

ASPECTOS ESENCIALES Y BENEFICIOS PARA LA SALUD DEL XANTOHUMOL, UN PRODUCTO NATURAL DERIVADO DEL LÚPULO Y LA CERVEZA * (PARTE I)

PAULO J. MAGALHÃESA,* , DANIEL O. CARVALHOA, JOSÉ M. CRUZB, LUÍS F. GUIDOA Y AQUILES A. BARROS^A

^A REQUIMTE – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO, RUA DO CAMPO ALEGRE, 687, 4169-007 PORTO, PORTUGAL

^B IBESA – INSTITUTO DE BEBIDAS E SAÚDE, APARTADO 1044, 4466-955 S. MAMEDE DE INFESTA, PORTUGAL PAULOXENON@GMAIL.COM

SUMARIO

En los últimos años, se ha despertado un interés creciente en los compuestos fenólicos y su posible papel en la prevención de varias enfermedades degenerativas, como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares. El xantohumol, una chalcona prenilada presente en el lúpulo y la cerveza, se encuentra entre los compuestos que han sido objeto de más atención en los últimos años. Este compuesto posee una gama de propiedades biológicas interesantes con una utilidad terapéutica relativa. Basándose en las propiedades saludables del xantohumol, la fabricación de una cerveza enriquecida en esta sustancia sería de un gran interés para la industria cervecera, por los beneficios que podría aportar a la salud del consumidor. Este artículo revisa datos relevantes y recientes acerca de los beneficios para la salud y la actividad biológica del xantohumol y de la cerveza. Asimismo, se presenta un resumen de los aspectos químicos y biotecnológicos del xantohumol.

Palabras clave: cerveza, lúpulo, xantohumol, polifenoles, salud.

SUMMARY

In recent years, there has been a growing interest in phenolic compounds and their presumed role in the prevention of various degenerative diseases, such as cancer and cardiovascular diseases. Xanthohumol, a prenylated chalcona from hops and beer, is among the phenolic compounds which have received the most attention in recent years. This compound has a range of interesting biological properties that may have therapeutic utility. Based on their health-promoting properties of xanthohumol, the production of a beer enriched in this substance would be of huge interest to the brewing industry, for the benefits this could bring to the consumer's health. This paper reviews recent and important data with respect to the health benefits or biological activities of xanthohumol and beer. In addition, an overview of the chemistry and biotechnological aspects of xanthohumol is presented.

Keywords: beer, hops, xanthohumol, polyphenols, health.

1. INTRODUCCIÓN

La definición más simple de cerveza es: bebida fermentada y aromatizada derivada del almidón [1]. Esta sencilla definición incluye los cuatro ingredientes esenciales empleados en la industria cervecera, a saber: cebada (malta), lúpulo, agua y levadura. Fabricar cerveza es un proceso complejo que permite la variación de múltiples parámetros que influyen sobre el tipo y la calidad de la cerveza. Éstos incluyen la variedad/tipo de cebada y el proceso de malteado, la temperatura y el pH durante la maceración, el lavado del bagazo, el hervido, la variedad de los lúpulos incorporados durante el hervido del mosto y la fermentación de la levadura.

La cerveza es una fuente muy rica de hidratos de carbono, aminoácidos, minerales, vitaminas y compuestos fenólicos derivados del lúpulo y de la malta y, por tanto, pueden tener ciertos beneficios para la salud [2].

Se ha llevado a cabo una investigación con vistas a identificar los beneficios de la cerveza para la salud, en particular, en términos de prevención de enfermedades asociadas al estilo de vida, como dolencias causadas por hábitos alimenticios inadecuados, la falta de ejercicio físico o el estrés. Estas enfermedades son: diabetes de tipo 2, osteoporosis, enfermedad coronaria, desórdenes neurodegenerativos (demencia, Alzheimer, Parkinson), hipertensión, aterosclerosis y muchos tipos de cáncer.

Este artículo resume los resultados más importantes de varios estudios sobre los beneficios para la salud del xantohumol (XN), un compuesto natural presente en la cerve-

* Reproducido con el permiso de Natural Product Communications que lo publicó en su revista Vol. 4, (5), 591-610; 2009.

