

1 **Efecto del Consumo de Astaxantina en la Salud**

2 **Effect of Consumption of Astaxanthin in Health**

3 Patricia López Roldán¹

4

5 1. Àrea de Ciències de la Salut.

6 Institut Internacional de Postgrau.

7 Universitat Oberta de Catalunya.

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20 Trabajo tutorizado por Núria Mach

21

22 **Resumen:** El presente trabajo trata de una recopilación de los artículos más
23 relevantes publicados sobre la astaxantina y la mejora o prevención de
24 enfermedades, enfatizando su rol como antioxidante y antiinflamatorio. Se ha
25 realizado una extensa búsqueda de publicaciones científicas en las siguientes
26 bases de datos electrónicas especializadas: PubMed central (PMC)-NBCI,
27 Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, Science Direct, para establecer el
28 estado actual del potencial efecto de la astaxantina en el control de algunas
29 enfermedades. Se ha demostrado su efecto, en líneas celulares y en animales,
30 contra el cáncer, enfermedades crónicas inflamatorias, síndromes metabólicos,
31 enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales y del hígado,
32 enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares, y en
33 enfermedades de la piel. En humanos se ha mostrado su efecto en mejora de
34 parámetros antioxidantes, antiinflamatorios, disminución de especies reactivas
35 de oxígeno y mejora de la proporción de lípidos en sangre, mejoría en
36 parámetros oculares, aumento de la resistencia al ejercicio, y mejora en la
37 fertilidad masculina. En los estudios clínicos realizados hasta ahora no se han
38 demostrado efectos adversos por lo que se podría utilizar la astaxantina como
39 terapia preventiva. Tenemos una sociedad polimedicada y el uso de principios
40 activos procedentes de alimentos, como la astaxantina, puede ser una buena
41 alternativa o complemento.

42

43 **Palabras clave:** Astaxantina, estrés oxidativo, antiinflamatorio, cáncer,
44 cardiovascular, neurodegenerativa

45 **Summary:** This work aims to make a compilation of the most relevant articles
46 published about the astaxanthin and the improvement or prevention of
47 diseases, leaving evident the power of astaxanthin as an antioxidant and anti-
48 inflammatory agent. Extensive search of scientific publications was performed
49 (studies in animal models, cellular, clinical trials and reviews) in the following
50 specialized electronic databases: PubMed Central (PMC)-NBCI, Elsevier
51 Journal, Scielo Spain, Scirus, Science Direct, to establish the current state of
52 the potential effect of astaxanthin on the control of certain diseases. It has
53 shown its effect (in cellular lines and animals) against cancer, chronic
54 inflammatory diseases, metabolic syndromes, cardiovascular diseases,
55 gastrointestinal and liver diseases, neurodegenerative diseases, eye diseases,
56 skin diseases and kidney failure. Astaxanthin was tested in humans showing
57 better antioxidant and antiinflammatory parameters, decrease in reactive
58 oxygen species and improve in ratio of blood lipids. Also, improved visual acuity
59 and macular degeneration, increased exercise endurance, and improved male
60 fertility. Clinical studies performed so far have not shown adverse effects, and it
61 was found that its bioavailability is satisfactory, so astaxanthin could be used as
62 preventive therapy for the prevention of diseases. We have a polymedicated
63 society and the use of active principles derivated from food, such as the
64 astaxanthin may be a good alternative or complement.

65

66 **Key Words:** Astaxanthin, oxidative stress, cancer, cardiovascular,
67 neurodegenerative

68 **Introducción**

69 Los antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir la oxidación de
70 otras moléculas¹, es decir, retardar o prevenir la reacción química de
71 transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las
72 reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan
73 reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas
74 reacciones quitando intermedios del radical libre e inhiben otras reacciones de
75 oxidación oxidándose ellos mismos y protegiendo así las células contra el daño
76 causado por los radicales libres¹. *Grosso modo*, los principales efectos
77 beneficiosos de los antioxidantes son la disminución de la oxidación lipídica,
78 proteica y del ADN, y consecuentemente del estrés oxidativo². Niveles bajos de
79 antioxidantes o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés
80 oxidativo³, el cual se ha asociado con una amplia gama de enfermedades: las
81 enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer⁴ y la
82 enfermedad de Parkinson⁵, patologías causadas por la diabetes^{6,7}, artritis
83 reumatoide⁸, neurodegeneración⁹, enfermedades cardiovasculares¹⁰, y
84 cáncer¹¹, entre otras. Las células pueden adaptarse a incrementos de estrés
85 oxidativo, pero si este resulta agresivo, intenso y constante, se produce un
86 desacoplamiento de las funciones celulares y provocan un daño irreversible o
87 muerte celular¹². Para impedir o reducir la producción de radicales libres se
88 recomienda evitar aquellos alimentos que aumentan el número de radicales
89 libres (aceites vegetales hidrogenados -por ejemplo, margarina-, ácidos grasos
90 *trans* -alimentos industrializados como la bollería industrial-, hidrocarburos

91 aromáticos policíclicos presentes en alimentos ahumados y procesados, entre
92 otros) y cambiar los hábitos alimentarios y de salud. Resulta imprescindible
93 adoptar una alimentación rica en productos vegetales, capaces de proporcionar
94 aquellos principios que neutralizan los efectos perniciosos de los radicales
95 libres. No existe ningún otro alimento como las frutas y verduras que posean
96 tantos antioxidantes para evitar la formación de radicales libres¹³. Los efectos
97 beneficiosos de frutas y hortalizas han sido atribuidos, entre otras cosas, al alto
98 contenido en diferentes compuestos bioactivos¹⁴, entre ellos los fitoquímicos. El
99 tipo y concentración de fitoquímicos en las células vegetales depende de la
100 variedad, de la época del año, del grado de madurez, de las condiciones de la
101 cosecha y el almacenamiento, y procesamiento.

102 Entre la gran diversidad química de los fitoquímicos, los compuestos
103 carotenoides (por ejemplo, la astaxantina), han atraído un interés considerable
104 a causa de su amplia bioactividad, y han mostrado jugar un papel importante
105 en la prevención de diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, en estudios en
106 líneas celulares¹⁵ y en humanos¹¹; así como enfermedades crónicas
107 inflamatorias, por ejemplo, en estudios en líneas celulares³⁹; síndromes
108 metabólicos estudiado en humanos³⁴; enfermedades cardiovasculares, por
109 ejemplo, en estudios en ratas¹⁶; enfermedades gastrointestinales en ratas^{17,88}, y
110 hepáticas en líneas celulares¹⁸; enfermedades neurodegenerativas, por
111 ejemplo, en líneas celulares¹⁹; enfermedades oculares en humanos²⁰;
112 enfermedades de la piel en líneas celulares²¹; infertilidad masculina en
113 humanos²²; y fallo renal en ratas²³.

114 La medicina actual tiende a actuar de forma muy agresiva frente a cualquier
115 sintomatología, ya que el médico suele estar sobrecargado de asistencia y
116 existe, además, una alta presión tanto por parte de los pacientes como de la
117 industria farmacéutica. Como consecuencia tenemos una población
118 polimedicada que, a menudo, toma fármacos que previenen los problemas
119 causados por otros fármacos.

120 Los efectos beneficiosos para la salud de algunos componentes de la dieta (por
121 ejemplo, antioxidantes, fibra dietética o aceite de oliva en la dieta mediterránea)
122 ha propiciado la presente revisión que quiere describir, bajo la perspectiva de la
123 ciencia actual y extensa búsqueda de publicaciones científicas en bases de
124 datos electrónicas especializadas, algunos de los mecanismos moleculares
125 mediante los cuales la astaxantina ejerce su acción beneficiosa en la mejora o
126 prevención de enfermedades. Secundariamente quiere revisar los ingredientes
127 naturales utilizados en nuestra dieta que podrían utilizarse para reducir la carga
128 medicamentosa de nuestros pacientes.

129

130 **La astaxantina y las terapias antioxidantes**

131 **Estructura química y fuentes de astaxantina**

132 La astaxantina, 3,3'-dihidroxi- β,β -caroten-4,4'-diona, es un caroteno de la
133 familia de les xantofilas. La astaxantina tiene tres estereoisómeros (Figura 1)²⁴:
134 (3*R*,3'*R*), (3*R*,3'*S*) y (3*S*,3'*S*).

135 Los humanos no pueden sintetizar astaxantina, por lo tanto debe obtenerse a
136 través de los alimentos. Una vez ingerida, no pueden convertirla en vitamina A,
137 por lo que no puede dar lugar a una hipervitaminosis A²⁵. La principal fuente de
138 obtención es la microalga *Haematococcus pluvialis*: 1 gramo aporta 10 mg
139 mayoritariamente del isómero configuracional (3*S*,3'*S*) de astaxantina pudiendo
140 acumular astaxantina hasta 5,02% del peso en célula seca y conteniendo 36,7
141 mg/g de *trans*-astaxantina -73,1%- y 13,5 mg/g de *cis*-astaxantinas -26,9%-; en
142 forma de monoésteres (80%) y diésteres (15%)³⁹. La microalga
143 *Haematococcus pluvialis* se cultiva con finalidades comerciales en
144 fotobioreactores bajo condiciones de crecimiento estresantes para aumentar su
145 producción²⁴. Su comercialización es mediante capsulas concentradas de
146 aceite de microalga *Haematococcus pluvialis*, o astaxantina. Debido a que la
147 astaxantina es excepcionalmente inestable al reaccionar con el oxígeno, su
148 extracción se realiza mediante extracción supercrítica con CO₂ a alta
149 presión²⁶. Un ejemplo de astaxantina comercial natural es BioAstin^R de
150 Cyanotech Corporation en Hawái, EE. UU²⁷. También hay fuentes de
151 astaxantina en alimentos más comunes como salmón (el isómero mayoritario

