). MEOS solo se activa cuando el sistema ADH no puede metabolizar el etanol presente.

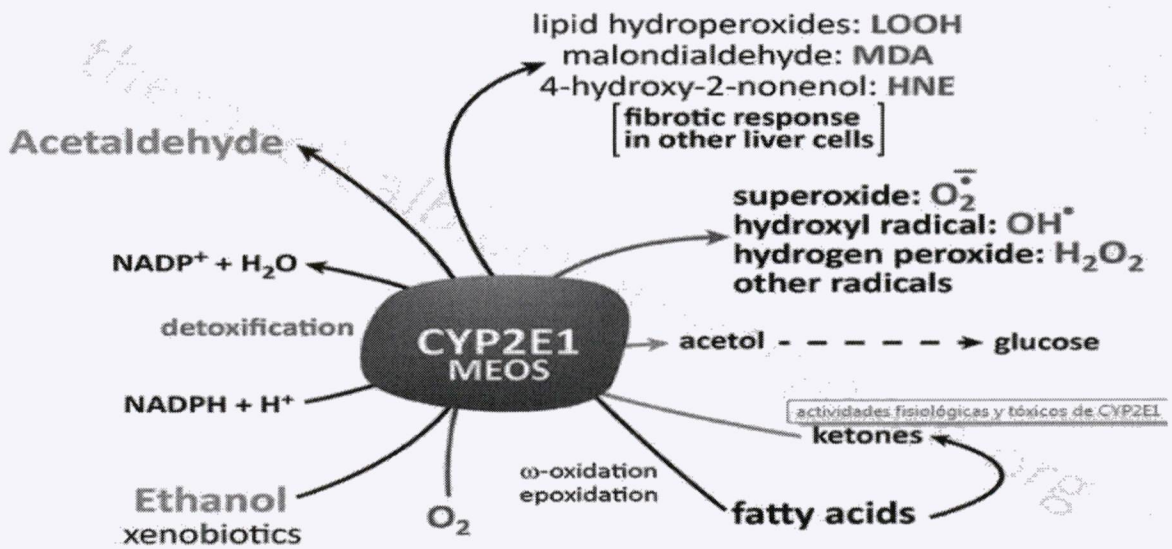
Otra de las cuestiones sin resolver, se refiere a la contribución del MEOS al metabolismo general del etanol. Algunos autores (**Thurman y Handler, 1989**) han señalado que, con una administración aguda de etanol, el MEOS es un sistema que contribuye en escasa medida a dicho metabolismo, tanto en presencia como en ausencia de ADH, cifrando dicha contribución entre un 3 y un 8% respectivamente. Sin embargo, cuando los datos se refieren a los niveles de eliminación de etanol tras un tratamiento crónico, estos valores alcanzan más del 22% (**Thurman y Handler, 1989; Song y Cederbaum, 1996**)

La función fisiológica del P450 2E1 está relacionada con la obtención de glucosa vía metabolismo, en situaciones en las que estos niveles son bajos y los lípidos son la fuente energética fundamental (**Song y Cederbaum, 1996)**. Sin embargo, su inducción puede llevar a hepatotoxicidad, debido a que muchos tóxicos potenciales requieren del metabolismo microsomal para ejercer sus efectos deletéreos sobre la célula.

El mecanismo por el cual el etanol induce este enzima sigue siendo, por el momento, una cuestión no totalmente resuelta. Los datos experimentales avalan una inducción postranscripcional mediante la estabilización de la proteína, al ser abolida la fase rápida de degradación de ésta (**Roberts et al., 1994; Hu et al., 1995**). No obstante, si el consumo de elevadas cantidades de alcohol se prolonga en el tiempo, y especialmente, si coincide con fases de ayuno, se ha observado una activación transcripcional del gen del CYP2E1 (**Hu et al., 1995**). Ambos mecanismos pudieran estar implicados en el metabolismo en pacientes alcohólicos, porque en dichos pacientes se ha observado un aumento de la proteína hepática 2E1 a la vez que en el ARNm (**Takahasi et al., 1993**).

$$CH_3CH_2OH + NADPH + H^+ + O_2 \longrightarrow CH_3CHO + NADP^+ + 2H_2O$$

Fig.1 **Diferentes actividades del MEOS**

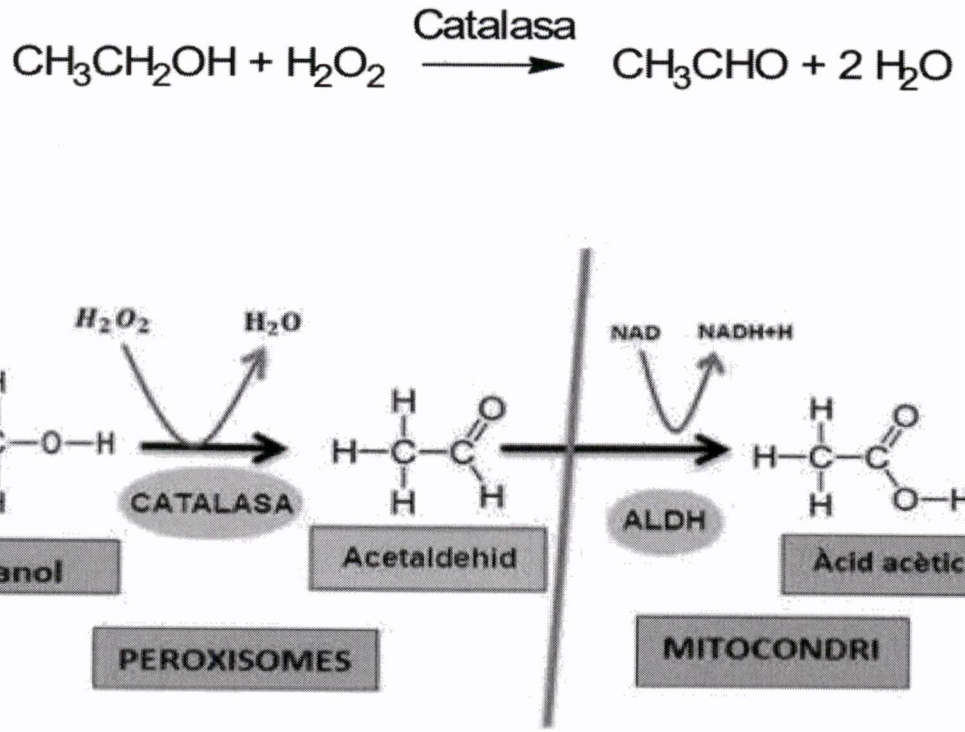


3). Sistema catalasa-peroxidasa dependiente del peróxido de oxígeno.

El sistema catalasa está contenida fundamentalmente en los peroxisomas y mitocondrias del hepatocito. La oxidación del etanol por acción de la catalasa está limitada por la disponibilidad de peróxido de hidrógeno, más que por la cantidad de enzima. Por consiguiente, la cantidad de peróxido de hidrógeno generado por el hígado constituye una estimación indirecta de la importancia de esta vía oxidativa en el metabolismo del etanol; se activa cuando la concentración de peróxido de hidrógeno es perjudicial para el organismo.

Se estima que la cantidad de peróxido de hidrógeno que se produce en el hígado en condiciones fisiológicas es de 3-3.6 pmol/hora/g de hígado (**Leo et al -1902**), lo que representa aproximadamente el 2x del índice de oxidación del etanol in vivo, que se sitúa, por término medio, en 178 pmol/hora/g de hígado (**Lieber et al- 1973**). De hecho, la concentración de oxígeno en el hígado, cifrada en menos de 50 pM, puede resultar insuficiente para la formación de peróxido de Hidrógeno en los peroxisomas que tienen una Km para el oxígeno de 100 pM (**Boveris et al. 1972**).

Fig.2. Actividad catalasa



LAS FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA ADH

Una gran variedad de alcoholes, aldehídos y cetonas, generados de forma endógena o que llegan de manera exógena a los seres vivos, son sustratos de las ADH (s), por lo que éstas están involucradas en un elevado número de vías metabólicas y procesos de interés biomédico (Tabla 4): eliminación del etanol y otros alcoholes alifáticos, homeostasis y el metabolismo de los retinoides, eliminación de productos de la peroxidación lipídica, productos del metabolismo de la serotonina y catecolaminas, oxidación de los ácidos grasos ω-hidroxilados, metabolismo hormonal, eliminación de formaldehído y óxido nítrico, etc.

En los seres humanos, pero también en roedores, la ADH es un sistema que implica varios genes y alelos que dan lugar a diferentes subtipos de enzimas. En humanos se han clonado, hasta el momento, siete genes diferentes para la ADH (**Edenberg y Brown, 1992) (Kitson y Weiner, 1996; Lieber, 1997** para revisiones recientes). Cinco de estos genes (ADH1, 2, 3, 4 o 5) codifican diferentes subunidades de la ADH hepática (α, β, γ, π, χ). La presencia de una u otra subunidad produce diferentes

isoenzimas. Los distintos isoenzimas se han agrupado en tres clases: ADH clase I (contiene las subunidades (α, β, γ), ADH clase II (subunidad π) y ADH clase III (subunidad χ). Para las subunidades β y γ se ha descrito polimorfismo, de tal forma que la existencia en la ADH2 de diferentes alelos para la subunidad β (β1, β2, β3) y en la ADH3 alelos para la subunidad γ (γ1, γ2, γ3), produce diferencias en las propiedades cinéticas de cada isoenzimas (**Kitson y Weiner,1996; Lieber, 1997**).
Los valores de la Km para las diferentes clases del enzima (I, II, III) se encuentran en un rango entre 0.05 mM para la ADH2 típica (β1 β1) y 1M para la clase III (χ) que, por tanto, aparece como no saturable (**Kitson y Weiner, 1996**). No obstante, y debido a su baja afinidad por el sustrato, la clase III de ADH no parece participar en la oxidación del etanol, incluso aunque se alcanzen altas concentraciones en plasma (Lieber, 1997).
Mediante técnicas de hibridación con oligonucleótidos específicos para los distintos alelos, se ha podido demostrar la distribución no homogénea de dichos alelos en distintas poblaciones humanas. La presencia de la subunidad β1 es muy común entre la población caucasiana; la subunidad β2 se encuentra mayoritariamente en poblaciones orientales y la subunidad β3 se ha descrito en algunas poblaciones africanas (Lieber, 1997). La isoenzima de la ADH2 que contiene la subunidad β2 fue identificada como una ADH atípica por (**Von Wartburg et al. en 1965**) y puede, si se compara con la ADH2 típica (sólo β1), oxidar etanol más rápidamente. Por tanto, y transitoriamente al menos, los individuos con dicha isoforma del enzima acumularían mayores niveles de acetaldehído tras el consumo de etanol con las consecuencias tóxicas que serán descritas más adelante.

A continuación, se exponen algunas vías metabólicas en las que participan especialmente las formas enzimáticas ADH con actividad etanol deshidrogenasa, tales como ADH1, ADH2 y ADH4 (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Constantes cinéticas de ADH y ADH4 de rata frente a sustratos fisiológicos

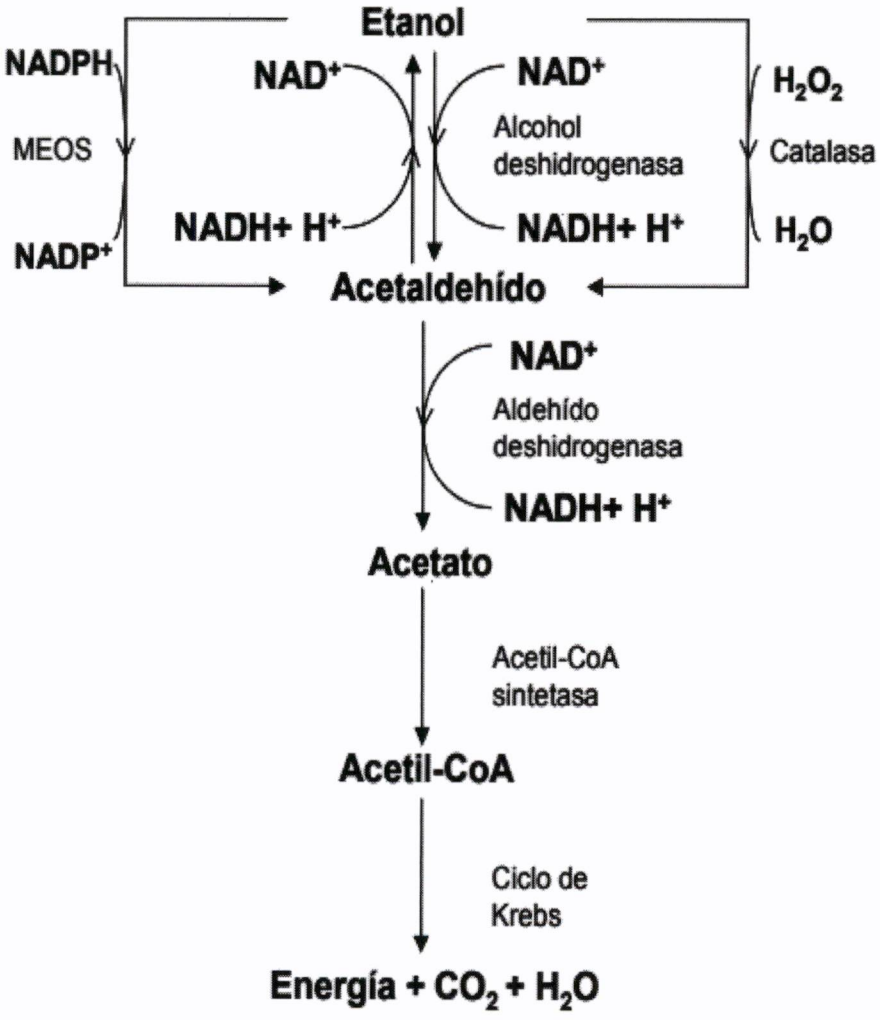
	ADH1		ADH4	
SUSTRATO				
	K_m mM	k_{cat}/K_m $mM^{-1}. min^{-1}$	K_m mM	k_{cat}/K_m $mM^{-1}. min^{-1}$
Etanol	1,4	28	2400	1,08
Acetaldehído	0,17	1000	ns	50
Hexanol	0,12	570	2	550
2-hexenol	0,018	4000	0,26	44000
Hexanal	0,05	21200	2,4	32600
2-Hexenal	0,14	3100	1,1	41800
4-Hidroxinonenal	0,15	500	1,3	2150
Todo-*trans*-Retinol	0,047	250	0,008	580
9-*cis*-Retinol	nd	nd	0,025	3080
13-*cis*-Retinol	nd	nd	na	na
Todo-*trans*-Retinal	0,01	500	0,008	1750
9-*cis*-Retinal	0,013	1070	0,012	2580
13-*cis*-Retinal	n.d.	n.d.	n.a.	n.a.

Todas las determinaciones se realizaron a pH 7,5 y 25ºC. Boleda y col., 1993; Crosas y col., 2000; Farrés y col. 1994; Julià y col.,1987b. Abreviaturas: na, actividad no detectada; ns, el sustrato no satura el enzima; nd, actividad no determinada.

Tabla 4. Sustratos fisiológicos y vías metabólicas en las que están implicadas las ADH

Sustrato	ADH	Vía metabólica o proceso
Etanol y alcoholes alifáticos	ADH1, ADH2 y ADH4	Metabolismo del etanol Alcoholismo Desintoxicación
Retinoides	ADH1, ADH2, ADH3 y ADH4	Homeostasis y metabolismo de los retinoides Regulación génica Mantenimiento y proliferación celular Ciclo visual
4-Hidroxinonenal Hexanal	ADH1 y ADH4	Peroxidación lipídica Estrés oxidativo
Aminas biógenas	ADH1 y ADH2	Metabolismo de serotonina y catecolaminas
ω-Hidroxiácidos	ADH1, ADH3 y ADH4	Oxidación de ácidos grasos
Esteroides	ADH1	Metabolismo hormonal, del colesterol y esteroles Epimerización de ácidos biliares
S-Hidroximetilglutatión S-nitrosoglutatión	ADH3	Eliminación de formaldehído y óxido nítrico Protección de estructuras celulares

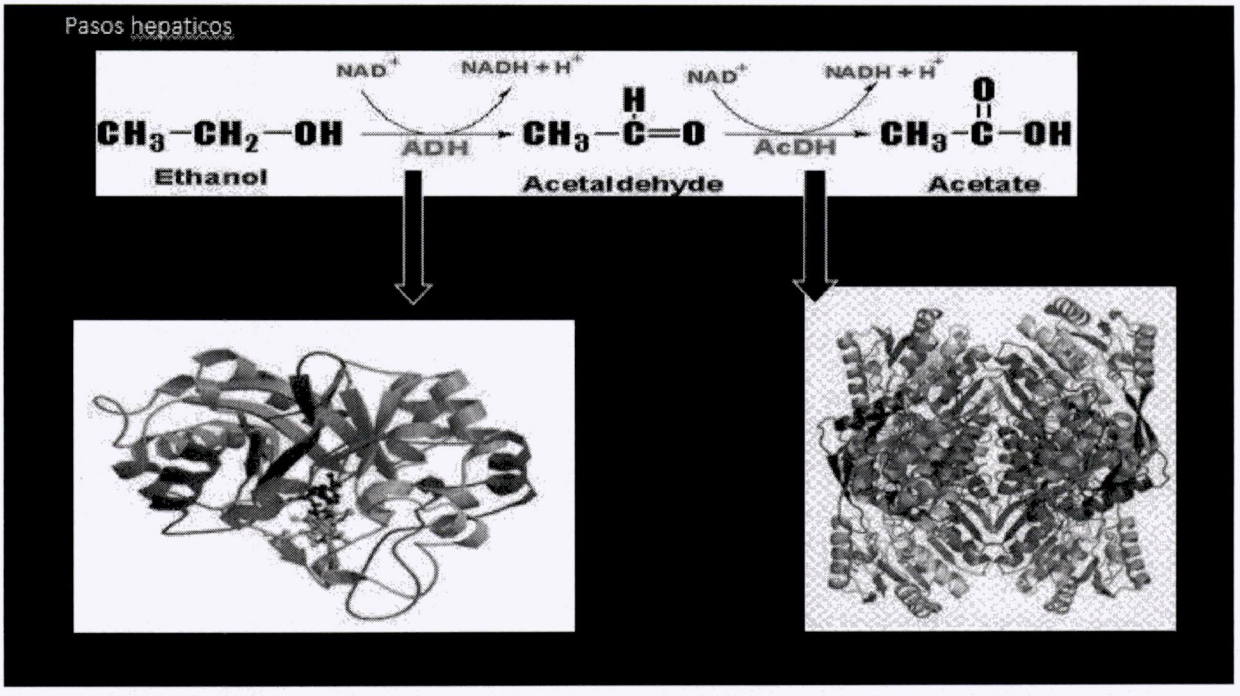
Fig,3 Sistemas enzimáticos de oxidación del etanol



El metabolismo del etanol en el hígado y en el estómago comienza principalmente con la enzima citosólica dependiente de NAD^+: (ADH). Existen varias isoenzima de la ADH, todas con un distinto Km por el etanol. La reacción catalizada por la ADH es la siguiente:

Fig. 4. Metabolismo del etanol

ETANOL + NAD^+ → ACETALDEHIDO + $NADH + H^+$



El NADH que se produce puede ser enviado a la mitocondria, donde participa en la síntesis de ATP

El mecanismo de reacción de esta molécula consiste en una catálisis electrofílica mediada por el zinc y en la cual se convierte el etanol y el NAD+ en acetaldehído y NADH, como lo muestra la figura anterior. La actividad de esta enzima disminuye cuando las concentraciones del alcohol son mínimas o excesivas. La ADH puede actuar sobre otros alcoholes además del etanol; en general, se observó que para la ADH los alcoholes son mejores sustratos conforme su longitud de cadena es más corta,
El mecanismo de una ADH con cofactor zinc es:

1. Unión con la coenzima NAD^+.
2. Unión con el sustrato alcohol mediante coordinación con zinc.
3. Deprotonación de la His-51.
4. Deprotonación de la nicotinamida ribosa.
5. Deprotonación de la Ser-48.
6. Deprotonación del alcohol.

7. Transferencia de hidruro desde el ion alcóxido al NAD^+, dando NADH y un aldehído o cetona unido al zinc.
8. Producción del aldehído (producto).
9. Transferencia de hidruro desde el ion alcóxido al NAD^+, dando NADH y un aldehído o cetona unido al zinc.
10. Producción del aldehído (producto).

Esto es un ejemplo del mecanismo de la ADH del hígado. El sustrato se coordina con uno de los átomos de zinc del dímero, el zinc del sitio activo que está involucrado en la catálisis.

En el sitio activo los ligandos son Cys-46, Cys-174, His-67 y una molécula de agua. El otro dímero está involucrado con la estructura. En este mecanismo, el hídrido del alcohol va hacia el NAD^+. Las estructuras cristalinas indican que la His-51 deprotona la nicotinamida ribosa, que a su vez deprotona la Ser-48. Finalmente, la Ser-48 deprotona el alcohol produciendo el aldehído.

El sitio activo consiste en un átomo de zinc, His-67, Cys-174, Cys-46, Ser-48, His-51, Ile-269, Val-292, Ala-317, y Phe-319. El zinc coordina al sustrato (alcohol). El zinc es coordinado por Cys-146, Cys-174, y His-67. Phe-319, Ala-317, His-51, Ile-269 y Val-292 estabilizan la NAD^+ formando puentes de hidrógeno. His-51 y Ile-269 forman puentes de hidrógeno con los alcoholes en la nicotinamida ribosa. Phe-319, Ala-317 y Val-292 forman puentes de hidrógeno con la amida en NAD^+

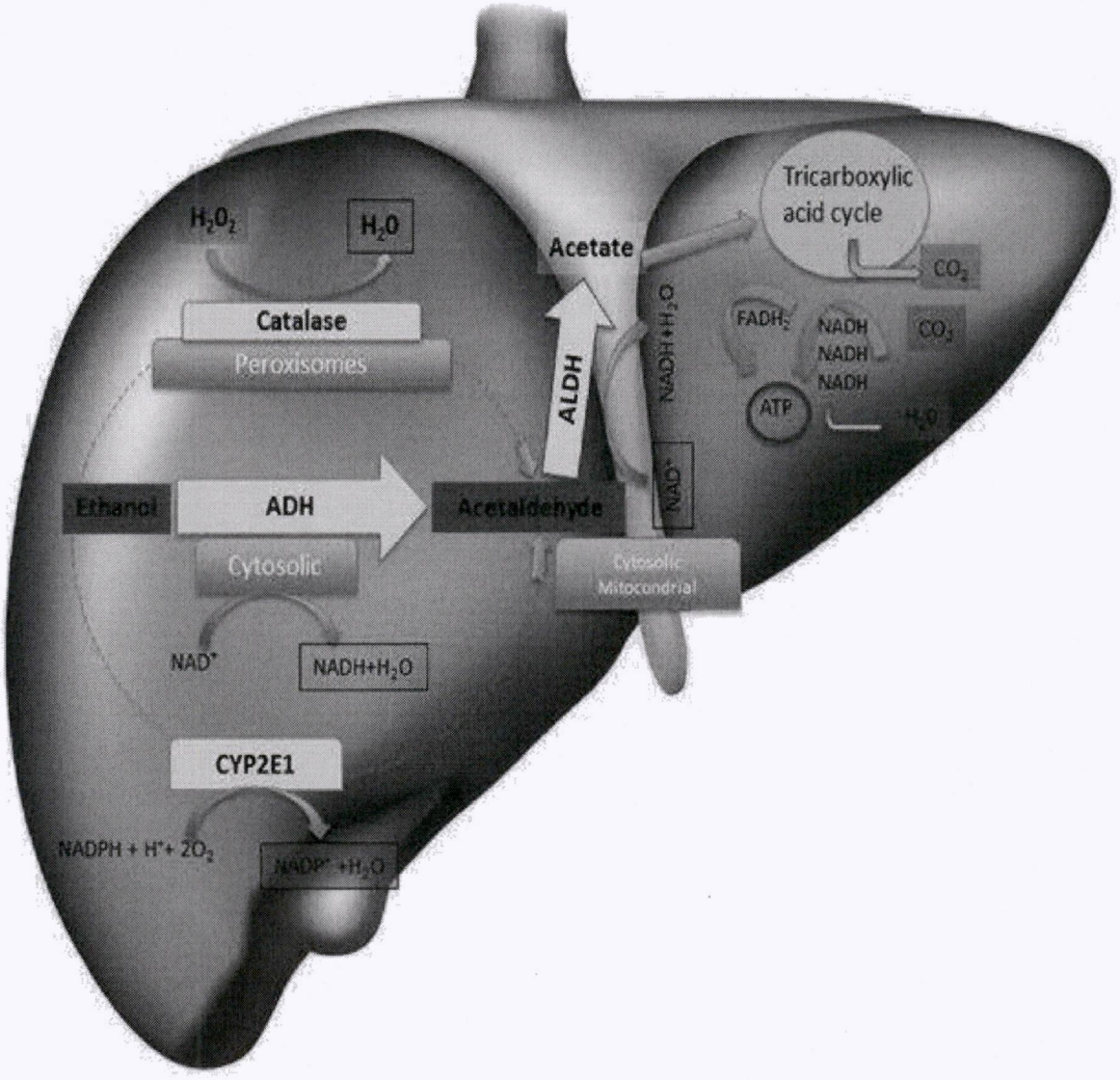
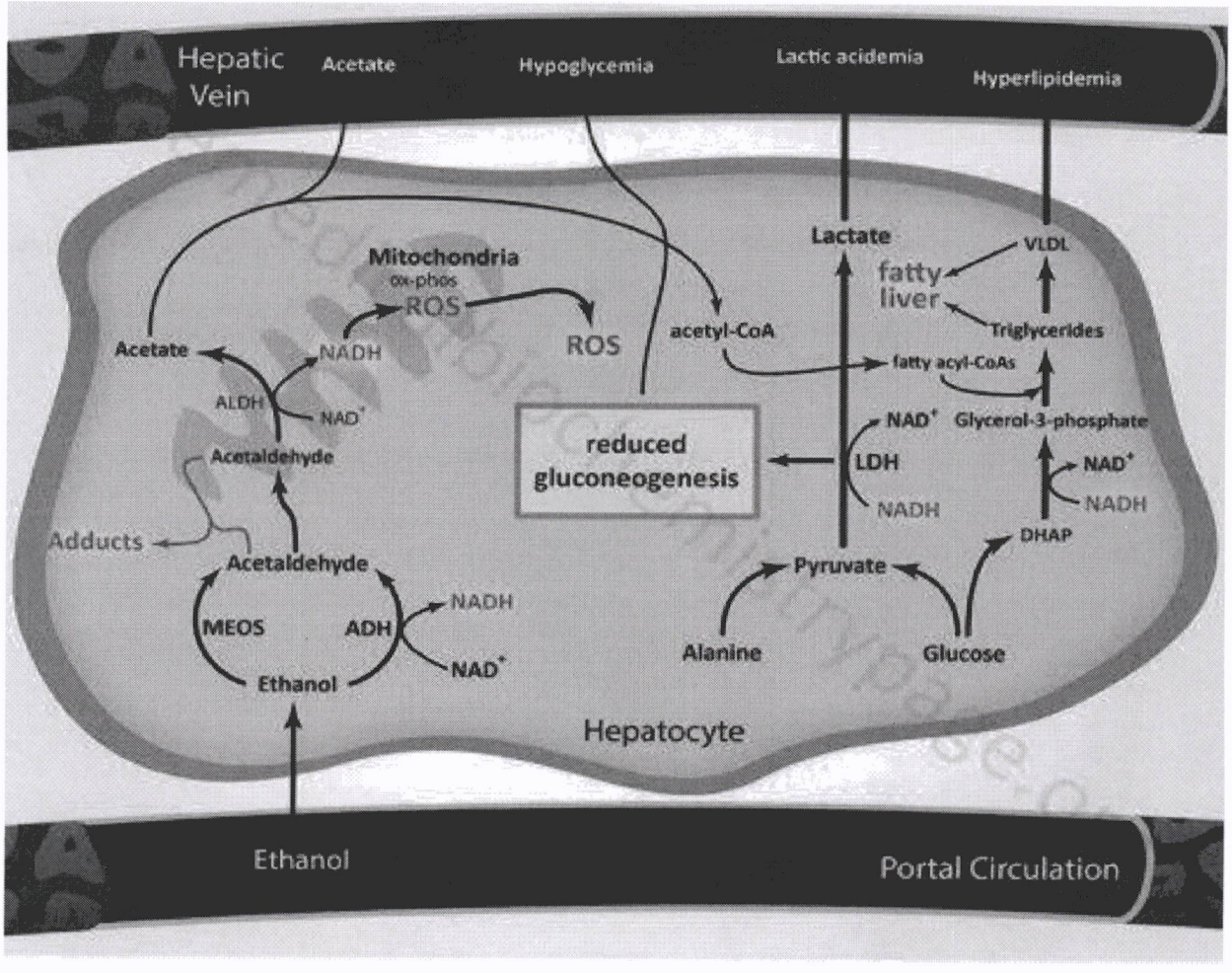


Fig. 5. ***El hígado es el principal órgano implicado en la eliminación del alcohol y muchas otras sustancias tóxicas. El etanol es eliminado a través de dos procesos oxidativos mediante los cuales se convierte primero en acetaldehído y posteriormente en acetato. El acetato pasa al torrente sanguíneo y a los tejidos, donde se incorpora en parte al ciclo de Krebs en forma de acetil coenzima A y es metabolizado a dióxido de carbono y agua ;(Lieber, 1994). En la hígado (hepatocito), la oxidación de etanol a acetaldehído puede darse a través de tres sistemas enzimáticos con orígenes, estructuras y mecanismos de reacción diferentes: el sistema microsomal de oxidación de etanol (MEOS) en el retículo endoplasmatico liso, la catalasa localizada en los peroxisomas (Lieber, 1997) y la ADH localizada en el citosol Se considera que la mayor parte de la eliminación del etanol, aproximadamente el 90%,o 95% tiene lugar por la vía enzimática de la ADH, aunque existe cierta controversia en cuanto a la importancia de la contribución de los otros dos sistemas enzimáticos (Handler y col., 1986; Kato y col., 1987; Norsten y col. 1989).***

Fig.6.metabolismo hepatocitario del alcohol hepatico



Metabolismo del acetaldehído

La encargada de este proceso: se trata de una enzima tetramérica localizada en el citosol (ALDH1) y en la mitocondria (ALDH2). Aunque aparece en múltiples formas, la enzima mitocondrial, codificada por el gen ALDH2, situado en el cromosoma 12, es la principal responsable de la oxidación del acetaldehído en el hígado. (**J. Hoenickaa, I. Ampueroa, J A. Ramos Atance0 2003**).

La ALDH mitocondrial de baja Km oxida el acetaldehído mediante la transferencia de hidrógeno al cofactor NAD y así forma ácido acético o acetato.

$CH_3CHO + NAD^+ + H_2O$ — $CH_3COOH + NADH + H^+$

El acetaldehído puede ser también reducido a etanol por la ADH+NADH, pero ésta ha sido reconocida como una vía menor de eliminación del acetaldehído (**Kitson y Weiner, 1996**).

En los seres humanos, se han aislado 12 genes que codifican distintos tipos de ALDH (ALDH1-ALDH12) con secuencias de aminoácidos bien diferenciadas. Los loci para algunos de esos genes están en diferentes cromosomas (9, 11, 12, 17) (**Kitson y Weiner, 1996**).

Sin embargo, las isoenzimas hepáticas son solamente dos, la ALDH1 citosólica y la ALDH2 mitocondrial; el resto se encuentra distribuido en otros tejidos (**Kitson y Weiner, 1996).** El acetaldehído se metaboliza fundamentalmente en la mitocondria, al contrario que el etanol, cuyo metabolismo hepático es esencialmente citosólico.

Sólo la ALDH2 mitocondrial tiene una variante genética ALDH2*2 que ha sido descrita en humanos, para aproximadamente el 40% de los orientales y menos del 10% de caucásicos (**Kitson y Weiner, 1996; Lieber, 1997**). Esta isoforma del enzima es funcionalmente inactiva debido a la sustitución, en la posición 487, del aminoácido glutamato por lisina (**Yoshida et al., 1984**). Dicha sustitución origina una ALDH (2*2) con una altísima Km (7000 μM comparada con 30 μM para la ALDH2*1) y muy baja actividad específica (10%) (**Farres et al., 1994**). Por tanto, en estos individuos la oxidación del acetaldehído es muy deficiente, **produciéndose acumulaciones** de éste, después, incluso del consumo moderado de alcohol.

El acetaldehído es de 10 a 30 veces más tóxico que el etanol, es mutagénico y teratogénico. ***La toxicidad del acetaldehído se debe, en parte, a su capacidad de formar aductos con diversas moléculas, principalmente con proteínas*** (**Gross y col., 1994; Rintala y col., 2000; Tuma y col., 1996; Worrall y col., 1998**), resultando en la producción de anticuerpos, inactivación de diversas moléculas con actividad biológica e inhibición de la reparación del DNA. Además, puede afectar a la síntesis y secreción de proteínas (**Lieber, 1995**), desencadenar la formación de cataratas en el cristalino (**Jedziniak y Rokita, 1983**), promover la peroxidación lipídica a través de su unión al glutatión reducido (**Salaspuro, 1985**) e inducir alteraciones morfológicas y funcionales en las mitocondrias, reduciendo su capacidad respiratoria (**Lieber, 1995**).

Por otra parte, el acetaldehído provoca la liberación de catecolaminas en las células cromafines de la médula adrenal y en las terminaciones sinápticas (**Akabane, 1970**), así como la liberación de histamina, bradiquinina y prostaglandinas en diferentes tipos celulares (**Lieber, 1997, 2000**). De forma que, cuando los **niveles de acetaldehído se ven especialmente incrementados**, aumenta la presencia de estas aminas vasoactivas en el plasma, desencadenando una sintomatología de origen alérgico, conocida con el nombre genérico de enrojecimiento facial o "flushing", y caracterizada por un aumento de la temperatura dérmica, vasodilatación periférica y eritema cutáneo, aceleración del

ritmo cardíaco, mareos, cefaleas, náuseas, vómitos ocasionales, hipotensión y broncoconstricción **(Whitefield y Martin, 1993; Wolf, 1972; Zeiner y col., 1979**).

Por otro lado, el Disulfiram es un fármaco utilizado para tratar el alcoholismo, el cual, **inhibe** la ALDH afectando el metabolismo del etanol. Esta **inhibición**, origina un aumento en la concentración plasmática de acetaldehído, ocasionando síntomas como cefalea, enrojecimiento facial, vértigo, náuseas, visión turbia, temblor y disnea. La aparición de estos efectos causa que el paciente alcohólico deje de ingerir el etanol (empeora los síntomas de la resaca). A esta reacción se le conoce como efecto Disulfiram.

Existe evidencia significativa de comportamiento que implica al acetaldehído en los mecanismos subyacentes a los efectos psicofarmacológicos del etanol (**Correa et al., 2012; Peana y Acquas, 2013; Peana et al., 2016**). El acetaldehído tiene propiedades reforzantes por sí solo (**Correa et al., 2012; Peana et al., 2016**), induce euforia a bajas concentraciones (**Eriksson, 2001**) y ha estado involucrado en la adicción al alcohol **(Deng y Deitrich, 2008; Deehan et al.., 2013).**

Además, el apoyo al papel crítico del acetaldehído en las propiedades reforzantes del etanol fue proporcionado por las observaciones de que una interferencia negativa con el metabolismo periférico o central del etanol a acetaldehído, así como una reducción de su biodisponibilidad, previene varias acciones del etanol, incluyendo sus efectos reforzantes **(Foddai et al.,** 2004 ; **Melis et al.,** 2007 ; **Peana et al.,** 2008 , 2010a , b , 2015 ; **Enrico et al.,** 2009 ; **Martí-Prats et al.,** 2013 , 2015 ; **Orrico et al.,** 2013 , 2014).

Además de lo anterior, el acetaldehído tiene múltiples efectos de daño tisular y estos también deben apreciarse como una característica de otra historia interminable. De hecho, los seres humanos están expuestos con frecuencia al acetaldehído de diversas fuentes, incluidas las bebidas alcohólicas, el humo del tabaco y los alimentos, e incluso los microbios son responsables de la mayor parte de la producción de acetaldehído a partir del etanol, tanto en la saliva como en el estómago aclorhídrico e infectado por Helicobacter pylori (**Salaspuro, 2011**).

Además, el acetaldehído también se suele utilizar como aditivo alimentario y agente aromático. Desafortunadamente, el acetaldehído es mutagénico y cancerígeno y es responsable del daño del ADN y de varios efectos promotores del cáncer (**Dellarco, 1988; Seitz y Stickel, 2010**). En consecuencia, el acetaldehído y el etanol son dos de los compuestos para los que se tiene acceso suficiente a la evidencia más completa sobre epidemiología y mecanismos de carcinogénesis.

En la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de diferentes formas de cáncer, el impacto del riesgo de desarrollar esta patología depende principalmente del

consumo de alcohol (**Shield et al.,** 2013) e incluso un consumo moderado ha demostrado causar cáncer (**Bagnardi et al.,** 2013).

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar cómo el etanol y el acetaldehído pueden causar o contribuir a la carcinogénesis, siendo el mecanismo principal atribuible al metabolismo del etanol en acetaldehído carcinogénico y de unión al ADN (**Seitz y Stickel, 2007**).). En consecuencia, los humanos deficientes en ALDH2 mitocondrial presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos del tracto digestivo superior (**Lachenmeier y Salaspuro, 2017**).

Asimismo, el etanol también puede ser metabolizado en acetaldehído por el citocromo CYP2E1, un proceso que produce especies radicales de oxígeno (ROS) que pueden conducir a la peroxidación de lípidos y a la formación de aductos mutagénicos (**Pflaum et al., 2016**). Además, el acetaldehído también puede conducir a la hipometilación del ADN, que cambia la expresión de oncogenes y genes de supresión de tumores (**Seitz y Stickel, 2007; Pflaum et al., 2016**).

Finalmente, en este sentido, una investigación reciente de (**Lachenmeier y Salaspuro 2017**) informó de que muchas de las evaluaciones de riesgos anteriores basadas en toxicología animal podrían haber subestimado el riesgo de toxicidad por acetaldehído. Curiosamente, las tabletas bucales que liberan lentamente L-cisteína, un aminoácido semiesencial, pueden reducir o eliminar el acetaldehído carcinogénico formado microbianamente de la saliva durante la ingesta de etanol. De hecho, la L-cisteína se une covalentemente al acetaldehído produciendo un compuesto estable la cual no es toxico: **2- metil- tiazoladina- 4- acido carboxílico** (**Salaspuro et al., 2002**).

- **Generación periférica de acetaldehído**

La opinión convencional de que el metabolismo del etanol a acetaldehído se lleva a cabo por la deshidrogenasa de alcohol hepática de clase I (ADH1); (**Haseba y Ohno, 2010**), se obtuvo haciendo un seguimiento en animales (**Bradford et al., 1993a, b; Escarabajal y Aragon, 2002; Peana et al., 2008**) y humanos (**Blomstrand y Theorell, 1970; Crow y Hardman, 1989; Sarkola et al., 2002**) experimentando con inhibidores específicos (pirazoles) de ADH.