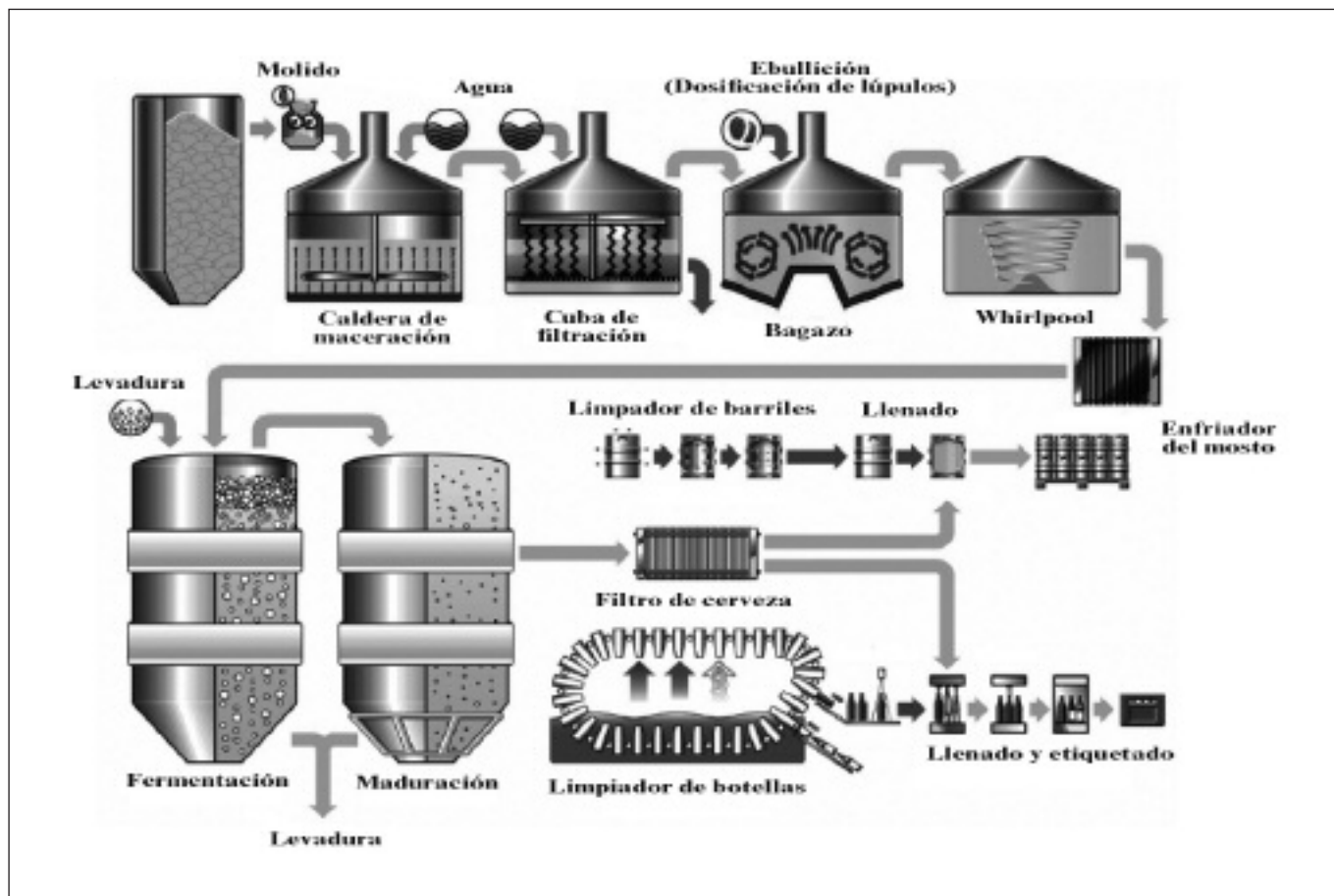


Figura 1. Diagrama del flujo en el proceso de fabricación de la cerveza (según Wunderlich S. et al. 2005) [6].

za y el lúpulo. Investigaciones recientes llevadas a cabo sobre el lúpulo han examinado la actividad biológica de componentes aislados del lúpulo, en especial, el XN. Las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anti-liperoxidativas, así como los efectos antigigénicos, antiproliferativos y apoptóticos, evaluados principalmente en estudios *in vitro*, sugieren de manera razonable una potencial actividad quimiopreventiva [3,4]. Además, el XN muestra una actividad anti-infecciosa de amplio espectro frente a varios microorganismos [5]. Sobre la base de las propiedades beneficiosas para la salud del XN, la producción de una cerveza enriquecida con esta sustancia resultaría de gran interés para la industria cervecera. En este estudio, se presentan los datos más importantes y actualizados acerca de la producción de extractos de lúpulo y de cervezas enriquecidas con XN.

2. PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA CERVEZA

Existen algunos aspectos importantes del proceso de fabricación de la cerveza que deben conocerse para comprender mejor el comportamiento del XN durante la producción de la cerveza. Los procesos fundamentales de la fabricación de la cerveza (maceración, hervido, fermentación, maduración, filtración y embotellado) se ilustran en la Figura 1 y se explican brevemente en esta sección.

2.1. El proceso general [7-9]: La fabricación de la cerveza se inicia cuando la cebada malteada se muele y mez-

cla con agua caliente para formar una masa. Durante este paso, los almidones de la malta se convierten en azúcares. El agua rica en azúcares se tamiza a través de la parte inferior de la masa y ahora recibe el nombre de mosto. A continuación, el mosto se envía al hervidor donde se lleva a ebullición. Durante esta etapa, se añaden los lúpulos en momentos diferentes del hervido para obtener amargor o aroma. Seguidamente, el mosto se enfría y ventila y se añade la levadura para la fermentación. La levadura produce alcohol y dióxido de carbono y otros subproductos derivados del mosto dulce. Tras la fermentación, la "cerveza verde" se somete a un proceso de maduración. El último paso en el proceso de fabricación de la cerveza es la filtración y la carbonatación. A continuación, la cerveza se envía a un depósito de almacenamiento hasta su embotellado.

2.1.1. Maceración [7-9]: La maceración, por definición, es el proceso por el cual la malta molida se mezcla con el agua de cocimiento (licor) del tal forma que se produce un extracto fermentable que servirá de soporte para el crecimiento de la levadura, con la consiguiente producción de cerveza.

La maceración implica mezclar la malta molida y los adjuntos sólidos con agua a una temperatura y un volumen fijos para continuar con los cambios bioquímicos iniciados durante el proceso de malteado. El proceso de maceración se lleva a cabo durante un período de tiempo determinado a temperaturas diferentes con el fin de activar las enzimas responsables de la acidificación de

la masa y la reducción en la cantidad de proteínas e hidratos de carbono.

El cambio más importante que tiene lugar durante la maceración es la conversión de moléculas de almidón en azúcares fermentables y en dextrinas no fermentables. Las principales enzimas responsables de la conversión del almidón son las α - y β -amilasas, pero también las proteasas, lo que produce una mezcla de azúcares y péptidos o aminoácidos. De forma conjunta, las α - y β -amilasas son capaces de convertir únicamente entre un 60 y un 80% del almidón disponible en azúcares fermentables.

2.1.2. Separación del mosto (filtración) [7-9]: Tras la maceración, cuando se ha descompuesto todo el almidón, es necesario separar el extracto líquido (el mosto) de las materias sólidas (partículas de bagazo y adjuntos). La separación del mosto es importante porque las materias sólidas contienen grandes cantidades de proteínas, grasas, silicatos y polifenoles (taninos).