152 es el 3S, 3'S en salmón salvaje atlántico, mientras que en el salmón sintético
153 hay una mezcla de estereoisómeros), langostas, gambas, camarón, trucha,
154 besugo, y huevas de peces²⁴, confiriéndoles ese color rojo-rosado tan
155 característico²⁸. La Figura 2 muestra las fuentes más importantes de
156 astaxantina para el consumo humano. Turujman y colaboradores (1997)
157 describieron que la cantidad equivalente a una cápsula de 4 mg de astaxantina
158 natural se encuentra en una ración de 100 gramos de salmón rojo o
159 prácticamente un kg de salmón atlántico²⁹. Otras fuentes de astaxantina son la
160 levadura *Phaffia rhodozyma* o el hongo *Xanthophyllomyces dendrorhous*
161 (donde el isómero mayoritario es el 3R, 3R' y mayoritariamente esterificado),
162 plantas superiores, plumas de flamenco y en la retina de las codornices³⁴.
163 Desde 1990, la empresa farmacéutica Roche empezó a producir a gran escala
164 astaxantina sintética, la cual consiste en una mezcla 1:2:1 de isómeros (3S,
165 3'S), (3R, 3'S) y (3R, 3'R) respectivamente³⁰. La Tabla 1 presenta un resumen
166 de distribución de isómeros de astaxantina³¹. Paralelamente, Cardax
167 Pharmaceuticals desarrolló un derivado sintético: disodio de astaxantina
168 disuccinato (DDA, CARDAXTM)³⁴ (Figura 3)³². DDA tiene una gran solubilidad
169 pero ya no está disponible. Cardax Pharmaceuticals también produjo otro
170 derivado de la astaxantina, el profármaco Heptax/XanCor, CDX-085³⁴, cuya
171 estructura está dentro de una patente³³: tiene mejor dispersibilidad en agua y
172 mayor biodisponibilidad que DDA y astaxantina de la microalga
173 *Haematococcus pluvialis*. No obstante, la astaxantina sintética presenta menos
174 poder antioxidativo porque no está esterificada con ácidos grasos de cadena
175 larga (ácidos grasos predominantes C18:1 y C20:0), adheridos a los extremos

176 de las moléculas de astaxantina.²⁶ Empresas como Sigma, Hoffman-La Roche
177 AG, y BASF AG producen astaxantina sintética.

178 **Mecanismos de acción de la astaxantina**

179 La astaxantina ha atraído un interés considerable a causa de su amplia y
180 significativa bioactividad antioxidante y antiinflamatoria³⁴. De hecho, la
181 astaxantina es un atrapador potente del singulete de oxígeno (radical de
182 oxígeno) y de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, siendo 11 veces más
183 potente que el beta-caroteno y 550 veces más grande que el alfa-tocoferol
184 (orden de eficacia de mayor a menor: astaxantina, cantaxantina, luteína= β -
185 caroteno^{24,35-36,39}. Asimismo, sus propiedades polares (tiene dos grupos
186 cetónicos en cada anillo) permite colocarse en un lugar estratégico en la
187 membrana celular, preservando tanto la parte interior como la superficie
188 externa de la membrana, dando rigidez, modificando su permeabilidad²⁴, y
189 aumentando su potencial antioxidante debido a sus interacciones con la
190 membrana lipídica³⁷.

191 La Figura 4 muestra la orientación de la 3S, 3'S astaxantina (isómero
192 mayoritario de *H. pluvialis* y el más absorbido selectivamente por el ser
193 humano)³⁴ en la en la membrana celular³⁸. Estas propiedades químicas y
194 estructurales conceden a la astaxantina su capacidad antioxidante,
195 antiinflamatoria e inmunomoduladora^{34,39}. En la Tabla 2 se resumen los
196 estudios clínicos realizados hasta ahora en humanos, así como la
197 biodisponibilidad de la astaxantina, dosis y seguridad, efecto de la astaxantina

198 en el estrés oxidativo e inflamación, efecto ocular protector, resistencia al
199 ejercicio, fertilidad, sobrepeso y obesidad.

200 **Efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la astaxantina en diferentes** 201 **enfermedades**

202 Hay muy poca información sobre la relación entre la salud humana y la
203 ingestión de astaxantina debido a que ésta no ha sido identificada como el
204 carotenoide mayoritario en el suero humano¹¹. No obstante, recientemente se
205 ha demostrado que la actividad antioxidante, sobre radicales peroxilo, de la
206 astaxantina, luteína, licopeno, α -caroteno, β -caroteno, α -tocoferol es de 1.3,
207 0.4, 0.4, 0.5, 0.2 y 0.9 respectivamente, indicado que la astaxantina tiene una
208 actividad antioxidante superior a otros componentes activos²⁴ y un efecto
209 protector en enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, las
210 enfermedades hepáticas y neurodegenerativas y el cáncer. Asimismo, la
211 astaxantina puede ejercer su actividad antiinflamatoria inhibiendo la expresión
212 de la óxido nítrico sintasa, la cicloxigenasa-2 (asociado a complicaciones
213 cardiovasculares) y la producción de óxido nítrico en células microgliales BV2
214 estimuladas con lipopolisacáridos³⁹. El efecto inhibitorio que tiene la
215 astaxantina en la producción de óxido nítrico tiene importantes implicaciones en
216 el tratamiento de inflamaciones crónicas como la sepsis, artritis reumatoide,
217 aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedades
218 inflamatorias del cerebro³⁹. La Tabla 3 muestra un resumen de trabajos sobre
219 los efectos de la astaxantina en parámetros antiinflamatorios.

220 *Efecto del consumo de la astaxantina en la progresión y desarrollo de la*
221 *Diabetes Mellitus*

222 La diabetes mellitus, caracterizada por tener una alta prevalencia en la
223 población general (entre el 4,8 y el 18,7% en España)⁴⁰ está fuertemente
224 asociada con el estrés oxidativo producido por la hiperglicemia, la disfunción de
225 las células- β pancreáticas: daño en el tejido pancreático y otros daños, por
226 ejemplo, en la glandular salivar y la pulpa dental⁴¹⁻⁴³. En ratas, se ha
227 demostrado que la astaxantina puede disminuir el estrés oxidativo causado por
228 la hiperglicemia en las células β pancreáticas, mejorando significativamente la
229 tolerancia a la glucosa, incrementando los niveles de insulina en suero, y
230 disminuyendo el nivel de glucosa en sangre⁴¹. Asimismo, también en ratas, la
231 astaxantina puede incrementar la sensibilidad de la insulina a la vez que
232 disminuye la presión en sangre⁴⁴, puede prevenir la nefropatía diabética⁴⁵ y
233 proteger la células- β pancreáticas de la toxicidad de la glucosa³⁴. En la misma
234 línea, Manabé y colaboradores (2008) demostraron que la astaxantina protege
235 a las células renales mediante la reducción significativa de producción de
236 especies reactivas de oxígeno inducidas por niveles altos de glucosa, y la
237 activación de factores de transcripción asociados con la expresión de
238 citoquinas inflamatorias⁴⁶.

239

240 *Efecto del consumo de la astaxantina en la progresión y desarrollo de*
241 *enfermedades hepáticas*

242 El hígado es un órgano complejo en el que tiene lugar un intenso catabolismo y
243 anabolismo. Muchas enfermedades hepáticas son consecuencia de la
244 producción significativa de radicales libres y oxidación de subproductos durante
245 los procesos de oxidación activa de lípidos para producir energía,
246 desintoxicación de contaminantes, y destrucción de bacterias patógenas, virus
247 y glóbulos rojos muertos, por lo que es importante contar con mecanismos que
248 protejan a las células del hígado contra el daño oxidativo²⁴. Se ha demostrado
249 que la astaxantina es más efectiva que la vitamina E en la protección de las
250 mitocondrias de las células hepáticas de ratas contra la peroxidación lipídica²⁴
251 porque se acumula en las fracciones microsomales y mitocondriales del tejido
252 hepático⁴⁷. Paralelamente, Curek y colaboradores (2010) han descrito una
253 reducción del daño celular hepático en ratas provocado por una lesión de
254 isquemia-reperfusión tras un tratamiento con astaxantina debido a la reducción
255 de la formación de carbonil-proteína y la conversión de xantina deshidrogenasa
256 a xantina oxidasa⁴⁸.

257 También se ha investigado el efecto de la astaxantina en el tratamiento de
258 pacientes con hepatitis C crónica. La astaxantina ha demostrado una mayor
259 eficiencia como terapia antioxidante que el revestrarol en líneas celulares, ya
260 que no modifica los efectos de los antivirales aplicados para la enfermedad
261 (interferón y ribavirin)¹⁸.

262 *Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo de*
263 *enfermedades neurodegenerativas*

264 El sistema nervioso es rico en grasas insaturadas (que son propensas a la
265 oxidación) y hierro (que tiene fuertes propiedades prooxidantes). Todo esto,
266 junto con la intensa actividad metabólica aeróbica y la rica irrigación sanguínea
267 encontrada en los tejidos del sistema nervioso, hace que estos tejidos sean
268 susceptibles al daño oxidativo²⁴. Hay evidencia substancial de que el estrés
269 oxidativo es un causante, o al menos un factor casual, en la patogénesis de la
270 mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Huntington,
271 Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica ELA) y que las dietas altas en
272 antioxidantes ofrecen el potencial de disminuir los riesgos asociados en
273 pacientes^{24,49}.