En seres humanos, la ADH1 se clasifica además en tres subcategorías, ADH1A, 1B y 1C (todas inhibidas por 4-metilpirazol, 4-MP), que son las principales ADH para la oxidación del etanol (**Hempel et al., 1984**). Curiosamente, también se ha informado que la clase III (ADH3) contribuye al metabolismo sistémico del etanol de una manera dependiente de la dosis, lo que contribuye a disminuir las consecuencias de la intoxicación aguda por etanol. En particular, ADH3 (la isoforma perteneciente a la clase (III) puede participar en el metabolismo del etanol junto con ADH1 o compensar su contribución reducida (**Haseba et al., 2003).**

Además de la participación de la ADH, también otras vías pueden jugar un papel crítico en el metabolismo del etanol en el hígado (**Takagi et al., 1986 ; Zimatkin et al., 2006 ; Hipólito et al., 2007 ; Haseba y Ohno, 2010**); En este sentido, y después de décadas de intentos dirigidos a identificar la (s) enzima (s) responsables de la fracción independiente de ADH1 del metabolismo del etanol, la investigación se ha centrado en el sistema MEOS, principalmente CYP2E1; (**Lieber y DeCarli, 1972 ; Takagi et al. ., 1986 ; Teschke y Gellert, 1986**) y sistema de catalasa dependiente de hidrógeno (H 2 O 2); (**Aragón et al,. 1985; Handler y Thurman, 1988b; Aragón y Amit, 1992; Bradford et al, 1993a, b; Lieber, 2004**); estos son sistemas oxidantes de etanol, que entran en acción cuando el alcohol en sangre es elevado o cuando el consumo de bebida es crónico (**Sánchez-Catalán et al., 2008**). De hecho, la inducción de la actividad MEOS debido al consumo crónico de etanol parece explicar la tasa acelerada del metabolismo del etanol observado en bebedores crónicos (**Pikkarainen y Lieber, 1980**). Además, la catalasa y MEOS exhiben actividades oxidantes de etanol más altas que las de ADH1 y ambos son insensibles a los pirazoles in vitro (**Lieber y DeCarli, 1972**). Curiosamente, **(Takagi et al. 1986**) han demostrado que 4-MP en realidad inhibe MEOS en ratones que carecen genéticamente de ADH, tanto in vivo como in vitro, concluyendo que MEOS juega un papel importante en la oxidación del etanol. Sin embargo, el papel de MEOS y catalasa en las consecuencias del metabolismo sistémico del etanol aún no se ha caracterizado por completo (**Hipólito et al., 2007**), mientras que la contribución de la ADH al metabolismo periférico del etanol puede haberse sobrestimado, según algunos experimentos en los que el tratamiento con 4-MP causó en el hombre una tasa muy baja de eliminación de etanol (**Blomstrand y Theorell, 1970**), lo que lleva a la conclusión de que la catalasa y el MEOS, y no solo la ADH, pueden ser los principales responsables del metabolismo del etanol (**Blomstrand et al., 1973**).

La etapa limitante de la velocidad en la peroxidación de catalasa dependiente de etanol es la generación de H 2 O 2 (**Oshino et al., 1973**) que puede ser originado a tasas elevadas también del metabolismo del ácido graso (**Handler y Thurman, 1988**).

No obstante, algunos autores observaron que el pretratamiento con inhibidores de la catalasa no afecta significativamente la farmacocinética del etanol (biodisponibilidad, eliminación); (**Tampier y Mardones, 1987; Aragon et al., 1989**), lo que sugiere que la catalasa no participa activamente en el metabolismo hepático del etanol.

Por último, el acetaldehído producido por la oxidación del etanol es posteriormente transformado por ALDH en acetato, que puede metabolizarse más a través del ciclo del ácido tricarboxílico para generar energía.

La ALDH, que juega un papel importante para determinar los niveles periféricos de acetaldehído, se clasifica además en dos subcategorías: ALDH1 presente en el citosol y ALDH2 presente en las mitocondrias (**Weiner y Wang, 1994**).

En consecuencia, se pueden detectar concentraciones altas de acetato, pero no de acetaldehído en el plasma humano después de la ingesta de etanol (**Hernández et al., 2016**). En particular, los asiáticos orientales, debido a la alta prevalencia del alelo ALDH2 * 2 entre esas poblaciones, pueden ser más susceptibles al efecto del etanol (y el acetaldehído) con importantes implicaciones para la salud pública que pueden utilizarse para promover la abstinencia de etanol o reducir el consumo de etanol.

- **Generación central de acetaldehído**

El etanol puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y metabolizarse en el cerebro. Sin embargo, los tipos celulares de los que está hecha la barrera hematoencefálica, células endoteliales y oligodendrocitos, expresan ALDH en gran medida (**Zimatkin, 1991; Zimatkin et al., 1992**), que metaboliza el acetaldehído en acetato, impidiendo la entrada de acetaldehído generado periféricamente en el cerebro (**Eriksson y Sippel, 1977; Deitrich et al., 1978; Hipólito et al., 2007**).

Por tanto, a menos que la actividad de la barrera hematoencefálica (metabólica) se sature (**Westcott et al., 1980; Hoover y Brien, 1981; Zimatkin, 1991**), los niveles de acetaldehído después de la administración aguda de etanol difícilmente pueden alcanzar la concentración sanguínea crítica para permitir que el acetaldehído lo cruce (**Tabakoff et al., 1976; Eriksson y Fukunaga, 1993**) y, por lo tanto, afectar sus objetivos dentro del SNC.

De lo contrario, la oxidación del etanol a acetaldehído puede ocurrir en el cerebro a través de vías que involucran catalasa, CYP2E1 y ADH (**Hipólito et al., 2007**). En particular, aunque en condiciones apropiadas, este último (ADH) parece representar una vía principal del metabolismo del etanol en el hígado, se le ha atribuido una contribución menor en el cerebro como lo indican los estudios bioquímicos (**Zimatkin et al., 2006**) y de comportamiento (**Escarabajal y Aragón, 2002**).

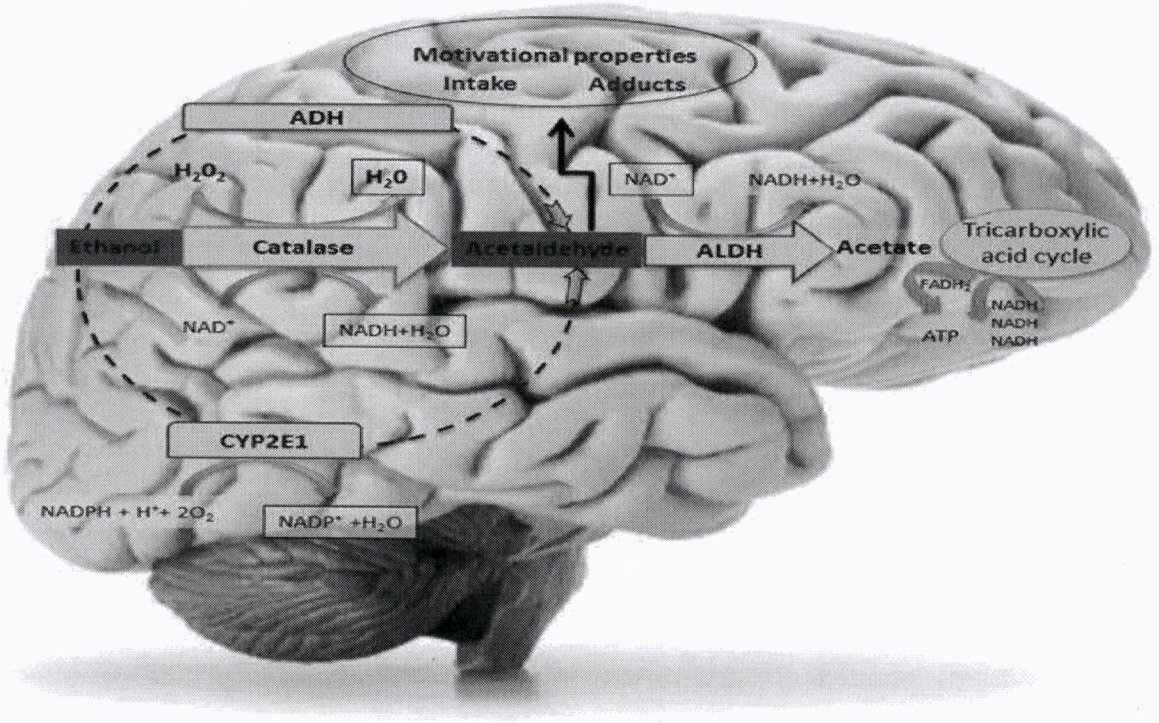


Fig.7. metabolismo del etanol a nivel cerebral

La figura muestra las tres principales vías metabólicas centrales del metabolismo oxidativo del etanol a acetaldehído y las principales vías metabólicas de eliminación de subproductos de etanol (acetaldehído y acetato), con indicación de los cofactores relativos involucrados. ***Abreviaturas: ADH, alcohol deshidrogenasa; ALDH, aldehído deshidrogenasa; ATP, trifosfato de adenosina; CYP2E1, isoforma 2E1 del citocromo P 450; FADH 2 , dinucleótido de flavina-adenina en su forma reducida; H 2 O 2 , el peróxido de hidrógeno; NAD + , coenzima dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH, coenzima de fosfato de dinucleótido de adenina de nicotinamida en su forma reducida.***

La mayoría de la producción in vivo de acetaldehído en cerebro, depende de la actividad del sistema catalasa- peroxidasa (H 2 O 2) (**Zimatkin y Buben, 2007**). Catalasa parece estar expresado en todas las células neuronales (**Hipólito et al., 2007**), aunque la tinción catalasa positiva, resultante de estudios inmunohistoquímicos, fue particularmente prominente en áreas del cerebro que contienen cuerpos neuronales aminérgicos (**Zimatkin y Lindros, 1996**). En consecuencia, se encontró ARNm de catalasa en un gran número de neuronas en todo el cerebro de la rata (**Schad et al., 2003**). De hecho, la catalasa y, en menor medida, el CYP2E1, son las principales vías del metabolismo central del etanol (**Aragon et al., 1992; Aragon and Amit, 1993; Zimatkin et al., 2006; Hipólito et al., 2007, 2009; Sánchez-Catalán et al., 2008**). Como se pudo observar en estudios de roedores se mostró que la inhibir la catalasa se previene la producción de acetaldehído (**Aragon and Amit, 1992; Koechling and Amit, 1994**).

Los estudios de comportamiento confirmaron aún más la sugerencia del papel crítico que juega la catalasa en la mediación de algunos efectos centrales del etanol al mostrar que su potenciación por acetato de plomo agudo; (**Correa et al., 1999a**) y su inhibición por acetato de plomo crónico;(**Correa et al., 1999b**) podrían aumentar y reducir, respectivamente, la actividad locomotora inducida por etanol.

Los estudios de comportamiento, además, desafiaron directamente la hipótesis de la producción dependiente de catalasa de acetaldehído cerebral como un posible mediador de los efectos psicofarmacológicos del etanol. Estos estudios demostraron que en el núcleo arcuato del hipotálamo, la administración de otro inhibidor de la catalasa, la azida sódica, podría prevenir las propiedades estimulantes locomotoras del etanol **(Sanchis-Segura et al., 2005**) y; que la administración sistémica de inhibidores de la catalasa podría prevenir tanto los efectos estimulantes locomotores de la administración de etanol intra-sustancia negra pars reticulata (SNr) **(Arizzi-LaFrance et al., 2006**) como los efectos ansiolíticos originados por el etanol **(Correa et al., 2008**). Aunque el acetaldehído se genera localmente en cantidades farmacológicamente significativas (**Deng y Deitrich, 2008**) por la catalasa cerebral, este proceso parece circunscrito a algunos núcleos cerebrales específicos (como el hipotálamo y el mesencéfalo) proporcionando una validación anatómica a la alta especificidad conductual de los efectos de los fármacos capaces de interferir con su actividad enzimática **(Smith et al., 1997; Sanchis-Segura et al., 2005; Arizzi-LaFrance et al., 2006**).

Finalmente, la oxidación del acetaldehído es necesaria para la desintoxicación y, la ALDH puede metabolizarlo en acetato, que desempeña un papel crucial en la oxidación adicional del acetaldehído derivado del etanol (**Zimatkin et al., 2006).** Por último, el acetato producido por ALDH se metaboliza a través del ciclo de Krebs para producir energía o proporcionar intermediarios para otras moléculas **(Hernández et al., 2016**). Las enzimas del citocromo P450 (CYP2E1) que participan en el metabolismo del etanol en el hígado también se han implicado en su metabolismo, en particular, en neuronas mesencefálicas tirosina hidroxilasa positivas (**Watts et al., 1998**) al reducir el oxígeno molecular a agua y por lo tanto oxidar etanol a acetaldehído. En particular, se ha informado de la inducción de la expresión de CYP2E1 mediante el tratamiento crónico con etanol en varias estructuras cerebrales, incluido el hipocampo, el cerebelo y el tronco encefálico (**Zhong et al., 2012**).

El equilibrio oxidativo es el resultado de la cantidad de ROS acumulados y de la actividad de las enzimas antioxidantes. Cuando se altera el equilibrio oxidativo, se desarrolla un estrés oxidativo que afecta a la célula en su conjunto, así como a las proteínas, lípidos y ADN. Sin embargo, existen varios mecanismos de defensa para reducir los efectos deletéreos del estrés oxidativo y, por ejemplo, si fallan los procesos de defensa y reparación celular, las proteínas dañadas por oxidación pueden sufrir una degradación proteica mediada por proteasomas (**Bence et al., 2001**).

Específicamente, el metabolismo del etanol regula al alza la producción de ROS y óxido nítrico en las neuronas corticales primarias causando disfunción de la barrera hematoencefálica (**Haorah et al., 2005, 2007, 2008**). La exposición crónica al etanol también se ha asociado con la inhibición del proteasomas, que parece ser un factor clave en los mecanismos epigenéticos subyacentes al alcoholismo al promover la acumulación de histonas dañadas por oxidación (**Bardag-Gorce, 2009**). En consecuencia, hallazgos recientes mostraron que la exposición al etanol redujo la actividad intracelular similar a la quimotripsina del proteasoma 20S en células SH-SY5Y (**Caputi et al., 2016**) de acuerdo con los hallazgos obtenidos en el hígado y el cerebro que demuestran que la exposición al etanol disminuyó la actividad del proteasoma al interferir con el ensamblaje de 20 S CP y 19 S RP (**Bardag-Gorce, 2009; Donohue y Thomes, 2014; Erdozain et al., 2014**). Además, la isoforma CYP2E1 cumple un papel importante en la generación de ROS y la exposición al etanol está relacionada con su acumulación, lo que puede estar asociado a la inducción de CYP2E1 en homogeneizados de cerebro de rata (**Zhong et al., 2012**). Aunque la actividad de la ALDH tiene efectos beneficiosos, es decir, es responsable de la reducción del acetaldehído, también produce radicales libres (**Hernández et al., 2016**).

De hecho, el daño más severo relacionado con el etanol, asociado con una pérdida de neuronas, se encontró después de una exposición prenatal aguda (**Flentke et al., 2014**) o crónico (**Fernandes et al., 2002; Moulder et al., 2002; Soscia et al., 2002; Soscia et al., 2014**). Exposición pre y postnatal. Además, se informa que el etanol altera la generación de nuevas neuronas y su integración funcional en el SNC (**Nixon y Crews, 2002; Crews et al., 2006**). En este sentido, se sabe que el etanol afecta el desarrollo celular interfiriendo con el factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF; (**Climent et al., 2009**) demostraron que la exposición crónica al etanol alteraba la diferenciación neuronal de las células del neuroblastoma y constantemente alteraba la activación mediada por BDNF de la cascada de proteína quinasa activada por mitógenos / quinasa regulada por señales extracelulares (MAPK / ERK); (**Sakai et al., 2005**) y otras neurotrofinas (**Moore et al., 2004 ; Bruns y Miller, 2007 ; Mooney y Miller, 2011**). Los estudios realizados durante la última década utilizando modelos in vitro han enriquecido la información sobre esta interacción (**Hellmann et al)** Junto con la vía de la Fosfoinositol 3-quinasa / proteína quinasa B (PI3K / AKT), la cascada MAPK / ERK es activada por el factor de crecimiento de unión a heparina midkine MDK (**Stoica et**

al., 2002), promoviendo así la supervivencia y proliferación celular (**Reiff.etal.,2011**).

Se ha planteado la hipótesis de que MDK podría ser un gen que responde al etanol ya que protege contra el daño neuronal y la neurodegeneración (**Herradón y Pérez-García, 2014**) y podría regular la sensibilidad al etanol (**Lasek et al., 2011**). En apoyo de esta posibilidad, la expresión de MDK es alta en la corteza prefrontal de los alcohólicos humanos (**Flatscher-Bader et al., 2005; Flatscher-Bader y Wilce, 2008**), y también está elevado en el cerebro de ratones genéticamente predispuestos a consumir grandes cantidades de etanol (**Mulligan et al., 2006**). Con base en esta evidencia, se ha planteado la hipótesis de que el etanol se relaciona con MDK y la activación de su receptor, la quinasa del linfoma anaplásico (ALK); (Proteína que ayuda a controlar la formación de las células.). Estudios interesantes, que emplearon las líneas celulares de neuroblastoma SH-SY5Y e IMR-32, demostraron que MDK y ALK responden al etanol y que la activación de la señalización de ALK por el etanol depende de la expresión de MDK. De hecho, el etanol no solo aumentó la expresión de los genes MDK y ALK, sino que también provocó un rápido aumento en la fosforilación de ALK y ERK (**He et al., 2015**).

Como el acetaldehído está involucrado en muchas acciones del etanol en el cerebro, incluidos los cambios de comportamiento y el daño neuronal, los fármacos utilizados para interferir con el metabolismo del etanol o reducir los niveles de acetaldehído pueden representar una terapia valiosa en el tratamiento de la gran cantidad de trastornos por consumo de alcohol, incluida la recaída. En la toma de etanol y, en combinación con los existentes, podría mejorar los resultados de las terapias farmacológicas actuales. Además, los compuestos dotados de propiedades antioxidantes representan hoy en día candidatos potencialmente buenos para tratar distintas fases del abuso de etanol. Los mecanismos neuro inmunitarios del etanol y el acetaldehído ofrecen nuevos enfoques para desarrollar farmacoterapias más efectivas para tratar neuropatologías relacionadas con el etanol. Esta última evidencia reciente podría explicar la eficacia de diferentes eliminadores de radicales libres y fármacos antioxidantes en la reducción de los efectos dependientes del etanol, y del acetaldehído derivado del etanol.

- **Daño hepático oxidativo generado por el consumo de etanol**

La capacidad que tiene el etanol de incrementar los niveles de ROS y RNS, así como la peroxidación de lípidos, ADN proteínas, fue demostrada en una variedad de sistemas, células y especies. En un inicio, el consumo de alcohol favorece un incremento de la permeabilidad intestinal y la translocación de los lipopolisacáridos (LPS) bacteriano del intestino al hígado. En las células de Kupffer, este LPS interactúa con su receptor, el TLR4, para comenzar la señalización que favorece la generación de estrés oxidativo y la

producción de citosinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- (TNF), lo que favorece la generación del daño hepático.

Una de las determinantes principales del estrés oxidativo durante el consumo de etanol está representada por la inducción de la isoforma 2E1 de la familia del citocromo P450 en los hepatocitos y en las células de Kupffer. La inducción del CYP2E1 es responsable del metabolismo del etanol a acetaldehído, pero también incrementa la vulnerabilidad de los alcohólicos a la toxicidad de diversos fármacos, solventes industriales y anestésicos. Los mecanismos responsables del estrés oxidativo inducido por el consumo de etanol incluyen la formación intrahepatocito de las ROS por la cadena respiratoria mitocondrial y la biotransformación del etanol, así también por la generación extracelular de ROS por los fagocitos.

En particular, la actividad del CYP2E1 sobre el etanol permite la formación de radicales libres hidroxietil HER (***en la cual se saca un electrón del carbono alfa de la molécula de etanol***). Las células de Kupffer y los neutrófilos infiltrados en el hígado representan una fuente importante de especies oxidantes y contribuyen a causar un daño oxidativo durante el consumo de alcohol. Como sea, la interacción entre el estrés oxidativo y la inflamación para la progresión de la enfermedad hepática alcohólica es más compleja. Por mencionar, el daño oxidativo está implicado en la sensibilización de los hepatocitos a la acción proapoptóticos de la citosina TNF. Además, las ROS producidas por la actividad del CYP2E1 y la NADPH+ oxidasa exacerban la respuesta de las células de Kupffer a endotoxinas, al regular al alza la expresión del receptor **Toll-like 4 (TLR-4).** y también aumentan la transducción de señales mediada por el TLR-4 a través de factores de transcripción, como el factor nuclear kappa-B (NF-B) y el factor de transcripción STAT3(***transductor de señal y activador de la transcripción 3***), y además, cinasas activadas por señales extracelulares (ERK1/2) y la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) llamada p38, generando así un incremento en los niveles de citosinas proinflamatorias como el TNF- o la IL1 o citosinas antiinflamatorias, como la IL-10 e IL-6.

Recientes evidencias indican que el etanol estimula la vía de Notch (***La vía de señalización Notch desempeña un papel clave para regular el destino celular, crecimiento, proliferación y la muerte celular programada durante el desarrollo de organismos eucariotas***), que está implicada en múltiples enfermedades inflamatorias, como enterocolitis, vasculitis y bronquitis. Diversos modelos experimentales indican que hay un vínculo entre la señalización mediada por Notch1 y el NFB, que es un regulador central del estrés celular en todos los tipos de células en el hígado, y su activación puede contribuir al desarrollo de la esteatohepatitis alcohólica. **Wang et al,** demostraron que el etanol induce la señalización de Notch1 en hepatocitos que sobre expresaban CYP2E1, lo cual indica que la activación de Notch1 es dependiente del estrés oxidativo.

La capacidad del etanol para dar inicio a la respuesta inmunitaria fue indicada por primera vez hace 20 años al *hacer la observación de anticuerpos dirigidos a aductos de*

proteínas con proteínas hepáticas. Recientemente, se ha implicado al estrés oxidativo en la inmunidad inducida en la enfermedad hepática alcohólica por la detección de anticuerpos que selectivamente reconocen epítopes derivados de la interacción de los HER y proteínas hepáticas AntiHER. Ig-G reconoce a CYP2E1 modificado por HER como su principal antígeno y, tanto en rata como en humano, la presencia de anticuerpos anti-HER correlaciona con la actividad del CYP2E1. Sin embargo, la respuesta inmunitaria inducida por el estrés oxidativo no está limitada a los aductos de HER; se han observados títulos elevados de IgG circulantes hacia epítopes derivados de la modificación de proteínas y productos finales de la peroxidación lipídica, como el MDA (**malonaldehyde**) y 4-HNE (**4-hydroxynonenal**), así como los hidroperóxidos lipídicos, que prevalecen en pacientes con una avanzada enfermedad hepática alcohólica. Además, la reacción combinada de MDA y acetaldehído con residuos proteicos de lisina genera productos de condensación llamados aductos de MDA-acetaldehído (MAA), que son antigénicos y estimulan reacciones inmunitarias en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Aproximadamente el 35% de los pacientes con una enfermedad hepática por alcohol avanzada también muestran respuesta a linfocitos T CD4+ hacia antígenos derivados de MDA, indicando que los mecanismos oxidativos promueven la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular.

Otra vía involucrada en el daño hepático provocado por el consumo de etanol y el estrés oxidativo es la modulada por la proteína cinasa activada por adenosil-monofosfato AMPK (***es un complejo enzimático que se activa con el aumento de relación AMP-ATP, así es considerado un detector de energía celular el cual ayuda al balance energético de la célula y el consumo de calorías***) en distintos tipos celulares, incluyendo neuronas, corazón, músculo esquelético, músculo liso vascular, páncreas y células hepáticas.

La AMPK desempeña un papel importante en la sobrevivencia celular durante el estrés metabólico por su habilidad de mantener la homeostasis metabólica. También controla el estado redox y la función mitocondrial; se sabe que las vías asociadas a AMPK pueden suprimir la muerte celular inducida por el estrés oxidativo. Esta proteína es importante en el desarrollo de esteatosis inducida por el consumo de etanol, ya que la inhibición de AMPK incrementa la lipogénesis e inhibe la B-oxidación de los ácidos grasos. La inhibición de la AMPK permite la activación del acetil Coa carboxilasa, mejorando los niveles de malonil Coa, lo cual inhibe la absorción y la oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial. Adicionalmente, se ha demostrado que la activación de AMPK por la adiponectina y otros agentes, como la rosiglitazona, mejora el hígado graso inducido por el consumo de etanol en modelos animales, lo que demuestra el papel clave de la inhibición de la proteína AMPK en el desarrollo de la esteatosis. Sin embargo, la inhibición de la AMPK es paradójica, ya que el metabolismo del etanol está acompañado de la producción de ROS y ellos son factores críticos que ayudan a controlar la activación de AMPK, que es mediada por diferentes estímulos, como la hiperglucemia y el tratamiento farmacológico con metformina. Estos resultados indican que la inhibición del AMPK por consumo de alcohol y la activación de la AMPK por las ROS ocurre por mecanismos diferentes.

Por otro lado, los primeros estudios en los que se evidenciaban los efectos del estrés oxidativo en la activación de la AMPK surgieron hace más de 10 años cuando (**Choi et al**) demostraron que la cascada de la AMPK era altamente sensible a las ROS. La vía de señalización mediada por el factor nuclear E2(***Proteína que controla el modo en que se expresan ciertos genes. Estos genes ayudan a proteger la célula del daño que causan los radicales libres***) relacionado al factor 2 (Nrf2)-ARE también desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad hepática por alcohol. La inducción de muchas enzimas citoprotectoras en respuesta al estrés químico es regulada primariamente a nivel transcripcional por una proteína denominado ARE (elemento Cis-regulador), que inicialmente se encontró en el promotor de genes que codifican para 2 enzimas detoxificadoras importantes, la glutatión-transferasa y la NADPH quinona óxido reductasa. La activación de la transcripción génica a través de ARE es mediada por el Nrf2. Existen evidencias que muestran que los niveles de la proteína, así como del ARNm de Nrf2, se encuentran elevados en tejido hepático y en los hepatocitos de animales tratados de manera crónica con etanol. Células HepG2 sobre expresaron la isoforma CYP2E1 y, de igual manera, mostraron un incremento en la expresión del ARNm y proteína de Nrf2 comparadas con células HepG2 de controles. Otros reportes adjudican un papel importante del Nrf2 en la protección contra el daño hepático inducido por etanol. En ratones knockout de Nrf2 administrados de manera crónica con etanol se observó un incremento significativo en la mortalidad de los animales comparado con los animales wild-type 80; también se observó una disminución en la habilidad para detoxificar el acetaldehído en los ratones knockout, lo que permitió la acumulación de los metabolitos tóxicos.

Si bien es difícil reproducir experimentalmente un estadio de fibrosis alcohólica en modelos animales, diversos estudios han demostrado que la peroxidación lipídica precede a las señales de inicio de la fibrosis y está asociada a un incremento en la producción de citocinas profibrogénicas como el factor de crecimiento transformante(TGF); además se ha reportado que la peroxidación lipídica inducida por el consumo de etanol promueve la transactivación del NF-B; de esta manera, se favorece la expresión del gen promotor de colágeno 2 en las HSC a través de la estimulación de la cascada de cinasas en donde participan la PKC, PI3K y la PKB/Akt.

Estas observaciones son consistentes con el papel del 4-HNE, que actúa como un estímulo profibrogénico para la producción de colágeno en las HSC humana.

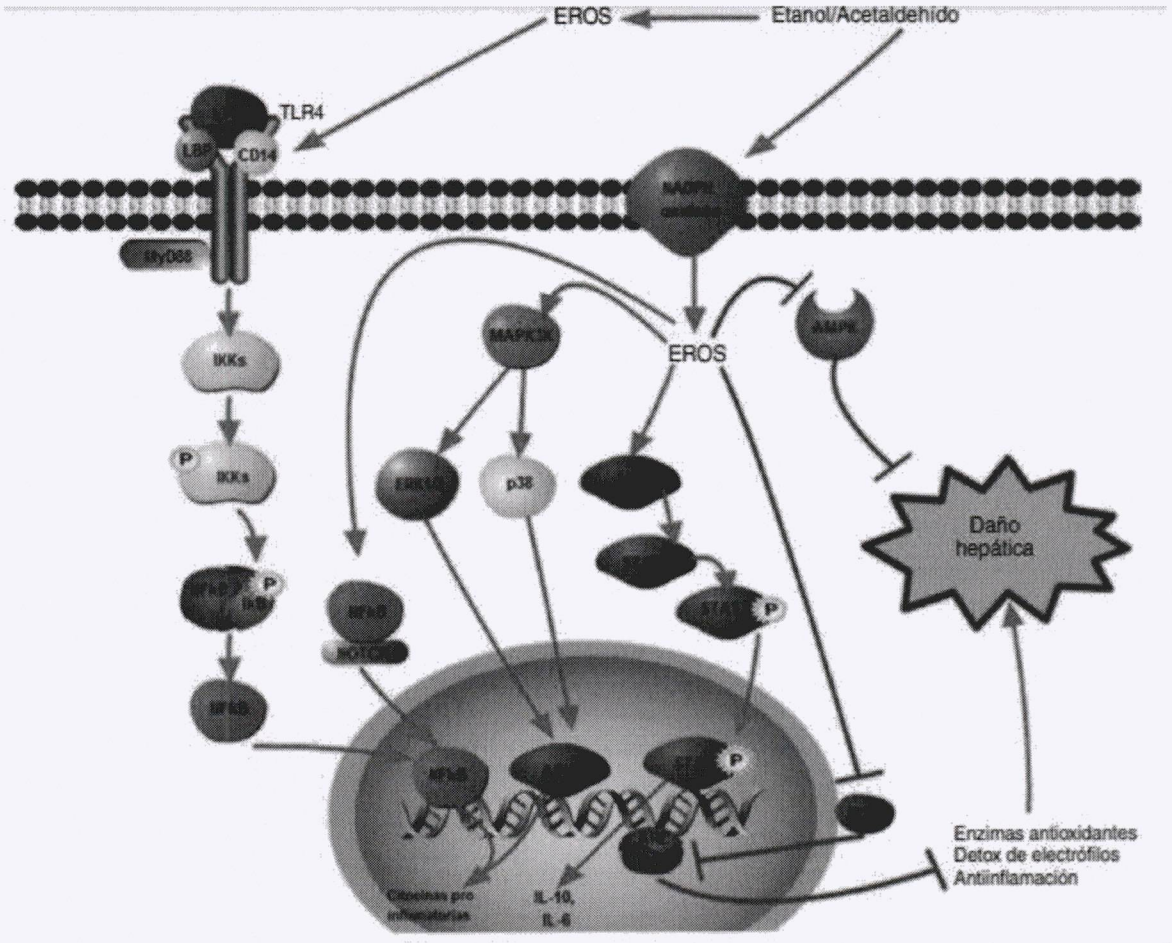


Fig.8 ***Vía de señalización activadas por ERO, generadas durante el consumo de alcohol. Las ERO producidas extracelularmente, tienen la capacidad de promover la sobreexpresión del TLR-4 favoreciendo la vía de daño mediada por LPS. Esto conlleva a la translocación del factor de transcripción NFkB al núcleo y así la transcripción génica de citocinas proinflamatorias se lleva a cabo. Las ERO intracelulares también pueden favorecer la activación de NFkB, esto a través del complejo NFkB/Notch1.Lo que incrementa el daño.***

En el citoplasma las ERO generadas a partir de diversas fuentes, como la activación de NADPH oxidasa activan diversas proteínas relacionadas con daño hepático como ERK1/2, P38 Y JAK... estas promueven la activación de factores de transcripción como el AP1 Y STAT 3, modulando positivamente la expresión génica de citosinas pro y antiinflamatorias respectivamente.

La señalización celular relacionada con la respuesta hepatoprotectora también se ve alterada con las ERO. Las vías inducidas por AMPK y el Nrf2/ARE, se ven inhibidas por la acción de las especies oxidantes. Las flechas verdes indican promoción de la respuesta mientras que las rojas indican inhibición de la respuesta.

1. AMPK. Proteína quinasa activada por adenosil monofosfato.

2. ARE. Elemento de respuesta antioxidante.

3. ERO. Especies reactivas de oxígeno.
4. ERK1/2 Cinasas reguladas por señalización extracelular.
5. JAK. Janus kinasas.
6. LPS lipopolisacáridos.
7. NFkB factor nuclear Kb.
8. Nrf2 factor relacionado de3l factor nuclear eritroidal 2.

El metabolismo oxidativo del etanol libera pequeñas cantidades de anión superóxido (O2 *-) que, en condiciones fisiológicas, son reducidas por enzimas y sustancias antioxidantes. A altas dosis de etanol se produce inducción del CYP2E1 generando grandes cantidades de O2 *-. Una consecuencia de la sobre activación del complejo CYP2E1 es su alto consumo de oxígeno al generar un hipermetabolismo lobular e hipoxia pericentral. Este fenómeno particular produce inducción del factor NFKB, incremento de ROS y aumento de la producción de óxido nítrico (NO) para compensar la hipoxia y, en consecuencia, formación del anión peroxinitritos (ONOO), aumento de la respiración anaeróbica, acidosis y, finalmente, disminución de los niveles de ATP.

El ON participa en el desarrollo de dependencia física y, en el síndrome de abstinencia, de distintas sustancias adictivas, así como en los efectos neurotóxicos.

Durante el consumo crónico del etanol, la actividad de la ADH y del sistema microsomal hepático dan lugar a un desequilibrio redox debido a la formación del exceso de NADH alterando la relación NAD+ / NADH en el citosol y en la mitocondria.

La ALDH mitocondrial (ALDH-2) es responsable del metabolismo del acetaldehído y otros aldehídos lipídicos tóxicos. La ALDH clase 2 es una de las enzimas más importantes en la oxidación dependiente de NAD+ de varios aldehídos formados durante el metabolismo intermediario. Esta enzima exhibe muy baja Km para el acetaldehído y metaboliza eficientemente el acetaldehído producido durante el metabolismo del etanol. Muchos reportes han evidenciado la inhibición reversible de la actividad de la ALDH por el ON por reacción de S – nitrosilación. (***La S-nitrosilación es una reacción biológicamente importante del óxido nítrico. Se refiere a la conversión de grupos tiol, incluyendo residuos de cisteína en proteínas, para formar S-nitrosotioles RSNOs***). La ALDH-2 puede ser inhibida por el incremento de ROS y RNS posiblemente a través de la modificación de la cisteína en su sitio catalítico. Se ha demostrado que el sitio activo de la ALDH-2 puede ser modificado por mecanismos dependientes e independientes de ON. La acumulación de acetaldehído genera peroxidación lipídica, dando lugar a un conjunto de metabolitos que son productos finales de daño a lípidos de membranas. Entre estas especies podemos citar al malondialdehído (MDA) y los 4-hidroxialquenales (4-HAL). ***El acetaldehído es un importante generador de ROS, causa disfunción mitocondrial comprometiendo su propio metabolismo, lo que conlleva a un aumento de acetaldehído y, por lo tanto, generando un círculo vicioso.***

El etanol atraviesa la barrera hematoencefálica y es hallado en órganos periféricos, así como en el cerebro; sin embargo, el acetaldehído no puede atravesar fácilmente esta barrera por la abundancia de la ALDH-2 en el endotelio capilar y astrocitos. Tras el consumo crónico de etanol, la concentración cerebral de acetaldehído podría incrementarse adicionalmente. Este aumento parece deberse a una reducción de la actividad de la enzima ALDH-2 en el parénquima hepático y en los vasos sanguíneos cerebrales. Así, aun cuando este fenómeno es transitorio y reversible tras un período de abstinencia, parece claro que el descenso en la actividad de la ALDH redundaría en una mayor concentración de acetaldehído circulante y en una mayor probabilidad de acceso al encéfalo. Los efectos del etanol sobre la conducta están determinados fundamentalmente por la presencia de acetaldehído en el SNC, lo cual está estrechamente relacionado con la actividad de la ALDH-2 mitocondrial cerebral.

Fig. 9

Esquema representativo de la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno como consecuencia del metabolismo oxidativo del etanol en el hepatocito. SOD: Superóxido dismutasa, GPX: Glutatión peroxidasa, GSH: Glutatión reducido, GSSG: Glutatión oxidado, OH•: radical hidroxilo, O2 •: radical anión superóxido, ON•: óxido nítrico, ONOO-: peroxinitrito, H2 O2: peróxido de hidrógeno, ADH: aldehído deshidrogenasa.

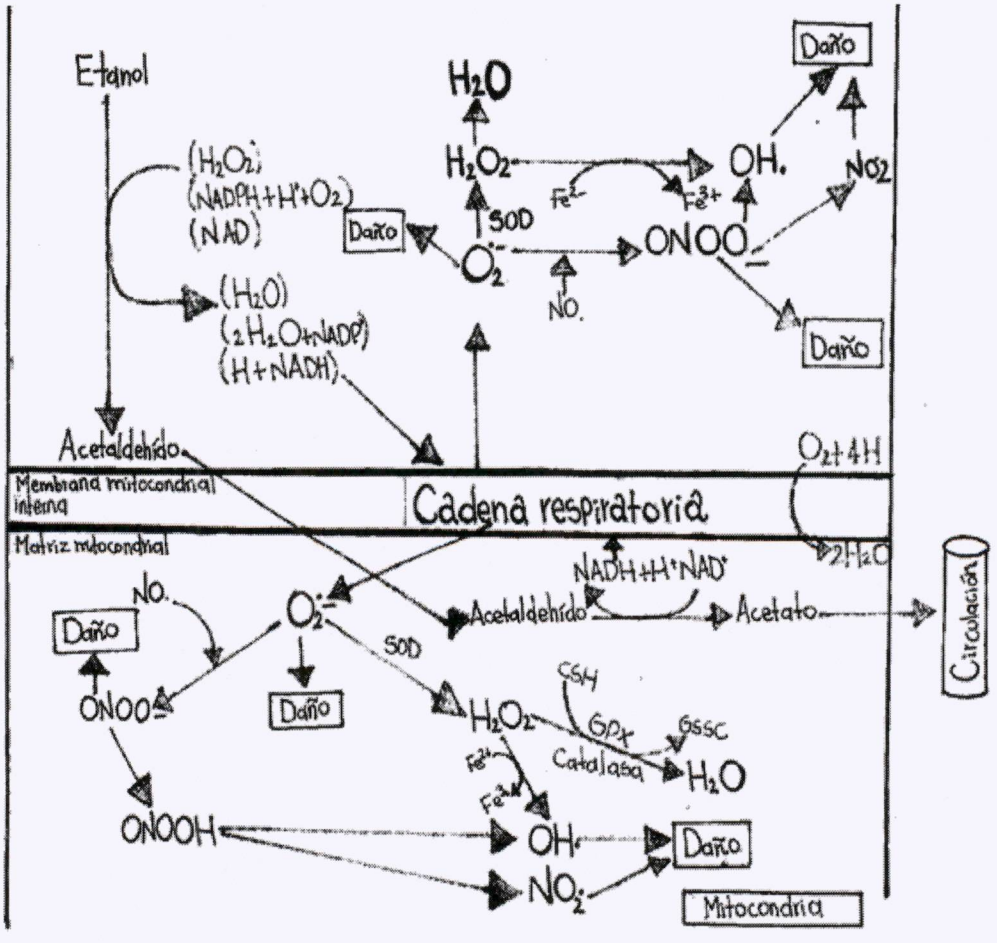
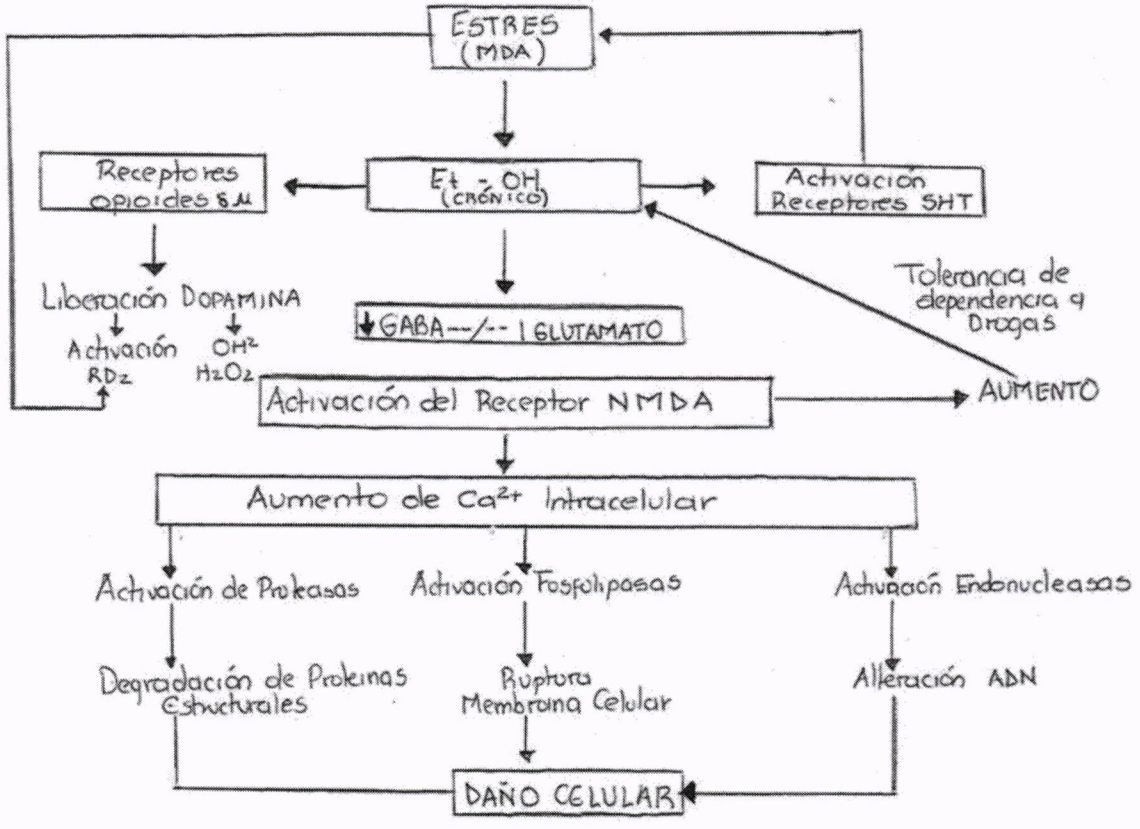


Fig. 10. ***Eventos asociados al consumo de etanol, el desequilibrio neuronal y el estrés oxidativo. OH•: radical hidroxilo, H2 O2: peróxido de hidrógeno, RD2: receptor dopaminérgico tipo 2, 5HT: receptores serotoninérgicos.***



2.SOLUCIÓN DE LA INVENCIÓN.