Toda la masa se transfiere por gravedad o bombeo bien a una cuba de filtración o a un filtro prensa, donde el mosto líquido se separa de los sólidos de maceración. Una de las ventajas de los filtros prensa es la recuperación más eficaz del extracto gracias a que la malta molida empleada es más fina, en comparación con la empleada por la cuba de filtración. Asimismo, usando filtros prensa, la separación del mosto se puede conseguir en menos de una hora, mientras que la filtración por cubas puede llegar a tardar hasta dos horas.

2.1.3. Hervido del mosto [7-9]: Tras la extracción de los hidratos de carbono, las proteínas y los nutrientes de la levadura de la masa, el mosto claro debe acondicionarse mediante un hervido en el hervidor. Tras la filtración, el mosto se transfiere al hervidor, donde se lleva a ebullición durante al menos una hora con la incorporación de lúpulos. El propósito del hervido del mosto es estabilizar el mosto y extraer los componentes requeridos de los lúpulos. Los cambios principales que tienen lugar durante el hervido del mosto son los siguientes: esterilización, destrucción de enzimas, formación de complejos insolubles con proteínas y polipéptidos (turbio caliente), desarrollo del color, isomerización (en especial de los llamados α -ácidos en β -ácidos, responsables de la acidez típica de la cerveza), disipación de componentes volátiles, concentración y oxidación.

2.1.4. Clarificación y enfriamiento del mosto [7-9]: Al final del hervido, el mosto lupulado se transfiere a un depósito llamado *Whirlpool* o remolino, donde se lleva a cabo una separación más exhaustiva de los residuos de los lúpulos y de la materia turbia (turbio caliente). Tras el hervido y la clarificación, el mosto que sale del *Whirlpool* debe enfriarse en preparación para la incorporación de la levadura y la fermentación subsiguiente. El mosto suele enfriarse a través de intercambiadores de calor de placas. Los cambios principales que tienen lugar durante el enfriado del mosto son los siguientes: enfriado del mosto hasta la temperatura de siembra de la levadura, la formación y la separación del turbio frío y la oxigenación del mosto para soportar el crecimiento de la levadura.

2.1.5. Fermentación de la cerveza [7-9]: La fermentación es, por definición, el proceso por el cual los hidratos de carbono fermentables son convertidos por la

levadura, en alcohol, dióxido de carbono y numerosos subproductos. Estos subproductos tienen un efecto considerable sobre el sabor, el aroma y otras propiedades características de la cerveza. La fermentación depende de la composición del mosto, la levadura y las condiciones de fermentación. La composición del mosto, tal y como hemos comentado previamente, influye sobre la fermentación por la presencia y la concentración de diferentes nutrientes, el pH y el grado de aireación y la temperatura. Estos factores pueden afectar a la velocidad de la fermentación, la duración de la fermentación, la cantidad de levadura producida y la calidad de la cerveza obtenida. Dependiendo de la temperatura durante la fermentación y la naturaleza de la recogida de levadura al final del período de fermentación, se distingue las cervezas por haber sido producidas por “fermentación baja” o por “fermentación alta”. Las cepas de levaduras, adecuadas para las cervezas de fermentación baja (*Saccharomyces uvarum*), son activas por debajo de los 5°C y se decantan al fondo del depósito de fermentación tras la producción de un 5% de etanol aproximadamente. Por el contrario, las cervezas de fermentación alta se producen con *Saccharomyces cerevisiae* a temperatura ambiente y con resistencia a altas concentraciones de etanol (hasta un 12%). Cuando la actividad se detiene, las células de levadura se acumulan en la parte superior en la forma de una densa espuma.

2.1.6. Maduración de la cerveza [7-9]: Tradicionalmente, la maduración implica una fermentación secundaria del extracto fermentable restante a una velocidad reducida controlada por bajas temperaturas y un recuento de levadura bajo en la cerveza verde. Durante la segunda fermentación, la levadura restante vuelve a un estado de suspensión utilizando los hidratos de carbono fermentables en la cerveza. Los hidratos de carbono pueden proceder del extracto residual en la cerveza verde o por la incorporación de azúcar fermentable o por la operación de *krausen*. La actividad de la levadura produce una carbonatación, purga los volátiles no deseados, elimina todo el oxígeno residual y reduce químicamente muchos compuestos, para así mejorar el sabor y el aroma.

2.1.7. Filtración de la cerveza [7-9]: Se precisa una filtración final para eliminar la levadura residual, otras sustancias causantes de turbidez y microorganismos a fin de lograr una estabilidad coloidal y microbiológica. Si existe una cantidad importante de material en suspensión a eliminar, deberán emplearse filtros que usan tierra de diatomeas o perlita. A fin de lograr la estabilidad de la cerveza es necesario eliminar las proteínas, los polifenoles o ambas cosas de la cerveza. Estos precursores de turbidez se pueden eliminar durante el acondicionamiento en frío o en las etapas de filtración, es decir, durante la estabilización coloidal en el filtro. Durante la filtración, el estabilizador empleado con mayor frecuencia para la eliminación de las proteínas es el gel de sílice amorfo. La polivinilpirrolidona (PVPP) suele emplearse para eliminar los polifenoles.

El proceso principal tras la filtración y antes del embalaje es la carbonatación. El dióxido de carbono no sólo contribuye a la “redondez” o al “cuerpo” que se percibe y mejora el potencial de espumado, sino que también actúa como potenciador del sabor y desempeña un papel importante a la hora de ampliar la fecha de consumo preferente del producto.

2.1.8. Embotellado y pasteurización [7-9]: Una vez alcanzada la calidad final de la cerveza, ésta está lista para su envasado. El envasado de la cerveza es uno de los aspectos más complejos de las operaciones en las fábricas de cerveza y la más exigente en términos de mano de obra de todo el proceso productivo. Probablemente es una de las etapas más críticas para la estabilidad del sabor de la cerveza. Llenar la botella desde el fondo reduce la turbulencia y la entrada de oxígeno. Los fabricantes suelen sobre-carbonatar ligeramente la cerveza para compensar cualquier pérdida de dióxido de carbono durante la operación de llenado.