274 En estudios con ratas alimentadas con astaxantina natural, se ha descrito que
275 la astaxantina puede atravesar la barrera hematoencefálica en mamíferos y
276 puede extender sus beneficios antioxidantes más allá de dicha barrera²⁴. En
277 efecto, la astaxantina puede reducir la isquemia inducida por daños provocados
278 por radicales libres, apoptosis, neurodegeneración, e infarto cerebral en el
279 tejido cerebral a través de la inhibición del estrés oxidativo, reducción de la
280 liberación de glutamato, y antiapoptosis⁵⁰. Se ha comprobado el efecto
281 neuroprotector de la astaxantina en células ganglionares de la retina
282 reduciendo la oxidación intracelular de varias especies reactivas de oxígeno
283 (ROS), reduciendo las expresiones de modificaciones proteicas 4-hidroxi-2-
284 nonenal (4-HNE, indicador de peroxidación lipídica) y 8-hidroxi-

285 desoxiguanosina (8-OHdG; indicador de daño oxidativo de ADN)³⁹. También se
286 ha encontrado que la astaxantina suprime marcadamente la apoptosis
287 inducida por 6-hidroxidopamina en células humanas de neuroblastoma SH-
288 SY5Y por inhibición intracelular de especies reactivas de oxígeno, y así
289 atenuando la activación de p38 MAPK y la disfunción mitocondrial³⁹. En la
290 Tabla 4 se puede observar otros estudios sobre efectos neuroprotectores de la
291 astaxantina. Se publicó recientemente que la astaxantina mostraba un efecto
292 significativo en la prevención de los daños causados por el péptido beta-
293 amiloide 25-35 en células PC12, sugiriendo que la astaxantina podría utilizarse
294 como una potente terapia adyuvante contra la enfermedad de Alzheimer,
295 particularmente en su estado inicial³⁹. Paralelamente, reciente se ha
296 demostrado el efecto de la astaxantina en mejorar la capacidad proliferativa de
297 las células madre neuronales y mejorar el potencial de diferenciación
298 osteogénico y adipogénico de dichas células³⁹. Todos estos estudios sugieren
299 que la astaxantina tiene efectos potenciales antioxidantes y protectores de
300 mitocondria para las enfermedades neurodegenerativas, y podría ser un agente
301 terapéutico de neuroprotección para neurodegeneraciones asociadas con el
302 estrés oxidativo, como es el caso de la enfermedad de Parkinson³⁹.

303 *Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo del cáncer*

304 El proceso carcinogénico puede estar dirigido por una mutación/mutaciones, y
305 seguido por las consecuentes alteraciones en el fenotipo, genotipo y
306 epigenética. El daño endogénico del ADN provocado por el estrés oxidativo es
307 el principal causante de la vejez y de enfermedades degenerativas como el

308 cáncer^{51,52}. El ataque de los ROS como radical hidroxilo (OH[·]), anión
309 superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogeno (H₂O₂) y singulete de oxígeno (¹O₂)
310 causan oxidación. La modulación farmacológica, junto con el uso de
311 componentes activos presentes en la alimentación que bloqueen el daño
312 mutacional del ADN proporciona un gran potencial para la prevención del
313 cáncer¹¹. Así, algunos carotenoides (entre los que se encuentra la astaxantina)
314 han mostrado actividad anticarcinogénica¹⁵. En diferentes estudios con líneas
315 celulares se ha mostrado que la astaxantina presenta más actividad
316 anticarcinogénica que otros carotenoides como la cantaxantina y el β-caroteno,
317 en la prevención de cáncer de mama en ratones^{24, 39} y en líneas celulares⁵³, de
318 vejiga en ratones^{24, 39}, de colon en líneas celulares^{39,54} y ratones⁵⁵, oral (lengua)
319 en ratas^{24,39}, fibrosarcoma en líneas celulares²⁴, de próstata en líneas
320 celulares⁵⁶, y fibroblastos embrionicos en líneas celulares⁵⁷.

321 En la tabla 5 se presentan otros estudios realizados sobre los efectos de la
322 astaxantina en la prevención y desarrollo del cáncer. En un estudio en el que
323 se investiga los efectos preventivos de la astaxantina y de otras sustancias en
324 la iniciación de carcinogénesis de hígado por alfatoxina B1 en ratas macho
325 destetadas, se mostró que la astaxantina era muy eficiente en reducir el
326 número y el tamaño de los foci preneoplásicos del hígado, ejerciendo su efecto
327 protector transformando la alfatoxina B1 en alfatoxina M1²⁴. También se ha
328 demostrado que la astaxantina y el β-caroteno puede inhibir la actividad
329 proliferativa de las células ovas e intensificar el proceso de su diferenciación,
330 sobretodo del tejido hepático neoplásico, demostrando así la las propiedades

331 hepatoprotectoras de la astaxantina⁵⁸. Por último, se ha encontrado que la
332 astaxantina puede atenuar el estrés oxidativo, el daño al ADN, la muerte
333 celular, y la inducción de hepatocarcinogénesis iniciales en ratas inducidas por
334 ciclofosfamida mediando a través de la regulación del factor nuclear E2-
335 relacionado con el elemento factor 2 de respuesta antioxidante⁵⁹.

336 *Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo de*
337 *enfermedades del sistema ocular*

338 La astaxantina proporciona un efecto protector en el sistema ocular. De hecho,
339 en porcinos, se ha demostrado que la astaxantina es capaz de proporcionar
340 protección al cristalino contra el estrés oxidativo y la degradación inducida por
341 el calcio sobre la calpaína⁶⁰. En ratas, se ha publicado que la astaxantina
342 puede interaccionar con la selenita atrasando su precipitación en la lente
343 cristalina, atenuando así la formación de cataratas⁶¹. Por último, se ha
344 demostrado que la astaxantina disminuye de manera significativa el porcentaje
345 de células apoptóticas de la retina en ratas con elevada presión intraocular⁶².
346 Además, los fotorreceptores de la retina de las ratas alimentadas con
347 astaxantina tuvieron menos daños debidos a la luz ultravioleta y se recuperaron
348 más rápido que los animales que no se habían alimentado con astaxantina²⁴.
349 En la Tabla 2 se puede observar algunos estudios realizador sobre el efecto de
350 la astaxantina en la mejora ocular en humanos. Así por ejemplo, la astaxantina
351 puede incrementar el flujo capilar de la retina en ambos ojos en voluntarios
352 manteniéndose la presión intraocular sin cambios durante el periodo de
353 suplementación⁶³. En cuanto su potencial antiinflamatorio, en ratones con

354 uveítis inducida, la ingestión de astaxantina redujo los niveles de endotoxina
355 inducida NO (óxido nítrico), prostaglandina E2 (PGE2), y el factor de necrosis
356 tumoral de producción tipo α (TNF α), mediante el bloqueo de la actividad
357 enzimática de NOS (óxido nítrico sintasa)⁶⁴. En otro estudio, se mostró que la
358 astaxantina reduce la inflamación ocular producida por la uveítis bajando los
359 factores de pro-inflamación e inhibiendo la señal del factor nuclear $\kappa\beta$ -
360 dependiente⁶⁵. En humanos se ha demostrado que el tratamiento con
361 astaxantina suprime significativamente el desarrollo de neovascularización
362 coroidea, la cual puede desembocar en problemas de visión severa y
363 ceguera⁶⁶.

364 *Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo de*
365 *enfermedades de la piel*

366 La astaxantina también tiene un rol protector sobre la piel, previniendo las
367 alteraciones inducidas por ultravioleta A en la actividad del superóxido
368 dismutasa⁶⁷. Así, Camera y colaboradores (2009) compararon la modulación
369 que ejercía la astaxantina, cantaxantina y β -caroteno sobre el daño creado por
370 ultravioleta A y los fotocambios oxidativos para poder aplicarlo como
371 fotoprotector de manera sistémica en fibroblastos de piel humana, encontrando
372 que la astaxantina mostraba un efecto fotoprotector pronunciado y que esta
373 contraactúo con las alteraciones inducidas por el ultravioleta A, siendo la
374 absorción de la astaxantina por los fibroblastos mayor que la cantaxantina y el
375 β -caroteno⁶⁸. Recientemente se examinaron los efectos de la astaxantina en la
376 inducción de la MMP1 (metaloproteinasa de la matriz 1) y la elastasa de

377 fibroblastos de piel humana por tratamiento con ultravioleta A, mostrando que
378 la astaxantina puede interferir con los daños producidos por el ultravioleta A en
379 la expresión de las endopeptidasas²¹. Todos estos estudios sugieren que se
380 podría utilizar la astaxantina, por vía tópica u oral, para prevenir o minimizar los
381 efectos de la radiación ultravioleta A así como para la flacidez de la piel o
382 arrugas^{21,67}.

383 *Efecto del consumo de astaxantina en la fertilidad*

384 La astaxantina ha demostrado un efecto importante a nivel de fertilidad. Tripathi
385 y colaboradores (2008) observaron que la ingestión de astaxantina mejoraba
386 significativamente las pruebas de peso, recuento de espermatozoides y
387 morfología de su cabeza, en comparación con ratones tratados con
388 ciclofosfamida⁶⁹. En humanos, Eskenazi y colaboradores (2005) sugirieron que
389 una dieta sana con alto consumo de antioxidantes como la astaxantina podría
390 ser una manera barata y segura de mejorar la calidad del espermatozoides y la
391 fertilidad⁷⁰.

392 *Efecto del consumo de astaxantina en la obesidad y el sistema cardiovascular*

393 Es importante destacar el efecto de la astaxantina en la obesidad. Ikeuchi y
394 colaboradores (2007) han demostrado que la suplementación de astaxantina
395 en ratones con una dieta alta en grasas disminuyó el peso corporal y el peso
396 del tejido adiposo y redujo el peso del hígado y su contenido en triglicéridos, así
397 como los triglicéridos en plasma y colesterol total³⁹. Los efectos podrían
398 explicarse mediante un aumento del nivel de adiponectina y de la sensibilidad a

399 la insulina³⁹. Otro estudio que evaluó los efectos de la astaxantina en ratones
400 obesos alimentados con una dieta rica en grasas y fructosa, mostró que la
401 astaxantina restringía la ganancia de peso, promovía la sensibilidad a la
402 insulina, prevenía daños en el hígado debido a la disminución del citocromo P
403 4502E1, mieloperoxidasa y estrés nitro-oxidativo, mejorando el estado oxidativo
404 y eliminando la deposición de lípidos y la expresión del factor de crecimiento
405 β^{111} . La Tabla 6 resume algunos de los estudios experimentales realizados
406 relativos al sistema cardiovascular en los que se ha usado astaxantina y el
407 efecto conseguido. De manera particular, la astaxantina puede mejorar la
408 concentración de elastina vascular y la anchura de la pared arterial cuando hay
409 hipertensión³⁹, reducir la trombosis³⁴, disminuir la presión en sangre y la
410 actividad del sistema regina-angiotensina³⁹, reducir la oxidación de LDL
411 (lipoproteína de baja densidad)⁷¹, colesterol²⁴, incrementar la HDL (lipoproteína
412 de alta densidad) y reducir los triglicéridos en plasma³⁹.