De acuerdo con la problemática anterior, la invención trae consigo una solución que consistente en la disminución de la concentración del acetaldehído y especies reactivas originadas del metabolismo hepático del alcohol actuando sobre la actividad de alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH). Además de actuar sobre el acetaldehído formado con l-cisteina

En tal sentido, tal proceso ocurre de las propiedades y características aportadas por la formula diseñada en la bebida de la invención, donde toman parte los siguientes moléculas y componentes, los cuales en general tienen las siguientes propiedades:

1. **Dihidromirecitina: (Inhibe la generación de acetaldehído actuando sobre ADH ALDH mayormente, MEOS y CATALASA minoritariamente. Además, tiene actividad antioxidante)**
2. **Extracto hidroalcohólico de Pyrus Comunis (Actúa mejorando actividad ADH Y ALDH, además tiene actividad antioxidante)**
2. **Extracto hidroalcohólico de Púnica Granatum (Actúa mejorando actividad ADH Y ALDH, además tiene actividad antioxidante)**
3. **Extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa (Actividad antioxidante, antiinflamatoria, antipirética, analgésica).**
4. **L-Cisteína (L-cisteína, reacciona covalentemente con el acetaldehído carcinogénico para formar una molécula más estable, no tóxica, el 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico. Compuesto inerte y no tóxico es eliminado del cuerpo a través de las heces y la orina, sin ser absorbido en la circulación sanguínea.).**
5. **Glutamina (Elimina radicales libres. por su actividad antioxidante atenúan la liberación de sustancias indicativas de daño muscular y estrés oxidativo mediante el sistema antioxidante GSH)**
6. **Alanina (Junto a la glutamina ayudan al funcionamiento del hígado. La alanina y la glutamina son aminoácidos glucogénicos que producen glucosa en el cuerpo para proporcionar energía. La ingesta de estos aminoácidos le permite al cuerpo descomponer el alcohol de manera más eficiente en el hígado para que pueda recuperarse más rápido.)**
7. **Complejo B (B1, B2,) (Actúa como cofactor de enzimático)**
8. **Magnesio (hay hipomagnesemia presente en consumo crónico de etanol)**
9. **Vitamina C (evitar peroxidación lipídica, antioxidante)**
10. **Vitamina E (evitar peroxidación lipídica, antioxidante)**
11. **Glicina. (es un relevante donador de metilos-antioxidante, reduce la concentración de etanol en estomago)**
12. **Colina.** La colina **ayuda a mantener la integridad estructural de las células, mientras que la metionina tiene efecto antioxidante, previniendo la oxidación de las grasas, en especial las del hígado.**
13. **Metionina** La colina y la metionina **actúan en conjunto para reducir la acumulación de grasas en el hígado, que podría llevar a esteatosis hepática.**
14. **Vitamina A (La vitamina A es una vitamina liposoluble que se encuentra naturalmente presente en los alimentos. La vitamina A es importante para la visión normal, el sistema inmunitario y la reproducción.). Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un ejemplo común es el déficit de vitamina A en estas personas.**
15. **Dextrosa (aporte energético)**

En concreto, las propiedades antes mencionadas conllevan a que se causen los siguientes efectos en el cuerpo humano:

- Una reducción de la concentración plasmática del acetaldehído.
- Protección celular, evitando peroxidación lipídica y daño del ADN (aductos)actuando sobre radicales libres.
- Contrarresta procesos inflamatorios, originados por la presencia de ACETALDEHIDO, ROS, RNS.

Lo anterior, ocurre por las características particulares de cada molécula y su interacción conjunta. Sobre las propiedades de las moléculas y sus efectos, me permito referirme a las mismas a continuación:

1) DIHIDROMIRECITINA (DHM)

Hovenia dulcis figura entre las principales medicinas a base de hierbas contra la resaca en la primera farmacopea de China, la Tang Materia Medica (Su, 659). Los extractos de Hovenia mejoran las lesiones hepáticas inducidas por el alcohol (**Du et al., 2010**) y alivia la resaca, en parte al promover la eliminación de Etanol mediante la mejora de la actividad de la alcohol deshidrogenasa (ADH) y acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) (**Kim et al., 2000 ; Chen et al. al., 2006**).

DHM también conocida como ampelopsina, rac-ampelopsina y ampelopsina, se ha aislado principalmente de pasas japonesas (Hovenia dulcis Thum) y té chino de ratán (Ampelopsis grossedentata). Estas plantas se han utilizado durante mucho tiempo en la medicina tradicional asiática para tratar diferentes problemas de salud **(Hyun et al., 2010 ; Kou y Chen, 2012**). El DHM es uno de los principales flavonoides que se encuentran en el árbol de pasas japonés y en el té chino de ratán, junto con miricetina y quercetina **(Zhang et al., 2007 ; Hyun et al., 2010**).

En las últimas décadas, el conocimiento científico sobre los efectos de la DHM ha aumentado considerablemente. Esta molécula tiene una amplia gama de efectos positivos, que incluyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras, y se ha demostrado que causa mejoras motoras y de memoria, todo lo cual puede ayudar a tratar las disfunciones asociadas con el envejecimiento cerebral y algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

- **Estructura farmacocinética y toxicidad de DHM.**

La Dihidromirecitina (2 R, 3 R) -3,5,7-trihidroxi-2- (3,4,5-trihidroxifenil) -2,3-dihidrocromen-4-ona es un flavanol, un subgrupo de flavonoides (**PubChem CID :**

161557 y ChEBI: 28429). Este subgrupo es una clase de metabolitos vegetales secundarios que realizan muchas funciones fisiológicas en las plantas como antioxidantes, pigmentos, etc. **(Tsao, 2010).**

Los parámetros farmacocinéticos de la DHM se han identificado hasta ahora en ratas después de la administración oral, y los resultados indican que la DHM se absorbe mal en el torrente sanguíneo, con una biodisponibilidad de solo el 4,02%. Además, el tiempo necesario para que alcance la concentración plasmática máxima es de 2,67 h tras la administración oral a una dosis de 20 mg / kg (**Liu et al., 2017**).

Un estudio in vitro reciente que utilizó el modelo de células intestinales humanas Caco-2, (una herramienta común utilizada para predecir, in vivo), la absorción de fármacos en humanos, mostró que la captación y transporte de DHM ocurre principalmente a través de un mecanismo de difusión pasiva, que puede explicar parcialmente la baja biodisponibilidad de DHM después de la administración oral **(Xiang et al., 2018)**

Después de la ingestión por animales, algo de DHM se metaboliza en el tracto gastrointestinal y el hígado, y el resto se absorbe en el torrente sanguíneo y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, incluido el corazón, los pulmones, los riñones, etc., incluso atravesando la barrera hematoencefálica. y diseminarse a través del tejido cerebral **(Fan et al., 2017).**

La DHM se excreta por completo en la orina y las heces después de 12 h. Se han identificado de siete a ocho metabolitos DHM en orina, heces y sangre **(Fan et al., 2017**), todos ellos producidos por rutas metabólicas comunes como dihidroxilación, metilación, glucuronidación, reducción e isomerización **(Zhang et al. 2007 ; Fan et al., 2017).** Aún se desconoce si estos metabolitos tienen algún efecto farmacológico.

Los trastornos por consumo de alcohol (TCA) constituyen la forma más común de abuso de sustancias (AUD). El desarrollo de AUD implica el consumo repetido de alcohol que conduce a tolerancia, síndrome de abstinencia de alcohol y dependencia física y psicológica, con pérdida de la capacidad para controlar el consumo excesivo. Actualmente no existe un agente terapéutico eficaz para los AUD sin efectos secundarios importantes.

Dihidromirecitina (DHM; 1 mg / kg, inyección IP), contrarrestó la intoxicación aguda por alcohol (EtOH) y también los signos de abstinencia en ratas que incluyen tolerancia, aumento de la ansiedad y susceptibilidad a las convulsiones; DHM redujo en gran medida el consumo de EtOH en un paradigma de ingesta voluntaria intermitente de EtOH en ratas. ***(Shen Y, Lindemeyer AK, González C, et al. Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience. 2012 Jan;32(1):390-401. DOI: 10.1523/jneurosci.4639-11.2012.)***

A). Influencia de Hovenia dulcis sobre la concentración de alcohol en sangre y la actividad del alcohol deshidrogenasa (ADH) de los animales después de beber. Zhongguo Zhongyao Zazhi (*China Journal of Chinese Materia Medica, 30 de junio de 2006) , 31 (13): 1094-1096 Idioma: chi PMID: 17048612*

OBJETIVO: Observar los efectos de H. dulcis en el alivio de la toxicidad del alcohol mediante experimentos con animales. MÉTODO: Se overectomizaron ratones Kunming machos y se dividieron aleatoriamente en 5 grupos: grupo de control, grupo modelo y extractos acuosos del grupo H. dulcis a 0.5, 0.25, 0.125 gx mL (-1). Los animales con alcohol agudo inducido por administración gaseosa con "Er Guo Tou" y las concentraciones de alcohol en suero se detectaron después de tratar con los extractos dentro de 0.5-3 h por enzimas bioquímicas.

RESULTADO: La concentración de alcohol en sangre alcanzó el máximo en 0.5-1.5 h. Sin embargo, las concentraciones de alcohol en sangre del extracto acuoso del grupo de H. dulcis disminuyeron en 0,5-3 h. La actividad de la ADH en el hígado en el extracto acuoso del grupo H. dulcis se incrementó en 2-3 h, mientras que se incrementó significativamente en 1-1,5 h (P <0,05).

CONCLUSIÓN: El extracto acuoso de H. dulcis podría reducir la concentración de alcohol en la sangre de los animales y aumentar la actividad de la ADH después de la administración de alcohol. Significa que el extracto tiene el efecto de aliviar la toxicidad del alcohol y prevenir la embriaguez al restringir la absorción de alcohol en el tracto gastrointestinal y promover el metabolismo del alcohol en el hígado.

Aunque se han realizado pocos estudios de toxicidad por DHM, ya se ha obtenido cierta información importante. Por ejemplo, la dosis letal al 50% para la administración oral en ratones es> 5 g / kg **(Zhou y Zhou, 1996)**. En concentraciones que van desde 150 mg / kg (500 mmol / L) a 1.5 g / kg (5,000 mmol / L), el DHM no causó ninguna toxicidad aguda ni tuvo efectos secundarios significativos en ratones **(Zhang et al., 2014**), que sugiere que el DHM tiene una toxicidad muy baja (OCDE, 2001a ; OCDE, 2001b).

- **Efectos Antioxidantes de DHM (modelos in vitro)**

El daño oxidativo a las células es una parte común e importante de la patología de muchas enfermedades como la alzhéimer, Parkinson, la enfermedad de Huntington (EH) y el envejecimiento **(López-Otín et al., 2013 ; Singh et al., 2019).** Las moléculas responsables del daño oxidativo, conocidas como especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS), son producidas principalmente por la cadena respiratoria mitocondrial. Varios estudios in vitro han demostrado que la DHM inhibe la peroxidación de lípidos (**He et al., 2003a ; He et al., 2003b ; Zhang et al., 2003 ; Yang et al., 2009)**, lo que sugiere que la DHM puede proteger los lípidos de la membrana celular frente al daño inducido por un exceso de ROS y RNS.

Además, el DHM puede reducir el daño oxidativo en las células a través de diferentes mecanismos como la captación directa de radicales y la quelación del Fe ^{2} (**Li et al., 2016**), así como aumentando la actividad enzimática de la superóxido dismutasa (SOD), que cataliza principalmente la dismutación del anión superóxido (O2 • -) en oxígeno molecular **(Mu et al., 2016 ; Song et al., 2017).**

Además, el DHM también ejerce efectos antioxidantes activando la PI3K / Akt (**es crucial en numerosos aspectos del crecimiento y la supervivencia celular**) y modulando el factor de transcripción nuclear-factor 2 relacionado con eritroide 2 Nrf2 (**Proteína que controla el modo en que se expresan ciertos genes. Estos genes ayudan a proteger la célula del daño que causan los radicales libres**), que participa en la inducción de genes que codifican enzimas desintoxicantes y antioxidantes **(Luo et al. al., 2017 ; Hu et al., 2018**). Otro estudio sugiere que el DHM modula la proteína quinasa activada por AMP para inhibir la respuesta al estrés oxidativo **(Jiang et al., 2014**). Teniendo en cuenta todo lo anterior, la DHM parece reducir el estrés oxidativo modulando varias moléculas de esta vía de señalización.

- **Efectos antiinflamatorios de DHM (modelos in vitro)**

Aunque aún se desconocen algunos aspectos del efecto antiinflamatorio de la DHM, algunos estudios in vitro han demostrado que disminuye la producción de diferentes moléculas que forman parte de la cascada pro inflamatoria, como la interleucina IL-1β e IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el óxido nítrico (**Qi et al., 2012 ; Hou et al., 2015)**, al tiempo que aumenta la producción del antiinflamatorio IL-10.

Además, DHM regula negativamente la expresión de TNF-α al inhibir el factor nuclear kappa B (NF-kB), un complejo proteico que controla la producción de citocinas y está involucrado en muchos procesos, incluida la inflamación y la apoptosis **(Tang et al., 2016).** Además, otra investigación encontró que la DHM disminuye la disfunción (formación y migración del tubo) del cultivo de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC), inducida por TNF-α mediante la represión de la expresión de miR-21 **(Yang et al., 2018**), un microARN que aumentaba se observó expresión en la aterosclerosis humana **(Raitoharju et al., 2011**).

- **Efectos de DHM en modelos animales de envejecimiento**

Un modelo común para el estudio del envejecimiento son las ratas envejecidas inducidas por D-galactosa, producidas por la administración crónica de D-galactosa (D-gal), que causa disfunción mitocondrial y aumenta la apoptosis, inflamación y estrés oxidativo en el cerebro.

Estos animales muestran alteraciones como una respuesta inmune deficiente, una vida útil más corta y déficits de aprendizaje y memoria **(Shwe et al., 2018).** Se ha demostrado que la DHM causa una reducción significativa de la astrogliosis, apoptosis

y autofagia disfuncional en las neuronas del hipocampo a través de la regulación positiva de la sirtuina 1 SIRT1(**es una** enzima **desacetilasa que contribuye a la regulación celular**) y p53 (gen supresor tumoral **que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular**) y p21 (**es un inhibidor del ciclo celular que asciende la inhibición de CDK/cyclin así como la detención del ciclo celular durante la fase de G1/S**), y la regulación negativa del objetivo de los mamíferos de rapamicina mTOR(**una red de señalización ancestral conservada a lo largo de la evolución eucariota para controlar el proceso fundamental del crecimiento celular**) de una manera dependiente de miR-34a (**son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de** la expresión génica en organismos multicelulares **al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los** ARNm) **(Kou et al., 2016).** Estos resultados sugieren que la DHM mejora los deterioros cognitivos y el envejecimiento al modular la apoptosis excesiva y la autofagia disfuncional de las neuronas del hipocampo y la astrogliosis.

- **Efectos de DHM en modelos animales de enfermedad de alzhéimer**

Hace unos años se publicaron un estudio (**Liang et al., 2014**) sobre los efectos crónicos de DHM en dos modelos diferentes de ratones transgénicos de EA (TG2576 y TG-SwDI). Se usaron machos de 20 meses divididos en grupos transgénicos y control. Los animales fueron tratados con 2 mg / kg / día durante 3 meses y se analizaron los efectos de la DHM en su comportamiento y patología.

Los resultados mostraron que el tratamiento crónico con DHM mejora la memoria, disminuye la acumulación de Aβ1-40 y Aβ1-42 (marcadores de EA), y restaura la neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los niveles de gefirina **(proteína que regula los receptores de Gly. modulando la actividad de las sinapsis glicinérgicas.)** una proteína de anclaje para el postsináptico receptor GABAA.

Estos resultados sugieren que el tratamiento crónico con DHM mejora los déficits cognitivos, revierte la acumulación progresiva de péptidos Aβ y restaura la transmisión GABAérgica y las sinapsis funcionales.

Recientemente, **(Feng et al. 2018)**_utilizó otro modelo de ratón de Alzheimer, denominado APP / PS1 doble transgénico, en el que la proteína precursora de amiloide humano / ratón y la presenilina-1 humana mutante(proteína **transmembranal** que facilita la proteólisis de numerosas proteínas en la célula.) están sobre expresadas. Demostraron que el tratamiento con DHM también mejora la memoria y disminuye la cantidad de microglía activada y el inflamasoma NLRP3 criopirina (**forma parte de un complejo citosólico multiproteico denominado Nalp3-inflamasoma, que participa decisivamente en la respuesta inmune innata e inflamatoria mediante la detección de señales de peligro, exógenas y endógenas**) **El inflamasoma es una plataforma de multiproteínas citosólicas que permite la activación de las caspasas proinflamatorias, las cuales transforman el precursor**

de la interleukina-1beta (pro-IL-1beta) a la forma activa, lo que conduce a una poderosa respuesta inflamatoria cuya activación juega un papel importante en la neuroinflamación crónica del cerebro **(Heneka et al., 2018)**.

Otro estudio reciente **(Sun et al., 2019**) realizado en un modelo de rata con Alzheimer inducida por inyección intracerebroventricular de Aβ1-42, encontró que DHM (100 y 200 mg / kg durante 21 días) mejora el aprendizaje y la memoria, disminuye la apoptosis neuronal hipocampal, **IL-1β, IL-6 y TNF -α** en suero e hipocampo y cambios en diferentes proteínas como la disminución de **Bax y NF-κB** proapoptóticos y el aumento de **Bcl-2, pAMPK, AMPK y SIRT1** antiapoptóticos, lo que sugiere que los efectos beneficiosos de la DHM están mediados por la regulación positiva de la vía AMPK / SIRT1.

- **Efectos de DHM en modelos animales de Enfermedad de Parkinson**

Un modelo animal común de EP se basa en la administración del prooxidante derivado meperidínico MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina) durante varios días. Después de que MPTP cruza la barrera hematoencefálica, es metabolizado por las células gliales, que producen y liberan el metabolito tóxico MPP + (ion 1-metil-4-fenilpiridinio), que se transporta selectivamente a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, donde reduce la producción de ATP y aumenta la producción de ROS **(Blandini y Armentero, 2012**).
Recientemente, **(Ren et al. 2017**) Usó el modelo animal MPTP de EP para estudiar los efectos de DHM y encontró que la administración de DHM durante trece días (tres días antes del inicio de MPTP, siete días durante la administración de MPTP y tres días después del final de MTPT) disminuyó significativamente la pérdida y deficiencias motoras (evaluadas mediante pruebas de pértiga y varilla giratoria) por un mecanismo que implica la inhibición de la producción de ROS, así como una reducción en la producción del tóxico MPP + mediante la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa-3β (GSK-3β) , cuya actividad está asociada con la muerte neuronal dopaminérgica causada por MPTP y por el proceso de neuroinflamación asociado a la EP **(Golpich et al., 2015**).

2,3) Pyrus Comunis, y Púnica Granatum.

A) Kolniak-Ostek, J., Kłopotowska, D., Rutkowski, K. P., Skorupińska, A., & Kruczyńska, D. E. (2020). Bioactive Compounds and Health-Promoting Properties of Pear (Pyrus communis L.) Fruits. Molecules, (Basel Switzerland), 25(19),4444. https://doi.org/10.3390/molecules.

En los últimos años, se ha prestado cada vez más atención al impacto de los alimentos en el cuerpo humano. El desarrollo de enfermedades crónicas, enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas, enfermedades metabólicas y cáncer se correlaciona positivamente con el estrés oxidativo (**Pawlowska E., Szczepanska J.,**

Koskela K., Kaarniranta K., Blasiak J. et al 2019). El estrés oxidativo, es decir, el desequilibrio de antioxidantes y pro- oxidantes a favor de los pro- oxidantes, es causado por altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). En los procesos de radicales libres, las especies reactivas del oxígeno reaccionan con los componentes celulares, provocando modificaciones y dañándolos. Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencia de que el consumo de alimentos ricos en antioxidantes reduce el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas y estrés oxidativo (**Gayer BA, Avendano EE, Edelson E., Nirmala A., Johnson EJ, Raman G.2019**).

Las frutas y verduras son una excelente fuente de sustancias con propiedades antioxidantes y saludables. Estas sustancias incluyen polifenoles, carotenoides y triterpenoides. Los compuestos fenólicos poseen fuertes propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales y anticancerígenas (**Borges G., Mullen W., Crozier A. et al 2010), (Zhang H., Tsao R. et al 2016)** Su presencia se asocia con un riesgo reducido de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer y dermatitis atópica (**Zhang H., Tsao R. et al 2016), (Krishnaiah D., Saratly R., Nithyanandam R. et al 2011), (Pandareesh MD, Mythri RB, Srinivas Bharath MM et** al 2016). Los triterpenos pentacíclicos están ampliamente distribuidos en plantas y son objeto de numerosos estudios fitoquímicos y farmacológicos. Los compuestos triterpénicos poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas, entre otras **(Ayeleso TB, Matumba MG, Mukwevho E, et al 2017), (Chakravarti B., Maurya R., Siddiqui JA, Bid HK, Rajendran SM, Yadav PP, Konwar R, et al 2012**). Las plantas con un alto contenido de triterpenos pentacíclicos se utilizan a menudo en la medicina herbal debido a sus valiosas propiedades terapéuticas. Los carotenoides tienen propiedades biológicas valiosas, entre las cuales, la más documentada es la actividad de la provitamina A. Los carotenoides se clasifican como antioxidantes tanto de prevención como de intervención. En el cuerpo humano, desempeñan muchas funciones importantes, ya que previenen la aterosclerosis, mantienen la salud de los ojos y la piel y reducen el riesgo de cáncer (**Michaud DS, Feskanich D., Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC et al 2000) , (Sathasivam R., Ki J.-S et al 2018).**

Las propuestas de materias primas alternativas con un efecto deseable en el organismo parecen estar justificadas debido al creciente interés de los consumidores y procesadores por nuevos materiales con propiedades promotoras de la salud. Entre estas materias primas, caracterizadas por un alto contenido de compuestos polifenólicos y capacidad antioxidante, se encuentran las frutas de pera (Pyrus communis), que se han utilizado en la medicina herbal durante años.

La variedad de compuestos polifenólicos y la alta capacidad antioxidante de las peras hacen que estas frutas puedan tener un impacto significativo en la salud del cuerpo humano. Esto se ha convertido en una premisa para la investigación sobre el impacto de las variaciones del contenido de compuestos bioactivos y sus actividades antioxidantes, antiinflamatorias y antiproliferativas.

B) Shraddha Srinivasan, Kriti Kumari, Dubey Rekha, S. Singhal (2019). Influence of food commodities on hangover based on alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH)activities. Food Engineering and Technology Department, Institute of Chemical Technology, Matunga, Mumbai 400019, India.

- **Resumen**

El consumo de alcohol a menudo conduce a la resaca, una condición caracterizada por varios síntomas, característicamente dolor de cabeza, náuseas, fatiga y somnolencia. La resaca puede aliviarse alterando la tasa de metabolismo del alcohol y facilitando la eliminación del acetaldehído al afectar la actividad de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y / o aldehído deshidrogenasa (ALDH). En el presente estudio, varios productos alimenticios como frutas, verduras, cereales, legumbres, productos lácteos, especias y otros productos diversos (ácido ascórbico, muestra de cacao, té, café, yema de huevo) fueron investigados su actividad en vitro sobre sus capacidades enzimáticas y propiedades antioxidantes. De los muchos productos alimenticios seleccionados, pocos mostraron un aumento en la actividad de una o ambas enzimas, ADH y ALDH. Los estudios no mostraron correlación entre las actividades de las enzimas ADH y ALDH y la propiedad antioxidante de los productos alimenticios seleccionados para el efecto anti-resaca. Además, se desarrolló un producto anti-resaca (AHO) utilizando pera (65%), lima dulce (25%) y agua de coco (10%) y validado para actividades enzimáticas in vitro de ADH y ALDH. Se encontró que el producto AHO mejora las actividades de ADH y ALDH en un 23,31% y un 70,02%, respectivamente. **La pera sp mostró el efecto positivo más alto sobre la actividad ALDH con un 90,98%. ADH 22.11%, seguidas de Púnica granatum (granada) ADH 67,97 % Citrullus lanatus (sandía) con actividad ADH 67.22%.** El uso potencial de la pera para aliviar la resaca ha sido reportado en estudios previos basados en su efecto sobre la actividad de la enzima (***Lee et al., 2012***). La actividad ALDH mejorada de la pera facilita la eliminación más rápida del acetaldehído y, por lo tanto, sirve como un AHO adecuado. (***Zhang y col. 2016***) informaron que la naranja y la carambola mostraron una disminución en la actividad de ALDH (en 11.81% y 61.95%, respectivamente) mientras que la fruta del dragón no afectó significativamente la actividad de ALDH. (***Wang y col. 2016***) también informó que el jugo de naranja fresco disminuye la actividad de ALDH. Esta variación podría deberse a las diferencias en la naturaleza de la muestra y los métodos de preparación de la muestra. Se ha informado que la presencia de polifenoles en los frutos mejora la actividad de ADH y ALDH (***Lee et al., 2012***). Sin embargo, el mecanismo exacto aún no se ha dilucidado.

4) Extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa

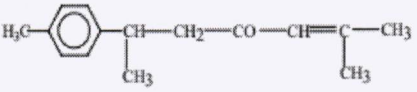
La Cúrcuma longa, es una planta de origen asiático muy usada comúnmente como una especia en la cultura asiática. El principal componente es la curcumina, uno de los ingredientes activos responsables de su actividad biológica. Se sabe que esta sustancia

es estable en el estómago y en el intestino delgado; su elevada lipofilia le permite una rápida absorción gastrointestinal por difusión pasiva. Tras su administración, es metabolizada y excretada principalmente por bilis y heces, y también por orina. Sus principales metabolitos también son bioactivos. Desde la antigüedad, se han descrito muchas propiedades para los extractos de Cúrcuma longa y para la curcumina. Se conoce su actividad antibacteriana, antifúngica y antiparasitaria, y recientemente se ha demostrado su capacidad para inhibir la integrasa del HIV-1. También se han demostrado efectos específicos en otros tejidos y órganos, como la piel, el sistema gastrointestinal y respiratorio y en el hígado. Todas estas propiedades son debidas a distintos mecanismos de acción. Se ha demostrado que la cúrcuma posee efectos antiinflamatorios, a través de la modulación del metabolismo de los eicosanoides, tiene capacidad inmunomoduladora, principalmente alterando el perfil de las citoquinas Thl de los linfocitos T helper, y actividad hipolipidémica, disminuyendo el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos plasmáticos, así como en las LDL. Hay muchos estudios que demuestran la capacidad de la cúrcuma para estabilizar membranas y para prevenir la peroxidación lipídica, un proceso fundamental en el establecimiento, la progresión y las complicaciones de muchas patologías como las enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares, neurodegenerativas, en la diabetes y en las cataratas. Las últimas investigaciones sobre los efectos biológicos de los extractos de cúrcuma y de los curcuminoides están encaminados a estudiar su actividad anticancerosa, principalmente frente al cáncer de piel, colon y duodeno.

La Cúrcuma longa L., de la familia de las Zingiberáceas, es una planta de origen asiático cuyo rizoma, de color naranja vivo bajo una fina película marrón clara, es usado comúnmente como una especia en la cultura asiática, donde está considerada como una planta mágica dadas sus características organolépticas y sus indudables propiedades terapéuticas y protectoras, sobre todo a nivel hepático y cutáneo. Antiguamente, los farmacéuticos de Asia y Europa la empleaban en virtud de la teoría de las «firmas»: como era amarilla parecía totalmente indicada para curar la ictericia y las fiebres biliares, teoría que ha sido confirmada por la moderna fitoterapia. El rizoma de cúrcuma ha sido objeto de muchas investigaciones en la India, se ha intentado encontrar sus principios activos con el fin de optimizar su actividad y de explicar su mecanismo de acción; se han preparado numerosos extractos, etanólicos, metanólicos y con distintos solventes para analizar sus actividades biológicas (***Ammon y Wahl, 1991, Ammon et al. 1993 Srimal, 1997***). Entre los componentes del extracto están: carbohidratos (4.7-8.2%), aceites esenciales (2.44.0%), ácidos grasos (1.7-3.3%), curcuminoides (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) (figura l0), cuyo contenido aproximado es de un 2%, aunque puede rondar entre 2.5-5.0% del peso seco, y otros polipéptidos como la turmerina (0. 1 % del extracto seco) (***Srinivas et al., 1992)***. La curcumina (diferuloilmetano) es la sustancia causante del color amarillo característico de los rizomas de esta planta, y es uno de los ingredientes activos responsable de su actividad biológica. La síntesis de este compuesto es conocida y su estructura fue determinada en 1910.

Fig.11 Principales curcuminoides del extracto de Cúrcuma longa

Curcumin and derivatives from *Curcuma longa* L. with biological activities

Compounds	Chemical structure	Activity
Curcumin		anti-bacteria *Leishmania amazonensis* anti-HIV antioxidant anti-inflammatory anti-tumor
Ar-turmerone		snakebite
Methylcurcumin		*L. amazonensis*
Demethoxy curcumin		antioxidant
Bisdemethoxy curcumin		antioxidant
Sodium curcuminate		anti-inflammatory

Biodisponibilidad Se sabe que la curcumina es inestable a pH básico, degradándose hasta ácido ferúlico y ferulometano (***Tönnesen y Karlsen, 1985***). Aunque el mecanismo exacto de degradación todavía no se conoce, parece ser que ocurre por un mecanismo oxidativo, ya que la presencia de ácido ascórbico, N-acetilcisteína o glutatión previene completamente su degradación a pH 7.4 (***Oetari et al., 1996***). Se supone que, en las condiciones del estómago (pH 1-2) y del intestino delgado (pH 6.5), la curcumina es estable, ya que a pH entre 1 y 7, su degradación es extremadamente lenta (***Tönnesen y Karlsen, 1985***). Posteriormente, (***Wang et al. 1997***) han observado un 90% de degradación al incubar la curcumina a pH 7.2 y 37 1C en tampón fosfato o en medio sin suero, comprobando que la descomposición es pH dependiente en el rango de 3 a 10. Su elevada lipofilia permite una rápida absorción gastrointestinal por difusión pasiva. Se ha determinado, usando curcumina radioactiva en ratas, que aproximadamente el 35% de dosis orales entre 2.5 y 1000 mg/kg, se excreta por las heces en 48 h (***Holder et al., 1978; Ravindranath y Chandrasekhara, 1982***), absorbiéndose el 65% (***Ravindranath y Chandrasekhara, 1982***). Con la administración intraperitoneal de curcumina se obtienen resultados similares, lo que indica que se absorbe fácilmente desde la cavidad peritoneal (***Holder et al., 1978***). Tras una dosis oral de curcumina marcada radiactivamente, el 6.3±2.5% de la radioactividad es excretada por la orina tras 72 h, mientras que con la administración intraperitoneal aumenta aproximadamente el doble (11.2±0.7%) (***Holder et al., 1978***). Todavía no se conoce con exactitud la naturaleza de los metabolitos urinarios. Tras la administración de

curcumina se biotransforma primero a dihidrocurcumina y tetrahidrocurcumina, y estos compuestos son convertidos, posteriormente, a conjugados monoglucurónidos (***Pan et al., 1999***), de forma que los principales metabolitos de la curcumina in vivo son los glucurónidos de curcumina, de dihidrocurcumina y tetrahidrocurcumina. Se han identificado los metabolitos biliares de la curcumina por espectrometría de masas, después de recolectarlos de la bilis de ratas que recibieron 50 mg/kg de curcumina intravenosa (***Holder et al., 1978***); entre el 50-60% de la dosis administrada fue excretada por la bilis en 5 h. Los principales metabolitos biliares fueron glucurónidos de la tetrahidrocurcumina y de la hexahidrocurcumina (52 y 42% de los metabolitos biliares respectivamente); un componente minoritario fue el ácido dihidroferúlico., esto demuestra que la mayor fracción de la curcumina se reduce de forma endógena, y después es glucuronizado por la UDP-glucuronil transferasa.

EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS CURCUMINOIDES

Son muchas las propiedades atribuidas al extracto hidroalcohólico de Cúrcuma longa y a su principal componente la curcumina. Esta planta ha sido aplicada para la protección y curación de afecciones cutáneas, hepáticas, frente a úlceras, alteraciones digestivas y contra parásitos intestinales, como remedio de venenos y de picaduras de serpientes y frente a distintas dolencias (***Srimal, 1997***).

Actividad antimicrobiana. Desde 1974 se conoce la actividad antibacteriana in vitro del extracto hidroalcohólico de cúrcuma, de la curcumina y de sus aceites esenciales contra las bacterias Gram-positivas (***Lutomski et al., 1974***). Asimismo, en 1987, se comprobó que la curcumina era bastante tóxica para Salmonella, aunque no para E. coli filtradas, y que tenía capacidad para alterar el DNA en presencia de luz visible (***Tönnesen et al., 1987***). En 1978, se demostró su actividad antifúngica (***Banerjee y Nigam, 1978***), (***Apisariyakal et al., en 1995)***, observaron las propiedades antifúngicas del uso tópico del aceite de cúrcuma, en un experimento realizado en cobayas, y en condiciones in vitro sobre varios aislados patológicos. Además, (***Kiuchi et al. 1993***) estudiaron satisfactoriamente el efecto de la ciclocurcumina de la cúrcuma como un agente antiparasitario. Otra actividad interesante de la curcumina es la inhibición de la replicación final de la expresión genética del virus HIV-1, sin causar un efecto significativo en las células (***Li et al., 1993***). (***Mazumdar et al. 1995***) demostraron el efecto inhibidor de la curcumina sobre la integrasa del HIV-1, esencial para la integración del RNA viral en la doble cadena de DNA cromosómico antes de la replicación del virus. Posteriormente, se ha comprobado que la curcumina inhibe la transactivación de la proteína Tat segregada por el HIV-1, la cual podría estar implicada en la patogénesis del SIDA (***Barthelemy et al., 1998***). Acciones específicas en determinados tejidos Piel En la medicina china los extractos de cúrcuma se aplican a nivel tópico directamente sobre la piel para la cicatrización de las heridas (***Chang y But, 1987***). La reparación de los tejidos y la curación de las heridas son procesos complejos en los que están implicados fenómenos de inflamación, granulación y remodelación de tejidos; las propiedades benéficas de la cúrcuma frente a estos procesos la han convertido en un efectivo tratamiento para la cicatrización, para el tratamiento de la fistula anal y en líneas generales para cualquier proceso de reparación tisular (***Sidhu et***

al., 1998). Algunos autores han demostrado el efecto inhibidor de la curcumina sobre el metabolismo del ácido araquidónico, mostrando efectos beneficiosos en lesiones de la piel como la psoriasis (***Bosman, 1994).*** También se ha descrito este efecto reparador tópico en ratas diabéticas (***Sidhu et al., 1999)*** Se ha demostrado que tanto la cúrcuma como la curcumina son muy efectivas en la prevención y curación del cáncer de piel, inhibiendo el efecto de la oxidación del DNA de la epidermis y modulando la expresión genética de protooncogenes inducidos por diversos agentes carcinogénicos ***(Huang et al., 1991 y 1997b; Azuine y Bhide, 1992; Kakar y Roy, 1994; Bonte et al., 1997; Limtrakul et al., 1997; Parshad et al., 1998),Huang et al. 1992)*** observaron que usando dosis medias aproximadas de 5 y 10 uM, la curcumina inhibe, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa epidérmicas, enzimas que bioactivan el benzo(a)pireno, disminuyendo la unión covalente del benzo(a)pireno al DNA epidérmico. Esto es indicativo de la potencial fototoxicidad de la curcumina, la cual puede ser útil para el tratamiento de alteraciones de piel, tales como la psoriasis, infecciones bacterianas, cáncer e infecciones virales, aunque también indica un posible poder mutagénico, que todavía no ha sido demostrado (***Vijayalaxmi, 1980***).

Tracto gastrointestinal. La aplicación de la cúrcuma en el tracto gastrointestinal consigue un efecto beneficioso tanto a nivel físico como funcional. La secreción gástrica disminuye después de 3 h tras la administración de extractos acuosos y metanólicos; el extracto acuoso reduce la secreción de ácido, mientras que, el extracto metanólico, principalmente, disminuye la liberación de pepsina (***Sakai et al., 1989***). El efecto protector frente a las úlceras gástricas y de duodeno en ratas, fue comprobado por (***Rafatullah et al., en 19909***), aunque otros autores han observado un efecto ulcerogénico (***Prasad et al., 1976; Gupta et al., 1980***). (***Munzenmaier et al. 1997)*** comprobaron que la curcumina inhibe la producción de IL-8 inducida por el Helicobacter pylori la cual juega un importante papel en el desarrollo de gastritis, úlcera y adenocarcinoma gástrico. En (***Venkatesan et al.1997***) observaron que la curcumina restaura los marcadores de daño intestinal inducidos por la bleomicina, reduciendo su efecto inflamatorio y oxidativo. La protección que ejerce la cúrcuma y la curcumina frente a los tumores de estómago también ha sido comprobada por muchos autores (***Huang et al., 1997b; Deshpande et al., 1997a; Zhang et al., 1999***). También se ha observado que la curcumina inhibe la proliferación de las células de cáncer de colon in vitro, independientemente a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas (***Hanif et al., 1997***). Recientemente, ***(Kawamori et al. 1999***) han comprobado que la curcumina ejerce su efecto quimioprotector tanto al inicio como en la promoción y en la progresión del cáncer de colon en ratas, aumentando la apoptosis de las células tumorales. Hígado Una de las principales propiedades de los extractos de cúrcuma y de la curcumina es su actividad hepatoprotectora, que ha sido revisada recientemente por (***Luper 1999***); se ha demostrado este efecto frente a varios tóxicos hepáticos in vitro e in vivo en distintos modelos animales Varios estudios muestran que la cúrcuma y curcumina aumentan el flujo de bilis, al igual que los aceites esenciales de este extracto (***Hussain y Chandraseskhara, 1994***). (***Ramprasad y Siri 1957***) encontraron que el curcuminato de sodio, a bajas dosis, disminuye las cantidades de sólidos en la bilis, mientras que, a altas dosis, incrementa la excreción de sales biliares, bilirrubina y

colesterol. Recientemente, (***Deters et al. 1999***) han observado que la curcumina y la bisdemetoxicurcumina aumentan el flujo de bilis previamente reducido por la ciclosporina, aunque los efectos de este último fueron más fuertes que los de la curcumina. Otros autores han observado que la curcumina induce la contracción de la vesícula biliar (***Rasyd y Lelo, 1999***) y que previene la formación de piedras de colesterol en la bilis de ratones (***Hussain y Chandrasekhara, 1992***); además contribuye a la regresión de las ya formadas (***Hussain y Chandrasekhara, 1994).*** Se ha demostrado la eficacia de la curcumina in vivo. (***Soudamini y Kuttan 1991***) administraron, intraperitonealmente, 200 mg/kg/d a ratones durante 2 semanas, y comprobaron su protección frente a la toxicidad hepática que produce la ciclofosfamida. Posteriormente, (***Venkatesan y Chandrakasan1995***) observaron el mismo efecto tras la administración oral de 200 mg/kg/d durante 7 d. Otros estudios han mostrado la protección de la curcumina frente a otras sustancias tóxicas y en distintos órganos. Se ha descrito un efecto protector, que depende de la dosis, frente a la hepatotoxicidad del tetraclorometano (***Nishigaki et al., 1992***). Además, dosis de 39 mg/kg durante 3 días, reducen significativamente la hepatotoxicidad y la peroxidación lipídica que produce esta sustancia en las ratas. (***Deshpande et al.1998***) estudiaron el efecto de un pretratamiento corto con un extracto de cúrcuma, seguido de la administración de tetracloruro de carbono, y de la administración conjunta del extracto con el tóxico, y observaron que la cúrcuma disminuye algunos marcadores séricos de daño hepático como la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y el aspartato aminotransferasa. Mezclada con la dieta, 200 mg/ kg/d protegen del daño que produce la aflatoxina BI, como muestran los estudios realizados en hígado de pato (***Son et al., 1992***). En (***1994, Donatus***) observó una disminución de la hepatotoxicidad y de la metahemoglobinemia originadas por el paracetamol, en ratones, tras un pretratamiento de 6 d con 1.87 mg/kg/d de curcumina. Sin embargo, altas dosis (60 ing/ kg/d) de curcumina potencian dicha toxicidad. (***Laskin 1996***) mostró que el paracetamol era mucho más tóxico para los hepatocitos cuando se incubaban con células de Kupffer (los macrófagos residentes en el hígado), ya que estas células liberan citoquinas citotóxicas y radicales libres de oxígeno que alteran los hepatocitos, provocando su muerte (***Laskin y Pendino 1995)***; estos hechos también han sido demostrados in vivo. La capacidad antimutagénica de la cúrcuma y de sus componentes también se ha comprobado en el hígado, siendo revisado este papel por (***Krishnaswamy y Raghuramulu 1998).*** Algunos autores han observado que la adición de cúrcuma a la dieta estimula la enzima glutatión transferasa, implicada en el metabolismo de xenobióticos (***Goud et al., en 1993; Singh et al., 1995)***. También se ha demostrado que la curcumina es un potente inhibidor del citocromo P450 IAI, la isoenzima más importante en la bioactivación del benzo(a)pireno (***Oetari et al. 1996***).