El fundamento de la pasteurización es el calentamiento de la cerveza durante un período predeterminado de tiempo a unas temperaturas específicas, garantizándose así la estabilidad microbiológica de la cerveza. Los dos tipos principales de técnicas de pasteurización son en flash y en túnel. La pasteurización flash se utiliza para el tratamiento continuo de la cerveza a granel antes del llenado de botellas, latas o barriles. Suele tener lugar en un intercambiador de calor de placas antes de procederse a transferir la cerveza al tanque de cerveza brillante.

La pasteurización en túnel se utiliza principalmente para el tratamiento en el recipiente tras el taponado de las botellas. Las botellas se cargan en un extremo del pasteurizador y pasan bajo los chorros de agua a medida que avanzan por la cinta transportadora. Los chorros se disponen de tal forma que las botellas se someten a un tratamiento con agua cada vez más caliente hasta que se alcanza la temperatura de pasteurización (usualmente 60°C).

Seguidamente, las botellas se enfrían gradualmente hasta que se descargan en el extremo del pasteurizador. El paso por el túnel de pasteurización tarda alrededor de una hora.

3. QUÍMICA DE LA CERVEZA

La cerveza ha sido una bebida popular durante miles de años y sus fabricantes a menudo describen su proceso de fabricación como el proceso biotecnológico más antiguo. La cerveza contiene más de 800 compuestos y muchos de ellos contribuyen a sus características de sabor, como el amargor, el dulzor, la acidez, el carácter lupulado, la carbonatación y las notas alcohólicas, afrutadas o a éster [1,2,10]. Algunos de los componentes de esta bebida derivan de las materias primas y permanecen sin cambios tras el proceso cervecero. Otros son el resultado de la transformación química y bioquímica de las materias primas por parte del proceso de fabricación de la cerveza. Los componentes de la cerveza se pueden dividir en componentes volátiles y no volátiles [11]. Se han identificado muchos volátiles en la cerveza, como alcoholes, compuestos carbonílicos, ésteres, aminas, hidrocarburos, ácidos orgánicos y compuestos azufrados. Estos compuestos poseen una presión de vapor superior y son responsables del bouquet o aroma que normalmente caracteriza a la cerveza [10,11]. Algunos volátiles están presentes en cantidades extremadamente pequeñas, mientras que otros se encuentran en concentraciones comparativamente más elevadas. Algunos de ellos tienen una relevancia clave y pueden contribuir de forma importante al flavor de la cerveza, mientras que otros sólo son importantes para la configuración del sabor de fondo de la bebida [1,10].

No obstante, el sabor y aroma de la cerveza también dependen de su contenido en cloruro, sulfato, carbonato y magnesio, mientras que el hierro, el plomo, el cobre, el cinc y el estaño pueden causar la formación de turbio en la cerveza [1,2].

Los componentes no volátiles incluyen compuestos inorgánicos, hidratos de carbono, aminoácidos, aminas, minerales, vitaminas, polifenoles y resinas de lúpulo junto con macromoléculas como polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos [11]. Sin realizar un listado exhaustivo de las sustancias químicas presentes en la cerveza, se muestran algunos ejemplos en las Tablas 1 y 2.

4. XANTOHUMOL EN LA CERVEZA Y LOS LÚPULOS

La planta del lúpulo (*Humulus lupulus L.*) es una planta de la familia de las cannabáceas muy cultivada, en especial, por sus metabolitos secundarios (principalmente los llamados α - y β -ácidos) [Tabla 2], empleados en el proceso de fabricación de la cerveza para aportar amargor y aroma a la cerveza [22]. Tal y como hemos mencionado anteriormente, la planta se ha empleado en la industria cervecera para aportar amargor y aroma a la cerveza [23,24].

La mayoría de los polifenoles del lúpulo se componen de compuestos de alto peso molecular tales como los taninos del tipo de los flavonoles. Sólo alrededor del 20% de los polifenoles del lúpulo se componen de sustancias de bajo peso molecular como las catequinas o las proantocianidinas, los ácidos de carbono fenólicos (por ej., el ácido ferúlico) y los flavonoles (quercitina, camferol), glicosídicamente enlazados con diversos azúcares [25]. Incluso se pudo detectar resveratrol en los lúpulos, pero en concentraciones muy bajas [26]. Además, algunos polifenoles son casi exclusivos de los lúpulos. Cada planta tiene un patrón polifenólico típico y los lúpulos han demostrado ser una fuente rica de polifenoles prenilados (prenilflavonoides).

Los lúpulos son la única fuente de prenilflavonoides en la cerveza, los cuales son segregados por los granos de lupulina de las inflorescencias junto a los ácidos amargos y los aceites esenciales (Figura 2) [23]. El XN es el principal prenilflavonoide de los lúpulos (0,2-1,1%, en peso). En la resina del lúpulo, el compuesto amarillo (Griego: xantho = amarillo) está acompañado de, al menos, 13 chalconas relacionadas, todas las cuales se encuentran a concentraciones entre 10 y 100 veces inferiores en relación con el XN [27]. El contenido en XN depende principalmente del cultivo en cuestión y del clima durante su crecimiento [22,28]. El XN también está presente en la planta medicinal china *Sophora flavescens* [29].

La mayor parte del XN se convierte en su flavanona isomérica, el isoxantohumol (IXN), durante la ebullición del mosto [20,23,30,31] (Figura 3), que tiene una solubilidad notablemente mejor, aunque sus efectos biológicos son menos prometedores [3,30,31]. En general, ésta es la razón principal por la cual las cervezas comerciales del mundo se caracterizan por un contenido muy bajo en XN (un máximo de 0,15 mg/L en las cervezas claras convencionales) y por un elevado contenido en IXN (entre 0,04 a 3,44 mg/L) [21].