413 *Efecto del consumo de la astaxantina en el sistema muscular*

414 En humanos, la astaxantina derivada de la microalga *Haematococcus pluvialis*
415 puede dar beneficios en el rendimiento deportivo debido a que mejora la fatiga
416 muscular sin observar efectos secundarios. *De facto*, Sawaki y colaboradores
417 (2002) observaron que la ingestión de astaxantina reduce significativamente la
418 concentración en suero del ácido láctico en hombres voluntarios adultos 2
419 minutos después de correr 1200 metros pudiendo³⁹ (Tabla 2). Paralelamente,
420 otro estudio demostró que la astaxantina podía atenuar la sensación de dolor

421 muscular después del ejercicio en personas que entrenan con un porcentaje
422 alto en fibras musculares de tipo IIA y IIAB/B³⁹.

423 *Efecto del consumo de astaxantina en el sistema inmune*

424 Las células inmunes son peculiarmente sensibles al estrés oxidativo debido al
425 alto porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados en sus membranas
426 plasmáticas^{34,39}. En un estudio reciente, Park y colaboradores (2010)
427 demostraron que la astaxantina podía disminuir los marcadores del daño
428 oxidativo del ADN y la inflamación, mejorando así la respuesta inmune^{34,39}.
429 Otra evidencia señala la actividad inmunomoduladora de la astaxantina en la
430 proliferación y las funciones de las células inmuno-competentes en ratones
431 inmunodeprimidos²⁴. Estudios en células de sangre humana *in vitro* han
432 mostrado una mejora de la producción de inmunoglobulinas en respuesta a
433 estímulos T-dependientes gracias a la astaxantina²⁵. Además, se ha
434 demostrado que la astaxantina, fucoxantina, zeaxantina, y β -caroteno inhiben
435 significativamente la liberación inducida por antígenos de la beta-
436 hexosaminidasa en células de ratas con leucemia basofílica RBL-2H3 y en
437 mastocitos de ratón derivados de la médula ósea, inhibieron la agregación del
438 receptor IgE (impidiendo la degranulación de los mastocitos)³⁹.

439 Basándonos en la estrecha relación entre el estrés oxidativo y la disminución
440 inmune en pacientes diabéticos, en un estudio con animales, se demostró que
441 la astaxantina podría ser un buen coadyuvante en la profilaxis de la
442 recuperación de las disfunciones de los linfocitos asociadas con pacientes

443 diabéticos restableciendo el balance redox y el hipotético efecto antiapoptótico
444 en linfocitos³⁹. En la misma dirección, Bolin y colaboradores (2010)
445 demostraron que la astaxantina tiene un interesante efecto antiinflamatorio en
446 preservar las estructuras esenciales y sensibilidad redox de los linfocitos
447 humanos, lo cual se deduce por la reducción de la producción de O_2^-/H_2O_2 y la
448 inducción de la actividad de la catalasa y superóxido dismutasa en paralelo
449 bajando los índices de daño oxidativo en lípidos y proteínas³⁹.

450 La astaxantina también podría tener un papel en la prevención del tratamiento
451 del asma. Hay un estudio en el que ginkgolida B, astaxantina, o su combinación
452 puede suprimir la activación de las células T de pacientes asmáticos³⁹. Se
453 demostró, en un reciente estudio, que los animales asmáticos alimentados
454 como astaxantina, *Ginkgo biloba* y extracto de vitamina C, solos o en
455 combinación, mostraron una disminución del número de células inflamatorias
456 productoras del fluido broncoalveolar y mejora el contenido de cAMP y cGMP
457 del tejido pulmonar con una eficacia similar o mejor que el ibuprofeno³⁹.

458 Para terminar demostrando el efecto de la ingestión de astaxantina sobre el
459 sistema inmune mediante estudios *in vivo* e *in vitro* que describen el efecto
460 antimicrobiano de la astaxantina contra *Helicobacter pylori*⁷². Tratamientos con
461 extractos de las microalgas *Haematococcus pluvialis* (2-3% de astaxantina)
462 puede reducir significativamente la carga bacteriana y la inflamación gástrica
463 en ratones infectados por *H. Pylori*²⁴.

464

465 **Efectos adversos asociados con el consumo de astaxantina**

466 El ser humano siempre ha consumido astaxantina natural, puesto que está
467 presente en el salmón, langostas, gambas, camarón, trucha, besugo, y huevas
468 de peces²⁴. A finales de siglo XX, muchas empresas farmacéuticas empezaron
469 a producir a gran escala astaxantina sintética, la cual consiste en una mezcla
470 de diferentes isómeros. La FDA (*Food and Drug administration*, Estados
471 unidos) aprobó el uso de la astaxantina como colorante alimenticio para
472 piensos de aves de corral y acuicultura (especialmente en el cultivo del salmón,
473 trucha y camarones)³⁹ en el año 1987²⁶. Así, en Suecia encontramos los
474 huevos denominados “Kronaggs Guldgula” (huevos corona, yema dorada)
475 enriquecidos con astaxantina²⁶. La astaxantina utilizada como aditivo en
476 acuicultura (salmón y trucha), en algunos países (en otros se utiliza astaxantina
477 sintética), es la obtenida de cepas mutadas (produce 20 veces más astaxantina
478 que la silvestre) de la levadura *Phaffia rhodozyma*. Esta astaxantina ha estado
479 sometida a una manipulación considerable y ya no es considerada un producto
480 natural, tampoco está esterificada y se asemeja más a la sintética que a la
481 natural²⁶.

482 En el 1999 se aprobó la astaxantina como nutracéutico y cosmético²⁴, después
483 que se examinaran todos los efectos potencialmente negativos del consumo de
484 astaxantina en humanos. En un estudio realizado por Mera Pharmaceuticals
485 (1999) en 33 voluntarios adultos sanos, se demostró que la suplementación de
486 astaxantina durante 29 días a un promedio de 3,85 mg de astaxantina/día
487 (dosis baja) o 19,25 mg de astaxantina/día (dosis alta) no presentaba efectos

488 nocivos ni toxicidad²⁴. Más tarde, Spiller y colaboradores (2003; Tabla 2)
489 concluyeron que la administración oral de astaxantina no produce efectos
490 adversos³⁴. Recientemente, un estudio dónde se administraron altas
491 concentraciones de astaxantina *in vitro* en la sangre de 20 voluntarios (8 de
492 ellos tomaban aspirina) ha reafirmado que la astaxantina no muestra efectos
493 adversos en las plaquetas, en la coagulación y en la función fibrinolítica⁷³. Por
494 ahora, no hay estudios en los que se muestren efectos adversos de ninguna
495 consecuencia asociados con el consumo y administración de astaxantina en
496 ensayos en humanos³⁴. Así, se podría concluir que la astaxantina es segura,
497 biodisponible de manera oral en humanos³⁴. Actualmente, la dosis diaria
498 recomendada entre fabricantes se ha estandarizado, y es de 4 mg al día para
499 una persona normal sin complicaciones de salud (baja fertilidad, problemas
500 hormonales, problemas graves de articulaciones o tendones, o presión arterial
501 baja)²⁶. Sin embargo, el consumo humano de astaxantina sintetizada por
502 levadura *Phaffia rhodozyma* mutada está solamente autorizada en los Estados
503 Unidos con una dosis máxima de 2 mg/día durante periodos de tiempo
504 limitados, no apta para el consumo infantil²⁶.

505 **Conclusión**

506 Cada vez hay más estudios en cultivos celulares o de tejidos, animales y
507 humanos en los que se sugiere un efecto beneficioso de la astaxantina y sus
508 derivados en la prevención de enfermedades como el cáncer, las
509 enfermedades crónicas inflamatorias, el síndrome metabólico o enfermedades
510 cardiovasculares, gastrointestinales y enfermedades neurodegenerativas, entre
511 otras.

512 Los efectos de la astaxantina están relacionados con mecanismos
513 antioxidantes incluyendo prevención del daño oxidativo y necrosis o apoptosis
514 celular inducida por el estrés oxidativo; disminución de la expresión o
515 producción de mediadores antiinflamatorios y citoquinas por supresión del
516 factor- κ B de activación nuclear, descenso de la expresión o producción de la
517 transformación del factor- β 1 de crecimiento, aumento de los niveles circulantes
518 de adiponectina y sensibilidad a la insulina, disminución de la actividad del
519 sistema renina-angiotensina, y actividad antimicrobiana contra *H. pylori*.

520 A pesar de todo el número de estudios ya realizado, la ausencia de efectos
521 adversos, y la biodisponibilidad satisfactoria, se necesitan más estudios
522 clínicos con humanos para demostrar toda la eficacia de la astaxantina.

523 Así, es recomendable aprovechar todo los alimentos y nutrientes ricos en
524 astaxantina que nos ofrece la naturaleza para mantener nuestra salud y
525 prevenir enfermedades, especialmente algas, salmón y crustáceos.

526 **Bibliografía**

- 527 1. Matill HA. Antioxidants. *Annu Rev Biochem* 1947;16:177–192.
- 528 2. Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. Radicales libres
529 en la biomedicina y el estrés oxidativo. *Rev Cub Med Milit* 2001;30:36-
530 44.
- 531 3. Roche E, Romero D. Estrés oxidativo y degradación de Proteínas. *Med Clin*
532 1994;103:189-196.
- 533 4. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA.
534 Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *J Neuropathol*
535 *Exp Neurol* 2006;65:631-641.
- 536 5. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood NW. Understanding the molecular
537 causes of Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 2006;12:521-528.
- 538 6. Van Campenhout A, van Campenhout CM, Lagrou AR, Manuel-y-Keenoy B.
539 Transferrin Modifications and Lipid Peroxidation: Implications in Diabetes
540 Mellitus. *Free Radic Res* 2003;37:1069–1077.
- 541 7. Son SM, Whalin MK, Harrison DG, Taylor WR, Griending KK. Oxidative
542 stress and diabetic vascular complications. *Curr Diab Rep* 2004;4:247-
543 252.