Sistema respiratorio. En (***Jain et al 1990***). encontraron efectos alentadores de un aceite volátil de cúrcuma sobre el sistema respiratorio en pacientes con bronquitis asmática (***Jain et al., 1990***) y sobre la citotoxicidad inducida por la ciclofosfamida (***Venkatesan y Chandrakasan, 1995***), la bleomicina ***(Venkatesan et al., 1997***) y el paraquat (***Venkatesan, 2000***) en pulmón de rata. También, se ha observado que la

curcumina es un potente agente antiproliferativo en el cáncer de pulmón (***Mehta et al., 1997; Verma et al., 1998; Hong et al., 1999***).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS EXTRACTOS DE CÚRCUMA Y DE LOS CURCUMINOIDES

Actividad antiinflamatoria Se ha demostrado que la cúrcuma es un compuesto antiinflamatorio en modelos de inflamación aguda, subaguda y crónica en ratones y ratas, aunque no tiene fuertes efectos analgésicos ni antipiréticos, tampoco produce una significativa irritación gástrica, ni tiene efectos en el sistema nervioso central (***Srimal y Dharvan, 1973, 1985***). Además, el curcuminato sódico y el aceite volátil de cúrcuma también poseen propiedades antiinflamatorias (***Ghatak y Basu, 1972; Mudhopadhyay et al., 1982***). Se ha observado una respuesta satisfactoria de la curcumina en pacientes con artritis reumatoide y con osteoartritis (***Deodhar et al., 1980). (Satoskar et al. 1986)*** realizaron un ensayo comparativo utilizando curcumina, oxifenbutazona y un placebo, y obtuvieron resultados significativos a favor de la primera. Muchos estudios han demostrado la capacidad antiinflamatoria de los curcuminoides mediante la modulación del metabolismo del ácido araquidónico, ya que inhiben las actividades cicloxigenasa y lipooxigenasa (***Flynn et al., 1986; Huang et al., 199 1; Began et al., 1998; Kato et al., 1998***), afectando la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos (***Joe y Lokesh, 1997***), evitando así el desarrollo de los procesos inflamatorios y la agregación plaquetaria (***Srivastava et al., 1995***). Además, (***Piper et al. 1998***) han observado que la inducción de las actividades de las enzimas responsables de la detoxificación de productos electrófilos de la peroxidación lipídica (glutatión transferasa y glutatión peroxidasa) puede contribuir a la acción antiinflamatoria de la curcumina. Otro de los mecanismos antiinflamatorios que puede ejercer la curcumina, es a través de su efecto antiproliferativo y apoptótico en las células del músculo liso arterial, ambos mediados por la inhibición de la proteintirosinkinasa y proteinkinasa C y mediante otros mecanismos moleculares (***Chan et al., 1998***). El proceso inflamatorio juega un papel importante en la generación de especies que producen peroxidación lipídica que conducen a la necrosis tisular. Podemos pensar que parte de la actividad protectora de la curcumina, frente al tetracloruro de carbono, el paracetamol y la ciclofosfamida, se debe al bloqueo de la respuesta inflamatoria causada por estas drogas. Aunque todavía no se ha demostrado que la curcumina pueda activar las células de Kupffer, se ha observado que es un potente inhibidor de la producción de radicales libres de oxígeno por los macrófagos peritoneales de ratas (***Joe y Lokesh, 1994***). Estos autores demostraron que la ***curcumina inhibía la incorporación del ácido araquidónico a las membranas lipídicas, evitando la liberación de eicosanoides mediadores de inflamación, prostaglandina E2, leucotrieno B4 y leucotrieno C4, y de enzimas hidrolíticas: colagenasa, elastasa y la hialuronidasa, secretadas por los macrófagos (Joe y Lokesh, 1997***). Otros mecanismos por los que la curcumina ejerce su acción antiinflamatoria se han asociado a la inhibición de la síntesis de ciclooxigenasa, lipooxigenasa y de prostaglandinas. En (***Chan.et al,1995***) mostró que la curcumina

inhibía la producción del factor de necrosis tumoral (TNF-α) producido por una línea celular de monocitos y macrófagos humanos. Posteriormente, se ha atribuido el efecto antiinflamatorio y anticancerígeno de la curcumina a su capacidad para inhibir la fosfolipasa D (***Yamamoto et al., 1997).***

Actividad imunomoduladora. Otra propiedad atribuida a la cúrcuma es su capacidad inmunomoduladora. Se ha demostrado que la cúrcuma incrementa las respuestas de los linfocitos esplénicos frente a mitógenos en ratas, y altera la población de linfocitos en ratones (***Yasni et al., 1993***). Se han aislado unos polisacáridos llamados ukonan A-D de un extracto del rizoma con agua caliente, y se ha comprobado su capacidad para estimular el sistema retículo endotelial (***Gonda et al., 1992a, 1992b).*** (***Inagawa et al., en 1992***), aislaron otro lipopolisacárido de la raíz de la planta, que era similar a los bacterianos, y que tenía actividad inmunoestimuladora. También se ha comprobado que 40 mg/kg de curcumina en la dieta de las ratas, durante 5 semanas, aumenta las IgG aunque no afecta al tipo ni a la actividad de las células natural killer (***South et al., 1997***). Recientemente, (***Antony et al. 1999***) observaron un incremento en la actividad fagocítica de los macrófagos en animales tratados con curcumina. Asimismo, (***Kanget al. 1999)*** han comprobado que la curcumina puede inhibir la producción de interleukina-12 por los macrófagos, alterando el perfil de citoquinas Th 1 las células T helper, lo que puede ser de utilidad terapéutica para las enfermedades inmunológicas mediadas por Th l. Actividad hipolipidémica Algunos autores han estudiado el efecto de la suplementación diaria de 0.5% de curcumina en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, en las que detectaron una mejora significativa del estado metabólico a la vez que una reducción del colesterol sanguíneo (debido a la fracción LDL), de los triglicéridos y de los fosfolípidos (***Babu y Srinivasan, 1995).*** También se ha observado una reducción similar en el colesterol en el hígado y en el riñón (***Babu y Srinivasan, 1997***), con un marcado incremento de la actividad de la enzima colesterol-7α-hidroxilasa del hígado, lo que indica una mayor velocidad en el catabolismo del colesterol bajo los efectos de la curcumina. Se ha comprobado la actividad hipocolesterolémica de la Curcuma comosa, que acelera la movilización del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, aumentando su excreción biliar (***Piyachaturawat et al., 1997, 1999***). Se ha demostrado la actividad hipocolesterolémica e hipolipidémica de la curcumina, cuando se administraba a las ratas durante 7 semanas, a dosis de 0.15% de la dieta (***Hussain y Chandrasekhara, 1992)***. Posteriormente, (***Deshpande et al. 1997b***) estudiaron el efecto de un extracto etanólico en humanos, y observaron una disminución importante en los triglicéridos plasmáticos y algo menos drástica del colesterol total. El efecto hipolipidémico del extracto se acompañó con una disminución de la peroxidación lipídica plasmática. En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en conejos hipercolesterolémicos, hemos observado que bajas dosis de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa disminuyen el colesterol total en plasma y en LDL, además de los triglicéridos y los fosfolípidos de dichas lipoproteínas (***Ramírez-Tortosa et al., 1999).***

Actividad antioxidante. Los ácidos grasos poliinsaturados son moléculas muy susceptibles al ataque peroxidativo, lo que conlleva la alteración de las membranas de

los tejidos. Existen muchos trabajos que muestran la capacidad de la cúrcuma para prevenir la peroxidación lipídica, proceso clave en el inicio y desarrollo de múltiples enfermedades. Por otro lado, también se ha demostrado la capacidad de la curcumina para estabilizar membranas ***(Nirmala y Puvanakrishnan, 1996; Venkatesan et al., 2000***). Nuestro grupo de investigación ha comprobado que dosis entre 2.4 y 9.6 uM inhiben la oxidación de las LDL humanas in vitro (***Ramírez-Tortosa et al., 1998).*** Químicamente, el extracto de cúrcuma es rico en una sustancia de naturaleza fenólica, la curcumina, que tiene una potente acción antioxidante sobre los ácidos grasos poliinsaturados y en homogenados de órganos animales in vitro (***Sharma, 1976; Toda, 1985; Kaul y KrisImakantha, 1997, Began et al., 1998***). Esta sustancia unida a micelas de fosfatidilcolina inhibe la dioxigenación de ácidos grasos inducida por la lipooxigenasa 1, comprobando que con 8.6 uM de curcumina se inhibe el 50% de la peroxidación del ácido linoleico (***Began et al., 1998***). En (***Cohly et al 1998***) estudiaron el efecto antioxidante de la cúrcuma y la curcumina en células renales, observando un efecto comparable al de la vitamina E en la protección frente al estrés oxidativo en este tipo de células. Otros autores han comprobado que la suplementación oral con cúrcuma reduce la peroxidación lipídica e incrementa los ácidos grasos esenciales anormalmente reducidos por una alimentación deficitaria en retinol, en microsomas aislados de hígado, riñón, bazo y cerebro, lo que podría indicar una protección por parte de esta sustancia en las alteraciones que pueden sufrir las membranas de estos órganos por distintos procesos patológicos y fisiológicos como el envejecimiento (***Kaul y Krishnakantha, 1997***). Además, existen trabajos en los que se ha demostrado que el metabolito más frecuente de la curcumina, la tetrahidrocurcumina, también inhibe la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos y en membranas de eritrocito (***Osawa et al., 1995; Sugiyama et al., 1996)***. El hígado es el órgano con el mayor índice de estrés oxidativo dado su papel fundamental en el metabolismo de las grasas y en la biotransformación de xenobióticos y sustancias tóxicas, procesos que conllevan a un gran incremento de la peroxidación lipídica, lo cual puede perjudicar seriamente su funcionalidad. Existen muchos trabajos que reflejan la protección que ejerce una suplementación oral de extractos de cúrcuma y de curcumina a nivel de este órgano y de sus membranas (***Reddy y Lockesh, 1994a, 1996; Quiles et al., 1998; Mesa, 2000).*** En las enfermedades neurológicas degenerativas juega un papel fundamental la peroxidación lipídica, aunque no está claro si este proceso es la causa o la consecuencia de las alteraciones. Se ha demostrado que los componentes de la cúrcuma pueden disminuir la peroxidación lipídica en homogenados y extractos de cerebro (***Sreejayan y Rao, 1994, Selvam et al., 1995)***. En (***Nirmala et al. 1996***) comprobaron que tanto el pretratamiento como el tratamiento oral con curcumina disminuía la gravedad de los efectos patológicos inducidos por el isoproterenol (una sustancia que provoca infartos en las ratas), disminuyendo la peroxidación lipídica y estabilizando las membranas, probablemente gracias a su capacidad para inhibir la liberación de b-glucuronidasa de distintos orgánulos subcelulares. Posteriormente, (***Venkatesan 1998***) observó un efecto protector de la curcumina frente a la cardiotoxicidad que produce la adriamicína en ratas, comprobando que disminuyen los parámetros indicativos de peroxidación lipídica y que aumentan los antioxidantes endógenos. La aterosclerosis, es una

enfermedad multifactorial en la que se produce una gran alteración del metabolismo lipídico vascular. Se ha observado que la cúrcuma disminuye los peróxidos lipídicos plasmáticos, moléculas que juegan un papel importante en la patogénesis de dicha enfermedad (***Miquel et al., 1995; Ramírez Boscá et al., 1995***). Por otro lado, esta sustancia posee distintas propiedades que también contribuyen a la disminución de la susceptibilidad a la oxidación de las LDL (***Ramírez-Tortosa et al., 1999***), inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular (***Huang et al., 1992; Singh et al., 1996; Chen y Huang, 1998***), posee un efecto antitrombótico (recientemente revisado por Olajide, 1999), aumenta la actividad fibrinolítica, siendo tan efectivo corno el clofibrato (***Chang y But, 1987***), tiene un efecto hipotensor transitorio (***Rao et al., 1984)*** y es antiagregante plaquetario in vivo y ex vivo (***Srivastava et al., 1995***). Parece ser que la curcumina sensibiliza los tejidos frente a los corticoides endógenos (***Srimal y Dharvan, 1973***), y se ha comprobado que el 17-α-estradiol puede detener la oxidación de las LDL (***Dittrich et al., 1999),*** por lo que éste podría ser un mecanismo de acción de la curcumina en la prevención de la aterosclerosis. Se ha comprobado que la curcumina puede proteger otros órganos de las alteraciones que surgen como consecuencia de la peroxidación lipídica tisular. (***Awasthi et al. 1996***) observaron que la curcumina protegía de la aparición de cataratas originadas por peroxidación lipídica en el ojo; posteriormente, (***Lal et al. 1999***) han comprobado que esta sustancia resulta útil para el tratamiento de la uveítis ocular. En la diabetes se desarrollan múltiples procesos oxidativos que desencadenan daños tisulares derivados de los productos de glicosilación que se forman en distintos tejidos. Se ha comprobado la capacidad de la curcumina para prevenir la inducción de los productos de glicosilación (***Sajith1al et al., 1998***); Esto permite considerar a esta sustancia para la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad y de algunas de sus complicaciones. En (***Babu y Srinivasan ,1998***) comprobaron que la suplementación con curcumina disminuye las lesiones renales que se desarrollan en los enfermos diabéticos El mecanismo antioxidante más conocido de la cúrcuma y de sus componentes activos es la capacidad de éstos para retirar especies reactivas de oxígeno, principales responsables de la peroxidación de los lípidos celulares (***Zhao et al., 1989; Priyadarsini, 1997).*** Estas sustancias son capaces de eliminar principalmente el radical hidroxilo (***Reddy y Lockesh, 1994b; Parshad et al., 1998), el radical superóxido (Unnikrishnan y Rao, 1992; Sreejayan y Rao, 1996), el oxígeno singlete (Rao et al., 1995), el dióxido de nitrógeno (Unnikrishnan y Rao, 1995) y el óxido nítrico (Sreejayan y Rao, 1997a***). Además, se ha comprobado que la curcumina inhibe la generación del radical superóxido ***(Srivastava, 1989; Rubi et al., 1995; Bonte et al., 1997). Sreejayan y Rao (1 997b)*** indicaron que la presencia de los grupos fenólicos en la estructura de la curcumina es fundamental para explicar su capacidad de retirar radicales libres del medio, y que además los grupos metoxilo aumentan esta actividad. ***(Hari et al. 1998***) han estudiado la eficacia de la cúrcuma, la curcumina y de la turmerina en la protección contra el daño oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno en células epiteliales de los túbulos renales de cerdos, comparando con el efecto que ejercen dos antioxidantes conocidos: la vitamina E y el 21aminoesteroide. Estos autores observaron que tanto la cúrcuma como la curcumina disminuyen la liberación de los factores indicadores del daño renal, de los marcadores

de degradación lipídica, y disminuyen la formación de TBARS, medidos como marcadores de la peroxidación lipídica. (***Oyama et al. 1998***) estudiaron que los derivados alquilados de la curcumina también pueden inhibir la peroxidación lipídica inducida por peróxido de hidrógeno y que, además, conforme la cadena alquílica es más larga aumenta su capacidad antioxidante en el exterior celular. Sin embargo, estos resultados no pudieron ser confirmados frente al estrés oxidativo celular, ya que al aumentar las cadenas alquílicas se reduce su permeabilidad al interior de las células. El óxido nítrico es un compuesto con propiedades fisiológicas cuyo papel en la aterosclerosis es muy discutido, ya que se puede considerar como antiaterogénico, por su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario, y sin embargo otros autores lo consideran un factor aterogénico que puede reaccionar con moléculas reactivas de oxígeno dando peroxinitrito, una molécula muy oxidante. La curcumina es un scavenger potente del óxido nítrico, es capaz de eliminarlo y, por lo tanto, de prevenir sus efectos adversos (***Sreejayan y Rao, 1997a***). Algunos autores han comprobado que la curcumina puede impedir la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina inducida por el dióxido de nitrógeno, ya que también tiene capacidad para eliminar este intermediario que resulta fundamental para dicha oxidación (***Unnikrishnan y Rao, 1992,1995***). El daño que se produce en las biomacromoléculas, por unión covalente con electrófilos o por la abstracción de protones que ocasionan los radicales, conduce a la pérdida de su actividad biológica (***Nelson y Pearson, 1990);*** si son moléculas fundamentales para el funcionamiento celular, la pérdida de su actividad puede llevar a la muerte celular. El incremento del calcio intracelular y la depleción del ATP son factores importantes implicados en la muerte celular ***(Conimandeur y Vermeulen, 1990; Nicotera et al., 1990***). Además, el daño de las membranas plasmáticas debido a la peroxidación lipídica y a la producción de proteínas carbonilo produce un aumento en la concentración de calcio citosólico que puede activar proteasas, fosfolipasa y endonucleasas que rompen los constituyentes celulares críticos, tales como el citoesqueleto, las membranas plasmáticas y el DNA (***Nicotera et al, 1990***). Una depleción de ATP como resultado de una disminución del oxígeno (por isquemia o hipoxia) o de una disfunción de las mitocondrias (***Conunandeur y Vermeulen, 1990***), produce una alteración del proceso energético, como por ejemplo en la excreción del calcio por la Ca 2+ -ATPasa, lo que produce un aumento del calcio citosólico. Por otra parte, la xantina deshidrogenasa celular se puede convertir en xantina oxidasa gracias a la acción de una proteasa que se activa cuando aumentan los niveles de calcio (***Waud y Rajagopalan, 1976***). La xantina oxidasa puede reducir directamente el oxígeno molecular y producir superóxido y peróxido de hidrógeno (***Greene y Paller, 1994***). Todas estas alteraciones bioquímicas pueden aumentar los radicales libres de oxígeno en las células, y pueden conducir a un daño fatal (***Kehrer, 1993).*** (***Lin y Shin. 1994***), observaron que la curcumina era capaz de inhibir la xantina oxidasa in vitro. En el extracto acuoso de cúrcuma existe una proteína no identificada con capacidad antioxidante, que es capaz de proteger en casi un 50% la actividad Ca2-ATPasa alterada por la peroxidación lipídica en homogenados de cerebro de rata (***Selvam et al., 1995***). Actividad anticarcinogenica La principal línea de investigación de la cúrcuma en los últimos años, ha sido conocer su actividad antiproliferativa, antitumoral y

anticancerosa. Se ha comprobado el efecto preventivo y curativo de la cúrcuma, la curcumina y sus extractos acuosos frente al cáncer y la formación de tumores. Los agentes estudiados han sido administrados oralmente, por inyección o probados en sistemas in vitro, y su actividad ha sido demostrada usando varios modelos y midiendo algunos marcadores enzimáticos como se describe a continuación. (***Anto et al. 1980***), al comparar la citotoxicidad y la actividad antitumoral de cinco curcuminoides sintéticos en cultivos de células L929(***Las células L-929 son una línea celular de tipo fibroblasto derivada del tejido conjuntivo subcutáneo de un ratón macho***) observaron que todos eran citotóxicos y que se producía un 50% de inhibición de los tumores utilizando una concentración de 1 μg/mL, efecto similar al obtenido con la curcumina purificada. Otros autores han comprobado que la cúrcuma previene el cáncer de mama inducido en ratones y ratas por virus o por productos químicos (***hide et al., 1994***). (***Mehta et al., 1997***), demostraron un efecto antiproliferativo de la curcumina en cultivos de células de tumor de mama y sugirieron que esta sustancia podía ser un potencial agente anticancerígeno. (***Verma et al. 1998***) han comprobado que la combinación de curcumina con isoflavonoides tiene un efecto preventivo y terapéutico en el cáncer de mama y de pulmón inducido por agentes estrogénicos, como algunos pesticidas químicos, y que este efecto es mayor que el que produce la curcumina por sí sola. También se ha estudiado el efecto citoprotector y quimioprotector de la curcumina (***Huang et al., 1995; Rao et aL, 1995; Commandeur y Vermeulen, 1996; Pereira et al., 1996; Samaha et al., 1997). Pereira et aL, (1996***), administraron de 8 a 16 mg/kg/d de curcumina a 344 ratas, desde las 8 semanas hasta las 45 semanas de edad; a las 9 semanas, les administraron azoximetano o 7,12-dimetilbenzo[a]antraceno para inducir cáncer de colon y de mama, respectivamente, encontrando que la curcumina era efectiva en la prevención de estos tumores. (***Samaha et al., 1997***), encontraron un efecto similar cuando administraban una dosis de 2% con la dieta, y atribuyeron este efecto a un aumento de la apoptosis, que coincide con lo obtenido en tumores de células AK-5 por (***Khar et al., en 1999).*** Estos autores han propuesto un mecanismo apoptótico como explicación de la actividad antitumoral de la curcumina sobre las células tumorales AK-5, y han comprobado que esta sustancia es capaz de inhibir el crecimiento del tumor mediante la inducción de la apoptosis de estas células. Sin embargo, el mecanismo por el que la curcumina induce la apoptosis celular todavía no está claro. Recientemente, (***Navis et al. 1999***) han estudiado la terapia combinada de la curcumina con el cisplatino, un agente anticanceroso ampliamente usado en la curación del fibrosarcoma, y han comprobado que cuando se administran conjuntamente ambas sustancias se consigue una recuperación casi total de los marcadores enzimáticos en homogenados de hígado y riñón de ratas. (***Menon et al. 1995***) demostraron que la administración oral de curcumina (200 nmol/kg) inhibe las metástasis intestinales y aumenta la vida de los ratones con tumores inducidos por células de melanoma B15F10. Posteriormente, (***Thresiamma et al. 1998***) han comprobado que la curcumina protege contra el daño cromosómico producido por las radiaciones en células de médula espinal. Se ha obsevado que la curcumina, en presencia de luz, tiene actividad frente a las células basófilas de leucemia (***Dalh et al., 1994).*** Asimismo, (***Oda 1995***) demostró el efecto inhibitorio de la curcumina en la

mutagénesis inducida por radiaciones UV. Además, la curcumina puede proteger el sistema de la glioxalasa (***El sistema glioxalasa es una vía ubicua esencial para la homeostasis celular, presente en eucariotas y procariotas. Cumple un rol muy importante en las vías de detoxificación del metilglioxal (MG), un subproducto altamente tóxico del metabolismo, generado en mayor medida bajo condiciones de estrés celular***), contribuyendo, este mecanismo, a su actividad radioprotectora. (***Choudhary et al. 1999***) han demostrado que un pretratamiento oral con curcumina, en ratas, durante 2 semanas, antes de irradiarlas con distintas dosis de radiaciones gamma, restaura la actividad específica del sistema glioxolasa alcanzando valores cercanos a los normales.

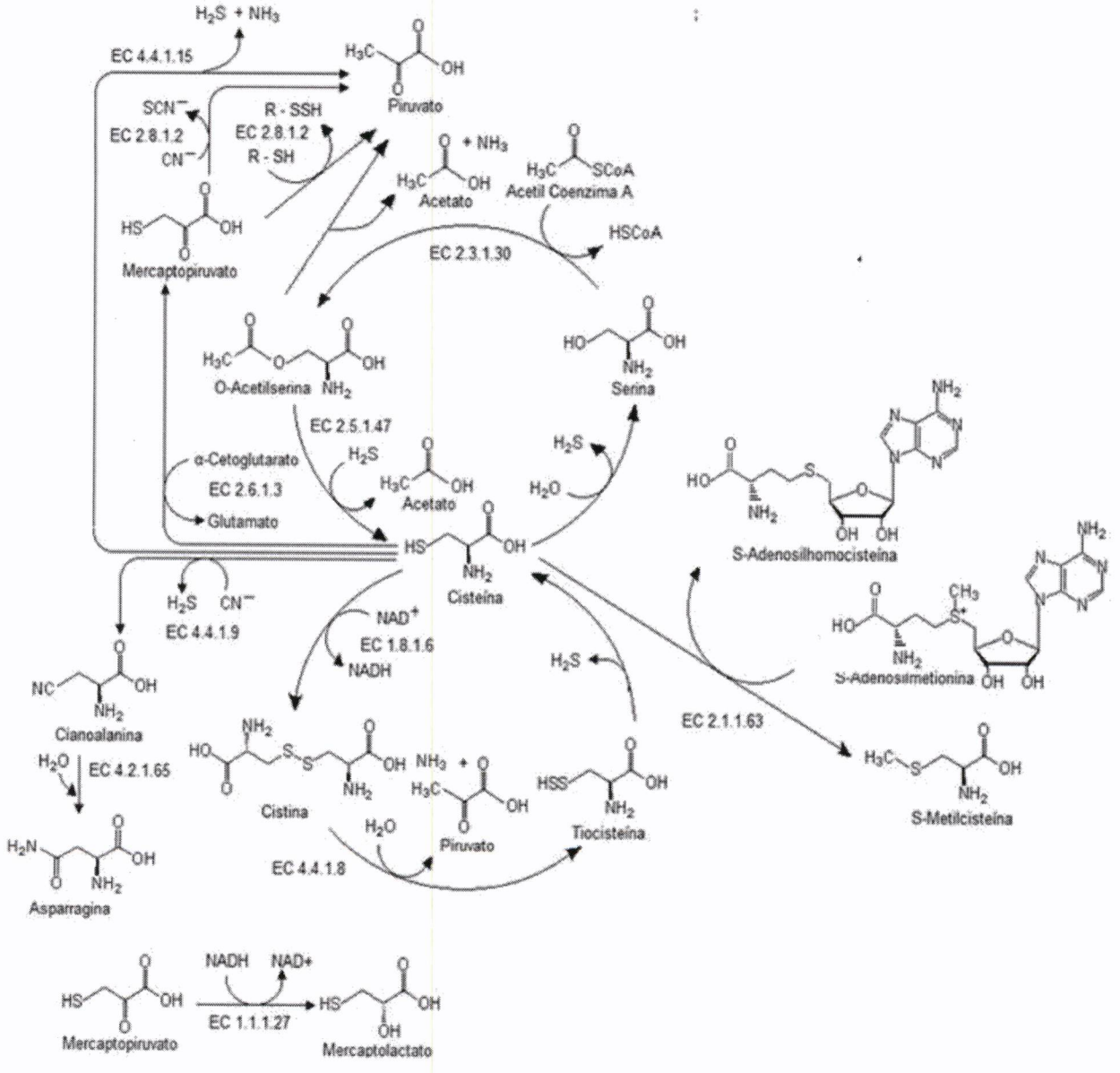
4) L Cisteína

La L- cisteína es un aminoácido semiesencial desde el punto de vista nutricional; y está presente principalmente en forma de l - cistina en el espacio extracelular.

Con la ayuda de un sistema de transporte, la L- cistina extracelular atraviesa la membrana plasmática y se reduce a L- cisteína dentro de las células mediante la tiorredoxina y el glutatión reducido (GSH).

La L - cisteína intracelular juega un papel importante en la homeostasis celular como precursor de la síntesis de proteínas y para la producción de GSH, sulfuro de hidrógeno (H_2S) y taurina. La síntesis de GSH dependiente de L- cisteína se ha investigado en muchas condiciones patológicas, mientras que la vía para el metabolismo cisteína para formar H_2S ha recibido poca atención con respecto a la prevención y el tratamiento de enfermedades en humanos.
La L-cisteína es ahora ampliamente reconocida como un aminoácido de azufre condicionalmente esencial o (indispensable). Desempeña un papel clave en las vías metabólicas que involucran metionina, taurina y glutatión (GSH), y puede ayudar a combatir la inflamación crónica al aumentar el estado antioxidante.

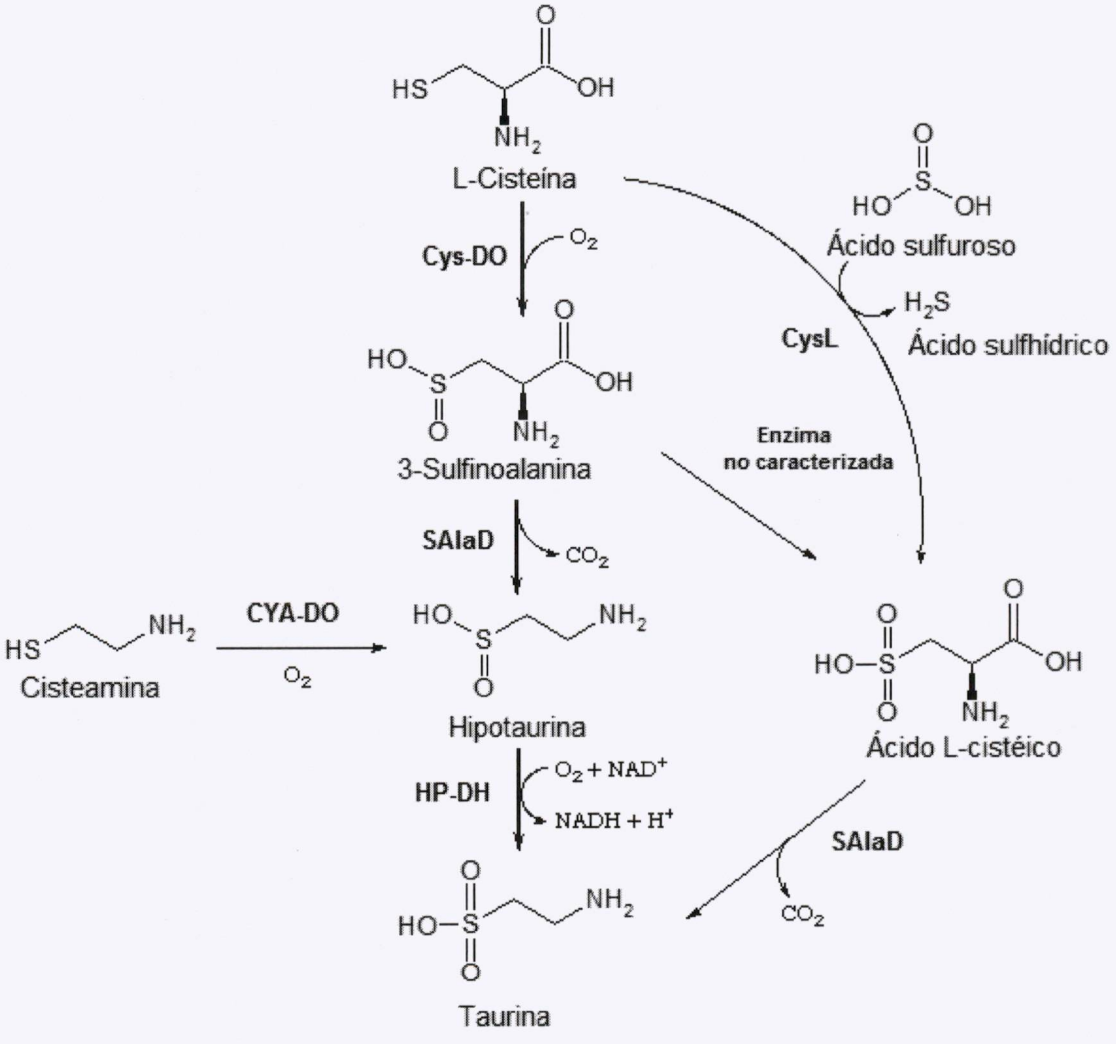
Fig. 12 resumen metabólico de la cisteína



Enzimas:

EC 1.8.1.6 Cystina Reductasa.EC 1.1.1.27 L-lactato deshidrogenasa,EC 2.1.1.63 Cisteína S-Metiltransferasa.EC 2.3.1.30 Serina O-acetiltransferasa.EC 2.5.1.47 Cisteína sintasa (O-acetil-L-serina sulfhídricas).EC 2.6.1.3 Cisteína transaminasa.EC 2.8.1.2 3-Mercaptopiruvato azufre transferasa.EC 4.2.1.65 3-Cianoalanina hidratasa.EC 4.4.1.8 Cistationina β-liasa.EC 4.4.1.9 L-3-cianoalanina sintasa.EC 4.4.1.15 D-cisteína desulfhidrasa

Fig. 13 metabolismo de la taurina



Enzimas:

EC 1.8.1.3 Hipotaurina deshidrogenasa (HP-DH).EC 1.13.11.19 Cisteamina dioxigenasa (CYA-DO).EC 1.13.11.20 Cisteína dioxigenasa (Cys-DO)
EC 4.1.1.29 Sulfoalanina descarboxilasa (SAlaD).EC 4.4.1.10 Cisteína liasa (CysL)

En ***estados de estrés e inflamatorios***, el metabolismo de los aminoácidos azufrados ***se adapta para satisfacer los mayores requisitos de cisteína como sustrato limitante de la velocidad del GSH***. Los pacientes críticamente enfermos que reciben nutrición enteral o parenteral, enriquecida con cisteína, exhiben un catabolismo de cisteína disminuido y una síntesis mejorada de GSH. Las proteínas ricas en cisteína de origen natural, suero o queratina,

tienen el potencial de convertirse en alimentos funcionales de alta calidad con alto contenido de cisteína para investigación clínica.

Desde el punto de vista farmacológico, se ha demostrado que la L-cisteína, un aminoácido no esencial, puede reaccionar covalentemente con el acetaldehído carcinogénico para formar una molécula más estable, la cual no es tóxica, el 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico. Este compuesto inerte y no tóxico es eliminado del cuerpo a través de las heces y la orina, sin ser absorbido en la circulación sanguínea

Recientemente, **Eriksson et al.** (2020) evaluaron los efectos de la L-cisteína sobre la resaca alcohólica. Utilizando una metodología aleatoria, doble ciego y controlada por placebo, **Eriksson et al**. (2020) examinaron los efectos de dos dosis de L-cisteína (600 mg y 1200 mg) sobre la gravedad de los síntomas de la resaca alcohólica. Como comentaron los autores, el análisis correlacional reveló efectos positivos de la administración de L-cisteína en la prevención o el alivio de los síntomas de la resaca. Después de la dosis de 1200 mg, se informaron mejoras para la resaca autoevaluada, las náuseas y la gravedad del dolor de cabeza, mientras que la dosis de 600 mg alivió el estrés y la ansiedad.

A) L-cysteine improves blood fluidity impaired by acetaldehyde: In vitro evaluation. (Otoyama I, Hamada H, Kimura T, Namba H, Sekikawa K, Kamikawa N, Kajiwara T, Aizawa F, Sato YM.). PLoS One. 2019 Mar 29;14(3):e0214585. doi: 10.1371/journal.pone.0214585. PMID: 30925182; PMCID: PMC6440629.

Se informa, la fluidez sanguínea está influenciada por el volumen y la función de las células sanguíneas y el plasma y es un predictor de eventos cardiovasculares primarios en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Se demostró que el consumo excesivo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El acetaldehído (ACD), una sustancia oxidante formada a partir del etanol, estimula la adhesión de los monocitos, provoca anomalías en la membrana de los glóbulos rojos (RBC) y reduce la deformabilidad de los RBC. Además, se informó que los niveles de ACD (acetaldehído) en sangre se reducen en ratones tratados previamente con L-cisteína. Sin embargo, no hay estudios sobre el efecto de la ACD (acetaldehído) y / o la L-cisteína sobre la fluidez sanguínea.

En el presente estudio, evaluamos si la ACD (acetaldehído) afecta la fluidez sanguínea. Además, se examinó el efecto de la L-cisteína sobre la fluidez sanguínea alterada por ACD. Se añadieron ACD (acetaldehído) o (ACD y L-cisteína) a las muestras de sangre antes de cada experimento.

Medimos el tiempo de paso de 100 μL de sangre y suspensión de glóbulos rojos utilizando el método de microcanal de Kikuchi. Se contó el porcentaje de obstrucción

de microcanales y el número de glóbulos blancos adherentes (WBC) en la terraza de microcanales. El tiempo de paso de sangre, el porcentaje de obstrucción de microcanales y el número de glóbulos blancos adherentes en la terraza de microcanales aumentaron después de agregar ACD (acetaldehído) de una manera dependiente de la concentración, mientras que disminuyeron después de agregar (ACD y L-cisteína) de una manera dependiente de la concentración de L-cisteína. No se observaron efectos significativos en el tiempo de paso de 100 µL de suspensión de glóbulos rojos después de agregar (ACD y L-cisteína). Este estudio sugirió que la fluidez sanguínea alterada por ACD (acetaldehído) podría mejorar después de agregar L-cisteína.

B) C J Peter Eriksson, Markus Metsälä, Tommi Möykkynen, Heikki Mäkisalo, Olli Kärkkäinen, Maria Palmén, Joonas E Salminen, Jussi Kauhanen, L-Cysteine Containing Vitamin Supplement Which Prevents or Alleviates Alcohol-related Hangover Symptoms: Nausea, Headache, Stress and Anxiety, Alcohol and Alcoholism, Volume 55, Issue 6, November 2020, Pages 660–666,

- **Resumen.**

Síntomas de resaca relacionados con el alcohol: náuseas, dolor de cabeza, estrés y ansiedad causan una cantidad considerable de problemas de salud y pérdidas económicas a nivel mundial. Muchos de estos efectos nocivos son producidos por el alcohol y su metabolito, el acetaldehído, que también es un ingrediente común en las bebidas alcohólicas. El objetivo del presente estudio es investigar el efecto del aminoácido L-cisteína sobre los efectos secundarios relacionados con el alcohol / acetaldehído.

- **Métodos**

Se reclutó a participantes voluntarios sanos a través de anuncios. Los voluntarios debían tener experiencia de resaca y / o dolor de cabeza. El estudio de la resaca fue aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. Diecinueve hombres ingirieron aleatoriamente tabletas de placebo y L-cisteína. La dosis de alcohol fue de 1,5 g / kg, que se consumió durante 3 h.

- **Resultados**

Los resultados primarios basados en el análisis correlacional mostraron que la L-cisteína previene o alivia la resaca, las náuseas, el dolor de cabeza, el estrés y la ansiedad. Para la resaca, las náuseas y el dolor de cabeza los resultados fueron evidentes con la dosis de L-cisteína de 1200 mg y para el estrés y la ansiedad ya con la dosis de 600 mg.