Alcoholes	Ref.*	Compuestos carbonílicos	Ref.*	Ésteres	Ref.*
Etanol	[1,2,11,12]	Acetaldehído	[2,10,11,14]	Acetato Etilo	[2,10,11,14]
Propanol	[2,10,11,13,14]	1-propanal	[2,10,11]	Acetato Propilo	[2,10,11]
Isobutanol	[2,10,11,13,14]	Butanal	[2,10,11]	Propionato Etilo	[2,10,11]
Isopentanol	[2,11,13]	Furfural	[2,10,11]	Butirato Etilo	[2,10,11]
Glicerol	[1,14]	5-hidroximetil furfural	[2,10]	Acetato Isoamilo	[2,10,11]
Mioinositol	[1]	Decanal	[2,10,11]		
Arabitol	[1]	(E)-2-nonenal	[2,10,15]		
Manitol	[1]	(E)- β -damascenona	[2,10,15]		
Xilitol	[1]	Diacetilo	[2,10]		
Eritritol	[1]				
Aminas	Ref.*	Hidrocarburos	Ref.*	Ácidos orgánicos	Ref.*
Amoníaco	[1]	o-Xileno	[11]	Ácido linoléico	[11]
Dimetilamina	[1,2,11]	Estireno	[11]	Ácido pirúvico	[2,11]
Histamina	[1,2,11,14]	Metiletilbenceno	[11]	Ácido oleico	[11]
Etilamina	[1,2,11]	Naftaleno	[11]	Ácido láctico	[2,11]
Isoamilamina	[1,2,11]			Ácido acético	[1,2,11,13]
Dibutilamina	[1,2,11]				

Tabla 1. Compuestos volátiles descritos en la cerveza.

Compuestos Inorgánicos	Ref.*	Hidratos de carbono	Ref.*	Aminoácidos	Ref.*
Calcio	[2,11,12,14]	Glucosa	[1,2,11,12,14]	Triptófano	[1,11,12,14]
Hierro	[2,11,12,14]	Maltosa	[1,2,11,12,13,14]	Treonina	[11,12,14]
Magnesio	[2,11,12,14]	Almidón	[1,12]	Isoleucina	[11,12,13,14]
Fósforo	[2,11,12,14]	Maltotriosa	[1,2,11,13,14]	Leucina	[11,12,13,14]
Potasio	[2,11,12,14]	Maltoheptosa	[2,11,13,14]	Lisina	[1,11,12,14]
Sodio	[2,11,12,14]	Pentosano	[1,14]	Cisteína	[12,14]
Cinc	[2,11,12,14]	β -Glucano	[1,14]	Fenilalanina	[1,11,12,14]
Cobre	[2,11,12,14]	Ribosa	[1]	Tirosina	[1,11,12,14]
Manganeso	[2,11,12,14]	Arabinosa	[1]	Valina	[11,12,13,14]
Selenio	[2,12,14]	Xilosa	[1]	Arginina	[1,11,12,14]
Sulfato	[1,2,11,14]	Galactosa	[1]	Histidina	[1,11,12,14]
Agua	[2,11,12]	Fructosa	[1,2,14]	Alanina	[1,11,12,13,14]
CO ₂	[11]	Sacarosa	[1,11,14]	Aspartato	[1,11,12]
Fosfato	[1,2,11]	Panosa	[1,2,11]	Glutamato	[1,11,12]
Silicona	[2,14]	Isopanosa	[1]	Glicina	[1,11,12,14]
Fenólicos	Ref.*	Vitaminas	Ref.*	Resinas de lúpulo	Ref.*
Ácido vanílico	[16,17,18]	Vitamina A	14	Humulona (α -ácido)	[1,14]
Ácido cumárico	[14,16,17,18]	Tiamina	1,12,14	Co-humulona (α -ácido)	[1,14]
Ácido ferúlico	[1,16,17,18]	Riboflavina	1,12,14	Ad-humulona (α -ácido)	[1,14]
Proantocianidinas	[1,18,19]	Niacina	1,12,14	Iso-humulona (iso- α -ácido)	[1,14]
Catequina	[1,14,18,19]	Folato	12,14	Isocohumulona (iso- α -ácido)	[1,14]
Epicatequina	[1,14,18,19]	Biotina	12,14	Isoadhumulona (iso- α -ácido)	[1,14]
Preinlaringenina	[4,18,20,21]	Ácido ascórbico	1	Lupulona (β -ácido)	[1,14]
Xantohumulol	[4,18,20,21]	Cianocobalamina	1	Co-lupulona (β -ácido)	[1,14]
Isoxantohumulol	[4,18,20,21]	Ácido pantoténico	1,12,14	Ad-lupulona (β -ácido)	[1,14]
Quercetol	[1,14,18]	Piridoxina	1,12,14	Mircenol	[14]

Tabla 2. Compuestos no volátiles descritos en la cerveza.

No obstante, existen otros factores responsables del bajo contenido en XN. Durante la producción del mosto, junto con el turbio se retiran grandes cantidades de XN. Las pérdidas se pueden explicar por el carácter hidrofóbico del XN y la extracción insuficiente de XN en el mosto [23,32]. Durante la fermentación y la filtración, el contenido en XN cae todavía más. El impacto de la leva-

dura todavía no está claro. El descenso en el contenido del XN durante la fermentación primaria y secundaria puede deberse a la absorción del XN por parte de las células de levadura [6,20,23].

No obstante, la concentración de XN más reducida en una muestra de cerveza filtrada tras la incorporación de



Figura 2. Glándulas de lupulina en inflorescencias hembra (conos) de la planta del lúpulo (*Humulus lupulus* L.) (según Stevens et al. 2004) [27].

la levadura y la saturación de la levadura por reutilización apoya esta hipótesis [6]. Se necesitarán más estudios sobre la levadura para obtener más información acerca del metabolismo. Con toda probabilidad, el efecto de saturación está causado por una reducción en la vitalidad y el metabolismo de la levadura [6]. También son posibles pérdidas por descomposición del XN. El hecho de que el IXN esté menos influido por la levadura puede deberse a diferencias en la solubilidad [6].

La estabilización de la cerveza, en especial con PVPP (polivinilpirrolidona), se asocia con una fuerte reducción del XN en la cerveza a causa de una elevada afinidad de la absorción de este compuesto en el polímero [23,32].