- 544 8. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*
545 *Ther* 2004;6:265-278.
- 546 9. Cookson MR, Shaw PJ. Oxidative Stress and Motor Neurone Disease. *Brain*
547 *Pathol* 1999;9:165-186.
- 548 10. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant
549 protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res*
550 2000;33(suppl):S85-97.
- 551 11. Tanaka T, Masahito S, Moriwaki H. Cancer Chemoprevention by
552 Carotenoids. *Molecules* 2012;17:3202-3242.
- 553 12. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L *et al.*
554 Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an
555 overview. *Biomed Pharmacother* 2007;61:640–58.
- 556 13. Kaur C, Kapoor H. Antioxidants in fruits and vegetables – the millennium’s
557 health. *Int J Food Sci Tech* 2001;37:703–725.
- 558 14. Mehta RG, Murillo G, Naithani R, Peng X. Cancer chemoprevention by
559 natural products: how far have we come? *Pharm Res* 2010;27:950-961.
- 560 15. Nishino H, Murakoshi M, Li T, Takemura M, Kuchide M, Kanazawa M *et al.*
561 Carotenoids in cancer chemoprevention. *Cancer Metast Rev*
562 2002;21:257–264.

- 563 16. Monroy-Ruiz J, Sevilla MA, Carrón R, Montero MJ. Astaxanthin-enriched-
564 diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in
565 spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*
566 2011;63:44–50.
- 567 17. Kamath BS, Srikanta BM, Dharmesh SM, Sarada R, Ravishanka GA. Ulcer
568 preventive and antioxidative properties of astaxanthin from
569 *Haematococcus pluvialis*. *Eur J Pharmacol* 2008;590:387–395.
- 570 18. Nakamura M, Saito H, Ikeda M, Hokari R, Kato, N, Hibi T, Miura S. An
571 antioxidant resveratrol significantly enhanced replication of hepatitis C
572 virus. *World J Gastroenterol* 2010;16;184–192.
- 573 19. Lee D-H, Kim C-S, Lee YL. Astaxanthin protects against MPTP/MPP+-
574 induced mitochondrial dysfunction and ROS production in vivo and in
575 vitro. *Food Chem Toxicol* 2011;49:271–280.
- 576 20. Nakamura A, Isobe R, Otaka Y, Abematsu Y, Nakata D, Honna C *et al.*
577 Changes in visual function following peroral astaxanthin. *Jpn J Clin*
578 *Ophthalmol* 2004;58:1051–1054.
- 579 21. Suganuma K, Nakajima H, Ohtsuki M, Imokawa G. Astaxanthin attenuates
580 the UVA-induced up-regulation of matrixmetalloproteinase-1 and skin
581 fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2010;
582 58:136–142.

- 583 22. Comhaire FH, Garem YE, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F.
584 Combined conventional/antioxidant “Astaxanthin” treatment for male
585 infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl* 2005;7:257–
586 262.
- 587 23. Augusti PR, Conterato GMM, Somacal S, Sobieski R, Spohr PR, Torres JV
588 *et al.* Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative
589 stress induced by mercuric chloride in rats. *Food Chem Toxicol*
590 2008;46:212–219.
- 591 24. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin:
592 applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol*
593 2003;21:210-216.
- 594 25. Jyonouchi H, Sun S, Tomita Y, Gross MD. Astaxanthin, a carotenoid without
595 vitamin A activity, augments antibody responses in cultures including T-
596 helper cell clones and suboptimal doses of antigen. *J Nutr* 1995;124:
597 2483–2492.
- 598 26. Capelli B, Cysewski G (dirs). Traducida del inglés al español por Ferrer E,
599 Capelli B, Chalco B. *Astaxantina. Astaxantina natural. La reina de los*
600 *carotenoides*. EEUU, Cyanotech Corporation, 2007; pp 1-148.
- 601 27. Nutrex Hawaii. BioAstin Hawaiian Astaxanthin™ [accedido 2012 Mayo 30].
602 Disponible en: URL: <http://www.nutrex-hawaii.com/bioastin>

- 603 28. Meyers SP (dir). *Papel del Carotenoide Astaxantina en la Nutrición de*
604 *Especies Acuáticas*. La Paz B.C.S. México, Avances en Nutrición
605 Acuícola IV. Memorias del IV Simposium Internacional de Nutrición
606 Acuícola, 1998; pp 473-491.
- 607 29. Turujman S, Wamer W, Wei R, Albert R. Rapid liquid chromatographic
608 method to distinguish wild salmon from aquacultured salmon fed
609 synthetic astxanthin. *J AOAC Int* 1997;80:622-632.
- 610 30. Higuera-Ciapara I, Felix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a
611 review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*
612 2006;46:185–196.
- 613 31. Wilkinson, J. *Substantial Equivalence Application for the Approval of an*
614 *Astaxanthin-Rich. Carotenoid Oleoresin, Zanthin® derived from*
615 *Haematococcus pluvialis for use in dietary supplements tablets and*
616 *capsules*. EE UU, US Nutra LLC [accedido 2010 Mayo 10] 2004.
617 Disponible en: URL:
618 <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/astaxanthinnonconf2.pdf>
- 619 32. Gross GJ, Lockwood SF. Cardioprotection and myocardial salvage by a
620 disodium disuccinate astaxanthin derivative (Cardax). *Life Sci* 2004;
621 75:215-224.

- 622 33. Lockwood SF, Malley SO, Watamull DG, Hix LM, Jackson H, Nadolski G.
623 *Structural carotenoid analogs for the inhibition and amelioration of*
624 *disease*. 2006; U.S. Patent #7592449.
- 625 34. Fassett RG, Coombes, JS. Astaxanthin in Cardiovascular Health and
626 *Disease*. *Molecules* 2012; 17:2030-2048.
- 627 35. Krinsky NI. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radic Biol Med*
628 1989;7:617–635.
- 629 36. Miki W. Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure Appl*
630 *Chem* 1991;63:141–146.
- 631 37. McNulty H, Jacob, RF, Mason, RP. Biologic activity of carotenoids related to
632 distinct membrane physicochemical interactions. *Am J Cardiol* 2008;
633 101:20D–29D.
- 634 38. Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin: a novel potential
635 treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular
636 disease. *Am J Cardiol* 2008;101(suppl):58D-68D.
- 637 39. Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of
638 astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr*
639 *Food Res* 2011;55-150–165.
- 640 40. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Myoral-Sánchez E, Corral-San Laureano
641 F, Fernández- Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad,

- 642 prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*
643 2006;20:15-24.
- 644 41. Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, Nakamura N, Takahashi J, Yoshikawa
645 T. Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic
646 db/db mice. *Redox Rep* 2002;7:290–293.
- 647 42. Leite MF, de Lima A, Massuyama MM, Otton R. In vivo astaxanthin
648 treatment partially prevents antioxidant alterations in dental pulp from
649 alloxan-induced diabetic rats. *Int Endod J* 2010;43:959–967.
- 650 43. Leite MF, Lima AM, Massuyama MM, Otton R. Astaxanthin restores the
651 enzymatic antioxidant profile in salivary gland of alloxan-induced diabetic
652 rats. *Arch Oral Biol* 2010;55:479–485.
- 653 44. Preuss HG, Echard B, Yamashita E, Perricone NV. High dose astaxanthin
654 lowers blood pressure and increases insulin sensitivity in rats: Are these
655 effects interdependent? *Int J Med Sci* 2011;8:126–138.
- 656 45. Naito Y, Uchiyama K, Aoi W, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshida N *et al.*
657 Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in
658 diabetic db/db mice. *Biofactors* 2004;20:49–59.
- 659 46. Manabe E, Handa O, Naito Y, Mizushima K, Akagiri S, Adachi S *et al.*
660 Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced
661 oxidative signaling. *J Cell Biochem* 2008;103:1925–1937.

- 662 47. Takahashi K, Watanabe M, Takimoto T, Akiba Y. Uptake and distribution of
663 astaxanthin in several tissues and plasma lipoproteins in male broiler
664 chickens fed a yeast (*Phaffia rhodozyma*) with a high concentration of
665 astaxanthin. *Br Poult Sci* 2004;45:133–138.
- 666 48. Curek GD, Cort A, Yucel G, Demir N, Ozturk S, Elpek GO *et al.* Effect of
667 astaxanthin on hepatocellular injury following ischemia/reperfusion.
668 *Toxicology* 2010;267:147–153.
- 669 49. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J*
670 *neurochem* 2006;97:1634-58.
- 671 50. Shen H, Kuo CC, Chou J, Delvolve A, Jackson SN, Post J *et al.* Astaxanthin
672 reduces ischemic brain injury in adult rats. *FASEB J* 2009;23:1958–1968.
- 673 51. Dreosti IE. Nutrition, cancer, and aging. *Ann Y Acad Sci* 1998;854:371-377.
- 674 52. Trueba GP, Sanchez GM, Giuliani A. Oxygen free radical and antioxidant
675 defense mechanism in cancer. *Front Biosci* 2004;9:2029-2044.
- 676 53. Li Z, Wang Y, Mo B. The effects of carotenoids on the proliferation of human
677 breast cancer cell and gene expression of Bcl-2. *Zhonghua Yu Fang Yi*
678 *Xue Za Zhi* 2002;36:254–257.
- 679 54. Briviba K, Bornemann R, Lemmer U. Visualization of astaxanthin
680 localization in HT29 human colon adenocarcinoma cells by combined

- 681 confocal resonance Raman and fluorescence microspectroscopy. *Mol*
682 *Nutr Food Res* 2006;50:991–995.
- 683 55. Tanaka T, Kawamori T, Ohnishi M, Makita H, Mori H, Satoh K, Hara A.
684 Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by
685 dietary administration of naturally occurring xanthophylls astaxanthin and
686 canthaxanthin during the postinitiation phase. *Carcinogenesis* 1995;16:
687 2957–2963.
- 688 56. Anderson ML. A preliminary investigation of the enzymatic inhibition of
689 5alpha-reduction and growth of prostatic carcinoma cell line LNCap-FGC
690 by natural astaxanthin and Saw Palmetto lipid extract in vitro. *J Herb*
691 *Pharmacother* 2005;5:7–26.
- 692 57. Hix LM, Frey DA, McLaws MD, Østerlie M, Lockwood SF, Bertram JS.
693 Inhibition of chemically-induced neoplastic transformation by a novel
694 tetrasodium diphosphate astaxanthin derivative. *Carcinogenesis*
695 2005;26:1634–1641.
- 696 58. Wojcik M, Bobowiec R, Martelli F. Effect of carotenoids on in vitro
697 proliferation and differentiation of oval cells during neoplastic and non-
698 neoplastic liver injuries in rats. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:203–213.
- 699 59. Tripathi DN, Jena GB. Astaxanthin intervention ameliorates
700 cyclophosphamide-induced oxidative stress, DNA damage and early