- **Conclusiones**

La L-cisteína reduciría la necesidad de beber al día siguiente sin síntomas de resaca o con menos síntomas: náuseas, dolor de cabeza, estrés y ansiedad. En conjunto, estos efectos de la L-cisteína son únicos y parecen tener un futuro en la prevención o el alivio de estos síntomas dañinos, así como en la reducción del riesgo de adicción al alcohol.

C) Sprince, H., Parker, CM, Smith, GG et al. Protección contra la toxicidad del acetaldehído en ratas mediante l -cisteína, tiamina y ácido l -2-metiltiazolidina-4-carboxílico. Agent sand Actions 4 ,125–130(1974).

Resumen

El acetaldehído es 10-30 veces más tóxico que el etanol y se ha relacionado con la miocardiopatía alcohólica. Se encontró que sus valores orales de LD50 y LD90 de Litchfield-Wilcoxon eran 15,0 (14,4-15,6) mM / kg y 18,0 (15,5-20,5) mM / kg, respectivamente. La protección contra la letalidad del acetaldehído se obtuvo mediante la intubación oral de los compuestos de prueba 30-45 minutos antes de la intubación oral de 18 mM / kg de acetaldehído. A 2,0 mM / kg, la supervivencia después de 24-72 horas con l -cisteína base libre (FB) fue del 80%; con ácido l -2-metiltiazolidina-4-carboxílico (l -MTCA), del 75%; con tiamina·HCl, del 90%; y solo del 10% con control salino. A 0,3 mM / kg, la tiamina·HCl prácticamente no proporcionó protección (13% de supervivencia). La combinación de l -cisteína FB más tiamina·HCl, cada una a 2,0 mM / kg, proporcionó una supervivencia del 100%. La dosis oral LD50 (Litchfield-Wilcoxon) en mM / kg para l -cisteína FB fue 15,6 (14,8–16,4); para l -MTCA, 17,9 (17,0–18,8), y para tiamina·HCl, 11,0 (10,4–11,6). La relación entre la dosis tóxica y la dosis protectora de los dos primeros compuestos justifica un estudio más profundo de ellos en combinación con tiamina como posibles agentes protectores contra la toxicidad crónica del acetaldehído asociada con la ingesta elevada de etanol y el tabaquismo intenso.

5) GLUTAMINA

La glutamina es un aminoácido no esencial con una composición característica, ya que presenta dos cadenas nitrogenadas (un grupo amino y otro amido). Es el aminoácido más abundante en la sangre y en el músculo estriado, con un gradiente intracelular marcado, de modo que la concentración intracelular de glutamina es 30 veces superior a la plasmática. El mantenimiento de este gradiente tiene implicaciones fisiológicas importantes: existe un mecanismo activo de transporte a través de membranas, distintos órganos tienen diferentes concentraciones intracelulares de glutamina y en condiciones de estrés o enfermedad este gradiente puede disminuir. La glutamina está involucrada en numerosas vías metabólicas en distintos órganos y sistemas; en el metabolismo intermediario celular, participa en el ciclo de Krebs como donante de grupos hidrocarbonados. Para ello, se hidroliza liberando amonio (procedente del grupo amino), transformándose en glutamato. Éste se transforma en α-cetoglutarato, liberando el amonio del grupo amido, y entrando en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. De todo ello se deduce la participación de la glutamina en numerosos procesos bioquímicos:

1. Es una fuente energética primordial, donando cadenas hidrocarbonadas sobre todo en músculo, linfocitos, riñón y células epiteliales intestinales.
2. Participa como sustrato primordial en la neoglucogénesis hepática a la vez que forma parte del ciclo de la urea.
3. La generación de amonio permite sintetizar otros aminoácidos, como la alanina y el aspartato, mediante reacciones de transaminación en músculo, intestino e hígado.
4. La desaminación de glutamato genera nicotin adenosin dehydrogenase (NADPH), involucrado en la regeneración del glutatión.
5. Junto con la alanina es el transportador de nitrógeno al riñón.

Por todo ello, la glutamina se ha considerado como el aminoácido más versátil de la fisiología humana y de ahí su importancia como nutriente (***Abcouver SF, Bode P, Souba WW. Glutamine as a metabolic intermediate. En: Fischer JE, editor. Nutrition and metabolism in the surgical patient. 2nd ed. Boston: Littlie, Brown and Co; 1996. p. 353-84.***). La síntesis y degradación de la glutamina está regulada por dos enzimas, la glutaminasa, que cataliza la hidrólisis de glutamina a glutamato y amonio, y la sintetasa de glutamina, a partir de glutámico y amonio. Muchos órganos son consumidores netos de glutamina (mucosa intestinal, linfocitos y células tubulares renales), otros son productores netos como el músculo esquelético, las neuronas o el tejido pulmonar. Mención aparte merece el hígado, que puede ser productor o consumidor en función de las demandas extrahepáticas ***(Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. JPEN. 1985; 9:608-17.***). Los flujos de glutamina entre órganos y sistemas se modifican en función del estado clínico del sujeto. En condiciones normales, la glutamina sintetizada en el músculo estriado es captada por el intestino (tanto por la mucosa intestinal como por el tejido linfoide) y, en menor proporción, por el hígado. El ejercicio extenuante, el estrés quirúrgico y el uso de corticoides producen un incremento de la captación de glutamina por el intestino, mientras que se incrementa la síntesis de la misma en el músculo estriado y los pulmones. Ello hace que los niveles plasmáticos de glutamina se mantengan o disminuyan sólo transitoriamente. Por el contrario, si la enfermedad es grave o si aparece infección, se produce un fenómeno distinto. El hígado se convierte en el primer consumidor de glutamina, a costa del intestino, y el músculo estriado, junto con el riñón y el pulmón, son sintetizadores netos de glutamina. Finalmente, se produce una depleción de glutamina en dichos órganos y una disminución de sus niveles plasmáticos. Mientras que en condiciones de estrés quirúrgico y ejercicio la captación de glutamina está regulada por la respuesta hormonal, básicamente por los corticoides, en la infección el desvío de los flujos de glutamina se debe a la intervención de las citoquinas que modifican la capacidad de captación hepática e intestinal. (***Neu J, DeMarco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002;5:69-75.***)

A).Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., Curi, R., & Newsholme, P. (2018). Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. Nutrients, 10(11), 1564. https://doi.org/10.3390/nu10111564

La glutamina es el aminoácido más abundante y versátil del organismo. En salud y enfermedad, la tasa de consumo de glutamina por parte de las células inmunitarias es similar o mayor que la glucosa. Por ejemplo, los estudios in vitro e in vivo han determinado que la glutamina es un nutriente esencial para la proliferación de linfocitos y la producción de citocinas, las actividades fagocíticas y secretoras de los macrófagos y la destrucción de las bacterias de los neutrófilos. La liberación y disponibilidad de glutamina a la circulación está controlada principalmente por órganos metabólicos clave, como el intestino, el hígado y los músculos esqueléticos.

Durante situaciones catabólicas / hipercatabólicas, la glutamina puede volverse esencial para la función metabólica, pero su disponibilidad puede verse comprometida debido al deterioro de la homeostasis en el metabolismo entre tejidos de los aminoácidos. Por esta razón, La glutamina es actualmente parte de los protocolos de suplementación nutricional clínica y / o recomendada para individuos inmunodeprimidos. Sin embargo, en una amplia gama de situaciones catabólicas / hipercatabólicas (p. Ej., Enfermos / críticamente enfermos, postraumáticos, sepsis, atletas agotados), actualmente es difícil determinar si se debe recomendar la suplementación con glutamina (oral / enteral o parenteral) en función de la concentración de aminoácidos en plasma / torrente sanguíneo (también conocida como glutaminemia). Aunque los efectos beneficiosos basados en el sistema inmunológico de la suplementación con glutamina ya están establecidos, aún quedan por presentar muchas preguntas y pruebas de resultados positivos in vivo.

La mayoría de las células del cuerpo funcionan con un recambio constante y / o suministro de nutrientes, sin embargo, las células del sistema inmunológico con frecuencia tienen que funcionar en microambientes con restricción de nutrientes ***(Grohmann U., Mondanelli G., Belladonna ML, Orabona C., Pallotta MT, Iacono A., Puccetti P., Volpi C. 2017)***. Aunque la glucosa es un metabolito vital y el principal combustible para una gran cantidad de células en el cuerpo, las células del sistema inmunológico, como los linfocitos, neutrófilos y macrófagos, utilizan glutamina a tasas elevadas similares o superiores a la glucosa en condiciones catabólicas., como sepsis, recuperación de quemaduras o cirugía y desnutrición, así como ejercicio físico de alta intensidad / volumen ***(Cruzat VF, Krause M., Newsholme P. et al. 2014)***. Esta teoría fue confirmada experimentalmente por primera vez en la década de 1980 por el laboratorio de (***Eric Newsholme 1935-2011***), ampliamente aceptado ahora como el origen de hipótesis y evidencia del concepto de "inmunometabolismo". (***Curi R., Newsholme P., Marzuca-Nassr GN, Takahashi HK, Hirabara SM, Cruzat V., Krause M., de Bittencourt PIH, Jr.)*** en la Universidad de Oxford, y posteriormente por muchos otros laboratorios en todo el mundo (***Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J., Hammarqvist F 2003***). Por esta razón, la glutamina se considera un "combustible para

el sistema inmunológico", donde una concentración sanguínea baja puede afectar la función de las células inmunitarias, lo que da como resultado resultados clínicos deficientes y un mayor riesgo de mortalidad, (***Rodas PC, Rooyackers O., Hebert C., Norberg A., Wernerman J.2012***).

Entre los 20 aminoácidos detallados en el código genético, la glutamina proporciona el mejor ejemplo de la versatilidad del metabolismo de los aminoácidos y la función inmunológica. La glutamina es el aminoácido más abundante y versátil en el cuerpo y es de fundamental importancia para el metabolismo intermedio, el intercambio de nitrógeno entre órganos a través del transporte de amoníaco (NH_3) entre los tejidos y la homeostasis del pH. En casi todas las células, la glutamina se puede utilizar como sustrato para la síntesis de nucleótidos (purinas, pirimidinas y aminoazúcares), fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), antioxidantes y muchas otras vías biosintéticas implicadas en el mantenimiento de la integridad y función celular. (***Curi R., Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J., Pithon-Curi TC, Corless M., Newsholme.2005***)

B) Cruzat VF, Bittencourt A, Scomazzon SP, Leite JS, de Bittencourt PI Jr, Tirapegui J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. Nutrition. 2014 May;30(5):602-11. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.019. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24698353.

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la suplementación oral con L-glutamina más L-alanina (GLN + ALA), tanto en forma libre, como dipéptido de L-alanil-L-glutamina (DIP) en ratones endotoxémicos.

Métodos: Se sometieron ratones B6.129 F2 / J a endotoxemia (lipopolisacárido de Escherichia coli [LPS], 5 mg / kg, grupo LPS) y se suplementaron oralmente durante 48 h con L-glutamina (1 g / kg) más L-alanina (0,61 g / kg) (grupo GLN + ALA-LPS) o 1,49 g / kg DIP (grupo DIP-LPS). Se midieron la glutamina plasmática, las citocinas y la proliferación de linfocitos. Glutamina de hígado y músculo esquelético, glutatión (GSH), GSH oxidado (GSSG), lipoperoxidación tisular (TBARS) y factor nuclear (NF) -κB-interleucina-1 cinasa 1 asociada al receptor (IRAK1) -Gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88(MyD88) También se determinó la vía.

Resultados: La endotoxemia agotó las concentraciones de glutamina en plasma (en un 71%), músculo (en un 44%) e hígado (en un 49%) (en relación con el grupo de control), que se restauraron en los grupos GLN + ALA-LPS y DIP-LPS ($P < 0,05$). Los grupos suplementados restablecieron el contenido de GSH, el estado redox intracelular (relación GSSG / GSH) y la concentración de TBARS en el músculo y el hígado ($P < 0,05$). La proliferación de linfocitos T y B aumentó en los grupos suplementados en comparación con los controles y el grupo LPS ($P < 0,05$). El factor de necrosis tumoral α,

la interleucina (IL) -6, la IL-1 β e IL-10 aumentaron en el grupo de LPS, pero fueron atenuados por los suplementos (P <0,05). Los ratones endotoxémicos exhibieron una mayor expresión génica muscular de componentes de la vía NF-κB, con la fosforilación de IκB quinasa-α / β. Estos volvieron a los niveles basales (en relación con el grupo de control) en los grupos GLN + ALA-LPS y DIP-LPS (P <0,05). Se observó un ARNm más alto de IRAK1 y MyD88 en el músculo del grupo LPS en comparación con los grupos de control y suplementados (P <0,05).
Conclusión: Los suplementos orales con GLN + ALA o DIP son eficaces para atenuar el estrés oxidativo y las respuestas proinflamatorias inducidas por la endotoxemia en ratones.

2) Petry ER, Cruzat VF, Heck TG, Leite JS, Homem de Bittencourt PI Jr, Tirapegui J. Alanyl-glutamine and glutamine plus alanine supplements improve skeletal redox status in trained rats: involvement of heat shock protein pathways. Life Sci. 2014 Jan 17;94(2):130-6. doi: 10.1016/j.lfs.2013.11.009. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24269578.

Nutricionalmente clasificada como aminoácido no esencial, la l- glutamina es el aminoácido libre más abundante en el cuerpo, y es principalmente producido y liberado a la sangre por los músculos esqueléticos en funcionamiento (***Newsholme et al., 2003***). Sin embargo, el ejercicio de alta potencia (de alta intensidad o de largo plazo ejercicios vigorosos) representa una situación catabólica que promueve una disminución en el cuerpo de L-glutamina (***Cruzat y Tirapegui de 2009, Santos et al., 2007***). Esta respuesta va acompañada de la liberación al plasma de sustancias indicativas de daño muscular (***Cruzat et al., 2010***), principalmente debido a la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS / RNS) (***Finaud et al., 2006)***. Por tanto, en estas condiciones, el organismo se enfrenta a un estado de estrés oxidativo en el que aumenta el potencial oxidante global. Para proteger las células de ROS / RNS, el tripéptido GSH (L-γ-glutamil-L-cisteinilglicina) es el antioxidante intracelular soluble no enzimático más importante y tiene muchas funciones protectoras y metabólicas en el metabolismo celular, incluida la atenuación del estrés oxidativo (***Roth, 2008***).

La evidencia experimental sugiere que el resto de L- glutamato, necesario para la síntesis de novo del tripéptido GSH, se deriva principalmente de la L- glutamina en una variedad de tejidos (***Newsholme et al., 2003***), incluido el músculo esquelético (***Flaring et al., 2003***). Sin embargo, la disponibilidad de L- glutamina intracelular está influenciada por la accesibilidad y el transporte de L- glutamina al interior de la célula (***Newsholme et al., 2003***). Por lo tanto, una disponibilidad reducida de L-glutamina, como se observa en situaciones de estrés amenazante, como el ejercicio intenso, prolongado o exhaustivo, puede reducir la concentración de GSH, dejando al cuerpo más vulnerable al estrés oxidativo y la muerte celular (***Kim y Wischmeyer, 2013, Rutten et al., 2005***).

Para mejorar el "estado" de la L- glutamina bajo estrés fisiológico, muchos investigadores han intentado emplear suplementos dietéticos con este aminoácido (***Kim y Wischmeyer, 2013, Gleeson, 2008***). En consecuencia, el uso oral de dipéptidos de L- glutamina, como L- alanil- L -glutamina (DIP) (***Rogero et al., 2008a, Rogero et al., 2006) o soluciones que contienen L-glutamina y L- alanina, ambos en sus formas libres***, ha demostrado ser una alternativa no invasiva eficaz para aumentar las reservas corporales de L- glutamina (***Cruzat et al., 2010, Cruzat y Tirapegui, 2009***).

La L- glutamina también se asocia con la potenciación de la expresión de la proteína citoprotectora de choque térmico de 70 kDa (HSP70), tanto in vitro (***Hamiel et al., 2009)*** como in vivo ***(Singleton y Wischmeyer, 2007***). A través del factor principal de transcripción de choque térmico (HSF1), la L- glutamina es capaz de facilitar la transcripción de HSP70 (La proteína de choque térmico heat shock protein (Hsp)-70] es una chaperona inducible por condiciones de estrés celular que puede ejercer una función citoprotectora y antiapoptótica a nivel intracelular, mientras que cuando es secretada al medio extracelular la Hsp70 actúa promoviendo la respuesta inmune, tanto la innata como la adaptativa)conduciendo a la síntesis de novo de HSP70, en un proceso que depende, al menos parcialmente, de la activación de la vía de la glucosamina (***Hamiel et al.., 2009***). Sin embargo, las vías por las que L-glutamina potencia la expresión de HSP70 son en su mayoría desconocidos. Los estudios han demostrado que la lesión inflamatoria tanto local como sistémica conduce a un déficit en la expresión de HSP70 **(*Singleton et al., 2005, Singleton y Wischmeyer, 2007***) que puede afectar la recuperación y / o supervivencia de estas lesiones. Aún no se han abordado los posibles efectos citoprotectores de la L- glutamina en la defensa mediada por HSP70 contra el estrés provocado por el ejercicio de alto rendimiento. Por lo tanto, en este trabajo, probamos la hipótesis de que los suplementos orales con L- glutamina en forma DIP o como una mezcla de L- glutamina más L-alanina (GLN + ALA, ambos en sus formas libres) podría proteger a las ratas sometidas a un entrenamiento aeróbico intenso (cinta rodante) contra el daño muscular a través de la expresión de HSP70 y el sistema antioxidante GSH.

- **Discusión**

Durante el estrés metabólico, como el ejercicio físico prolongado o de alta intensidad, el aumento de los procesos catabólicos estimula a las células a consumir grandes cantidades del aminoácido más abundante del cuerpo, la glutamina, lo que conduce a un desequilibrio de las defensas de todo el cuerpo (***Curi et al., 2007, Newsholme, 2001)***. En el presente estudio, ratas adiestradas durante 8 semanas sometidas a suplementación oral crónica con L- glutamina en forma DIP o en su forma libre junto con L- alanina libre mostraron un aumento en la concentración plasmática de glutamina en comparación con los controles. Dado que el glutamato en plasma permaneció inalterado, la proporción de glutamina a glutamato en plasma fue alta en ambos grupos suplementados que en los controles.

Las concentraciones plasmáticas aumentadas de glutamina pueden estimular su absorción por las células y aumentar su disponibilidad para el entorno intracelular ***(Williams et al., 1998)***. Esto se puede ver en los músculos esqueléticos sóleo y gastrocnemio, los cuales presentaron un aumento en la concentración de glutamina promovido por ambos suplementos nutricionales. Dado que la glutamina es el precursor inmediato del glutamato, incluso si la cisteína y la glicina se mantuvieran en niveles relativamente constantes (***Rutten et al., 2005***), la síntesis muscular de novo de GSH aumentó en DIP y GLN + Grupos ALA que en los controles. Además, el aumento en el contenido de GSH provocado por ambas suplementaciones y la consiguiente disminución en la proporción de GSSG a GSH, un índice de estado redox intracelular (**Silveira et al., 2007**) hacen que el estado redox del músculo esquelético sóleo y gastrocnemio sea mucho más equilibrado.

El sistema GSH (El sistema glutatión (GSH) es analizado como mecanismo de detoxificación de xenobióticos, así como de otras substancias tóxicas propias del organismo y generadas a lo largo de la vida aerobia que sufren los mamíferos y otras especies animales más inferiores)es cuantitativamente el eliminador de ROS / RNS más importante y tiene muchas funciones metabólicas con la capacidad de proteger a las células contra el daño oxidativo, como la peroxidación lipídica causada por el peróxido de hidrógeno (H 2 O 2) y los radicales libres (***Roth, 2008***). La concentración de MDA en plasma, un parámetro de la peroxidación de lípidos, fue mayor en los animales sometidos a ejercicio con control, y los suplementos de L -glutamina revirtieron este escenario pro-oxidante. Por otro lado, los niveles reducidos de amonio en el plasma tanto de animales tratados con GLN + ALA como con DIP están en línea con la noción de que ambos suplementos pueden aumentar la concentración plasmática de L- glutamina, favoreciendo así el suministro de glutamina a los riñones (***Bassini-Cameron et al., 2008)***. La hiperamonemia es inducida por el ejercicio intenso, y otros estudios en humanos y animales confirman las presentes observaciones (***Bassini-Cameron et al., 2008, Cruzat y Tirapegui, 2009***).

A través de diversos mecanismos, como la cadena respiratoria mitocondrial, la xantina oxidasa o la inflamación, el estrés oxidativo es siempre un sello distintivo de los períodos intensos de ejercicio, que conducen al daño oxidativo (***Finaud et al., 2006***). Una vez que se establece la lesión tisular, la ruptura de las estructuras contráctiles y los componentes citoesqueléticos de los músculos liberan proteínas intracelulares en la sangre, como MYO y CK (marcadores biológicos de necrosis miocárdica) que se utilizan con frecuencia como marcadores de lesiones musculares (***Malm, 2001***). Según nuestros resultados, los animales sometidos tanto a los suplementos de glutamina mostraron una menor concentración de MYO y CK en comparación con los controles. Estos resultados están de acuerdo con estudios de nuestros laboratorios con animales expuestos a ejercicios de natación intensos y prolongados en los que la suplementación oral con L-glutamina en forma DIP o en su forma libre junto con L- alanina puede restablecer las reservas totales de glutamina (***Rogero et al., 2006***), mejorando así el

estado redox intracelular (***Cruzat y Tirapegui, 2009***) y reduciendo el daño muscular y la inflamación (***Cruzat et al., 2010***).

Aunque los suplementos de L- glutamina pueden tener importantes efectos antioxidantes, como se muestra en este documento, otros estudios sugirieron que la administración del aminoácido sirve como un inductor novedoso y potencialmente relevante clínicamente de la expresión de HSP70, protegiendo contra una variedad de lesiones celulares / tisulares (***Kallweit et al., 2012, Kim y Wischmeyer, 2013***). La lesión inflamatoria local y sistémica conduce a un déficit en la expresión de HSP70, lo que puede afectar la recuperación de estas lesiones (***Singleton et al., 2005, Singleton y Wischmeyer, 2007***). La conservación entre diferentes eucariotas sugiere que la respuesta de las HSP es esencial para la supervivencia en un entorno estresante, cuya función principal es actuar como chaperonas moleculares (***Akerfelt et al., 2010***), especialmente en situaciones pro-oxidantes, como ejercicio intenso (***Heck et al., 2011 Singleton y Wischmeyer, 2008***). Por lo tanto, no se puede descartar la posibilidad de que parte de los efectos beneficiosos del entrenamiento con ejercicios de alta intensidad puedan deberse a la mejora de la expresión de HSP70 que se ve agravada por los suplementos de glutamina. Una posible explicación mecanicista de tal mejora en la expresión de HSP70 dependiente de glutamina es la activación de la vía de glicosilación ligada a O-GlcNAc (es una modificación enzimática postraduccional reversible que se encuentra en los residuos de serina y treonina de las proteínas nucleocitoplasmáticas). por la glutamina.

Específicamente, la glutamina después de su entrada en la vía bioquímica de la glucosamina, puede inducir la modificación de O-GlcNAc (**es una modificación postraduccional enzimática reversible que se encuentra en los residuos de serina y treonina de las proteínas nucleocitoplasmáticas. La modificación se caracteriza por un enlace glucosídico β entre el grupo hidroxilo de las cadenas laterales de serina o treonina y la N-acetilglucosamina**) que activa HSF1(factor de transcripción de choque térmico 1) y otras proteínas como SP1(es un factor de transcripción humano implicado en la expresión génica que tiene lugar durante el desarrollo temprano de un organismo. Sp1 pertenece a la familia de factores de transcripción Sp/KLF.), por fosforilación recíproca, lo que conduce a la translocación nuclear. Una vez en el núcleo, la respuesta al choque térmico está mediada a nivel transcripcional por secuencias que actúan en Cis llamadas elementos de choque térmico (HSE) que están presentes en múltiples copias aguas arriba de los genes HSP, como la expresión de la familia HSP70 (***Akerfelt et al., 2010***).

Los resultados in vivo indican que ambos suplementos de L-glutamina orales mejoran la proteína total de la familia HSP70 y se puede observar el mismo efecto en HSF1 en el citosol y el núcleo. Sin embargo, es necesario considerar la interpretación diferencial de estos resultados. HSF1 es un factor de transcripción inducible y un aumento en su localización en el núcleo sugiere una activación del factor de transcripción, que promueve la respuesta de la familia HSP70 en la localización citosólica y nuclear de los

músculos esqueléticos de fibras de contracción lenta y rápida. Sin embargo, la razón por la que se encontró un GLN +, Queda por establecer la reducción inducida por la suplementación con ALA en la localización citosólica de la expresión de HSP70 en el músculo sóleo, mientras que no se observó un efecto similar en el músculo gastrocnemio de ambos grupos de suplementación. Quizás estas diferencias estén relacionadas con el hecho de que los músculos de fibra de contracción lenta (oxidativos) expresan altos niveles de HSP70 en condiciones basales que los músculos de fibra de contracción rápida (mixtos o predominantemente glicolíticos). Esto podría estar relacionado con el papel de las proteínas chaperonas contra el daño oxidativo muscular a través de la estabilización de los canales iónicos y el desarrollo de miotubos después de una activación frecuente, como el entrenamiento físico (***Tupling et al., 2007***).

Teniendo en cuenta el papel protector de HSP70 sobre el daño muscular oxidativo, nuestro resultado puede sugerir que los suplementos de glutamina en individuos ejercitados pueden aumentar la respuesta de HSP70 para proteger las células bajo un perfil de estrés oxidativo alto que predomina durante las primeras etapas del entrenamiento físico. La expresión de HSP proporciona tolerancia al estrés ***(Kim y Wischmeyer, 2013)***, al bloquear la activación y la unión nuclear del factor nuclear- κ B (NF-κB)(es una familia de factores de transcripción sumamente importantes que regulan una gran variedad de genes en diferentes procesos de las respuestas inmunitarias e inflamatorias) a los promotores de genes inflamatorios que de otro modo podrían causar muerte celular y / o alteración de la recuperación tisular. (***Singleton y Wischmeyer, 2007***). De hecho, las HSP70 son ahora ampliamente aceptadas como proteínas antiinflamatorias en virtud de que desactivan el NF-κB, extinguiendo así la producción de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, no se puede rechazar la posibilidad de que los suplementos de glutamina puedan mejorar el rendimiento protector de todo el cuerpo en el entrenamiento con ejercicios de alta intensidad debido a una respuesta antiinflamatoria mejorada mediada por una mejora de la expresión de HSP70 evocada por glutamina.

También es de notar que los presentes hallazgos difieren ligeramente de los reportados por (***Smolka et al. 2000***), que describió adaptaciones inducidas por el mismo modelo de ejercicio continuo, pero observó una elevación en los parámetros del citrato sintasa sin alteraciones en HSP72. Además, este es el primer trabajo que demuestra los efectos de la glutamina en las vías de HSP70 tanto en forma dipéptida como en combinación estequiométrica con L-alanina, lo cual es relevante, ya que las vías metabólicas de alanina y glutamina a menudo funcionan en paralelo, particularmente en el músculo activo (***Felig, 1975***). Sin embargo, actualmente se investiga si la glutamina ejerce sus efectos protectores al guardar la alanina en el metabolismo muscular o al actuar junto con la alanina.

La suplementación oral con L -glutamina ha sido sugerida en diversos estudios como una forma de mitigar la reducción de este aminoácido en el plasma y ambiente intracelular inducida por ejercicio de alta intensidad y prolongado, o deportes que

tienen entrenamiento de alta frecuencia (***Castell et al., 1996, Cruzat y Tirapegui, 2009, Santos et al., 2007***). Sin embargo, la administración oral de L-glutamina en su forma libre a seres humanos o animales sanos ha mostrado una baja eficacia (**Castell et al., 1996, Rogero et al., 2006, Valencia et al., 2002**). Tal ineficacia se ha atribuido, al menos al hecho de que alrededor del 50-80% de L-glutamina en forma libre es utilizada por los enterocitos (***D'Souza y Powell-Tuck, 2004, Dechelotte et al., 1991***), y sólo pequeñas cantidades de L-glutamina estarían disponibles para otras células y tejidos, como el músculo esquelético. ***Por otro lado, las formas DIP de L-glutamina, como L-alanyl- L-glutamina, generalmente se prefieren ya que podrían ser metabolizados más lentamente por los enterocitos permitiendo que se alcancen rápidamente concentraciones altas de glutamina y alanina en el plasma***. Estos efectos se han atribuido al Pept-1(también conocido como **miembro 1 de la familia de transportadores de solutos 15** (SLC15A1), es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen *SLC15A1*. PepT 1 es un transportador de soluto para oligopéptidos . Funciona en la reabsorción renal de oligopéptidos y en los intestinos de forma dependiente de protones, por lo que actúa como un cotransportador), que se encuentra exclusivamente en la membrana luminal y tiene una amplia especificidad de sustrato y transporta activamente dipéptidos y tripéptidos en los intestinos de humanos y animales (***Adibi, 2003***). Sin embargo, los hallazgos del presente estudio sugieren que la L- glutamina junto con la solución de L- alanina tienen efectos metabólicos similares en comparación con DIP lo que parece que pueden estar implicados otros mecanismos en el transporte de dipéptidos y aminoácidos, como el movimiento paracelular y los péptidos y aminoácidos que penetran en las células (***Gilbert et al., 2008***). Los estudios in vivo apoyan este efecto mecanicista, ya que tanto el DIP como la l -glutamina en su forma libre, junto con otros aminoácidos, pueden mejorar el estado de glutamina de todo el cuerpo en situaciones de salud y catabólicas (***Cruzat et al., 2010 , Cruzat y Tirapegui, 2009 , Harris et al., 2012 , Rogero et al., 2008b***).

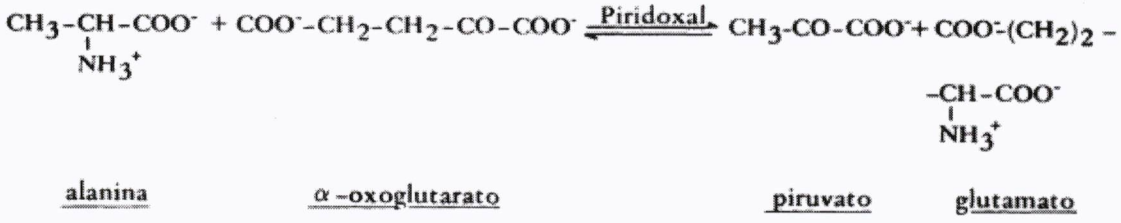
Los resultados aquí presentados también indican que ambas suplementaciones influyeron en las reservas de GSH intracelulares, disminuyendo la vulnerabilidad del tejido al estrés oxidativo y conduciendo a contenidos reducidos de MYO y CK en plasma en ratas entrenadas. Además, el aumento en la expresión de HSP70 observado en ambos músculos puede contribuir a este efecto beneficioso de los suplementos de glutamina.

- **Conclusiones**

El presente estudio indica que, en ratas adiestradas, la suplementación oral crónica con l- glutamina, ya sea en su forma dipéptida o en forma libre junto con l- alanina, representa un método nutricional eficaz para mantener las reservas de l- glutamina, que atenúan la liberación de sustancias indicativas de daño muscular y estrés oxidativo mediante el sistema antioxidante GSH mejorado y la respuesta HSP70, mejorando así los efectos beneficiosos del entrenamiento físico de alta intensidad.

6). Alanina

ALANINA La alanina procedente directamente de la dieta, de los procesos degradativos internos, o la resultante de la recogida de grupos amino en los procesos de transaminación - con la alanin-aminotransferasa, se convierte en ácido pirúvico por transaminación por la alanin-glutamato-aminotransferasa (G PT) que posee especificidad de sustrato:



La alanina es un aminoácido no esencial, pero de gran importancia para el ser humano. Es el aminoácido más pequeño después de la glicina y se clasifica como hidrofóbico. La alanina existe en dos formas o isómeros distintos L-alanina y D-alanina: La L-alanina es uno de los 20 aminoácidos proteicos y el segundo por importancia después de la leucina mientras que la D-alanina se encuentra en las paredes celulares bacterianas y en algunos péptidos antibióticos.

La alanina procede de la transaminación del glutamato con el piruvato:

Glutamato + piruvato = α cetoglutarato + alanina

La alanina se encuentra en grandes concentraciones en el plasma sanguíneo e interviene de forma muy importante en el metabolismo de la glucosa. La alanina es captada por el hígado donde se metaboliza, pierde el grupo amino hasta formar piruvato y mediante el proceso de gluconeogénesis se transforma en glucosa. Esta glucosa ya está lista para ser utilizada como fuente de energía en otros tejidos como el músculo o el cerebro.**fig,14,15**

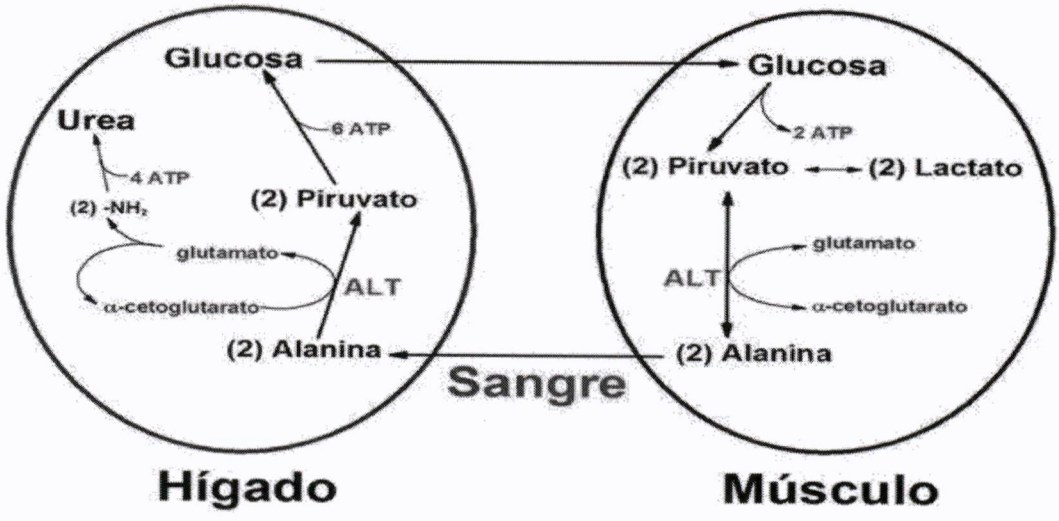
En el músculo la glucosa sirve como fuente de energía, sin embargo, parte de los piruvatos procedentes de su metabolización pueden unirse de nuevo a grupos amino para formar de nuevo alanina, que vuelve de nuevo al hígado para formar de nuevo glucosa (este ciclo es conocido como ciclo glucosa-alanina o ciclo de cahill) El **Ciclo de Cahill** o **ciclo alanina-glucosa** es un ciclo metabólico muy parecido al ciclo de Cori. En el músculo, cuando los aminoácidos se degradan para ser combustible, normalmente provenientes del músculo mismo cuando se está en un estado de inanición, los grupos amino son recogidos como glutamato a través de una transaminación. El glutamato entonces entrega su grupo α-amino al piruvato, reacción mediada por la *alanina aminotransferasa*. Sin embargo, es de recordarse que la alanina también puede formarse de otros aminoácidos como valina e isoleucina, y no solo por Proteólisis. La

alanina formada pasa a la sangre y de ahí al hígado. Estando en los hepatocitos, la *alanina aminotransferasa* pasa el grupo amino de la alanina al α-cetoglutarato, formando nuevamente piruvato y glutamato. Aquí el glutamato puede desviarse al ciclo de la urea por la *glutamato deshidrogenasa*, liberando amonio (NH^+_4). Algo muy útil, ya que el músculo no puede sintetizar la urea a partir de un ion amonio.

Por el otro lado, el piruvato como metabolito a la gluconeogénesis donde el hígado reforma glucosa la cual regresa por la sangre hasta el músculo donde está lista para entrar a la glucólisis y servir de combustible, o bien, almacenarse como glucógeno muscular. Además de lo mencionado anteriormente, este ciclo también recicla esqueletos carbonados (α-ácidos) entre el músculo y el hígado.**fig.16**. La síntesis de alanina desempeña un papel muy importante en el transporte del amoniaco producido en los músculos para su eliminación en el hígado y está directamente relacionada con las concentraciones de glutamato y piruvato.

La alanina también está involucrada en el metabolismo del triptófano y de la vitamina B6. Ayuda a metabolizar la glucosa y los ácidos orgánicos, estabilizando los niveles de azúcar en sangre. Además, puede ayudar en la formación de anticuerpos y mantener la próstata en buen estado.

Fig.14,15 CICLO GLUCOSA ALANINA



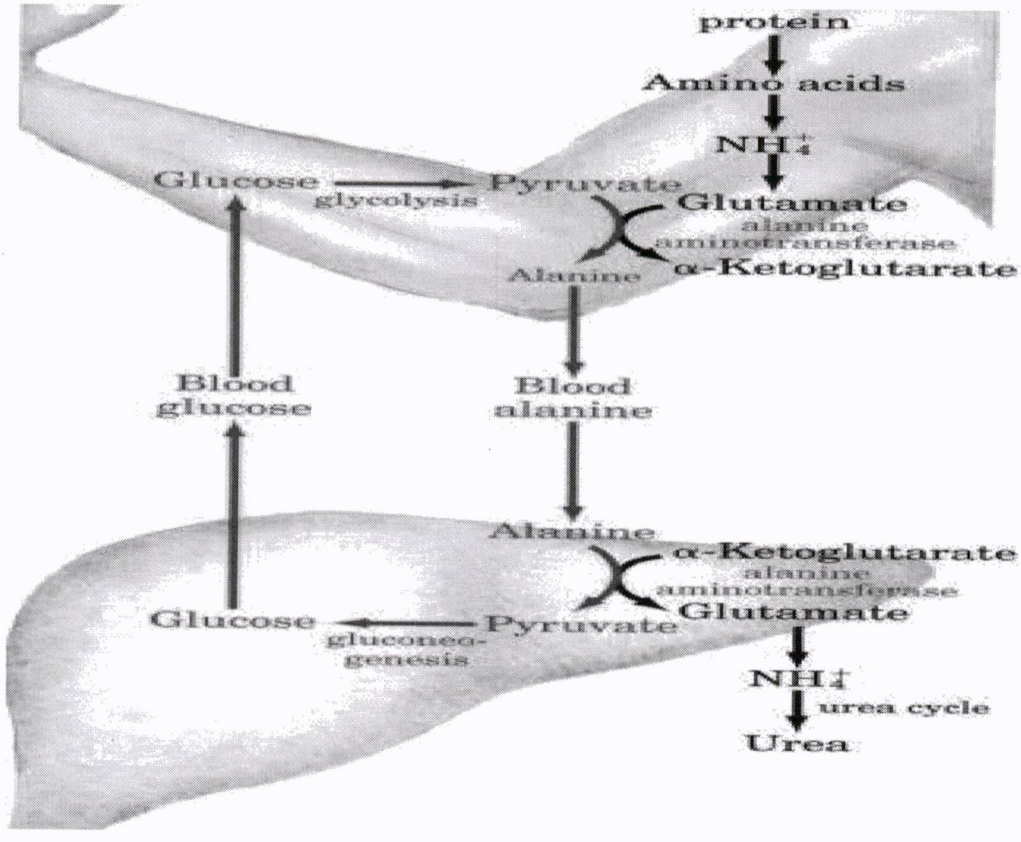
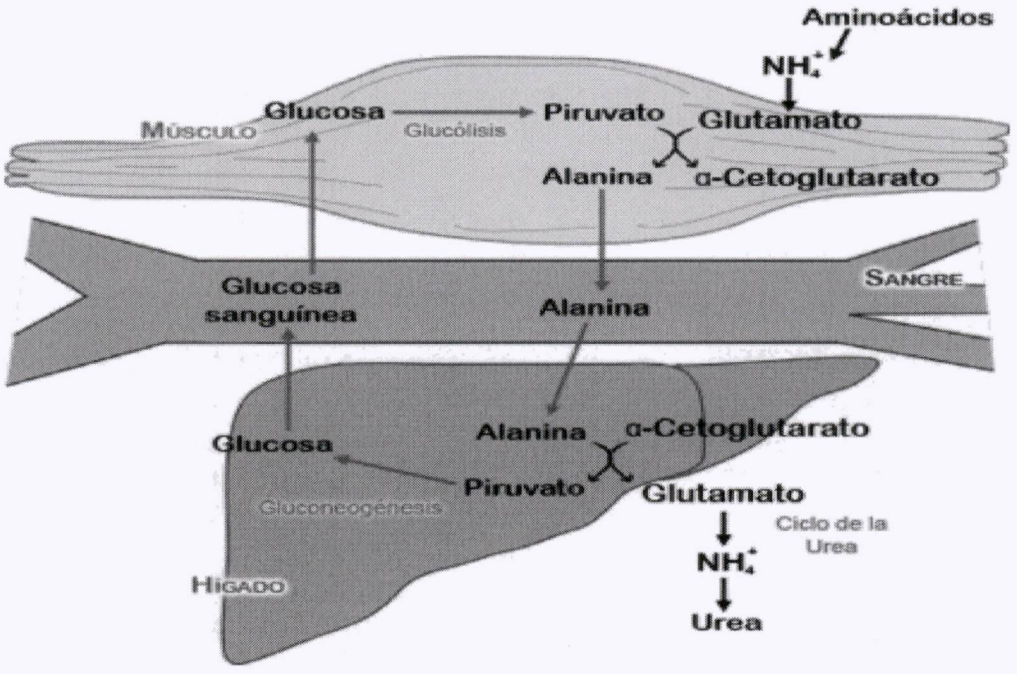


Figura 16 Esquema del ciclo de Cahill o ciclo alanina glucosa



7). Vitamina B1.