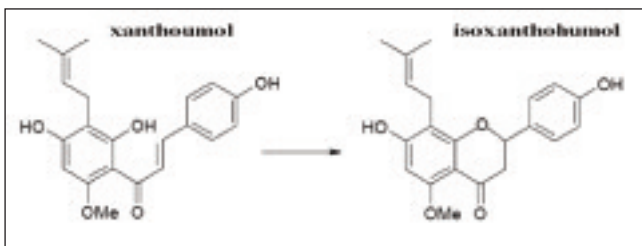


Figura 3. Isomerización térmica del xanthohumol en isoxanthohumol durante el hervido del mosto.

5. PRODUCCIÓN DE EXTRACTOS DE LUPULO Y CERVEZAS RICOS EN XN.

5.1. Extractos de lúpulo enriquecidos con XN: Puesto que los lúpulos son la única fuente de prenilflavonoides en la cerveza, no resulta sorprendente que exista una relación entre el índice de lupulado o el origen del extracto de lúpulo y el contenido en prenilflavonoides de la cerveza [21]. Los lúpulos, más allá de su forma natural, se pueden encontrar como pellets y extractos. El uso de pellets es mucho más reciente que el uso de extractos, pero su rápida aceptación los está convirtiendo como la forma predominante de los lúpulos desde 1975 [24]. Los extractos etanólicos y con CO₂ supercrítico de los lúpulos son importantes y útiles en la industria cervecera [24].

Típicamente, los polifenoles se concentran en las hojas del cono del lúpulo y poseen propiedades polares y de solubilidad en agua caliente [24]. Por tanto, no es sorprendente que los polifenoles no se puedan extraer con disolventes no polares, como el CO₂ o el hexano. Mientras que tras la extracción habitual de los lúpulos con dióxido de carbono (<300 bar) todos los polifenoles, incluidos los prenilflavonoides, permanecen en el bagazo de los lúpulos, luego estos componentes se pueden extraer con etanol [24]. La ausencia o el bajo contenido en prenilflavonoides en la cerveza, en especial el XN y el IXN, se debe al uso de extractos de CO₂ en el proceso cervecero para aportar amargor a la cerveza [21,24]. Éste es un procedimiento muy común aplicado por muchos fabricantes de cerveza.

En los últimos años, los fabricantes de cerveza están realizando esfuerzos para producir extractos de lúpulo ricos en XN [23,30-35], puesto que ésta es la única manera de incrementar el contenido en XN en la cerveza hasta una cantidad mensurable. Tal y como se ha mencionado previamente, el XN se extrae de la resina pura con etanol y no con dióxido de carbono supercrítico (<300 bar). Por tanto, el XN se puede separar de los α -ácidos combinando estos dos procesos industriales [35].

Como ejemplo, se describirá el proceso de producción de un producto del lúpulo rico en XN de Hopsteiner [35]. El material de partida para una extracción habitual con etanol son lúpulos íntegros, extraídos con un alcohol de fermentación del 90% y un disolvente acuoso en un extractor en contracorriente. Cuando los lúpulos han pasado a través del extractor, dejan la extracción en la forma de bagazo de lúpulo. La solución de etanol y material de lúpulo disuelto se bombea a un sistema de evaporación al vacío multifase donde se elimina el disolvente. El extracto bruto se puede separar en un extracto llamado de resina pura y en un extracto llamado de taninos por medio de un proceso de centrifugación. El extracto tánico se compone aproximadamente de un 50% de agua y componentes solubles en agua, como sales minerales, hidratos de carbono, proteínas y polifenoles. Por el contrario, los aceites esenciales y las resinas de lúpulo se recuperan totalmente en el extracto de resina pura. Debido a su estructura química (la cadena del lado del prenil reduce la polaridad), los prenilflavonoides son el único tipo de polifenoles no presentes en el extracto tánico, pero sí en el extracto de resina pura. La recuperación media de XN en este proceso es de aproximadamente el 95%.

Para el enriquecimiento de los prenilflavonoides, el extracto de resina pura se re-extrae, en un primer momento, con dióxido de carbono supercrítico (50°C, 280 bar) a fin de eliminar los llamados α y β -ácidos y otras resinas blandas no específicas, mientras que todas las resinas duras y los prenilflavonoides se mantienen en el residuo de la extracción ("Extracto-Xanto") que consta de resinas duras y prenilflavonoides (5-20% de XN, dependiendo de la variedad de lúpulo). Es posible una separación selectiva de los prenilflavonoides en las resinas con el uso de PVPP. Cuando una solución etanólica de "Extracto-Xanto" se mezcla con PVPP, los prenilflavonoides se absorben y se pueden eluir más tarde con acetato de etilo. Después de evaporar el disolvente orgánico al vacío, el producto obtenido es un polvo amarillo ("Xanto-Flav") que consta únicamente de prenilflavonoides con XN como el componente principal (65-85%). A través de una fase de recristalización adicional es posible obtener "Xanto-Puro" con un contenido de XN de aproximadamente el 95% [35].

5.2. Cervezas enriquecidas con XN: Los efectos beneficiosos para la salud anteriormente señalados, asociados a los lúpulos y la cerveza, han atraído la atención de la comunidad cervecera en relación con la producción de cervezas enriquecidas con XN. Tal y como se ha indicado previamente, se han llevado a cabo varios estudios sobre la fabricación de cerveza usando productos lupulados enriquecidos con XN. Stettner et al. [33] y Biendl et al. [31] utilizaron un extracto lupulado producido mediante extracción con etanol seguido por una extracción con CO₂ supercrítico. Las cervezas obtenidas presentaban un elevado contenido en IXN (hasta 8,6 mg/L), pero sólo se encontraron residuos de XN (< 0.1mg/L). El uso de productos lupulados más ricos en XN (30-90%) no incrementó la recuperación de XN en cervezas filtradas producidas siguiendo un procedimiento convencional [36]. Para superar la insolubilidad en agua de los productos lupulados enriquecidos con XN, se sugiere la adición de un emulgente de uso alimentario [35]. Puesto que una dosificación del XN antes de la filtración también conduce a pérdidas elevadas, Forster *et al.* [36] recomendaron la dosificación del XN tras la filtración a fin de reducir los costes. No obstante, este procedimiento se limita a la solubilidad del XN en la cerveza Pilsen de 3 mg/L y no cumple la ley de pureza alemana de la cerveza, que sólo permite la incorporación de extractos lupulados al mosto caliente [6].