- 701 hepatocarcinogenesis in rat: role of Nrf2, p53, p38 and phase-II
702 enzymes. *Mutat Res* 2010;696:69–80.
- 703 60. Wu TH, Liao JH, Hou WC, Huang FY, Mather TJ, Hu CC. Astaxanthin
704 protects against oxidative stress and calcium-induced porcine lens
705 protein degradation. *J Agric Food Chem* 2006;54:2418–2423.
- 706 61. Liao JH, Chen CS, Maher TJ, Liu CY, Lin MH, Wu TH, Wu SH. Astaxanthin
707 interacts with selenite and attenuates selenite-induced cataractogenesis.
708 *Chem Res Toxicol* 2009;22:518–525.
- 709 62. Cort A, Ozturk N, Akpinar D, Unal M, Yucel G, Ciftcioglu A *et al.*
710 Suppressive effect of astaxanthin on retinal injury induced by elevated
711 intraocular pressure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;58:121–130.
- 712 63. Nagaki Y, Mihara M, Takahashi J, Kitamura A, Horita Y, Sugiura Y,
713 Tsukahara H. The effect of astaxanthin on retinal capillary blood flow in
714 normal volunteers. *J Clin Ther Med* 2005;21:537–542.
- 715 64. Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, Ohno S.
716 Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro
717 and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2694–2701.
- 718 65. Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, Jin XH, Llieva I, Koyama Y *et al.*
719 Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis
720 by inhibiting the NF-kB signaling pathway. *Exp Eye Res* 2006;82:275–
721 281.

- 722 66. Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K *et al.*
723 Inhibition of choroidal neovascularization with an antiinflammatory
724 carotenoid astaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1679–1685.
- 725 67. Lyons NM, O'Brien NM. Modulatory effects of an algal extract containing
726 astaxanthin on UVA-irradiated cells in culture. *J Dermatol Sci* 2002;30:
727 73–84.
- 728 68. Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, Daubrawa F, Picardo M, Sies H,
729 Stahl W. Astaxanthin, canthaxanthin and b-carotene differently affect
730 UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-
731 responsive enzymes. *Exp Dermatol* 2009;18:222–231.
- 732 69. Tripathi DN, Jena GB. Astaxanthin inhibits cytotoxic and genotoxic effects of
733 cyclophosphamide in mice germ cells. *Toxicology* 2008;248:96–103.
- 734 70. Eskenazi B, Kidd S, Marks A, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant
735 intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod*
736 2005;20:1006–1012.
- 737 71. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with
738 cardiovascular disease. *Nature* 2006;444(7121):875-80.
- 739 72. Akyön Y. Effect of antioxidants on the immune response of *Helicobacter*
740 *pylori*. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:438–441.

- 742 73. Serebruany V, Malinin A, Goodin T, Pashkow F. The in vitro effects of
743 Xancor, a synthetic astaxanthine derivative, on hemostatic biomarkers in
744 aspirin-naive and aspirin-treated subjects with multiple risk factors for
745 vascular disease. *Am J Ther* 2010;17:125–132.
- 746 74. Nagaki Y, Mihara M, Tsukahara H, Ono S. The supplementation effect of
747 astaxanthin on accommodation and asthenopia. *J Clin Ther Med* 2006;
748 22:41–54.
- 749 75. Lin TY, Lu CW, Wang SJ. Astaxanthin inhibits glutamate release in rat
750 cerebral cortex nerve terminals via suppression of voltage-dependent
751 Ca(+2) entry and mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J*
752 *Agric Food Chem* 2010;58:8271–8278.
- 753 76. Yasui Y, Hosokawa M, Mikami N, Miyashita K, Tanaka T. Dietary
754 astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in
755 mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chem Biol Interact*
756 2011;193:79–87.
- 757 77. Nagendraprabhu P, Sudhandiran G. Astaxanthin inhibits tumor invasion by
758 decreasing extracellular matrix production and induces apoptosis in
759 experimental rat colon carcinogenesis by modulating the expressions of
760 ERK-2, NFkB and COX-2. *Invest New Drugs* 2011;29:207–224.

- 761 78. Kozuki Y, Miura Y, Yagasaki K. Inhibitory effects of carotenoids on the
762 invasion of rat ascites hepatoma cells in culture. *Cancer Lett*
763 2000;151:111–115.
- 764 79. Prabhu PN, Ashokkumar P, Sudhandiran G. Antioxidative and
765 antiproliferative effects of astaxanthin during the initiation stages of 1,2-
766 dimethyl hydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *Fund*
767 *Clin Pharmacol* 2009;23:225–234.
- 768 80. Ishikawa C, Tafuku S, Kadekaru T, Sawada S, Tomita M, Okudaria T *et al.*
769 Antiadult T-cell leukemia effects of brown algae fucoxanthin and its
770 deacetylated product fucoxanthinol. *Int J Cancer* 2008;123:2702–2712.
- 771 81. Ohno M, Darwish WS, Ikenaka Y, Miki W, Ishizuka M. Astaxanthin can alter
772 CYP1A-dependent activities via two different mechanisms: Induction of
773 protein expression and inhibition of NADPH P450 reductase dependent
774 electron transfer. *Food Chem Toxicol* 2011;49(6):1285-9.
- 775 82. Hussein G, Nakamura M, Zhao Q, Iguchi T, Goto H, Sankawa U, Watanabe
776 H. Antihypertensive and neuroprotective effects of astaxanthin in
777 experimental animals. *Biol Pharm Bull* 2005;28:47–52.
- 778 83. Daubrawa F, Sies H, Stahl W. Astaxanthin diminishes gap junctional
779 intercellular communication in primary human fibroblasts. *J Nutr* 2005;
780 135:2507–2511.

- 781 84. Kin YH, Koh H-K, Kim D-S. Down-regulation of IL-6 production by
782 astaxanthin via ERK-, MSK-, and NF-κB-mediated signals in activated
783 microglia. *Int Immunopharmacol* 2010;10:1560–1572.
- 784 85. Kupcinskis L, Lafolie P, Lignell A, Kiudelis G, Jonatis L, Adamonis K *et al.*
785 Efficacy of the natural antioxidant astaxanthin in the treatment of
786 functional dyspepsia in patients with or without *Helicobacter pylori*
787 infection: a prospective, randomized, double blind, and placebo-
788 controlled study. *Phytomedicine* 2008;15:391–399.
- 789 86. Miyazawa T, Nakagawa K, Kimura F, Satoh A. Erythrocytes carotenoids
790 after astaxanthin supplementation in middle-aged and senior Japanese
791 subjects. *J Oleo Sci* 2011;60:495–499.
- 792 87. Miyazawa T, Nakagawa K, Kimura F, Satoh A. Plasma carotenoid
793 concentrations before and after supplementation with astaxanthin in
794 middle-aged and senior subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011;75:
795 1856–1858.
- 796 88. Nishikawa Y, Minenaka Y, Ichimura M, Tatsumi K, Nadamoto T, Urabe K.
797 Effects of astaxanthin and vitamin C on the prevention of gastric
798 ulcerations in stressed rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005;51:135–141.

799

800

801

802

803 **Tabla 1.** Distribución de los estereoisómeros de astaxantina.³¹

	(3S,3'S)	(3R,3'R) y (3R,3'S)	(3R,3'R)
<i>Phaffia spp.</i> (levadura)	-	<2%	>98%
<i>Haematococcus pluvialis</i> (microalga) ³⁹	73,1%	26,9%	-
Astaxantina sintética (Carophy II Pink La Roche)	25%	50%	25%
Salmón atlántico	78-85%	2-6%	12-17%

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821 **Tabla 2.** Estudios clínicos en los que se investiga la seguridad,
 822 biodisponibilidad y efectos de la astaxantina

Estudio	Población (n= número de personas)	Dosis de astaxantina y duración de la suplementación	Efectos de la astaxantina
Iwamoto <i>et al.</i> , 2000* ***	Voluntarios (n= 24)	Diferentes dosis: 1.8, 3.6, 14.4, 21.6 mg/día, 2 semanas	- Reducción de la oxidación de LDL
Osterlie <i>et al.</i> , 2000*	Voluntarios, hombres de mediana edad (n=3)	Una sola dosis de astaxantina de 100mg	- Presencia de astaxantina, isómeros E/Z y R/S, en las lipoproteínas plasmáticas (quilomicrones VLDL)
Miyazawa <i>et al.</i> , 2011 ⁸⁶	Japoneses de mediana edad y senior (n=30)	3 mg/día de astaxantina, 4 y 12 semanas	- Presencia de astaxantina en los eritrocitos
Miyazawa <i>et al.</i> , 2011 ⁸⁷	Japoneses de mediana edad y senior (n=30)	1 y 3 mg/día de astaxantina, 4 y 12 semanas	- Presencia de astaxantina en plasma
Mercke-Odeberg <i>et al.</i> , 2003*	Voluntarios, hombre sanos (n=32)	Una sola dosis de astaxantina de 40 mg	- Biodisponibilidad oral mejorada con una formulación a base de lípidos
Spiller y Dewell, 2003*	Adultos sanos (n=35)	6 mg/día (3 x 2 mg/pastillas/día) durante 8 semanas	- Seguridad demostrada en evaluación de medidas de presión arterial y bioquímica
Coral-Hinostroza <i>et al.</i> , 2005*	Hombres adultos sanos (n=3)	10 mg y 100 mg, una sola dosis o 4 semanas	- Isómero Z es absorbido selectivamente - Cmax 0.28 mg/L a las 11.5 horas en dosis altas y 0.08 mg/L en dosis bajas - Semivida de eliminación 52 (SD 40) horas
Karppi <i>et al.</i> , 2007*	Hombres finlandeses sanos no fumadores (n=40)	8 mg/día, 12 semanas	- Absorción intestinal adecuada con cápsulas - Reducción de los niveles en plasma de ácidos grasos 12 y 15 hidroxil
Parisi <i>et al.</i> , 2008*	Personas de edad no avanzada relacionadas con la degeneración macular (n=27)	4 mg/día, 12 meses	- Mejora la disfunción central de la retina con la edad relacionada a la degeneración macular cuando se administra con otros antioxidantes
Miyawaki <i>et al.</i> , 2008* ***	Hombres sanos (n=20)	6 mg/día, 10 días	- Decrece el tiempo de transito de la sangre (mejora de la reología sanguínea)
Rufer <i>et al.</i> , 2008*	Hombres sanos (n=28)	5 microg/g salmón fresco (salvaje vs. Piscifactoría), 4 semanas	- Mejor biodisponibilidad con el salmón de piscifactoría, pero ésta se hace equivalente en el día 28 - Isómero (3S, 3'S) mayor en plasma comparado con la proporción de isómeros en el salmón salvaje
Uchiyama y Okada, 2008*	Voluntarios sanos con riesgo de síndrome metabólico (n=17)	8 mg dos veces al día durante 3 meses	- Disminución significativa de HbA1c y TNF-alfa - Incremento significativo de adiponectina
Park <i>et al.</i> , 2010* ***	Mujeres sanas (n=14)	0, 2, 8 mg/día, 8 semanas	- Disminución en plasma de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) después de 4 semanas - Disminución de Proteína C reactiva (CRP) después de 4 semanas para los que tomaron 2 mg/día