La tiamina, conocida también como la vitamina B1, ayuda a convertir los alimentos que consumimos en energía que necesita. La tiamina es importante para el crecimiento, desarrollo y funcionamiento de las células del organismo. ¿Cuánta tiamina necesito? La cantidad de tiamina necesaria depende de la edad y el sexo. A continuación, se indican las cantidades promedio recomendadas por día en miligramos (mg):

Etapa de la vida	Cantidad recomendada
Bebés hasta los 6 meses de edad	0.2 mg
Bebés de 7 a 12 meses de edad	0.3 mg
Niños de 1 a 3 años de edad	0.5 mg
Niños de 4 a 8 años de edad	0.6 mg
Niños de 9 a 13 años de edad	0.9 mg
Adolescentes varones de 14 a 18 años de edad	1.2 mg
Adolescentes mujeres de 14 a 18 años de edad	1.0 mg
Hombres	1.2 mg
Mujeres	1.1 mg
Mujeres y adolescentes embarazadas	1.4 mg
Mujeres y adolescentes en período de lactancia	1.4 mg

es una vitamina hidrosoluble, insoluble en alcohol, que forma parte del complejo B. Su absorción ocurre en el intestino delgado (yeyuno, íleon) como tiamina libre y como difosfato de tiamina (TDP), la cual es favorecida por la presencia de vitamina C y ácido fólico, pero inhibida por la presencia de etanol (alcohol etílico). Es necesaria en la dieta diaria de la mayor parte de los vertebrados y de algunos microorganismos. Su carencia en el organismo humano provoca enfermedades como el beriberi y el síndrome de Korsakoff. Químicamente, consta de dos estructuras cíclicas orgánicas interconectadas: un anillo pirimidina con un grupo amino y un anillo tiazol azufrado unido a la pirimidina por un puente metileno.

A).Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health. 2003;27(2):134-42. PMID: 15303623; PMCID: PMC6668887.

Una deficiencia del nutriente esencial tiamina, resultante del consumo crónico de alcohol, es un factor subyacente al daño cerebral inducido por el alcohol. La tiamina es una molécula auxiliar (es decir, un cofactor) requerida por tres enzimas involucradas en dos vías del metabolismo de los carbohidratos. Debido a que los productos intermedios de estas vías son necesarios para la generación de otras moléculas esenciales en las células (por ejemplo, los componentes básicos de las proteínas y el ADN, así como las sustancias químicas cerebrales), una reducción de la tiamina puede interferir con numerosas funciones celulares, lo que conduce a trastornos cerebrales graves, incluido el síndrome de Wernicke-Korsakoff, que se encuentra predominantemente en alcohólicos. El consumo crónico de alcohol puede provocar deficiencia de tiamina al causar una ingesta nutricional inadecuada de tiamina, una disminución de la absorción de tiamina en el tracto gastrointestinal y una utilización deficiente de tiamina en las células. Sin embargo, las personas difieren en su susceptibilidad a la deficiencia de tiamina, y las diferentes regiones del cerebro también pueden ser más o menos sensibles a esta afección.

La encefalopatía de Wernicke (EW) es una patología neuro-psiquiátrica aguda o subaguda debida al déficit de tiamina o vitamina B1. Recibe su nombre de Carl Wernicke, que describió por primera vez en 1881 una encefalopatía aguda caracterizada por confusión mental, oftalmoplejía y ataxia de la marcha (***Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. 1881. with a commentary. Alcohol Alcohol.2008;43:174-9.***). La **EW** se ha descrito, además de sujetos con alcoholismo, en enfermedades tan dispares como la anorexia nerviosa, la diálisis peritoneal, neoplasias diseminadas, la hiperémesis gravídica o en pacientes intervenidos de cirugía gastrointestinal (***Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. Eur J Neurol.2010; 17:1408---18***). En cualquier caso, la EW continúa presentándose principalmente en pacientes con consumo excesivo de etanol.

La prevalencia real de esta enfermedad está probablemente infraestimada, ya que diferentes estudios han observado una prevalencia de lesiones típicas de EW entre el

0,8 y el 2,8% de las autopsias realizadas en la población general (***harness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervoussystem. N Engl J Med. 1989;321: 442---54)***. La aparición de estas mismas lesiones características de la EW se ha descrito en el 12,5% de las autopsias de pacientes alcohólicos (***Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. Aneuropathological study with clinical correlations. J Neurol Sci.1982;56:233---48***) Y se ha comprobado la presencia de lesiones características de esta enfermedad entre un 29 % y un 59 % de pacientes que habían fallecido precisamente por causas relacionadas con el alcohol (***Skullerud K, Andersen SN, Lundevall J. Cerebral lesions and causes of death in male alcoholics. A forensic autopsy study. Int J Legal Med. 1991; 104:209---13)***. En cuanto a la distribución por género, la prevalencia de la EW en varones prácticamente duplica la de las mujeres. Dada la mayor proporción de alcohólicos varones en la población general, algunos autores han sugerido que el sexo femenino puede ser más susceptible al desarrollo de EW, aunque son necesarios más estudios para confirmar esta observación (***Victor M, Adams RD, Collins GH. et al.1989***).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la tiamina actúa como cofactor de diferentes enzimas, como la transcetolasa, la alfacetoglutarato deshidrogenasa o la piruvato deshidrogenasa; todas ellas claves en el metabolismo energético (***Victor M, Adams RD, Collins GH. et al.1989)*** Por tanto, es necesaria en diferentes vías del metabolismo hidrocarbonado, lipídico o proteico, como la producción de la vaina de mielina o la síntesis de neurotransmisores ***(Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. Neurotoxicology. 1994; 15:555---65***). El déficit de tiamina en alcohólicos se debe a una dieta inadecuada, junto a la combinación de diversos factores. Así, en modelos animales de consumo excesivo de alcohol se ha observado una disminución de la actividad del transportador activo de tiamina intestinal (***Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health.2003;27:134---42)*** Lo que determina una reducción de la absorción gastrointestinal de dicha vitamina. Además, en pacientes alcohólicos se ha descrito una disminución del depósito hepático de tiamina, fundamentalmente en aquellos con disfunción hepática (***Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. Metab Brain Dis. 2009; 24:189---96.)*** Y una alteración en su utilización, que parece deberse al déficit de magnesio también habitual en alcohólicos (***Chamorro Fernández AJ, Laso Guzmán FJ. Atención urgente a un paciente alcohólico. Rev Clin Esp. 2010; 210:291---7.)*** Este hecho determina una proliferación de la microglía, pero sin muerte neuronal (***Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6:442---55)*** En cambio, el descenso de la actividad enzimática transcetolasa y piruvato deshidrogenasa ocasionan una menor utilización dela glucosa, con el consecuente defecto del metabolismo energético celular y aparición de estrés oxidativo, que determina finalmente necrosis neuronal y aparición de lesiones estructurales irreversibles en las áreas características del cerebro.(***Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS) and related neurologic***

disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd edn. Philadelphia: FA Davie; 1989.p. 61---110.)

Tratamiento y profilaxis. Si bien es obvio que el tratamiento de la EW debe ser la reposición de tiamina lo antes posible, esta evidencia no procede de ensayos clínicos controlados debido a la dificultad para realizarlos. De igual forma, no hay datos que concluyan cuál la dosis más adecuada, la vía o el tiempo de administración. También se desconoce si otro tipo de tratamientos podría ser útil. Con los datos disponibles, la Federación Europea de Sociedades de Neurología recomienda con un nivel de evidencia C (eficacia posible), la administración de200 mg de tiamina (diluida en 100 ml de suero fisiológico), tres veces al día. (***Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R,Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol.2010;17:1408---18***). Por otra parte, existe también acuerdo acerca de la conveniencia de instaurar una dieta normal lo antes posible. A favor de la administración intravenosa de tiamina, cabe destacar que este fármaco ha mostrado un buen perfil de seguridad, independientemente de la vía de administración (***Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. Ann Emerg Med. 1989; 18:867---70.)***. El tratamiento debería mantenerse hasta la estabilización clínica y las deficiencias de otras vitaminas o electrolitos como el magnesio, deberían ser también corregidas. (***Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6:442---55)***

7) Vitamina B3 (NIACINA)

La vitamina B3, niacina, ácido nicotínico es una vitamina hidrosoluble y que forma parte del complejo B. Actúa en el metabolismo celular formando parte de la coenzima NAD y NADP. Es absorbida por difusión pasiva, no se almacena y los excedentes se eliminan en la orina. Sus derivados, NADH y NAD^+, y NADPH y $NADP^+$, son esenciales en el metabolismo energético de la célula y en la reparación del ADN.

La designación *vitamina* B_3 también incluye a la correspondiente amida, la nicotinamida o niacinamida. Dentro de las funciones de la niacina se incluyen la eliminación de sustancias químicas tóxicas del cuerpo y la participación en la producción de hormonas esteroideas sintetizadas por la glándula suprarrenal, como son las hormonas sexuales y las hormonas relacionadas con el estrés.

El ácido nicotínico y la nicotinamida, denominados colectivamente niacina, son precursores nutricionales de las moléculas bioactivas nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP).

NAD y NADP son cofactores importantes para la mayoría de las reacciones redox celulares y, como tales, son esenciales para mantener el metabolismo celular y la respiración. NAD también sirve como cosustrato para un gran número de enzimas de ribosilación de ADP con funciones variadas. Entre las enzimas que consumen NAD

identificadas hasta la fecha se encuentran importantes reguladores genéticos y epigenéticos, por ejemplo, poli (ADP-ribosa) polimerasas y sirtuinas. Existe un conocimiento cada vez mayor de la estrecha relación entre la ingesta dietética de niacina, la disponibilidad de NAD (P) y la actividad de las enzimas reguladoras epigenéticas dependientes de NAD (P).

Señala un papel interesante de la ingesta dietética de niacina como regulador central de los procesos fisiológicos, por ejemplo, el mantenimiento de la estabilidad genética y de los mecanismos de control epigenéticos que modulan el metabolismo y el envejecimiento. La comprensión del papel de la niacina y varias enfermedades relacionadas con la NAD, que van desde el cáncer, el envejecimiento y las enfermedades metabólicas hasta los problemas cardiovasculares, ha cambiado nuestra visión de la niacina como vitamina a las opiniones actuales que exploran su potencial como terapéutica. **(Kirkland JB, Meyer-Ficca M et al..2018)**

El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD +) fue descubierto hace más de un siglo por Sir Arthur Harden como una sustancia de bajo peso molecular presente en un extracto de levadura hervida, que podría estimular la fermentación y la producción de alcohol in vitro. Estudios posteriores durante las siguientes décadas determinaron que la estructura de NAD + comprendía dos mononucleótidos unidos covalentemente (mononucleótido de nicotinamida o NMN y AMP), e identificaron la función clave de NAD + y NADH como cofactores enzimáticos que median la transferencia de hidrógeno en procesos metabólicos oxidativos o reductores. **(*Berger F, et al.2004*).**

- **Funciones metabólicas de la niacina.**

Para cumplir con sus funciones metabólicas, la niacina se incorpora inicialmente a NAD $^{+}$, que posteriormente puede fosforilarse para formar NAD (P) $^{+}$, lo que permite la selectividad enzimática. Ambos conjuntos experimentan reacciones redox de 2 electrones y generan parejas redox distintas en el metabolismo [NAD $^{+}$ / NAD (H), NAD (P) $^{+}$ / NAD (P) H]. En las células sanas, la reserva de NAD se mantiene en un estado altamente oxidado (~90% NAD $^{+}$) principalmente por la acción de la cadena de transporte de electrones. Por el contrario, la reserva de NAD (P) se mantiene en un estado muy reducido principalmente por la acción de la vía de las pentosas fosfato. El resultado es que otras enzimas ligadas a la pareja redox NAD se vuelven fuertemente oxidantes, mientras que las ligadas a la pareja redox NAD (P) se vuelven fuertemente reductoras. Sorprendentemente, la pareja redox NAD participa en reacciones ~400, predominantemente en el metabolismo catabólico, como se observa en la glucólisis, el ciclo de Krebs, oxidación del etanol, etc. La pareja redox NAD (P) participa en reacciones ~30, principalmente en el metabolismo anabólico, oxidante defensa y metabolismo del citocromo P450 de endobióticos y xenobióticos. Además de estos, hay 50 ADP-ribosil transferasas que usan NAD $^{+}$como sustrato, lo que lleva a su degradación. Algunas de estas enzimas agregan unidades de mono (ADP-ribosa) a las proteínas G o cadenas de poli (ADP-ribosa) a las enzimas de reparación del ADN para regular su actividad.

Las desacetilasas dependientes de NAD usan ADP-ribosa como aceptor cuando desacetilan sustratos, como las proteínas sirtuinas (involucradas en la extensión de la vida útil). Por último, el cADP-ribosa y el ácido nicotínico ADP actúan para controlar la señalización del calcio intracelular, que es fundamental para la función del sistema nervioso. Muchos de estos roles se reflejarán en las patologías de la deficiencia de niacina.

8) Carbonato de magnesio.

El magnesio es un catión intracelular. El magnesio participa principalmente en el metabolismo del ATP, la contracción y relajación de los músculos, el funcionamiento neurológico adecuado y la liberación de neurotransmisores. Cuando el músculo se contrae, el magnesio provoca la reabsorción de calcio por la ATPasa activada por calcio del retículo sarcoplásmico. La hipomagnesemia se produce cuando los niveles de magnesio sérico son inferiores a 1,46 mg / dl. Puede presentarse con trastorno por consumo de alcohol y pérdidas gastrointestinales y renales: arritmias ventriculares, que incluyen **torsades de pointes** que se observan en la hipomagnesemia.

A) Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. J Trace Elem Med Biol. 1995 Dec;9(4):210-4. doi: 10.1016/S0946-672X(11)80026-X. PMID: 8808192.

El objetivo del estudio fue describir los posibles mecanismos fisiopatológicos de la hipomagnesemia en pacientes alcohólicos. Se estudiaron un total de 127 pacientes alcohólicos crónicos ingresados en nuestro hospital universitario por causas relacionadas con el abuso de alcohol.
La hipomagnesemia fue la alteración electrolítica más común observada en 38 pacientes (29,9%). En 18 de ellos se evidenció una magnesiuria inapropiada, posiblemente por hipofosfatemia, por acidosis metabólica o por un efecto magnesiúrico directo del consumo agudo de alcohol. Las causas de hipomagnesemia en los 20 pacientes restantes fueron síndrome de abstinencia de alcohol y diarrea. La alcalosis respiratoria fue evidente en 10 pacientes con hipomagnesemia y podría haber jugado un papel en el desarrollo de hipomagnesemia. Una menor ingesta de magnesio también podría haber contribuido a la hipomagnesemia, especialmente en pacientes alcohólicos desnutridos. Los pacientes con hipomagnesemia presentaban con mayor frecuencia otras anomalías ácido-base y electrolíticas, como hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia y alcalosis respiratoria, en comparación con los pacientes normomagnesémicos. Además, en pacientes con hipomagnesemia, los niveles de magnesio en suero se correlacionaron con los índices de excreción de potasio y fósforo, lo que sugiere que los niveles de magnesio en suero juegan un papel central en la homeostasis de los otros electrolitos. En conclusión, ***la hipomagnesemia es la***

anomalía electrolítica más común observada en pacientes alcohólicos, como resultado de varios mecanismos fisiopatológicos. y alcalosis respiratoria, en comparación con los pacientes normomagnesémicos.

9). Vitamina C.

A) Lykkesfeldt, J., Michels, AJ y Frei, B. (2014). Vitamina C. Avances en nutrición (Bethesda, Md.), 5 (1), 16–18. https://doi.org/10.3945/an.113.005157

La vitamina C (ácido ascórbico) es un carbohidrato simple de bajo peso molecular con una estructura en-diol que lo ha convertido en un donante de electrones soluble en agua esencial y ubicuo en la naturaleza. Es sintetizado por todas las especies excepto los primates de orden superior, los conejillos de indias y algunas especies de murciélagos, peces y aves. En todos estos últimos, el gen que codifica la i-gulonolactona oxidasa, la enzima que cataliza el paso final en la biosíntesis del ácido ascórbico, ha evolucionado a un estado no funcional debido a la acumulación de mutaciones y / o deleciones; en consecuencia, estas especies dependen de un suministro adecuado de vitamina C de su dieta.

En todas sus funciones biológicas conocidas, la vitamina C actúa como reductor, es decir, dona un electrón a un sustrato mientras se oxida a un radical ascorbilo, un radical libre relativamente estable. Dos moléculas de radicales libres de ascorbilo pueden dismutarse en 1 molécula de ascorbato y 1 molécula de ácido deshidroascórbico, las formas completamente reducida y oxidada de vitamina C, respectivamente. Para minimizar la pérdida de vitamina C a través del metabolismo y la excreción, se han desarrollado mecanismos de retención eficientes, incluido el reciclaje de ascorbato, en el que el ácido dehidroascórbico se reduce rápidamente a ascorbato intracelularmente por glutatión (otro reductor celular) o la selenoenzima, tiorredoxina reductasa y reabsorción renal activa por el transportador de vitamina C dependiente de sodio (SVCT), (***Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J et al.,2013***). La absorción, distribución tisular y excreción de vitamina C están estrictamente controladas por el transporte activo específico de tejido a través de transportadores de vitamina C dependiente de sodio SVCT1(está involucrada en la homeostasis de la vitamina C en todo el cuerpo) y SVCT2(protege a las células metabólicamente activas contra el estrés oxidativo). Si la ingesta de vitamina C en seres humanos es superior a 400 mg / d, se alcanza un estado homeostático con concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario de 60 a 90 μ mol / L y concentraciones intracelulares que oscilan entre 0,5 y 10 mmol / L, según en el tejido. Las concentraciones más altas de vitamina C se encuentran en el cerebro, los ojos y la glándula suprarrenal.

La función biológica de la vitamina C está relacionada con su forma reducida, el ascorbato, y puede separarse en funciones enzimáticas y no enzimáticas. La función enzimática más conocida de la vitamina C es probablemente la de cofactor de las dioxigenasas ferrosas (Fe II) y dependientes de 2-oxoglutarato en la síntesis de

colágeno. Estas enzimas catalizan la hidroxilación de residuos de lisina y prolina en cadenas de procolágeno desplegadas, que son los componentes básicos de la estructura de triple hélice del colágeno funcional maduro. El ascorbato también sirve como donante de electrones para varias enzimas que catalizan la biosíntesis de carnitina y norepinefrina, la amidación de la hormona peptídica y el metabolismo de la tirosina. Hidroxilación mediada por ascorbato del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) regula la transcripción de varios genes que codifican proteínas implicadas en la homeostasis del hierro, la angiogénesis y la proliferación celular.

Más recientemente, varios estudios han demostrado que la vitamina C juega un papel importante en la función vascular. El ascorbato modula la vasorrelajación al aumentar la síntesis o biodisponibilidad de NO de varias formas (***Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J et al.,2013***). La NO sintasa endotelial (eNOS) genera NO, que se difunde a la capa de células del músculo liso de la pared vascular y media la dilatación a través de su interacción con la guanilil ciclasa soluble. La tetrahidrobiopterina es un cofactor de la actividad de la eNOS, y la vitamina C parece reciclar la tetrahidrobiopterina de su (s) forma (s) oxidadas, manteniendo así la actividad de la enzima. Además, la vitamina C puede afectar la biodisponibilidad del NO a través de la desnitrosilación y fosforilación de la eNOS mediada por ascorbato. Otras funciones de la vitamina C en la función vascular incluyen modular la barrera de las células endoteliales y regular la actividad de las NADPH oxidasas (NOX) implicadas en la respuesta génica inflamatoria.

Además de sus funciones en los procesos enzimáticos anteriores, el ascorbato es un poderoso antioxidante con la capacidad de reducir o "eliminar" muchos radicales libres fisiológicamente relevantes y especies reactivas de oxígeno. ***Además, la vitamina C puede regenerar la vitamina E (α- tocoferol) a partir de su forma oxidada (α-tocoferoxilo), lo que permite que la vitamina C inhiba indirectamente la peroxidación de lípidos***. El ascorbato también puede reducir los radicales de urato y glutatión como parte de la red antioxidante en las células y los fluidos extracelulares. Aunque la importancia clínica de la acción antioxidante del ascorbato es difícil de evaluar, una considerable literatura experimental ha demostrado que la vitamina C protege eficazmente las macromoléculas biológicas del daño oxidativo que de otro modo podría contribuir causalmente al inicio y progresión de varias enfermedades crónicas y agudas (***Michels AJ, Frei B.et al.,2012***).

Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que los fumadores y las personas expuestas al humo de tabaco ambiental (fumadores "pasivos") tienen un nivel de vitamina C más bajo que los no fumadores. Se cree que esto se debe en parte a los malos hábitos alimenticios, pero también a las propiedades oxidantes (estrés oxidativo) del humo del tabaco en sí (***formación de acetaldehído***), lo que resulta en un aumento de la rotación de vitamina C. En consecuencia, se recomienda que los fumadores consuman 35 mg / d adicionales de vitamina C.

Los datos recientes sugieren que la dosis diaria recomendada actual de vitamina C establecida por el IOM para hombres y mujeres puede ser demasiado baja. Sobre la base de una revisión exhaustiva de la evidencia científica de estudios metabólicos, farmacocinéticos y observacionales en humanos, así como de ensayos controlados aleatorios de fase 2, se concluyó que 200 mg / d es la ingesta óptima de vitamina C para la mayoría de los adultos; para maximizar los posibles beneficios para la salud de la vitamina con el menor riesgo de insuficiencia o efectos adversos para la salud (***Frei B, Birlouez I, Lykkesfeldt J et al, 2012***).

La vitamina C es generalmente segura y bien tolerada, incluso en grandes dosis. El IOM estableció el nivel máximo de ingesta tolerable para la ingestión oral de vitamina C en 2 g al día para adultos en función de los trastornos gastrointestinales observados en algunas personas con dosis más altas. La ingesta alta de vitamina C se ha asociado con un mayor riesgo de cálculos renales, aunque la evidencia es mixta e inconsistente. La recomendación actual es evitar la suplementación con vitamina C en aquellos susceptibles a la formación de cálculos renales.
La vitamina C consumida con hierro podría aumentar el riesgo de sobrecarga de hierro en personas susceptibles. Los pacientes con estas afecciones no deben evitar comer frutas y verduras, sino limitar su ingesta de hierro. Se ha informado que la vitamina C causa hemólisis en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa,

10) Vitamina E

La vitamina E es un nutriente esencial que fue descubierto por primera vez por Evans y Bishop en 1922, y originalmente llamado "factor X" o "factor anti-esterilidad" basado en su papel en la reproducción de ratas (***Evans, HM y Bishop, KS 1922***). *En 1924,* ***Sure et al.)*** clasificó este componente como "vitamina E" ya que las vitaminas A, B, C y D habían sido clasificadas como tales (***Claro, B. 1924***). Doce años después,(***Evans et al***) aisló la vitamina E del aceite de germen de trigo y la denominó "α - tocoferol (α - TocH)" , un nombre derivado de las palabras griegas tocos (parto), phero (dar a luz) y ol (alcohol). La estructura química y el método de síntesis de α-TocH se desarrollaron posteriormente en 1938 (***Karrer, P.et al,1938***). Por el contrario, el tocotrienol, es decir, vitamina E insaturada que presenta una cadena lateral isoprenoide, fue aislado por primera vez del látex de la planta de caucho Hevea brasiliensis por (***Whittle et al. en 1966***).

La familia de la vitamina E contiene ocho isómeros, a saber, cuatro tocoferoles (α-, β-, γ- y δ-tocoferol) y cuatro tocotrienoles (α-, β-, γ- y δ-tocotrienol) (***Azzi, A. et al, 2000***). El número y la ubicación de los grupos metilo en los anillos de cromanol reflejan las diversas formas isométricas de tocoferoles y tocotrienoles. Como esta familia de vitamina E no puede sintetizarse en el cuerpo humano, estos nutrientes deben suministrarse de forma exógena a través de la dieta. Recientes investigaciones han indicado que la vitamina E exhibe varios efectos potencialmente beneficiosos para la salud humana, como antialérgico (***Tsuduki, et al. 2013***), antiaterogénico (***Shibata et***

al.2017) , anticancerígeno (***Miyazawa et el,2019***) , anticovascular (***Ramanathan et al.2018)*** , antidiabético ***(Valdes - Ramos et al , 2015***) , antilipidémico (***Valdes - Ramos et al , 2015)*** , antihipertensivo (***Baradaran, et al. 2014)*** , *antiinflamatorio* ***(Wong, et al.2017)*** , *antiobesidad* (***Waniek,et al 2017***),neuroprotector (***Gugliandolo, et al.2017)*** *y modulación de las actividades de la telomerasa* (***Eitsuka, et al. 2018***). el isómero de vitamina E administrado por vía oral se localiza a diferentes concentraciones en varios órganos. Para describir las interacciones redox de la vitamina E en el cuerpo, es de suma importancia dilucidar el concepto general de estrés oxidativo y ROS in vivo.

En general, "estrés oxidativo" se refiere a un estado en el que el equilibrio de oxidantes / antioxidantes (equilibrio redox) está a favor de los oxidantes involucrados con ROS. Las ROS endógenas (Tabla 5) se producen durante los procesos metabólicos de las células normales, mientras que las ROS exógenas son el resultado de diversas tensiones exógenas (***Giorgio, et al. 2007***). Las ROS conocidas que se encuentran en el cuerpo son el ***anión superóxido*** (O 2 - •), el ***peróxido de hidrógeno*** (H 2 O 2), r***adical hidroxilo*** (HO •), ***radical peroxilo*** (ROO •) y ***radical hidroperoxilo*** (HOO •) (Tabla 2) (***Birben, et al. 2012***).

Tabla 5

	Fuentes	Mas detalle
Endógeno	Actividad biológica	Envejecimiento, cáncer, activación inmunitaria, inflamación, ejercicio intenso, isquemia y estrés mental
Exógeno	Contaminantes	Humo de cigarrillo, metales pesados de gases de escape industriales, dióxido de nitrógeno, ozono, pesticidas, smog y gases de escape de vehículos
	Drogas	Bleomicina, ciclosporina, doxorrubicina, gentamicina, tacrolimus y vinblastina
	Alimentos	Alcohol, aceite graso
	Radiaciones	Rayos gamma, rayos X ultravioleta

Tabla 6. Especies endógenas de oxígeno reactivo (ROS) comunes en el cuerpo

Tipo de ROS	Vida media (seg)	Concentración in vivo (M)	Mayor reacción generadora
Anión superóxido ($O_2^{-}\bullet$)	10^{-6}	10^{10}	$NADPH + 2O_2 \leftrightharpoons NADP^+ + 2O_2^{-}\bullet + H^+$ $2O_2^{-}\bullet + H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)	10^{-5}	10^{-7}	$O_2 + H_2O +$ hipoxantina $\leftrightharpoons H_2O_2 +$ Xantina $O_2 + H_2O +$ Xantina $\leftrightharpoons H_2O_2 +$ úrico ácido
Radical hidroxilo (HO •)	10^{-9}	10^{-15}	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$
Radical alcoxi (RO •)	10^{-6}		$RO_2\bullet + NO \rightarrow RO\bullet + NO_2$
Radical peroxilo (ROO •)	10		$R\bullet + O_2 \rightarrow ROO\bullet$
Ácido hipocloroso (HClO)			$H_2O_2 + Cl^- + HClO + H_2O$

En general, las ROS más inestables como: ***el radical hidroxilo son las más reactivas***. Informes anteriores han demostrado que la señalización redox generalmente se puede clasificar en dos tipos: (1) segundos mensajeros que modulan los agonistas del receptor de las células, como las citocinas, los factores de crecimiento y las hormonas, que activan las células para generar ROS como regulador y / o citotóxico. Respuesta al estrés ante la presencia de una alta concentración de oxidantes (como ROS) (***Ray, PD, Huang, BW, y Tsuji, Y. 2012***). Tras la exposición a cualquiera de las condiciones anteriores, las células generadas por ROS o expuestas a ROS conducen a varias vías biológicas y / o peroxidación de lípidos y oxidación de sulfhidrilo. En la clasificación, a concentraciones fisiológicamente razonables, ROS se reconoce como un segundo mensajero y actúa sobre diversas vías biológicas.

Además, se sabe que las ROS están involucradas en factores biológicos críticos necesarios para mantener la homeostasis en el cuerpo, como la regulación de la proliferación celular, la apoptosis y la expresión de factores de transcripción (factor nuclear kappa B [NF - κB] y factor inducible por hipoxia -1α [HIF - 1α]) (***Fraga, CG , Oteiza, PI y Galleano, M. 2018)(Kozarski, et al 2015***) .Por el contrario, en la clasificación,(2)se cree que una alta concentración de ROS causa mutaciones anormales en las células, como la peroxidación de los lípidos de la membrana (peroxidación de los lípidos) y la muerte celular (***Yin, H. , Xu, L. y Porter, NA 2011 ***),**(Ray, PD , Huang, BW , y Tsuji, Y. 2012**). Los organismos aeróbicos contienen antioxidantes (enzimáticos y no enzimáticos) en el cuerpo que mantienen el equilibrio redox del estrés oxidativo inducido por ROS. Sin embargo, en entornos fisiológicos inusuales, como los asociados con diversas enfermedades, los antioxidantes no funcionan bien en algunos casos, lo que inicia la progresión de la peroxidación lipídica de la membrana celular y el daño a las proteínas y al ácido desoxirribonucleico (ADN). Además, el estrés oxidativo induce la aparición de diversas enfermedades, como arteriosclerosis, cáncer, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico y enfermedades neurológicas.

- **Mecanismos de actividad antioxidante de la vitamina E**

Como se mencionó en la sección anterior, los organismos aeróbicos exhiben antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos in vivo. Los antioxidantes enzimáticos incluyen catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPX) y superóxido dismutasa (SOD) .Los antioxidantes no enzimáticos incluyen albúmina, antocianidinas (como cianidina, delfinidina, mallvidina, pelargonidina y petunidina, bilirrubina, flavonoles (como kaempferol, quercetina y miricetina), flavonas (como apigenina y luteolina) e isoflaidzeína (genisteína), flavanonas (como eriodictyol, hesperetina y naringenina), flavonoides (como catequina y galocatequina), ácido fólico, ácido gálico, glutatión (GSH), ácido lipoico, resveratrol, ubiquinol, ácido úrico, ácidos fenólicos (como ácido cafeico, ácido cumarico, curcumina, ácido elágico, ácido ferúlico y ácido sinápico), tiorredoxina (TRX), ubiquinona, vitamina A (como apigenina y luteolina) e isoflaidzeína (genisteína), flavanonas (como eriodictyol, hesperetina y naringenina), flavonoides (como catequina y galocatequina), ácido fólico, ácido gálico, glutatión (GSH), ácido lipoico, resveratrol, ubiquinol, ácido úrico, ácidos fenólicos (como ácido cafeico, ácido cumarico, curcumina, ácido fenólicos (como ácido cafeico, ácido cumarico, curcumina, ácido elágico, ácido ferúlico y ácido sinápico), tiorredoxina (TRX), ubiquinona, vitamina A (como astaxantina, α-caroteno, β-caroteno, β-criptoxantina, luteína, licopeno y zeaxantina), vitamina C (como ácido ascórbico), vitamina E y vitamina K (como filoquinona y menaquinona**) *(simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., et al. (2018)***

En comparación con las vitaminas lipofílicas exógenas que existen en el cuerpo, la vitamina E existe universalmente en la membrana celular y se presenta en todo el cuerpo en la concentración más alta. Por lo tanto, se cree que la vitamina E juega un papel importante en la regulación de la interacción redox en el cuerpo.

En general, los efectos antioxidantes de los isómeros de vitamina E dependen del número de grupos metilo en el anillo de cromano (Fig. 17). Por ejemplo, α-TocH tiene tres grupos metilo, mientras que δ-tocoferol tiene un grupo metilo en el anillo de cromano. Generalmente se reconoce que la fuerza de la actividad antioxidante es del orden de **α> β> γ> δ** entre los isómeros de vitamina E, y que el tocoferol es más fuerte que el tocotrienol (***Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Prasad, S., and Kannappan, R. 2010).***

Sin embargo, dependiendo de las condiciones experimentales, también se ha informado que la actividad antioxidante del tocotrienol es más fuerte que la del tocoferol.*(* ***Maniam y col***). investigaron los efectos de α - TocH y α - tocotrienol sobre los niveles de peroxidación de lípidos en huesos de rata utilizando el método de sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico (TBARS)(Fig.18) **(*Maniam, S, Mohamed, N, Shuid, AN y Soelaiman, IN 2008*)**. Informaron que el α - tocotrienol exhibió un efecto antioxidante más fuerte que el α - TocH. (***Muller y col***). compararon la actividad antioxidante de la vitamina E mediante varios ensayos, incluido el ensayo de poder antioxidante reductor férrico (FRAP), el ensayo de capacidad antioxidante de equivalentes de α-TocH, el ensayo de actividad de eliminación de radicales libres 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), el ensayo de actividad captadora de radicales de oxígeno por quimioluminiscencia y el ensayo de capacidad de absorbancia de radicales de oxígeno (ORAC) **(*Muller, L., Theile, K. y Bohm, V. 2010*)**. Descubrieron que el orden de las fortalezas de las actividades antioxidantes cambiaba según el ensayo específico utilizado. Las actividades antioxidantes relativas de los diversos isómeros de vitamina E cambian no solo debido a sus estructuras químicas, sino también debido a múltiples factores ambientales (como las condiciones de medición). Los ensayos de captación de radicales artificiales FRAP, DPPH, ORAC, etc. podrían ser completamente irrelevantes a este respecto. Incluso ahora, después de que han pasado casi 100 años desde que se descubrió la vitamina E, este estudio aparentemente simple es en realidad bastante complicado y aún es confuso. Por ejemplo, la vitamina E reacciona indirectamente con ROS. (***Yamauchi, R. (1997), Kamal - Eldin, A. y Appelqvist, LA (1996)*** **,(*Fukuzawa K, Gebicki JM. Oxidation of alpha-tocopherol in micelles and liposomes by the hydroxyl, perhydroxyl, and superoxide free radicals. Arch Biochem Biophys. 1983 Oct 1;226(1):242-51. doi: 10.1016/0003-9861(83)90290-4. PMID: 6314899)*** utilizaron liposomas y micelas que contienen α-TocH y encontraron que α-TocH reacciona indirectamente con (O 2 -•), (HO •) y (HOO •) in vitro **(*Fukuzawa, K. y Gebicki, JM 1983*)**. El mecanismo involucra la reacción de ROS con componentes en los solventes (Sol), como el etanol, antes de reaccionar con α-TocH (Fig. 17). Como tal, los radicales solventes generados (Sol •) y las moléculas de α-TocH reaccionan entre sí para generar el radical α. -tocoferoxilo (α-Toc •) (Fig.17), (***Yamauchi, R. (1997), Kamal - Eldin, A. y Appelqvist, LA (1996)***. En el estudio in vitro, se han investigado numerosos productos descompuestos y metabolitos de la vitamina E en diferentes condiciones experimentales. (Fig19) (***Kamal-Eldin A, Appelqvist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. Lipids. 1996 Jul;31(7):671-***

***701. doi: 10.1007/BF02522884. PMID: 8827691*).** han revisado exhaustivamente la información sobre dichos mecanismos.

Fig.17

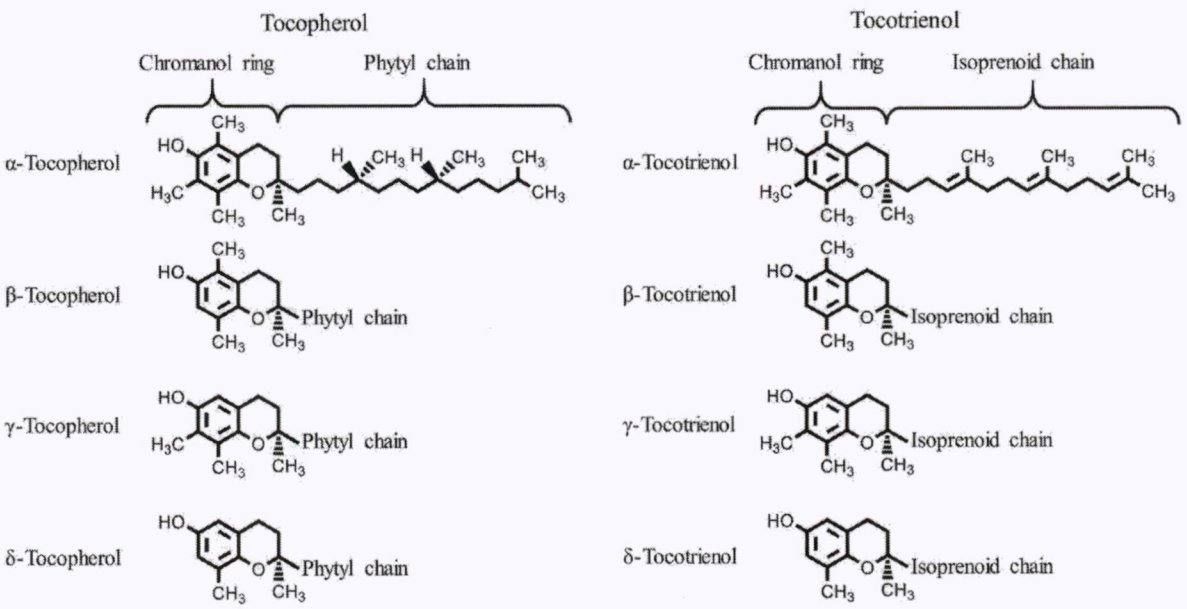


Figura 18

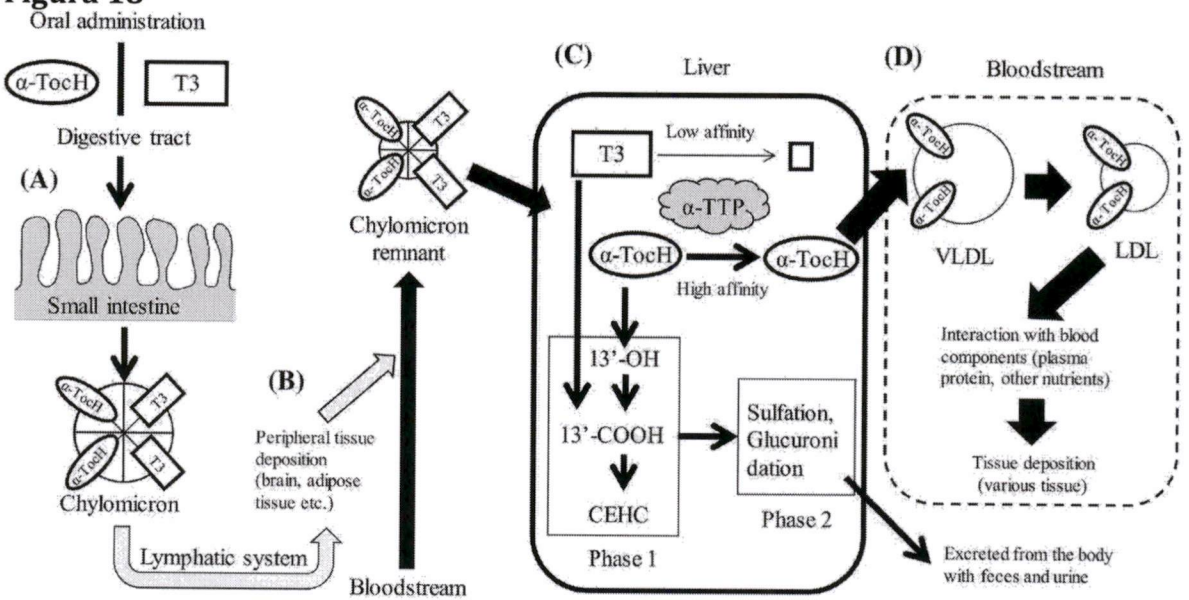

Oral administration
α-TocH
T3
Digestive tract
(A)
Small intestine
Chylomicron
Lymphatic system
(B)
Peripheral tissue deposition (brain, adipose tissue etc.)
Chylomicron remnant
Bloodstream
(C)
Liver
T3
Low affinity
α-TTP
α-TocH
α-TocH
High affinity
13'-OH
13'-COOH
CEHC
Phase 1
Sulfation, Glucuronidation
Phase 2
Excreted from the body with feces and urine
(D)
Bloodstream
VLDL
LDL
Interaction with blood components (plasma protein, other nutrients)
Tissue deposition (various tissue)