Como uno de los primeros pasos para el enriquecimiento en XN de la cerveza, Back *et al.* [32] y Wunderlich *et al.* desarrollaron la tecnología "XAN" [6]. Los aspectos principales de esta tecnología consisten en mejorar la tasa de utilización del XN durante el proceso de fabricación de la cerveza (Figura 4). Usando esta tecnología "XAN", se puede alcanzar un contenido en XN de aproximadamente 1-3 mg/L en las cervezas no filtradas de tipo "lager" y de hasta 10 mg/L en las cervezas filtradas oscuras [6].

Wunderlich et al. [6] publicaron los efectos de sustancias oscuras y tostadas sobre el contenido en XN de la cerveza. Un estudio de maltas y cereales especiales mostró que el proceso de tostado generaba sustancias que podían inhibir la isomerización del XN durante el hervor del mosto e incrementar el rendimiento en XN. En este estudio, se comprobó que los cocimientos con maltas más tostadas, como la cerveza de malta tostada y malta tostada de tipo II presentaban contenidos de XN más elevados que aquellas con maltas menos tostadas [6].

Recientemente, Magalhães et al. [23] investigaron la influencia de un producto lupulado enriquecido con XN sobre el contenido de XN y IXN en cervezas claras y oscuras durante todo el proceso cervecero. Tal y como se esperaba, se comprobó que la mayor parte del XN se convertía en IXN durante el hervor del mosto en las pruebas cerveceras con Pilsen. No obstante, el uso de maltas oscuras reveló un efecto positivo sobre la isomerización térmica del XN. Estos resultados son indicativos del efecto inhibitorio de la isomerización del proceso de producción de la cerveza stout, que resultaba en unos niveles notables de XN en la cerveza. Presumiblemente, el XN está unido a las sustancias tostadas, presentes en la malta tostada y en el extracto de malta negra durante el hervor y que previenen su isomerización, tal y como Wunderlich indicaba anteriormente [6,32]. Las sustancias tostadas pueden actuar como portador y transportar el XN a lo largo de todo el proceso cervecero. Estudios publicados recientemente han revelado que el uso

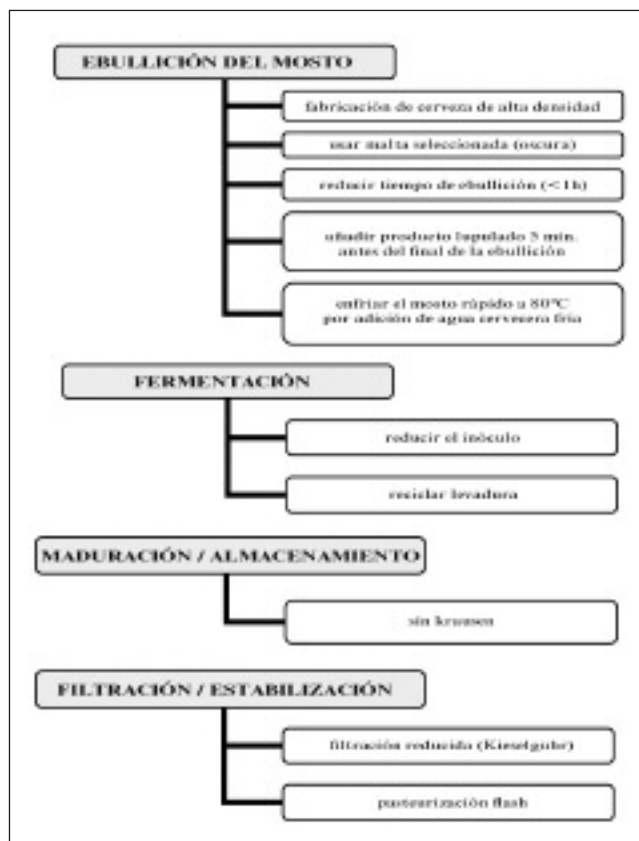


Figura 4. La tecnología "XAN" (según Back et al. 2004 [32] y Wunderlich S. et al. 2005 [6]).

de pequeñas cantidades de malta tostada mejoraba la solubilidad del XN y su recuperación [6,34,35].

Magalhães et al. [23] indican que fue posible producir una cerveza oscura rica en XN (3,5 mg/L) por medio del uso de malta coloreada (malta caramelizada, malta tostada y extracto de malta tostada) y de un extracto lupulado con XN especial en combinación con el uso tardío del lúpulo durante la ebullición del mosto [23]. Respecto a la evaluación organoléptica, el panel de cata pudo diferenciar la cerveza stout fabricada con el producto con XN de la cerveza de control. La calidad del amargor era ligeramente superior y se describía como más armonioso [23]. En estudios de reciente publicación se observaba que la incorporación de XN influía de manera positiva sobre el amargor de la cerveza (más fino y armonioso) [30,33].