Yoshida <i>et al.</i> , 2010*	Hombres y mujeres con hipertriglicemia (n=61)	0, 6, 12, 18 mg/día, 12 semanas	- Disminución significativa de triglicéridos y aumento del colesterol HDL - Aumento significativo de la adiponectina
Choi <i>et al.</i> , 2011*	Hombres y mujeres con sobrepeso y obesos (n=23)	5 mg ó 20 mg/día, 3 semanas	- Descenso significativo de los biomarcadores de estrés oxidativo (MDA, ISOP, SOD y TAC)
Piermarocchi <i>et al.</i> , 2011**	Personas de edad no avanzada relacionadas con la degeneración macular (n=145)	4 mg/día, 2 años	- Estabilización o mejoría en la agudeza visual, sensibilidad al contraste y función visual
Nakamura <i>et al.</i> , 2004 ²⁰	Voluntarios sanos mayores de 40 años	4 ó 12 mg diarios, 28 días	- Mejora de la agudeza visual lejana - Tiempo de adaptación significativamente más corto - Sin cambios en la refracción, frecuencia de parpadeo o reflejo de la pupila
Sawaki <i>et al.</i> , 2002***	Voluntarios sanos n=18 (para el estudio de visión) Voluntarios sanos n=16 (para el estudio de ejercicio)	Astaxantina extraída de <i>H. pluvialis</i> 6 mg astaxantina por día, 4 semanas (para ambos estudios)	- Mejora el "campo de visión de fondo" y la fusión crítica de parpadeo - No hay efectos sobre la agudeza visual estática ni cinética - Bajó significativamente la concentración en suero del ácido láctico, en hombres voluntarios adultos, en 2 min después de correr 1200 m
Nagaki <i>et al.</i> , 2006 ⁷⁴	Sujetos que sufren fatiga visual, n=31	Astaxantina extraída de <i>H. pluvialis</i> 6 mg astaxantina por día, 4 semanas	- Mejora la fatiga visual debida a la visualización de pantallas en los trabajadores
Comhaire <i>et al.</i> , 2005 ²²	Hombres de 20 parejas no fértiles con niveles de los valores de referencia del esperma por debajo de lo recomendado por WHO	Astaxantina: 16 mg/día, 3 meses	- Disminución de ROS - Secreción de inhibina B por las células Sertoli - Los dos parámetros anteriores indican el posible efecto de la astaxantina en parámetros del esperma y en la fertilidad
Kupcinskas <i>et al.</i> 2008 ⁸⁵	Pacientes con dispepsia (n=44)	3 grupos: placebo, 16 mg astaxantina y 40 mg de astaxantina, 4 semanas	- Gran reducción de los síntomas de reflujo en la semana 4 con 40 mg de astaxantina

823 HbA1c : examen de laboratorio que muestra la cantidad promedio de azúcar en su sangre durante tres meses, TNF-
824 alfa: factor de necrosis tumoral alfa. MDA: Malonildialdehido, ISOP: 8-Iso prostaglandina F2 α , SOD: superóxido
825 dismutasa, TAC: capacidad antioxidante total. WHO: *World Health Organization*. ROS: Especies reactivas de oxígeno.

826 *Extraído del estudio de Fassett (2012)³⁴, **Extensión del estudio de Parisi y colaboradores (2008), extraído del estudio
827 de Fasset (2012)³⁴, *** Extraído del estudio de Yuan *et al.* (2011)³⁹

828

829

830

831

832

833

834

835 **Tabla 3.** Estudio sobre los efectos de la astaxantina en los parámetros

836 antiinflamatorios

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos
Lee <i>et al.</i> , 2003*	RAW264.7 células (LPS)-estimuladas con lipopolisacáridos y macrófagos primarios (extraídas de ratones BALB/c)	Concentraciones varias de astaxantina: 50 µM, 40 mg/kg... diferentes tiempos: 30 minutos, 2 horas, 14 horas...	<ul style="list-style-type: none"> - Suprime los niveles séricos de óxido nítrico (NO), prostaglandina E2(PGE2), factor-alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleukina-1beta (IL-1 beta) - Inhibe la activación NF-KappaB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), la actividad promotora de la NO sintasa inducible (iNOS), y la expresión de COX-2 (inhibidores de la ciclooxigenasa 2) - Inhibe la producción de mediadores inflamatorios mediante el bloqueo de la activación de NF-KappaB y, como consecuencia, la supresión de la actividad I(kappa)B quinasa (IKK) y degradación de I(kappa)B-alfa (<i>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha</i>)
Macedo <i>et al.</i> , 2010**	Neutrófilos humanos estimulados	Diferentes concentraciones de astaxantina: 0, 0.025, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 30, and 40 µM	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la producción de las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleukina-6 - Aumenta la concentración de calcio intracelular y la producción de NO• - Mejora de la capacidad fagocitaria y microbicida - Reducción de la producción del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno
Kin <i>et al.</i> , 2010 ⁸⁴	Estudio de IL-6 en células microgliales activadas con lipopolisacáridos	Diferentes concentraciones de astaxantina: 6.25, 12.5, 25, and 50 µM	- 25 µM de astaxantina: regulación de la producción de IL-6 a través de p-ERK1/2-MSK-1- y p-NF-κB p65- vía dependiente

837 IL-6: interleukina 6. p-ERK 1/2: *p-extracellular signal-regulated kinase* ½, p-MSK1: *p-mitogen- and stress-activated*
 838 *protein kinase*. *Extraído del estudio de Fassett (2012)³⁴, ** Extraído del estudio de Yuan *et al.* (2011)³⁹

839

840

841

842

843

844

845 **Tabla 4.** Estudios en líneas celulares del efecto neuroprotector de la
 846 astaxantina

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos de la astaxantina
Liu <i>et al.</i> , 2009*	Células dopaminérgicas neuroblastoma SH-SY5Y con estrés inducida por ácido docosahexanoico, hidroperóxido o 6-hidroxidopamina	Pretratamiento con 100 nM de astaxantina	- Prevención de la apoptosis inducida por el ácido docosahexanoico, hidroperóxido o 6-hidroxidopamina - Evita anomalías mitocondriales - Evita las especies reactivas de oxígeno intracelulares
Chan <i>et al.</i> , 2009*	Células PC12 tratadas con factor de crecimiento y expuestas a peróxido de hidrógeno o ión 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+)	Pretratamiento con astaxantina 10 ó 20µM	- Mejora la estabilidad celular y de la membrana mitocondrial
Lin <i>et al.</i> , 2010 ⁷⁵	Sinaptosomas aislados del córtex del cerebro de rata	Diferentes concentraciones de astaxantina	- Inhibición dependiente de la dosis de salida de glutamato (otro mecanismo para evitar el efecto neurodegenerativo aparte de las propiedades antioxidantes y antiinflamatorios que tiene la astaxantina)
Kim <i>et al.</i> , 2009*	Células neuronales de ratón (mNPCs)	Pretratamiento con astaxantina durante 8 horas	- Inhibición de la muerte apoptótica mediada por H ₂ O ₂ vía modulación de las señales de p38 y MEK (proteína quinasa)
Lee <i>et al.</i> , 2011 ¹⁹	Células SH-SY5Y y SN (substancia gris) de ratones con la enfermedad Parkison	Preincubación con 50 microM	- Protección frente a la apoptosis inducida por MPP+/MPTP- en los dos tipos de célula (la cual puede ser debida a la regulación aumentando la expresión de la proteína Bcl-2, regulación bajando la expresión de Bax y alfa-sinucleína, e inhibición de la activación de la caspasa-3)

847 MPP+: 1- metil-4-fenilpiridinio, MPTP- : 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. * Extraído del estudio de Yuan *et al.*
 848 (2011)³⁹