Figura 19

Reaction between vitamin E and ROS

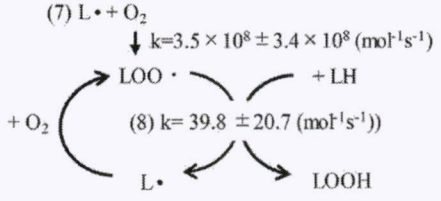
(1) HO• + SolH → H_2O + Sol•
(2) Sol• + α-TocH → SolH + α-Toc•

Reactions in the free radical chain oxidation mechanism and its suppression by vitamin E

"Initiation"

(3) Xanthine + O_2 → Uric acid + O_2^-• (k=15.2 ± 1.4 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(4) O_2^-• + Fe^{2+} → Fe^{3+} + O^2 (k=1.6 × 10^6 ± 5.1 × 10^5 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(5) H_2O_2 + Fe^{2+}-EDTA → Fe^{3+}-EDTA + HO•
(k=3.2 × 10^6 ± 5 × 10^5 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(6) LH + In (such as (• OH)) → L• + In (such as (H_2O))
(k = depend on the chemical properties of the initiator.
Such as (• OH), k= 10^9 ± 0 ($mol^{-1}s^{-1}$))

"Propagation"



"Termination"

(9) L• + L• → L-L (k=5.8 × 10^8 ± 5.1 × 10^8 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(10) L• + LOO• → LOOL (k=5 × 10^7 ± 0 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(11) LOO• + LOO• → LOOL + O_2
(k=1.5 × 10^7 ± 1.4 × 10^7 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(12) LOO• + α-TocH → LOOH + α-Toc•
(k=1 × 10^5 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(13) LOO• + α-Toc• → LOO-α-Toc (k=1 × 10^8 ($mol^{-1}s^{-1}$))

Other reaction

(14) LO• + α-TocH → LOH + α-Toc•
(15) α-Toc• + α-Toc• → non radical dimer (k=1 × 10^3 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(16) α-Toc• + LH → α-TocH + L•
(17) HO• + Fe^{2+} → Fe^{3+} + OH^- (k=2.4 × 10^9 ± 4 × 10^9 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(18) HO• + H_2O_2 → H_2O + H^+ + O_2^-•
(k=3.3 × 10^7 ± 1.1 × 10^7 ($mol^{-1}s^{-1}$))
(19) HO• + GSH → GS• + H_2O
(k=1.2 × 10^{10} ± 3.5 × 10^9 ($mol^{-1}s^{-1}$))

Two compartment extension of the model

(20) $A + B \xrightarrow{k} C + D$

(21) $c_1 = \frac{r}{q + r - 1}\bar{c}$ and $c_2 = \frac{qr}{q + r - 1}\bar{c}$

"Variables"

V1: aqueous volume — c_1: reactant concentration in compartment1
V2: lipid volume — c_2: reactant concentration in compartment2
Vr: total volume — $\bar{c}$: volume averaged, mean concentration in both compartments

$r = \frac{V_1 + V_2}{V_2}$: compartment volume ratio (>1)

$q_A = \frac{[A]_2}{[A]_1}$ and $q_B = \frac{[B]_2}{[B]_1}$

: lipid/water partition coefficient for reactant, A and B

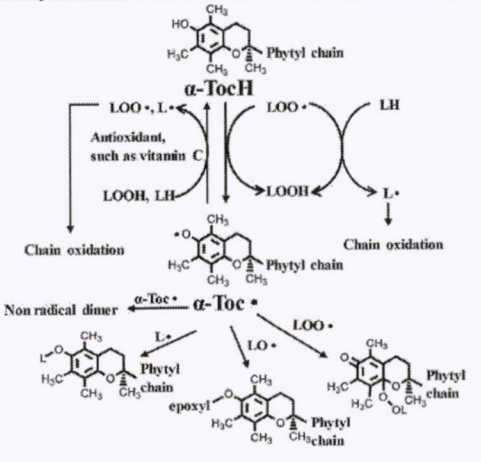
(22) $\frac{-d[A]}{dt} = \frac{q_A q_B + r - 1}{(q_A + r - 1)(q_B + r - 1)} k[A][B] = k_{eq}[A][B]$

Rate of the lipid oxidation reaction and inhibitory effect of an antioxidant on lipid oxidation reaction

(23) $\frac{-d[O_2]}{dt} = Ri \cdot Kp[LH]$ (24) $\frac{-d[O_2]}{dt} = \frac{Ri \cdot Kp[LH]}{n \cdot Kt[\alpha\text{-}TocH]}$

Ri, Kp, and *Kt:* rates for the initiation, propagation, and termination reactions; *[]:* shown in parentheses means concentration; *n* : stoichiometric factors

Summary of whole antioxidative reaction of vitamin E



Importancia a nivel nutricional: Todos los tocoferoles y tocotrienoles sino están esterificados, tienen la facultad de actuar como antioxidantes, neutralizan radicales libres donando el H fenólico y un electrón; excepto el acetato de α- tocoferol que es usado para fortificar alimentos ya que tiene actividad de vitamina, pero no posee actividad antioxidante, debido a que el éster de acetato ha reemplazado al átomo de hidrogeno del grupo fenólico (***Fennema, 2000, 634***).

La vitamina E es sinergista con las vitaminas A, B6, B12, C, K, ácido fólico y con los minerales Selenio y Zinc. Su absorción depende de la absorción y digestión de las grasas presentes en la dieta y de la funcionalidad del hígado y el páncreas (***Illera et al., 2000, 23).***

Toxicidad: Parte del peligro potencial del consumo de altas dosis de vitamina E podría atribuirse a su efecto de desplazar otros antioxidantes solubles en las grasas y romper el balance natural del sistema antioxidante. También puede inhibir las enzimas citosólicas glutatión S-transferasas, las cuales contribuyen a destoxificar drogas y toxinas endógenas (***Blé-Castillo, Díaz-Zagoyab y Méndez, 2008, 1***).

Valor diario de referencia para vitamina E: Según la resolución 333 de 2011 del Ministerio de la Protección Social de Colombia, son 3,85mg/ 6.26UI para niños mayores de 6 meses hasta los 4 años y 20mg/ 30UI para niños mayores de 4 años y adultos. De acuerdo a estas cantidades recomendadas se debe tener en cuenta con qué porcentaje se quiere fortificar o enriquecer el alimento y qué compuesto se está utilizando.

Estabilidad: La estabilidad de la vitamina E se pierde durante el procesamiento y el almacenamiento de los alimentos debido generalmente a su rápida degradación (luz, calor y sensibilidad al oxígeno). Es inestable a temperatura ambiente en presencia de oxígeno, álcalis, sales férricas y cuando se expone a la luz ultravioleta (***Gil, 2010, 23)*** (***Illera et al., 2000, 23***). La vitamina E debe ser protegida antes de su uso en la fortificación de alimentos. La industria prefiere el acetato de vitamina E por su mayor estabilidad frente a la oxidación, sin embargo, debido a su naturaleza lipofílica, la vitamina E no se puede dispersar directamente en las soluciones acuosas (***Sharipovaa et al., 2016, 152***).

La vitamina E es estable en ausencia de oxígeno y lípidos oxidables, en medios ácidos a temperaturas elevadas. Los tratamientos anaeróbicos durante el proceso térmico, como los aplicados en autoclave en el enlatado de alimentos, tiene poco efecto sobre la actividad de la vitamina E. La degradación aumenta velozmente en presencia de oxígeno y radicales libres, la degradación oxidativa está influida por los mismos factores que afectan la oxidación de los lípidos insaturados (Fennema, 2000, 634; Gil, 2010, 23).

Información útil en la formulación: La microencapsulación suele ser útil para la protección de la vitamina E en la fortificación de alimentos, ya que aumenta su estabilidad en procesos tecnológicos, y la solubilidad en alimentos acuosos (***Sharipovaa et al., 2016, 152***).

11) GLICINA.

Es el aminoácido más pequeño y el único no quiral de los 20 aminoácidos presentes en la célula. La glicina no es esencial en la dieta humana, ya que el propio cuerpo se encarga de sintetizarla. Todas las células tienen capacidad de sintetizar glicina. Hay dos vías para sintetizarla: la fosforilada y la no-fosforilada. El precursor más importante es la serina. La fosfoserina fosfatasa, desfosforila a la fosfoserina hasta serina. La enzima serina hidroximetil transferasa da lugar a la glicina a partir de la serina. La glicina usada como neurotransmisor es almacenada en vesículas, y es expulsada como

respuesta a sustancias **Fig.21**.La glicina se forma a partir de la serina mediante una importante reacción reversible.

Fig.21. funciones neurotransmisoras de la glicina

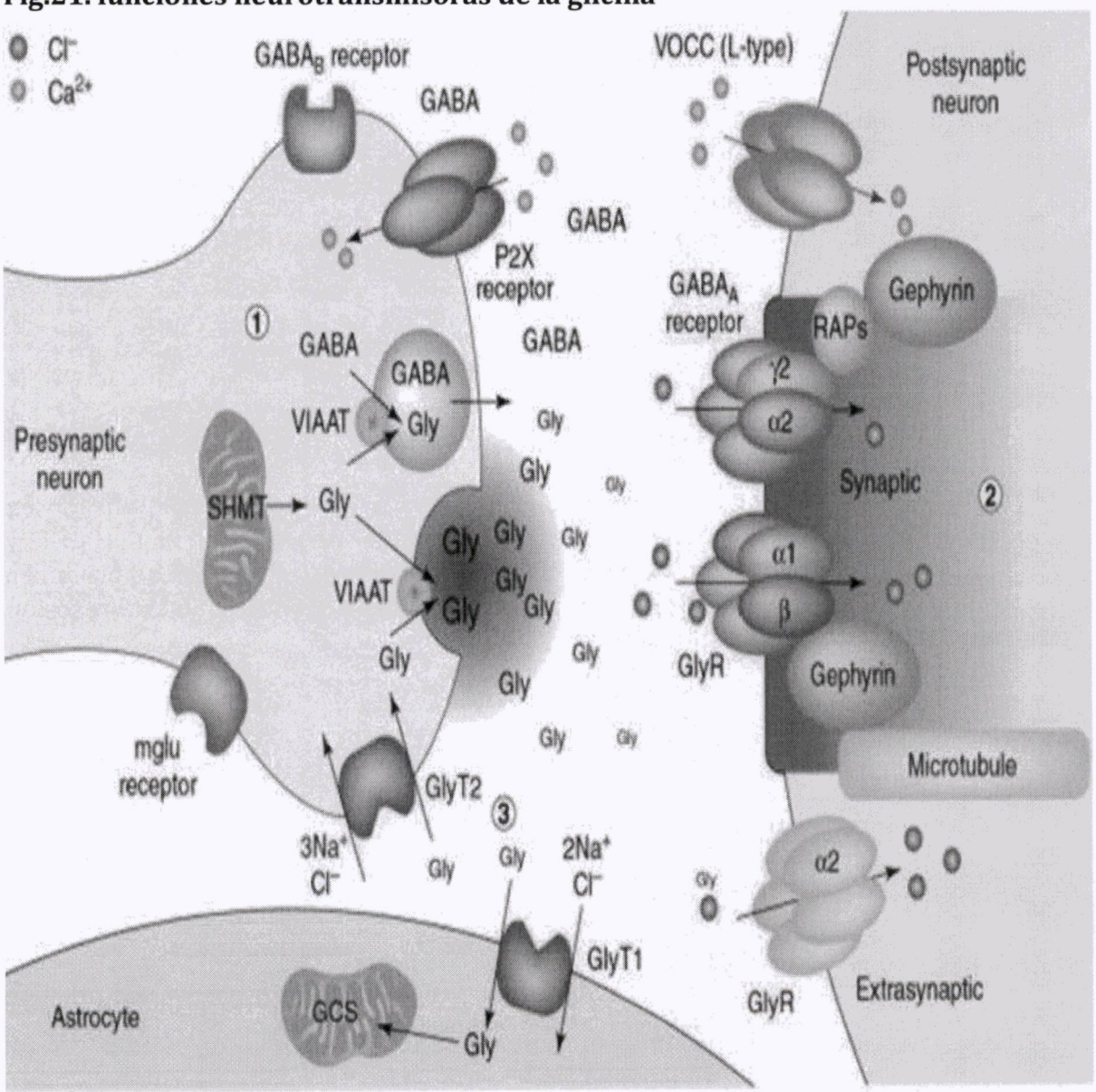
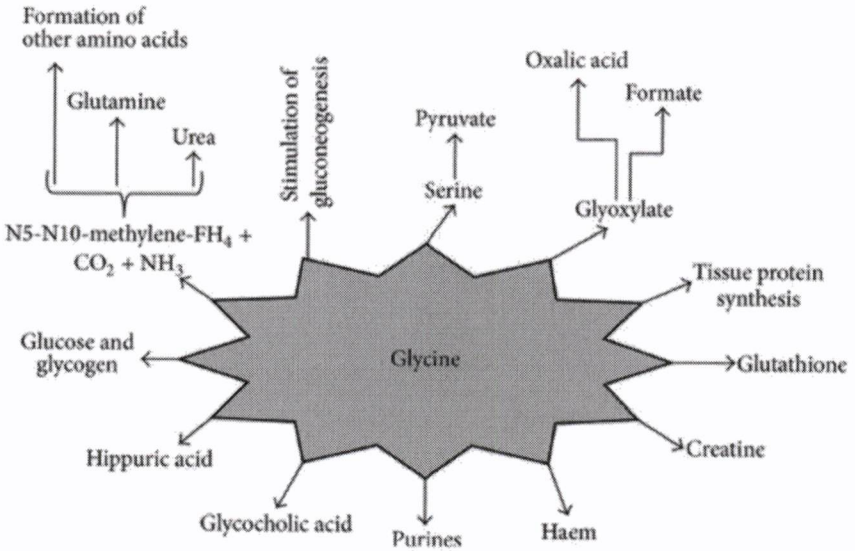
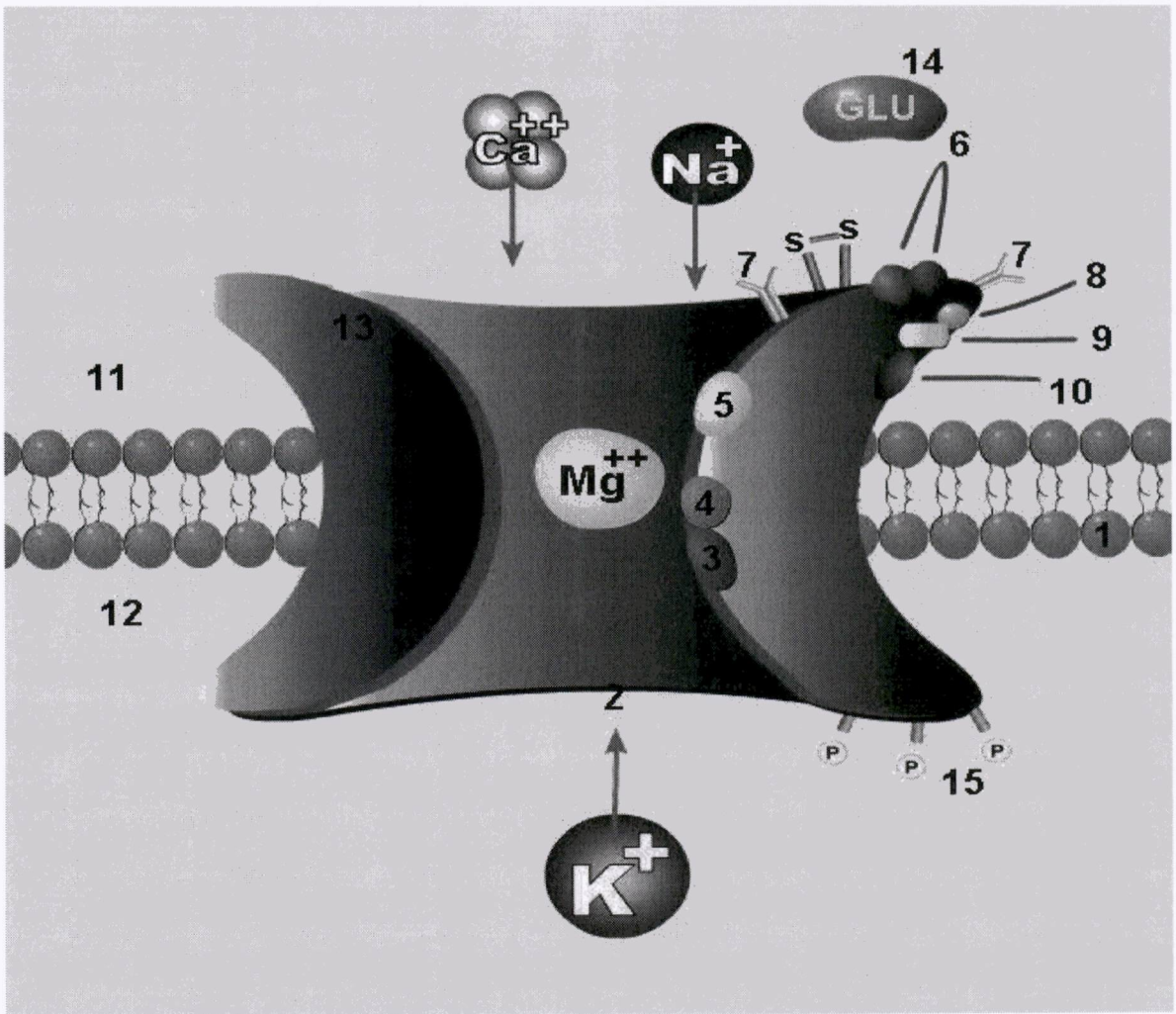


Fig.22 Funciones metabólicas y bioquímicas de la glicina.



La glicina se degrada mediante un complejo enzimático mitocondrial localizado en cerebro, riñón, hígado y placenta, que está formado por 4 proteínas (P,H,T y L): **el sistema de degradación de la glicina (GCS).**En estas reacciones se producen grupos metilo (C1) que se pueden ceder a otros compuestos, por lo que esta reacción tiene mucha importancia metabólica.

Fig.23. ***Imagen del receptor del NMDA presente en el sistema nervioso. La glicina también es un co-agonista del receptor NMDA para glutamato. El número 9 señala su lugar de unión. Significado de números: 1.- Membrana celular. 2.- Canal bloqueado por Mg2+ en el sitio de bloqueo (3). 3.- Sitio del bloqueo por Mg2+. 4.- Sitio de unión de compuestos alucinógenos. 5.- Sitio de unión del Zn2+. 6.- Sitio de unión de los agonistas (glutamato GLU) y/o de los ligandos anti-agonistas (APV). 7.- Sitio de la glicosilación. 8.- Sitio de enlace a protones. 9.- Sitio de enlace a la glicina. 10.- Sitio de enlace a las poliaminas. 11.- Espacio extracelular. 12.- Espacio intracelular. 13.- Subunidad del complejo.***



A) Matilla B, Mauriz JL, Culebras JM, González-Gallego J, González P. La glicina: un nutriente antioxidante protector celular [Glycine: a cell-protecting anti-oxidant nutrient]. Nutr Hosp. 2002 Jan-Feb;17(1):2-9. Spanish. PMID: 11939124.

Resumen

Para muchos investigadores sigue siendo difícil aceptar que se puedan obtener efectos beneficiosos en varios estados de enfermedad con el aminoácido más simple, la glicina. Sin embargo, se acumulan pruebas a favor de esta idea. Ahora está claro que la glicina dietética protege contra el shock causado por la pérdida de sangre o por endotoxina,

reduce los niveles de alcohol en el estómago y mejora la recuperación de la hepatitis alcohólica, disminuye la lesión hepática causada por fármacos hepatotóxicos y bloquea la muerte celular programada y reduce la nefrotoxicidad causada por el fármaco ciclosporina A en el riñón, que previene la hipoxia y la formación de radicales libres. También podría ser útil en otras enfermedades inflamatorias ya que disminuye la producción de citocinas. Repasamos algunos de los efectos beneficiosos de la glicina y su mecanismo responsable, lo que podría llevar a aconsejar su uso en la terapia de diferentes enfermedades.

B) Senthilkumar R, Nalini N. Glycine prevents hepatic fibrosis by preventing the accumulation of collagen in rats with alcoholic liver injury. Pol J Pharmacol. 2004 Jan-Feb;56(1):121-8. PMID: 15047986.

Resumen

Se estudió el efecto de la administración de glicina, un aminoácido no esencial, sobre el contenido de colágeno hepático y sus características en ratas Wistar hepatotóxicas experimentales. Todas las ratas fueron alimentadas con una dieta estándar en gránulos. La hepatotoxicidad se indujo mediante la administración oral de etanol (7,9 g kg (-1)) durante 30 días. A las ratas de control se les administró una solución de glucosa isocalórica. Posteriormente se administró glicina a una dosis de 0,6 g kg (-1) po todos los días, junto con alcohol durante los siguientes 30 días. La administración de alcohol elevó significativamente los niveles de hidroxiprolina hepática y el contenido total de colágeno, fluorescencia reticulada, temperatura de contracción y peroxidación lipídica, mientras que disminuyó significativamente la solubilidad del colágeno hepático en comparación con las ratas de control. La suplementación simultánea de glicina a ratas alimentadas con alcohol redujo significativamente los niveles de hidroxiprolina hepática y el contenido total de colágeno, la fluorescencia reticulada, la temperatura de contracción y la peroxidación de lípidos y mejoró la solubilidad del colágeno hepático en comparación con las ratas alimentadas con alcohol sin suplementar. En conclusión, la administración de glicina tuvo una influencia positiva tanto en las propiedades cuantitativas como cualitativas del colágeno hepático en la lesión hepática alcohólica.

C) Zhong Z, Wheeler MD, Li X, Froh M, Schemmer P, Yin M, Bunzendaul H, Bradford B, Lemasters JJ. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003 Mar;6(2):229-40. doi: 10.1097/00075197-200303000-00013. PMID: 12589194.

Resumen

Hallazgos recientes: la glicina protege contra el choque causado por hemorragia, endotoxina y sepsis, previene la isquemia / reperfusión y la lesión por almacenamiento en frío / reperfusión en una variedad de tejidos y órganos, incluidos hígado, riñón, corazón, intestino y músculo esquelético, y disminuye la lesión hepática y renal. causada por tóxicos y fármacos hepáticos y renales.

La glicina también protege contra la artritis inducida por polisacáridos peptidoglicanos e inhibe la secreción gástrica y protege la mucosa gástrica contra úlceras inducidas químicamente y por estrés. La glicina parece ejercer varios efectos protectores, que incluyen acciones antiinflamatorias, inmunomoduladoras y citoprotectoras directas.

La glicina actúa sobre las células inflamatorias como los macrófagos para suprimir la activación de factores de transcripción y la formación de radicales libres y citocinas inflamatorias. En la membrana plasmática, la glicina parece activar un canal de cloruro que estabiliza o hiperpolariza el potencial de la membrana plasmática.

Como consecuencia, se suprimen la apertura inducida por agonistas de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L y los aumentos resultantes de los iones de calcio intracelular, lo que puede explicar los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de la glicina. Por último, la glicina bloquea la apertura de poros relativamente inespecíficos en la membrana plasmática que ocurre como el penúltimo evento que conduce a la muerte celular necrótica.

D). Yamashina S, Ikejima K, Enomoto N, Takei Y, Sato N. Glycine as a therapeutic immuno-nutrient for alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res. 2005 Nov;29(11 Suppl):162S-5S. doi: 10.1097/01.alc.0000189281.82523.6c. PMID: 16344603.

Resumen

La activación de las células de Kupffer por endotoxinas derivadas del intestino es un factor importante en la hepatotoxicidad por etanol. Además, se ha demostrado que el etanol modula tanto la expresión como la actividad de varias moléculas de señalización intracelular y factores de transcripción en las células de Kupffer y que el tratamiento crónico con etanol mejora la sensibilidad de las células de Kupffer a las endotoxinas. Estos hallazgos sugieren que la inhibición de la activación de las células de Kupffer es eficaz para la aplicación clínica en la hepatitis alcohólica. Recientemente, se han acumulado líneas de evidencia que sugieren la posibilidad de que la glicina sea útil como aminoácido inmunomodulador. Se ha demostrado que una dieta que contiene glicina mejora la supervivencia en el choque por endotoxinas al prevenir la activación de las células de Kupffer. Es muy probable que la glicina evite la elevación inducida por LPS de la concentración intracelular de Ca en las células de Kupffer, minimizando así la señalización del receptor de LPS y la producción de citocinas. De hecho, la glicina previene la lesión hepática inducida por alcohol en ratas alimentadas con etanol enteral a largo plazo (***Tsukamoto H, Gaal K, French SW. Insights into the pathogenesis of alcoholic liver necrosis and fibrosis: status report. Hepatology. 1990 Sep;12(3 Pt 1):599-608. doi: 10.1002/hep.1840120325. PMID: 2205558***.) al disminuir la producción de TNF-alfa en el hígado. Además, la glicina protege contra la apoptosis de las células endoteliales sinusoidales (SEC), que es uno de los eventos iniciales en el desarrollo de la lesión hepática. Por otro lado, los datos epidemiológicos han identificado el consumo crónico de alcohol como un factor de riesgo significativo para la carcinogénesis. Curiosamente, la glicina inhibe el crecimiento del tumor in vivo, probablemente debido a la inhibición de la angiogénesis. Se ha demostrado que el

efecto inhibidor de la glicina sobre el crecimiento y la migración de las células endoteliales se debe a la activación de un canal de Cloro controlado por glicina. Se plantea la hipótesis de que la apertura de este canal aniónico hiperpolariza la membrana celular, bloquea la entrada de Ca a través del canal de Ca dependiente del voltaje, lo que atenúa la señalización mediada por el factor de crecimiento. Por lo tanto, la glicina se puede utilizar no solo para el tratamiento de la hepatitis alcohólica, sino también para la quimioprevención y el tratamiento del carcinoma hepatocelular en la cirrosis alcohólica. En conjunto, se concluye que la glicina es un potente inmunonutriente terapéutico para varios tipos de enfermedades hepáticas crónicas, incluida la enfermedad hepática alcohólica (EHA).

12) COLINA.

En 1998, el Instituto de Medicina reconoció oficialmente a la colina como un nutriente esencial.(***Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Ingestas dietéticas de referencia: tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B-6, vitamina B012, ácido pantoténico, biotina y colina. Washington, DC: Academia Nacional de Ciencias; 1998***) Su función en el organismo es compleja. Es necesaria para la síntesis de neurotransmisores (acetilcolina), la señalización de la membrana celular (fosfolípidos), el transporte de lípidos (lipoproteínas) y el metabolismo del grupo metilo (reducción de la homocisteína), (***Penry J, Manore M. Colina: ¿un micronutriente importante para el rendimiento máximo en ejercicios de resistencia? Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2008)*** Es la principal fuente dietética de grupos metilo a través de la síntesis de S-adenosilmetionina(***tead L, Brosnan J, Brosnan M, Vance D, Jacobs R. ¿Es hora de reevaluar el equilibrio de metilo en humanos? Am J Clin Nutr. 2006; 83***) Se han identificado al menos 50 reacciones dependientes de AdoMet en mamíferos, y es probable que la cantidad sea mucho mayor. Dichas reacciones de metilación desempeñan funciones importantes en la biosíntesis de lípidos, la regulación de varias vías metabólicas y la desintoxicación en el cuerpo. La colina es necesaria para producir los fosfolípidos fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina, plasmalógeno de colina y esfingomielina, componentes esenciales para todas las membranas.(**Zeisel S. Colina, un nutriente esencial para los humanos.** ***FASEB.*** **1991; 5 :2093–2098.)** Desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y la memoria en el feto y parece disminuir el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural. (***Shaw G, Carmichael S, Yang W, Selvin S, Schaffer D. Ingesta dietética periconcepcional de colina y betaína y defectos del tubo neural en la descendencia. Am J Epidemiol. 2004; 160 :102–109.***)

La colina es un nutriente esencial soluble en agua. Se suele agrupar con las vitaminas del grupo B (vitamina B). El nombre colina hace referencia generalmente a una serie de sales cuaternarias de amonio que contienen el catión N, N, N- trimetiletanolamina. La deficiencia de colina puede provocar enfermedades hepáticas, arteriosclerosis y posiblemente desórdenes neurológicos. Un síntoma de la deficiencia en colina es un elevado nivel del enzima ALT del hígado.

La colina se usa para tratar enfermedades del hígado, el Alzheimer y enfermedades bipolares. Algunos estudios demuestran que la colina también puede ser efectiva para tratar la hepatitis, el glaucoma, la ateroesclerosis y, posiblemente, desórdenes neurológicos. También se ha comprobado que la colina tiene un efecto positivo en aquellos que sufren de alcoholismo. Es muy importante que las mujeres embarazadas tomen suficiente cantidad de colina, ya que el bajo consumo de esta puede provocar defectos en el tubo neural del bebé, y puede afectar a la memoria de sus hijos. Gracias a un estudio se descubrió que una dieta alta en colina poco antes y después de la concepción estaba asociado a un menor riesgo de defectos en el tubo neural. Si el consumo bajo en colina causa un nivel de homocisteína elevado, esta eleva el riesgo de preeclamsia, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer. Por la tanto La colina participa en la regulación de la concentración de homocisteína en la sangre a través de su metabolito betaína

En 1998 el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) lo consideró como un nutriente esencial soluble en agua de la dieta animal y humana. Esta amina cuaternaria saturada aporta integridad estructural, interviene en la señalización celular, es importante para la síntesis de acetilcolina y su forma oxidada (la betaína) es un relevante donador de metilos.

A pesar de su carácter esencial, se sintetiza de forma endógena a través de la metilación secuencial de la fosfatidiletanolamina por la S-adenosilmetionina (SAM) en el ciclo de la metionina catalizada por la fosfatidiletanolamina metiltransferasa (PEMT). Una vez formada, la fosfatidilcolina puede ser hidrolizada a ácido fosfatídico, y a colina libre por la fosfolipasa D. Los metabolitos de la colina, con la excepción de la esfingomielina, son hidrolizados en el intestino delgado por la fosfolipasa A1, A2, y B, dando lisofosfatidilcolina y glicerofosfocolina. Finalmente, la colina no absorbida puede ser atacada por bacterias intestinales que dan lugar a trimetilamina y dimetilamina que provocan olor a pescado en aquellas personas que toman elevadas cantidades de colina. La placenta puede almacenar elevadas cantidades de colina como acetilcolina, mientras que las glándulas mamarias concentran colina como fosfocolina y glicerofosfocolina. La concentración de colina está regulada por la excreción más que por la absorción. La ingesta de colina prenatal mejora la capacidad de aprendizaje de la descendencia, previene el Síndrome Alcohólico Fetal, supone menores riesgos de defectos del tubo neural, mejora la memoria de los descendientes y podría ser un tratamiento complementario para la deficiencia de hierro neonatal. Además, la colina previene enfermedades cardiovasculares, cáncer colorrectal y de mama y esteatohepatitis.

La deficiencia de colina dietética puede causar problemas de salud como disfunción hepática y alteraciones de memoria y de otras funciones cerebrales. También está relacionada con alto riesgo cardiovascular y problemas circulatorios, hipertensión, distress respiratorio e infertilidad. Además, otros datos confirman que los cambios de colina dietética alteran los niveles de colina en el fluido cerebroespinal. De todas las modalidades terapéuticas que se utilizan actualmente para atenuar la lesión hepática

inducida por etanol, se ha demostrado que la betaína es la más eficaz en una variedad de modelos experimentales de enfermedad hepática.

Fig.24
METABLISMO DE LA HOMOCISTEINA

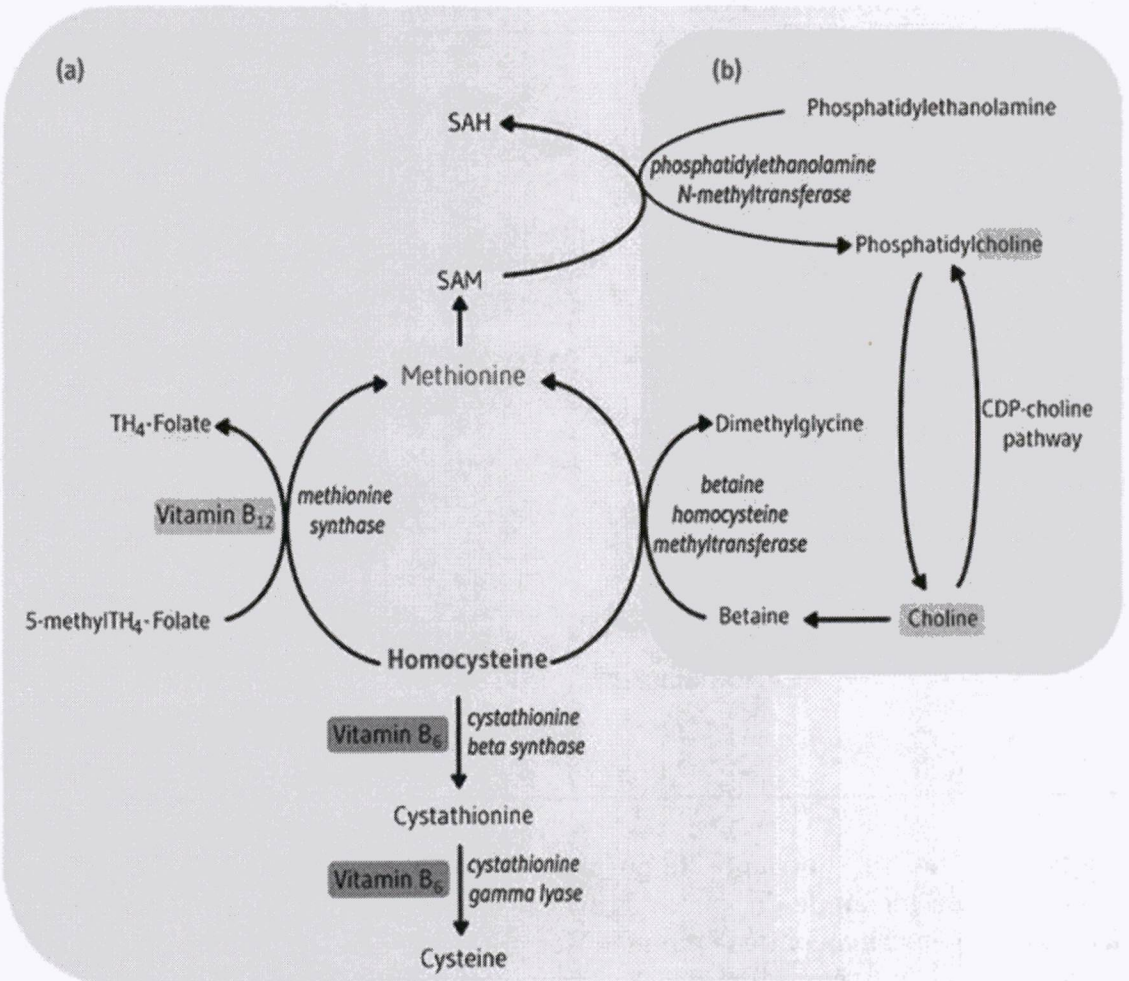
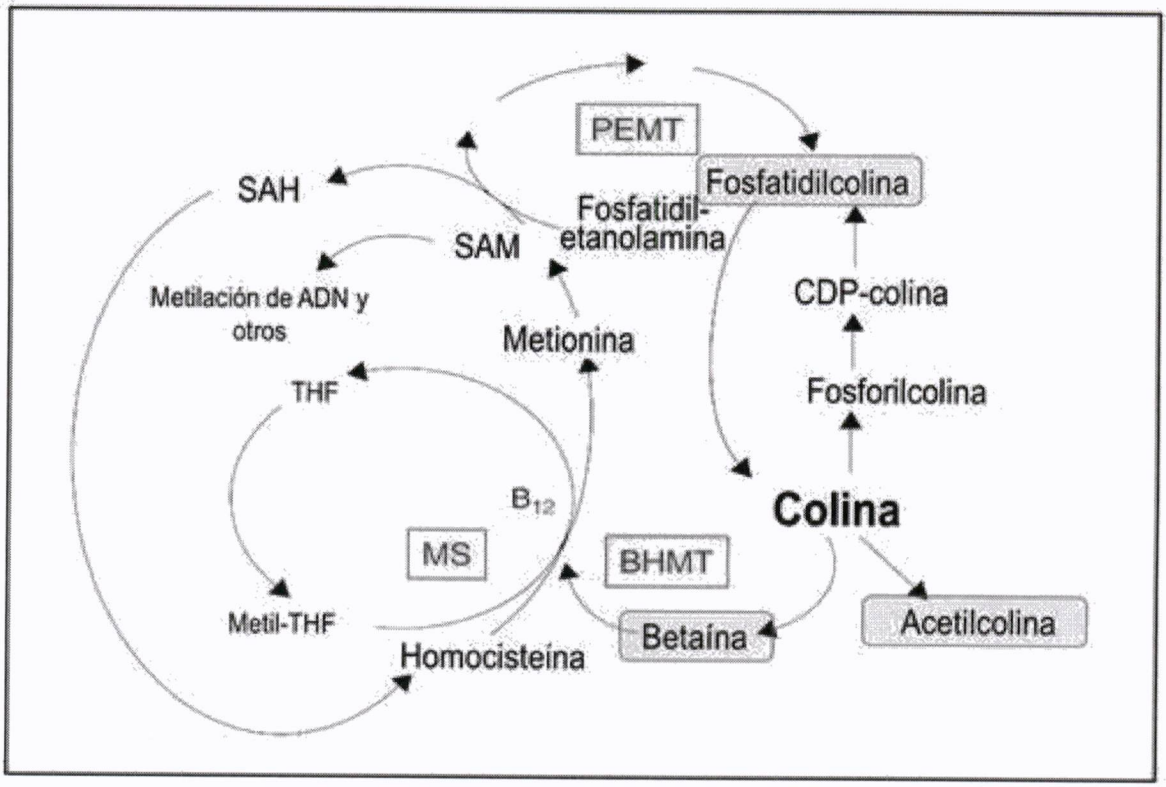


Fig 25. Metabolismo de la colina. ***B12: vitamina B12; BHMT: betaína-homocisteína S-metiltransferasa; CDP-colina: citidina difosfocolina; MS: metionina sintetasa; PEMT: fosfatidiletanolamina metiltransferasa; SAH: S-adenosil-homocisteína; SAM: S-adenosil-metionina; THF: tetrahidrofolato. Modificado de NAM-IOM, 1998.***



La colina (Ch) es un nutriente importante que participa en muchas funciones fisiológicas. La privación de Ch puede provocar modificaciones hepatocelulares y / o incluso tumorigénesis hepática y puede ser un problema frecuente en entornos clínicos; puede acompañar a diversos estados patológicos comunes (alcoholismo y desnutrición) o fisiológicos (embarazo y lactancia). El objetivo de esta revisión es proporcionar una descripción actualizada de las principales vías metabólicas implicadas en la respuesta hepática hacia la EC inducida experimental o clínicamente, y arrojar más luz sobre los mecanismos implicados (y probablemente interrelacionados) responsables de la enfermedad. Observaron modificaciones hepatocelulares y / o carcinogénesis. (***Al-Humadi H, Zarros A, Kyriakaki A, Al-Saigh R, Liapi,et al 2012***).