En 2004, la fábrica de cerveza del Estado de Baviera, Weihenstephan, introdujo en el mercado dos nuevas bebidas basadas en una Weissbeer (cerveza de trigo), con niveles elevados de XN: "XAN Hefeweissbeer" y "XAN Wellness", una bebida basada en una cerveza sin alcohol. La XAN Hefeweissbeer contiene 1,4 mg/L de XN, alrededor de 15 veces más que una Hefeweissbeer normal y "XAN Wellness" contiene aproximadamente 4 mg/L de XN [34]. "XAN Weissbeer" constituye una auténtica innovación cervecera dentro del contexto de la Ley alemana de pureza. Esta cerveza se caracteriza por un contenido en alcohol del 5,1% (en volumen) y una excelente espuma. Un extracto de lúpulo especial contribuye a un claro amargor (22 unidades EBC) que armoniza a la perfección con el aroma afrutado de la Hefeweissbeer (plátano, clavo) [34]. Por su parte,

“XAN Wellness” (0,05 % en vol. de alcohol), la primera bebida refrescante comercializada en Alemania que contiene XN, se compone, en un 40%, de una bebida de malta lupulada y sin alcohol y, en un 60%, de una bebida multifrutas y se produce sin el uso de conservantes. Tiene un agradable sabor afrutado y fresco y presenta un equilibrio armonioso entre componentes dulces y ácidos [34]. Como se fabrica con azúcar 100% procedente de la fruta, también tiene valor nutricional como parte de un régimen dietético.

“XAN Wellness” contiene varias sustancias que el organismo necesita cada día para mantenerse sano: vitaminas, minerales y oligoelementos. Además de ácido fólico (vitamina B9), el cual desempeña un papel esencial en todos los procesos de crecimiento y desarrollo, y vitamina C, esta bebida también contiene potasio, calcio y magnesio.

6. CERVEZA Y SALUD

La cerveza, una bebida con bajo contenido en alcohol, es la bebida alcohólica más consumida del mundo [37]. En la actualidad, es un hecho generalmente aceptado que el consumo indiscriminado de cerveza, o de cualquier otra bebida alcohólica, puede resultar perjudicial y peligroso para la salud humana. Entre los diferentes efectos perjudiciales del alcohol, los más importantes son: disfunciones del sistema digestivo (por ejemplo, hepatitis, degeneración grasa del hígado, cirrosis, pancreatitis, úlcera péptica) [38-40], cáncer (por ejemplo, de boca, faringe, laringe, mama, hígado, colon) [41-43], disfunciones del sistema nervioso (degeneración cerebral, cerebelar y del tronco cerebral; atrofia óptica, polineuropatía) [44-46], hipertensión [47,48] y miopatía [49]. No obstante, en varios estudios ha quedado demostrado que un consumo de bajo a moderado de bebidas alcohólicas, en especial la cerveza, está asociado con la prevención de varias enfermedades causadas por el estilo de vida, como la diabetes de tipo 2 [50-53], la osteoporosis [27,37,54,55], la enfermedad coronaria [56-61], la hipertensión [62], los desórdenes neurodegenerativos (demencia, Alzheimer, Parkinson) [63-67], la aterosclerosis [68-74] y muchos tipos de cáncer [4,37,75-82]. En efecto, la cerveza contiene componentes que están asociados con efectos positivos sobre el organismo (antioxidantes, minerales, vitaminas, fibra, así como unos niveles relativamente bajos de etanol). Por esa razón, los fabricantes de cerveza probablemente no necesiten mejorar esta compo-

sición, pero quizá realicen esfuerzos adicionales para posicionar sus productos como parte de una dieta saludable y equilibrada. No obstante, la fortificación de la cerveza con ciertos componentes bioactivos/ saludables (como, por ejemplo, el XN) puede mejorar las propiedades funcionales que la cerveza ya presenta de forma natural.

Al parecer, la cerveza es, al menos, similar al vino en relación con los beneficios potenciales que puede aportar a la salud del consumidor, siempre y cuando se consuma con moderación. Innes (1998) [83] sugirió que la cerveza debería sustituir al vino tinto como la bebida cardioprotectora de preferencia. De acuerdo con este autor, la eficacia, el bajo coste, un perfil aceptable de efectos adversos y el hecho de que está disponible en convenientes dispensadores individuales son factores clave para la sustitución del vino tinto por la cerveza [83]. No obstante, deberán llevarse a cabo más estudios a fin de evaluar de manera exhaustiva las características favorables del consumo de cerveza.

En los últimos años, se han llevado a cabo varios estudios acerca de los antioxidantes, en especial los compuestos fenólicos en la cerveza y las materias primas empleadas en la fabricación de esta última. Debido a sus características y propiedades antioxidantes, los compuestos fenólicos desempeñan en realidad un papel importante en la salud humana y su nutrición.

Diversos estudios demostraron que los flavonoides, uno de los tipos de polifenoles más importantes, tienen un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, además de sus propiedades antivíricas y antialérgicas manifiestas. Tal y como hemos mencionado previamente, entre estas sustancias, se ha prestado una atención especial al XN. Recientemente en los últimos años, se han señalado varias actividades biológicas notables (valoradas principalmente *in vitro*) de este compuesto. Como se muestra en la Tabla 3, el XN posee actividades antioxidativas y antiinflamatorias significativas. También se ha demostrado que es un agente antiproliferativo eficaz y un agente quimiopreventivo del cáncer en las líneas celulares cancerígenas humanas. También se ha indicado que es un fuerte inhibidor de la enzima diacilglicerol-acil-transferasa contra la obesidad y la aterosclerosis (Tabla 3). Asimismo, este compuesto ha demostrado poseer una actividad anti-infecciosa de amplio espectro (antibacteriano, antivírico, antifúngico y antimalaria) frente a varios microorganismos (Tabla 3).

Actividad biológica y/ o farmacológica	Ref.
Actividad antioxidante	[27,68,84,85,86,87,88]
Actividad antiproliferativa/ anticarcinogénica	[3,4,27,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114]
Actividad antigenotóxica	[99,115]
Actividad antiinflamatoria	[97,116,117]
Inhibición de la enzima diacilglicerol-acil-transferasa (DGAT)	[92,118,119,120,121,122]
Actividad antiangiogénica	[97,123,124,125,126,127]
Actividad antibacteriana	[5,97,117,128,129,130,131,132,133]
Actividad antivírica	[5,97,117,134,135,136,137]
Actividad antifúngica	[5,97,117,138]
Actividad antimalaria	[5,97,117,139,140,141]

Tabla 3. Actividad biológica y/o farmacéutica del xantohumul.