La nueva información sobre los efectos patológicos de una dieta deficiente en colina en la rata, en relación con los eventos bioquímicos, ha llevado a una nueva comprensión y orientación de la patogenia de las consecuencias tanto agudas como crónicas en el hígado. La patología bioquímica de la deficiencia de colina es bastante diferente a la de la deficiencia de grupos metilo (lipótropos). Estos estudios en nuestro laboratorio y en otros lugares están generando nuevos conocimientos e hipótesis sobre la génesis de la

necrosis de hepatocitos y el carcinoma hepatocelular en la rata alimentada con una dieta deficiente en colina. (***Ghoshal AK, Farber E. et al 1995***).

1) METIONINA. La metionina es un aminoácido azufrado esencial que participa en la síntesis de proteínas. Es el primer aminoácido en la cadena de cualquier proteína. La metionina es un potente antioxidante y es precursora del aminoácido cisteína (cerca del 80% de la metionina que se ingiere pasa a formar cisteína). La metionina es precursora también de otras moléculas como la carnitina, taurina, lecitina, creatina y la fosfatidilcolina (colina). La metionina puede presentarse en dos isómeros estructurales, la forma D y la forma L. La forma L-metionina es la utilizada por las células para formar las proteínas, mientras que la forma D-metionina al no ser utilizada como componente proteico tiene una gran capacidad antioxidante.

La metionina es el principal donador de grupos metilo. Para ello, tiene que unirse a un ATP y formar la molécula de S Adenosil Metionina. La S-adenosil metionina o también denominada SAM o SAMe interviene en procesos corporales cediendo componentes químicos (metilos) y estimulando el sistema nervioso, mejorando el estado de ánimo y favoreciendo la salud del cartílago. La metionina puede ser regenerada a partir de la betaína y la homocisteína. De esta manera se reduce además la concentración de homocisteína que está asociada a un mayor riesgo cardiovascular.

La metionina interviene en el metabolismo de las grasas, reduciendo su acumulación en el hígado y las arterias. Por otra parte, la metionina también contribuye a desintoxicar el cuerpo de sustancias como los metales pesados. Asimismo, la metionina participa en la función digestiva y linfática, disminuye la debilidad muscular y potencia la salud del cabello, piel y uñas. Por último, la metionina reduce los niveles de histamina en sangre. Esta sustancia si se acumula puede generar malestar, migraña o reacciones cutáneas.

La metionina es el aminoácido limitante en legumbres, sinembargo es bastante abundante en cereales y proteínas animales. Por esta razón, el consumo de legumbres de forma combinada con cereales o proteínas de origen animal consigue una proteína de mayor calidad nutricional y gran valor biológico.

A) Kharbanda KK. Alcoholic liver disease and methionine metabolism. Semin Liver Dis. 2009 May;29(2):155-65. doi: 10.1055/s-0029-1214371. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19387915.

La enfermedad hepática alcohólica es un problema sanitario importante en todo el mundo. Los hallazgos han demostrado que el etanol altera varios de los múltiples pasos en el metabolismo de la metionina que conduce a una lesión hepática progresiva. Se ha informado que el consumo de etanol inhibe predominantemente la actividad de una

enzima celular vital, la **metionina sintasa**, involucrada en la remetilación de la homocisteína. A modo de compensación en algunas especies, el etanol también puede aumentar la actividad de la enzima **betaína homocisteína metiltransferasa**. Esta enzima cataliza una vía alternativa en el metabolismo de la metionina y utiliza betaína hepática para remetilar la homocisteína para formar metionina y mantener los niveles de S-adenosilmetionina, el agente metilante clave. Sin embargo, durante períodos prolongados de alimentación con etanol, esta vía alternativa no se puede mantener. Esto da como resultado una disminución en el nivel en hepatocitos de S-adenosilmetionina y aumentos en dos metabolitos tóxicos, S-adenosil homocisteína y homocisteína. Estos cambios en los diversos metabolitos del metabolismo de la metionina, a su vez, tienen como resultado graves consecuencias funcionales. Estos incluyen disminuciones en las reacciones de metilación esenciales mediante la inhibición de varias metiltransferasa críticas para el funcionamiento normal del hígado y la regulación positiva de la activación de la apoptosis dependiente del retículo endoplásmico y las vías de síntesis de lípidos.
El resultado final de estas consecuencias es el aumento de la deposición de grasa, el aumento de la apoptosis, la acumulación de proteínas dañadas y alteraciones en varias vías de señalización, todo lo cual finalmente puede resultar en daño hepático progresivo.

14) VITAMINA A

La vitamina A (retinol, ácido retinoico) es un nutriente importante para la visión, el crecimiento, la división celular, la reproducción y la inmunidad. También tiene propiedades antioxidantes.

A) Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. J Am Coll Nutr. 1991 Dec;10(6):602-32. doi: 10.1080/07315724.1991.10718182. PMID: 1770192.

Hasta hace dos décadas, se consideraba que las deficiencias dietéticas eran la principal razón por la que los alcohólicos desarrollaban enfermedad hepática. A medida que mejoraba la nutrición general de la población, se hacía más hincapié en la desnutrición secundaria. También se establecieron los efectos hepatotóxicos directos del etanol, algunos de los cuales estaban relacionados con cambios redox producidos por la reducción del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) generado a través de la vía de la alcohol deshidrogenasa (ADH). También se determinó que el etanol puede ser oxidado por un sistema de oxidación de etanol microsomal (MEOS) que involucra el citocromo P-450: el citocromo P-450 (P-450IIE1) (*Los citocromos son proteínas que desempeñan una función vital en el transporte de energía química y catalizador de reacciones redox en todas las células vivas.)*inducible por etanol recientemente descubierto contribuye al metabolismo del etanol, tolerancia, desperdicio de energía (con pérdida de peso asociada), y la toxicidad perivenular hepática selectiva de varios xenobióticos. La inducción de citocromo P-450 también explica el agotamiento (y el aumento de la toxicidad) de factores nutricionales como la vitamina A. Incluso en la

etapa temprana del hígado graso, **los alcohólicos comúnmente tienen una concentración hepática muy baja de vitamina A**. Se encontró que la administración de etanol en animales deprime la función hepática.
Niveles de vitamina A, incluso cuando se administran con dietas que contienen grandes cantidades de la vitamina, lo que refleja, en parte, la degradación microsomal acelerada a través de vías microsomales recién descubiertas del metabolismo del retinol, inducible por la administración de etanol o de fármacos. La depleción hepática de vitamina A se exacerbó sorprendentemente cuando se administraron juntos etanol y otros fármacos, imitando una situación clínica común. Se encontró que la depleción de retinoides hepáticos está asociada con lesiones lisosomales y una disminución de la desintoxicación de carcinógenos químicos. Para paliar estos efectos adversos, así como para corregir los problemas de ceguera nocturna y deficiencias sexuales, el paciente alcohólico debe recibir suplementos de vitamina A. Sin embargo, dicha terapia se complica por el hecho de que en cantidades excesivas la vitamina A es hepatotóxico, un efecto agravado por el consumo prolongado de etanol. Esto da como resultado notables alteraciones morfológicas y funcionales de las mitocondrias con pérdida de enzimas mitocondriales, necrosis hepática y fibrosis. Por lo tanto, el tratamiento con vitamina A y otros factores nutricionales (como las proteínas) es beneficioso, pero debe tener en cuenta una ventana terapéutica reducida en los alcohólicos que tienen mayores necesidades de dichos nutrientes, pero también muestran una mayor susceptibilidad a sus efectos adversos. Las dosis masivas de colina también ejercieron algunos efectos tóxicos y no pudieron prevenir el desarrollo de cirrosis alcohólica. El acetaldehído (el metabolito producido a partir del etanol por ADH o MEOS) altera la utilización de oxígeno hepático y forma aductos de proteínas, lo que resulta en la producción de anticuerpos, inactivación de enzimas y disminución de la reparación del ADN. También mejora la piridoxina y quizás la degradación del folato y estimula la producción de colágeno por las células que almacenan vitamina A (lipocitos) y miofibroblastos.

15) DEXTROSA es un nombre alternativo para denominar a la D-glucosa. Un monosacárido con forma química $C_6H_{12}O_6$ que proporciona 4 kcal por gramo, con buena solubilidad y un poder edulcorante menor que la sacarosa, aproximadamente el 70%. La glucosa es una de las principales fuentes de energía para las células del cuerpo humano y es la forma de azúcar que encontramos mayoritariamente en la sangre. La glucosa puede ser almacenada en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo, para ser utilizada posteriormente como fuente de energía como al realizar ejercicio intenso o en situaciones de ayuno. La glucosa es utilizada como sustancia de referencia para determinar el índice glucémico y por lo tanto el consumo de dextrosa presenta un índice glucémico del 100%. El índice glucémico de los alimentos es la capacidad que tienen para aumentar la cantidad de glucosa en sangre después de ingerirlos. La dextrosa proporciona energía de forma rápida ya que su digestión y absorción son rápidas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que al tratarse de una molécula de bajo peso

molecular si su concentración en una disolución es muy alta, se incrementa la osmolaridad de la disolución. La osmolaridad está definida como la concentración total en número de moles que tiene una sustancia en disolución. De manera que las moléculas con menor peso molecular tienen osmolaridades más altas. La osmolaridad es uno de principales factores que afecta a la velocidad de absorción ya que cuando aumenta la osmolaridad de la disolución se retrasa el vaciado gástrico. Este es el caso de la dextrosa, que, al ser un monosacárido, si se toma de forma muy concentrada puede retrasar su paso del estómago hasta el intestino para poder ser absorbida. Para evitarlo se recomienda tomar bebidas con un contenido en dextrosa menor al 8%.

¿Para qué sirve?

Durante el ejercicio:

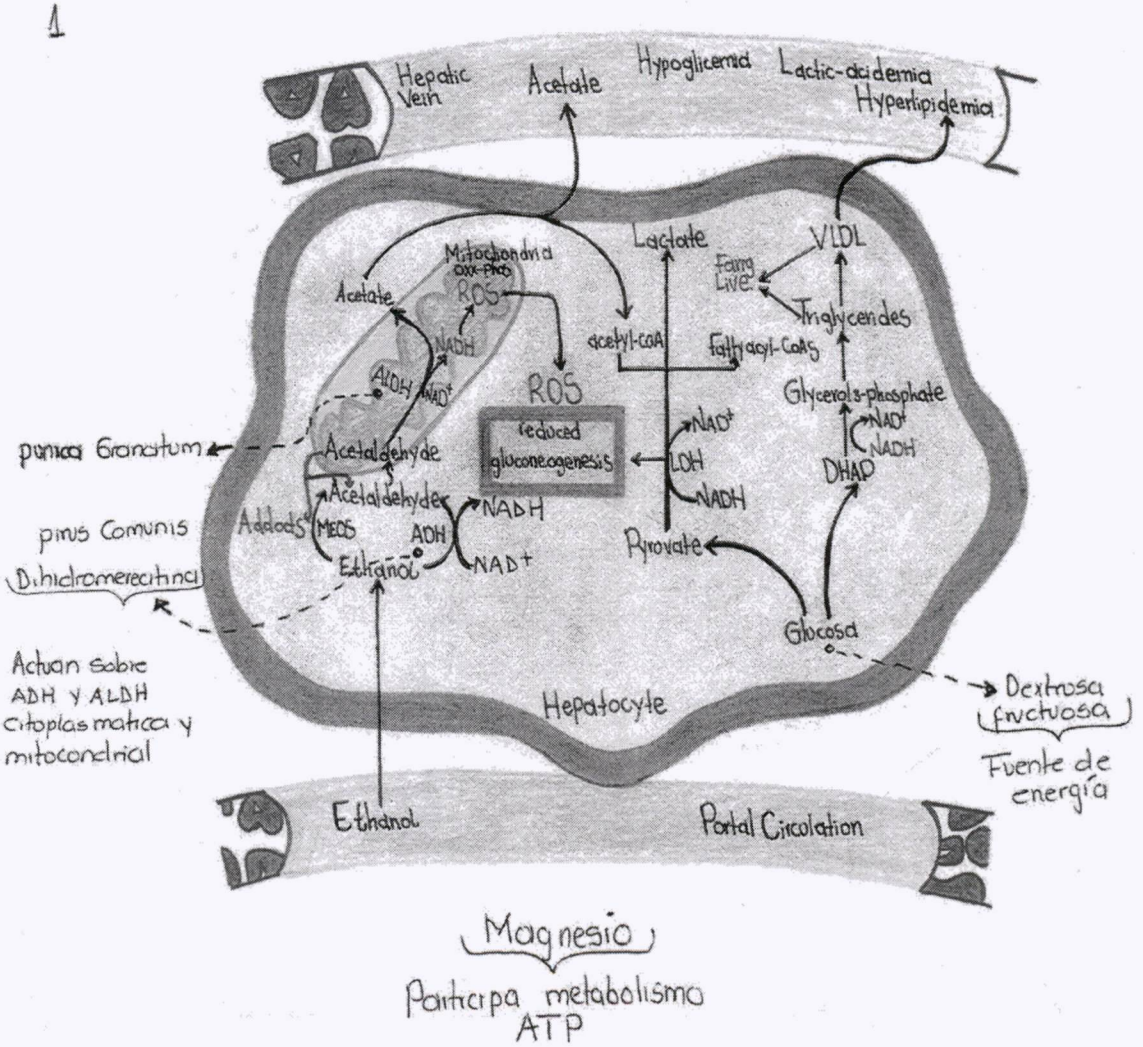
Durante la actividad muscular los músculos obtienen la glucosa de los depósitos de glucógeno y de la glucosa plasmática. Cuando el ejercicio se prolonga en el tiempo se va agotando la glucosa de los depósitos de glucógeno muscular y hepático, favoreciendo la aparición de la fatiga y aumentando el riesgo de sufrir una hipoglucemia. La ingesta de dextrosa durante el ejercicio proporciona energía de rápida disposición para mantener la actividad muscular y para mantener los niveles de glucosa. Hay que recordar que el cerebro se alimenta casi exclusivamente de glucosa y que la falta de glucosa puede obligar a detener la actividad o generar síntomas como náuseas, palpitaciones, palidez, confusión, mareos o pérdida de la conciencia. El aporte de energía en forma de dextrosa puede retrasar la fatiga y permite mantener el nivel de actividad física y mejorar el rendimiento deportivo en comparación con cuando no se consume. Es especialmente recomendable consumir dextrosa o alguna fuente de carbohidratos cuando la actividad es superior a una hora de duración.

Después del ejercicio:

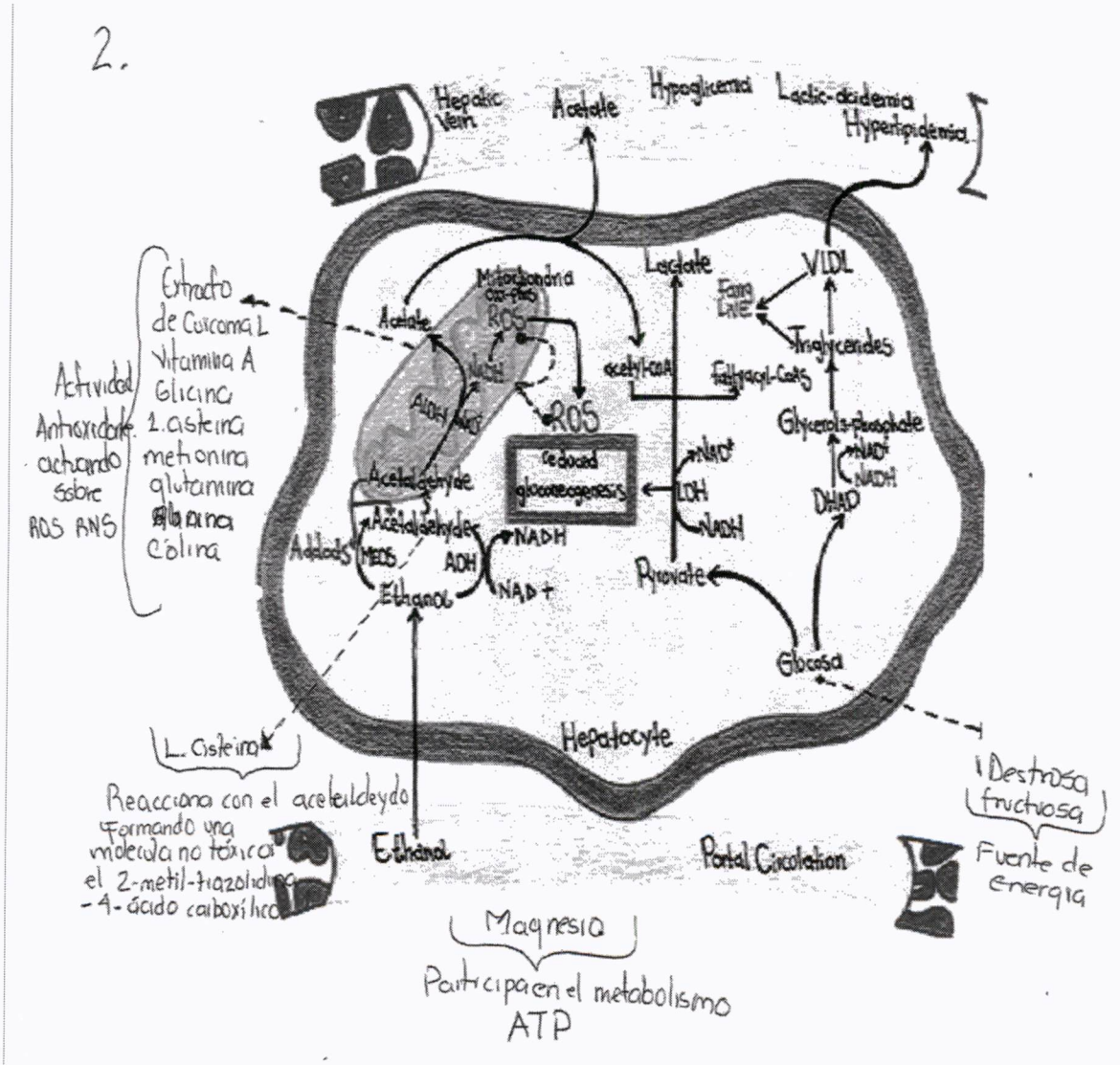
La dextrosa consumida después de la realización de ejercicio físico ayuda a reponer los depósitos musculares y hepáticos de glucógeno. Las reservas de glucógeno se agotan aproximadamente tras 90 o 120 minutos de ejercicio intenso, y consumir carbohidratos de alto índice glucémico en las horas posteriores al final de la actividad contribuye a recuperar los depósitos gastados. La resíntesis de glucógeno es más rápida durante las primeras horas después del ejercicio porque las proteínas transportadoras de glucosa se encuentran más activas y la membrana plasmática muscular está más permeable. El consumo combinado de carbohidratos y proteínas mejora la resíntesis de glucógeno. Recuperar los depósitos de glucógeno en el menor tiempo posible es especialmente recomendable en los deportistas que tienen entrenamientos o competiciones sucesivas o en días cercanos.

2. RESEÑA DE DIBUJOS.

1. Hepatocito:" interacción en enzimas ADH, ALDH (principalmente), MEOS Y CATALASA de manera secundaria con DIHIDROMIRECITINA. Interacción en enzimas ADH Y ALDH con extracto hidroalcóholico de Púnica Granatum y extracto hidroalcóholico de Pyrus Comunis, permitiendo la disminución en la concentración de etanol, acetaldehído y especies reactivas.

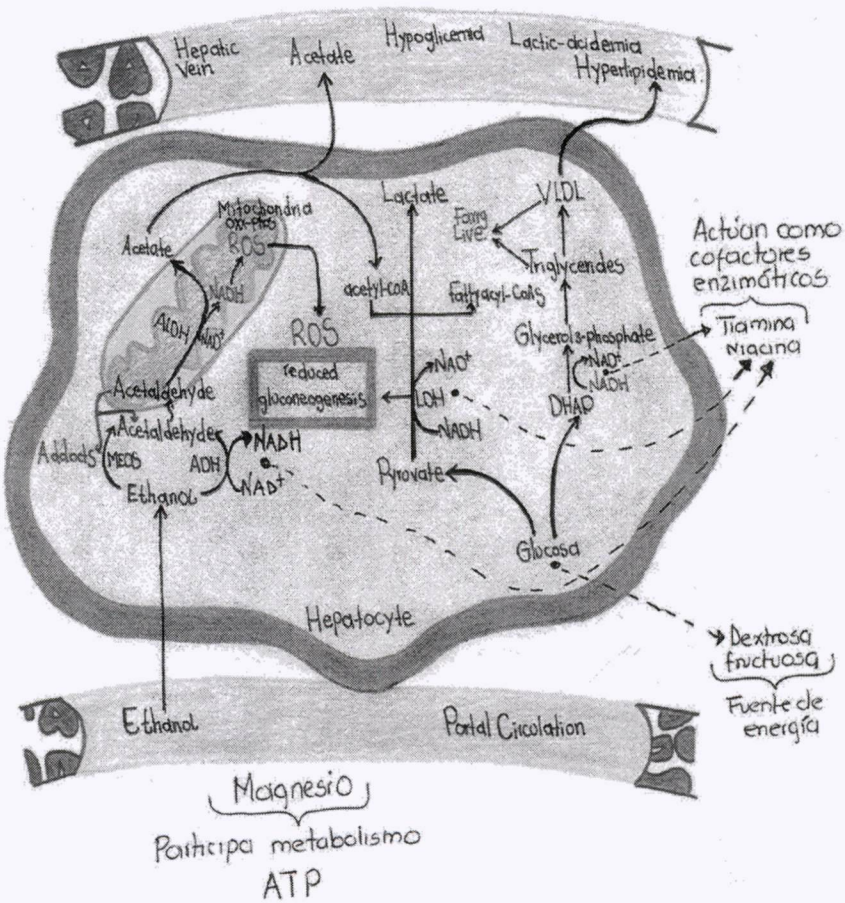


2. Hepatocito:" interacción sobre ROS Y RNS generadas a nivel mitocondrial y citoplasmática por parte de compuestos con elevada actividad antioxidante.

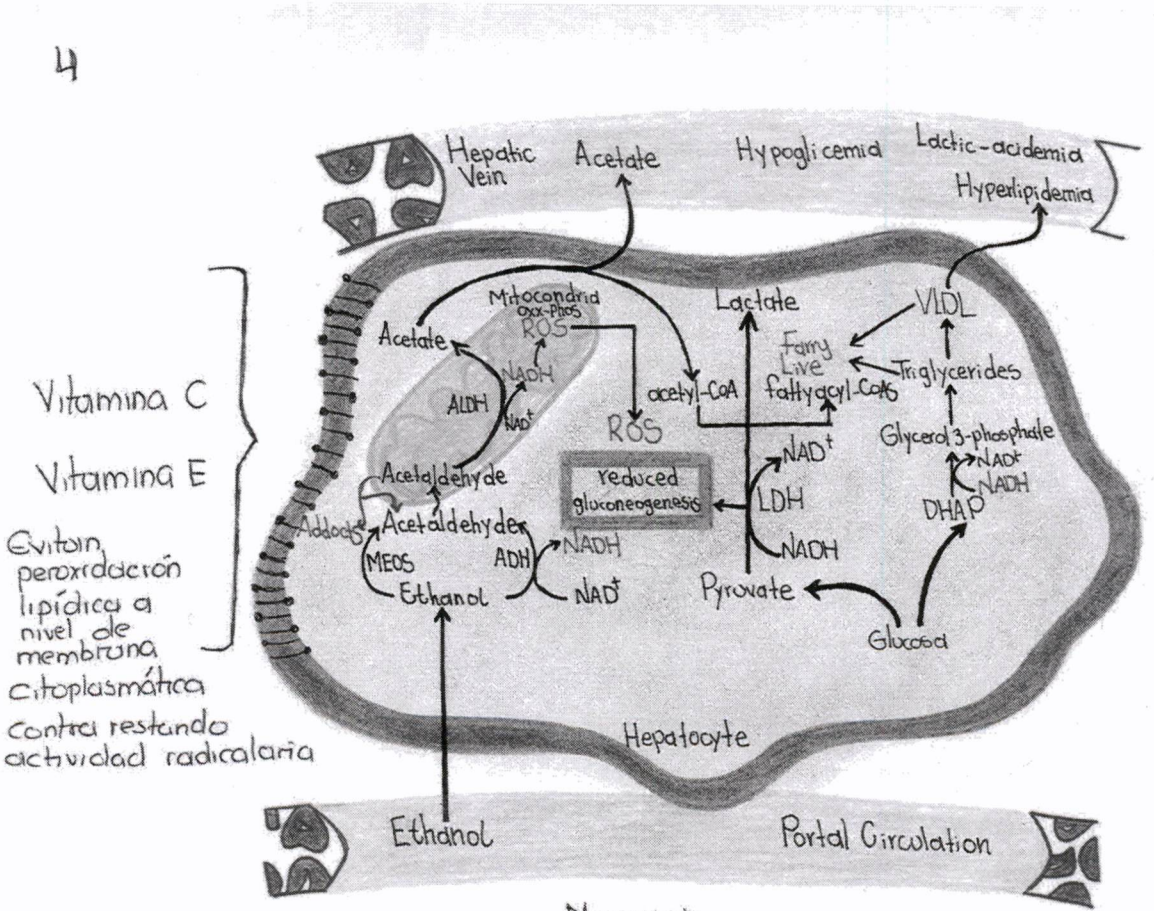


3. Hepatocito:" actividad celular de Tiamina y Niacina como cofactores para la homeostasis celular.

3



4. Hepatocito:" actividad de vitamina C Y E (entre otras actividades) a nivel de membrana lipídica, evitando daño a nivel membranal (peroxidación)



3. DESCRIPCIÓN DE LA EJECUCIÓN DE LA INVENCION

EL PROCESO PRODUCTIVO

El proceso productivo de la bebida, adicionada con nuestra formula consta de una serie de etapas; las que se describen a continuación. El proceso inicia con la obtención de agua; extraída de un pozo propio o derivado; que luego de pasar por procesos de purificación, filtrado en arena, filtrado en carbón activado, y luz UV (ELIMINACION DE PATOGENOS RESTANTES) son mezclados con azúcar para obtener el jarabe simple (lo nuestro); al que se le agregan preservantes, concentrados, etc., y se obtiene el jarabe terminado.
Luego el jarabe terminado es enfriado y mezclado con agua para ser embotellado. Otras partes del proceso son: inspección de las botellas, empacado y paletizado de la bebida.
Por botella de 120 ML:

1. DIHIDROMIRECITINA EXTRACTO H/ALCOHÓLICO.	2000 mg/120 ml
2. PYRUS COMUNIS EXTRACTO H/ALCOHÓLICO.	4000 mg/120ml
2. PUNICA GRANATUM EXTRACTO H/ALCÓHOLICO.	4000 mg/120 ml
3. CURCUMALONGA H/ALCOHÓLICO.	2000 mg/120 ml
4. L-CISTEINA.	1500 mg/120 ml
5. GLUTAMINA.	6000 mg/120 ml
6. L-ALANINA.	4000 mg/ 120 ml
7. TIAMINA B1	1.2 mg/120 ml
7. NIACINA B3	16 mg/120 ml
8.CARBONATO DE MAGNESIO	150 mg/120 ml
9. VITAMINA C	1000 mg/120 ml
10. VITAMINA E	15 mg/ 120 ml
11. GLICINA	2000 mg /120 ml
12. COLINA	1500 mg/120 ml
13. METIONINA	1000 mg / 120 ml
14. VITAMINA A	1500 MICROGRAMOS
15.DEXTROSA	6.5 gr/120 ml

Descripción del proceso productivo

El proceso productivo, va desde la obtención del agua; tratada o ablandada, a la elaboración de jarabes terminados; para finalmente llegar al embotellado. A continuación, se detallan cada una de estas etapas:

Obtención del agua tratada

Existen partes demarcadas en la obtención del agua tratada:

- **1ra parte.** Se agrega Sulfato de Aluminio para aglomerar las sustancias de naturaleza orgánica presentes en suspensión en el agua, tales como el bicarbonato de calcio y el magnesio; principalmente, luego se sedimenta.

- **2da parte.** En esta parte el sedimento se elimina mediante purgas continuas, que en este caso se hacen cada 3 horas.

- **3ra parte.** Aquí el agua está tratada, pero con algunas impurezas principalmente de naturaleza gaseosa. Luego, pasa por filtros de arena y carbón activado; el filtro de arena cumple la función de retener todas las partículas que quedan en el agua, el filtro de carbón activado cumple la función de retener todas las sustancias de naturaleza gaseosa como el cloro residual, la eliminación del mal olor y sabor; finalmente el agua pasa por el filtro pulidor que retiene partículas de cualquier tipo que no hayan sido eliminadas. **Ablandamiento de agua.**

Existe otra línea de utilización del agua extraída; en esta zona, esta, es desmineralizada por completo mediante intercambio iónico; luego, es filtrada por tanques que contienen en su interior, capas de resina zeolita, las que retienen las sales y minerales que se encuentran en el agua; esta resina se regenera periódicamente con retro lavados de sal industrial.

El agua ablandada es usada en el lavado de envases de plástico y vidrio, y en los calderos para la obtención de vapor de agua, esto evita incrustaciones en las tuberías de las máquinas.

Elaboración de jarabes terminados

Es la operación más importante. El fin fundamental es el de elaborar el jarabe terminado en diferentes sabores según los estándares de calidad y sanidad especificados ya que representa el principal insumo para la preparación de la bebida.

Dado su uso el jarabe terminado representa el factor más costoso del proceso productivo; así sus rendimientos deben ser vigilados muy cuidadosamente ya que inciden directa y gravemente en los costos de fabricación del producto.

La elaboración de jarabe, se inicia haciendo uso del agua tratada, que es bombeada hacia el tanque dilutor; luego se vierte endulzante industrial, en cantidades determinadas para cada sabor y se mezcla uniformemente por el tiempo necesario. Luego la mezcla es filtrada por varias capas verticales, que retienen partículas extrañas; obteniendo jarabe simple, que después es bombeado a otros tanques; según el sabor a preparar, puesto que, cada tanque tiene asignado un sabor. Después de reposar, el jarabe, es mezclado con esencias, colorantes, saborizantes, etc.; esto se agita constantemente. Los tanques son de gran tamaño debido a la cantidad de producción requerida.

Finalmente, el jarabe se deja reposar por 12 horas como mínimo para luego ser transportado mediante tuberías a la línea de embotellado.

Proceso de embotellado.

En este proceso se envasa la bebida debidamente obtenida, de acuerdo a las normas preestablecidas. La bebida se obtiene de la mezcla de agua tratada y jarabe terminado.

Control de calidad del proceso

Durante todo el proceso de embotellado, debe llevarse diversos controles de calidad; que permitan conocer, desde la calidad del lavado del envase hasta la apariencia y conservación del producto final. En el proceso de embotellado de bebidas gaseosas, existen diversos controles de calidad, rendimientos y capacidad del proceso; de esta manera, se identifican las causas de los efectos negativos ocurridos en un periodo determinado. Por esto el control de mermas de producción en forma específica y minuciosa se hace indispensable; puesto que, permite tomar las acciones correctivas en el momento indicado si fuere necesario, para lograr resultados que no excedan los establecidos para cada producto o proceso. Este control revela las fallas y sus motivos.

Pruebas del producto.

Concentración o densidad del jarabe (brix). En esta prueba se mide la densidad del azúcar en el jarabe. Su determinación debe ser precisa, para cumplir con las especificaciones. Para esto, las mediciones se realizan tomando, al azar, botellas envasadas cada cierto tiempo, en este caso son cada 30 minutos: se hace uso de un densímetro y un termómetro Fahrenheit. Primero se elimina el gas de la muestra, agitando constantemente, y luego; el líquido, es vertido en una probeta, en la que se introduce un densímetro y un termómetro; con estas mediciones, y haciendo uso de una tabla preestablecida se determina la densidad o brix.

Pruebas del agua

- **Sabor y Olor.** No debe tener ningún olor ni sabor; porque, origina en la bebida un sabor censurable.
- **Turbidez.** Debe tener como máximo 5.0 P.P.M.; ya que, origina sabor censurable y decoloración en la bebida.
- **Algas y protozoo, levadura y mohos.** No debe tener ninguno; ya que, origina además de sabor censurable en la bebida, sedimento y deterioro.
- **Alcalinidad.** Máximo 50 P.P.M.; porque, neutraliza el ácido de la bebida.
- **Dureza total.** Verifica el control del buen trabajo de los ablandadores

4. REIVINDIVACIONES

1. Una bebida analcohólica que promueve la disminución de la concentración de acetaldehído y especies reactivas derivado del metabolismo hepático del alcohol, en donde el producto comprende las siguientes moléculas: dihidromirecitina 2 gr/120 ml extracto de pyrus comunis 4 gr /120 ml extracto de granada 4 gr/120 ml y l-cisteína 1.5g /120 ml, extracto de cúrcuma longa 2 gr/120 ml, glutamina 6 gr/120 ml, alanina 4 gr/120ml,glicina 2gr/120ml,colina 1.5 gr/120ml,metionina 1 gr/120 ml, vitamina A 1500uG/120ml,vitamina b(tiamina)1.2mg/120 ml, niacina 16mg/120ml,vitamina C 1gr/120 ml, vitamina E 15 mg/120ml,carbonato de magnesio 150mg/120ml.

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCOLOMBIA	117837530	951352342	01/10/2024 04:22:09-p.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **1095940424**

Descripción del Pago: **SIPI PSE**

Dirección IP: **186.155.17.117**

Total Pagado **$ 214,000.00**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI PSE	1	$ 214,000.00	COP$ 214,000.00

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCOLOMBIA	117837530	951352342	01/10/2024 04:22:09-p.m.

Número Id del Pagador

1095940424

Identificador de Pago

3562769

Nombre y Apellidos Pagador

MICHEL NATHALIA MENDEZ CAMAÃÂO

Tipo de Documento Empresa R

CE

Numero de Factura

1196993

Tipo de Documento Pagador

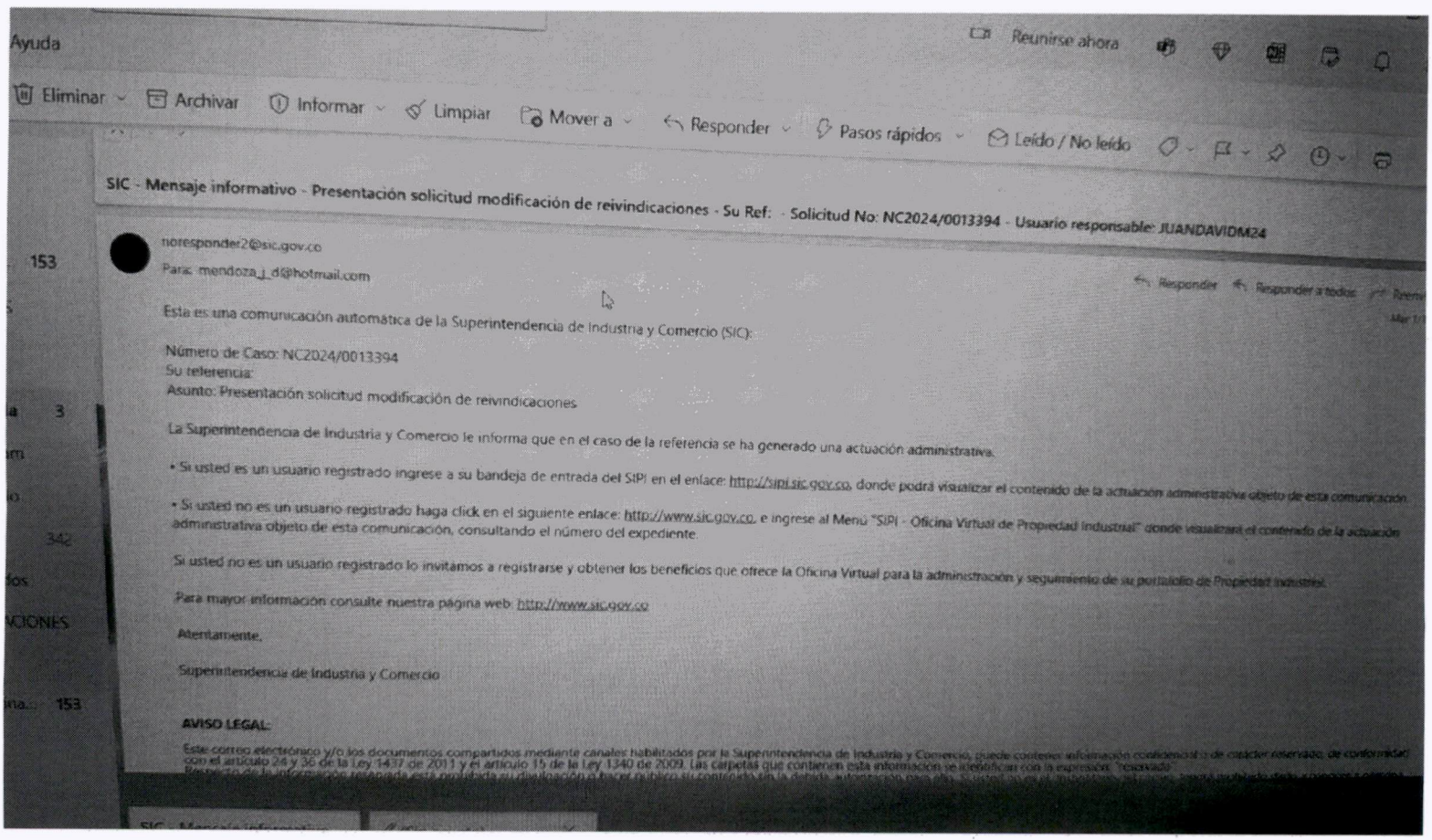
CC

Numero Id Empresa R

276365

Nombre Empresa R

CARLOS ABRAHAM LEVY MACEDO


Ayuda
Reunirse ahora
Eliminar
Archivar
Informar
Limpiar
Mover a
Responder
Pasos rápidos
Leído / No leído
SIC - Mensaje informativo - Presentación solicitud modificación de reivindicaciones - Su Ref: - Solicitud No: NC2024/0013394 - Usuario responsable: JUANDAVIDM24
noresponder2@sic.gov.co
Para: mendoza_j_d@hotmail.com
Responder
Responder a todos
Esta es una comunicación automática de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC):
Número de Caso: NC2024/0013394
Su referencia:
Asunto: Presentación solicitud modificación de reivindicaciones
La Superintendencia de Industria y Comercio le informa que en el caso de la referencia se ha generado una actuación administrativa.
• Si usted es un usuario registrado ingrese a su bandeja de entrada del SIPI en el enlace: http://sipi.sic.gov.co, donde podrá visualizar el contenido de la actuación administrativa objeto de esta comunicación.
• Si usted no es un usuario registrado haga click en el siguiente enlace: http://www.sic.gov.co, e ingrese al Menú "SIPI - Oficina Virtual de Propiedad Industrial" donde visualizará el contenido de la actuación administrativa objeto de esta comunicación, consultando el número del expediente.
Si usted no es un usuario registrado lo invitamos a registrarse y obtener los beneficios que ofrece la Oficina Virtual para la administración y seguimiento de su portafolio de Propiedad Industrial.
Para mayor información consulte nuestra página web: http://www.sic.gov.co
Atentamente,
Superintendencia de Industria y Comercio
AVISO LEGAL:
Este correo electrónico y/o los documentos compartidos mediante canales habilitados por la Superintendencia de Industria y Comercio, puede contener información confidencial o de carácter reservado, de conformidad con el artículo 24 y 36 de la Ley 1437 de 2011 y el artículo 15 de la Ley 1340 de 2009. Las carpetas que contienen esta información se identifican con la expresión "reservado".