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

Tabla 5. Estudios realizados sobre los efectos de la astaxantina en cáncer

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos de la astaxantina
Tanaka <i>et al.</i> , 1994*	Ratones macho ICR con carcinogénesis de vejiga inducida por OH-BBN	Astaxantina 50 ppm en agua, 20 semanas	- Mayor efecto inhibitorio (supresión de la proliferación celular) de la carcinogénesis de vejiga de la astaxantina respecto a la cantaxantina - Actividad inhibitoria en relación con el desarrollo del cáncer en la vejiga urinaria
Yasui <i>et al.</i> , 2011 ⁷⁶	Ratones con colitis asociada a carcinogénesis de colon inducida por azoximetano (AOM/DSS)	Astaxantina 100 y 200 ppm en la dieta, 20 semanas	- Efecto antiinflamatorio y anti-carcinogénico en colon inflamado debido a la modulación de la expresión de citoquinas incluyendo factor nuclear (NF)-κB, factor de necrosis tumoral (TNF)-α y interleukina (IL)-1β - Inhibición de úlceras mucosas en el colon, criptas displásicas - A 200 ppm reduce el desarrollo de la colitis inducida. Modulación de la ciclooxigenasa (COX)-2
Nagendrapp abhu <i>et al.</i> , 2011 ⁷⁷	Carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidrazina (DMH)	15 mg/kg del peso, 16 semanas	- Inhibición de la carcinogénesis de colon modulando el factor nuclear kappaB (NF-κB), COX-2, metaloproteinasas de matriz (MMP) 2/9, la quinasa que regula la señal extracelular (ERK)-2 y la protein quinasa B (Akt)
Hix <i>et al.</i> , 2005 ⁵⁷	Fibroblastos 10T1/2 de embrión de ratón	Astaxantina tetrasodiodifosfato (derivado de la astaxantina) pAST 10 ⁻⁶ M	- Inhibe la transformación neoplásica de las células C3H/10T1/2 por la regulación de la expresión de proteínas de connexin-43 y la diferencia-juntional la comunicación intercelular (GJIC). La cantaxantina y otros carotenoides funcionan de manera diferente, en vez de inhibir estimulan (Daubrawa <i>et al.</i> , 2005 ⁸³). - Más efectivo pAST que la astaxantina
Kozuki <i>et al.</i> , 2000 ⁷⁸	Invasión de líneas celulares AH109A de rata con hepatocarcinoma en células mesoteliales derivadas del mesenterio	Concentración activa: 5 microM de astaxantina	- Astaxantina inhibe la invasión suprimiendo las especies reactivas de oxígeno
Kurihara <i>et al.</i> , 2002**	Ratones hembra C57BL/6 (+estrés) y DBA/2 (+línea celular de tumor de mastocitoma P815) de 7 semanas	Astaxantina 100 mg/kg/día durante 4 días Astaxantina administrada oralmente 1 mg/kg/día durante 14 días	- Inhibición del estrés impartido por la actividad antitumoral de la células "asesinas" por medio de sus propiedades antioxidantes, e inhibir el estrés inducido por la metástasis hepática - Astaxantina mejora el estrés provocado por la disfunción inmune de manera más potente que el alfa-tocoferol y el beta-caroteno
Prabhu <i>et al.</i> , 2009 ⁷⁹	Modelo de carcinogénesis de colon en rata inducido por dimetilhidrazina	Astaxantina por vía oral, 15 mg/Kg peso durante 16 semanas	- Aumento de los niveles de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos del colon - Disminución de los niveles de peroxidación lipídica
Ishikawa <i>et al.</i> , 2008 ⁸⁰	Células T humanas infectadas por el virus de leucemia tipo 1 (HTLV-1)	Astaxantina 0.63, 1.25, 2.5, 5 and 10 microM durante 24 horas	- Efecto inhibitorio suave en líneas de células T humanas infectadas por el virus de leucemia tipo 1. Los efectos inhibitorios fueron más fuertes con fucoxantina y su metabolito desacetilado
Ohno <i>et al.</i> , 2011 ⁸¹	Ratas macho Wistar con mutagénico benzo[a]pireno	Aceite que contiene astaxantina: 100 mg Ax/kg/día, durante 3 días	- Induce la actividad del citocromo P450 (CYP) 1A mRNA, expresión y actividad d ella proteína. - Inhibición de la reductasa dependiente de transferencia de electrones NADPH P450

861
862

OH-BBN: N-butil-N(4-hidroxi)butil)nitrosamina. Ax: astaxantina. *Extraído de Guerin *et al.* (2003)²⁴ y Yuan *et al.* (2011)³⁹
** Extraído de Guerin *et al.* (2003)²⁴

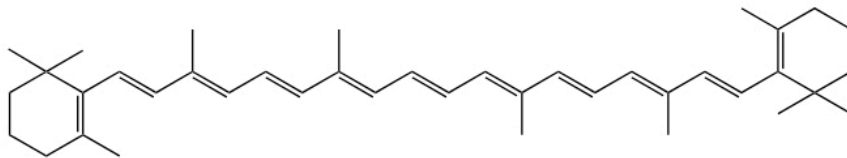
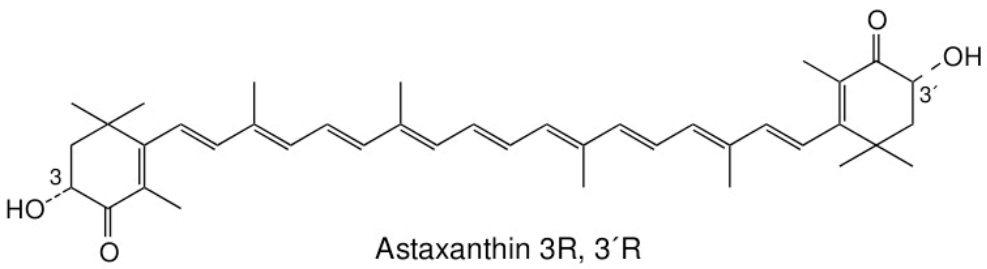
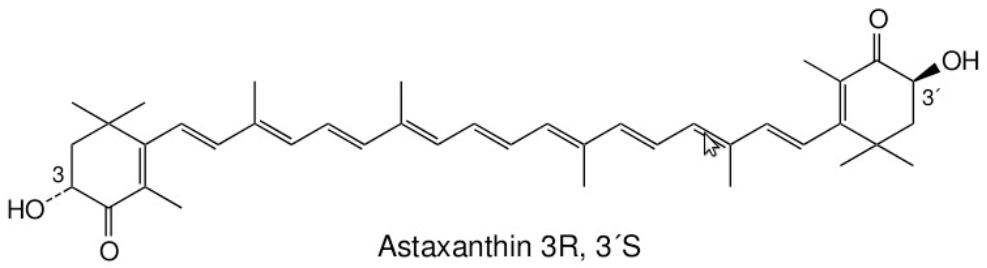
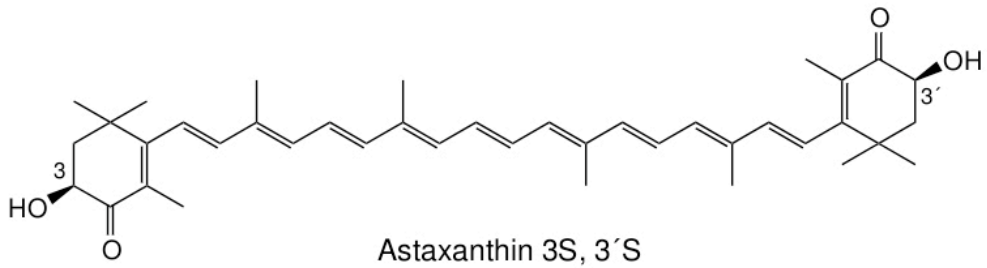
863

864 **Tabla 6.** Estudios sobre los efectos de la astaxantina en los parámetros
 865 cardiovasculares

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos
Monroy-Ruiz <i>et al.</i> , 2011 ¹⁶	Ratas hipertensas (SHR) de 12 semanas de edad	Dieta rica en astaxantina (un grupo 75 mg/kg/día y otro grupo 200 mg/Kg/día) durante 8 semanas	En ambos grupos: <ul style="list-style-type: none"> - disminución de la presión sistólica - el índice de hipertrofia del ventrículo izquierdo (LVH) se redujo de manera significativa - mejoró la función del endotelio en la resistencia y vaso-dilatación arterial - no fueron observados efectos en la aorta - decrece la producción de •O₂- estimulada por la NAD(P)H oxidasa
Lauver <i>et al.</i> , 2008*	Perro (trombo oclusivo de la arteria carótida)	DDA 10, 30 ó 50 mg/kg, 30 min después de oclusión	- reducción de la incidencia de trombosis secundaria
Gross y Lockwood, 2004 ³²	Modelo de infarto de miocardio en ratas Sprague-Dawley	DDA 25/50/75 mg/kg diariamente por vía intravenosa, durante 4 días (en el 5 día tiene lugar el infarto)	- el tamaño del infarto de miocardio reduce significativamente
Hussein <i>et al.</i> , 2005 ⁸²	Ratas hipertensas SHRSP/A3NCrl	Astaxantina 50mg/Kg/día, 5 semanas	- reducción significativa de la presión sanguínea - atraso de la incidencia de accidente cerebrovascular
Gross <i>et al.</i> , 2006*	Ratas Sprague-Dawley	DDA 125 ó 500 mg/kg/día oral, 7 días, anterior a la oclusión de arteria coronaria	- presencia de astaxantina en el miocardio indicando buena biodisponibilidad - tendencia a la reducción de productos de peroxidación lipídica - reducción del tamaño de infarto de miocardio
Hussein <i>et al.</i> , 2006*	Ratas SHR/NDmcr-cp ratas	Astaxantina 50 mg/kg/día, 22 semanas	Mejora del síndrome metabólico: <ul style="list-style-type: none"> - reducción significativa de la presión en sangre - aumento de la sensibilidad de la insulina - disminución del tamaño de célula grasa y disminución de triglicéridos
Khan <i>et al.</i> , 2010*	Ratones C57BL/6	CDX-085 500 mg/kg/día, 14 días	- astaxantina libre presente en el plasma, corazón, hígado y plaquetas (buena biodisponibilidad) - significativo aumento del flujo sanguíneo en la arteria basal y retraso en trombosis oclusiva después de la lesión endotelial
Nakao <i>et al.</i> , 2010*	Ratones BALC/c	Astaxantina 0, 0.02, 0.08% oral/día	- no hay cambios en la concentración sanguínea de glutatión - no hay cambio en los linfocitos de la membrana mitocondrial - mayor potencial y contractibilidad de la membrana mitocondrial de miocardio
Kishimoto <i>et al.</i> , 2010*	Línea celular humana de leucemia monocítica THP-1	5–10 µM de astaxantina, 24 horas	- la astaxantina inhibe la activación de macrófagos

866 DDA: disodio de astaxantina disucinato, CDX-85: profármaco de astaxantina. *Extraído del estudio de Fassett (2012)³⁴

867 **Figura 1.** Isómeros de la astaxantina³⁴



868

869

870

871

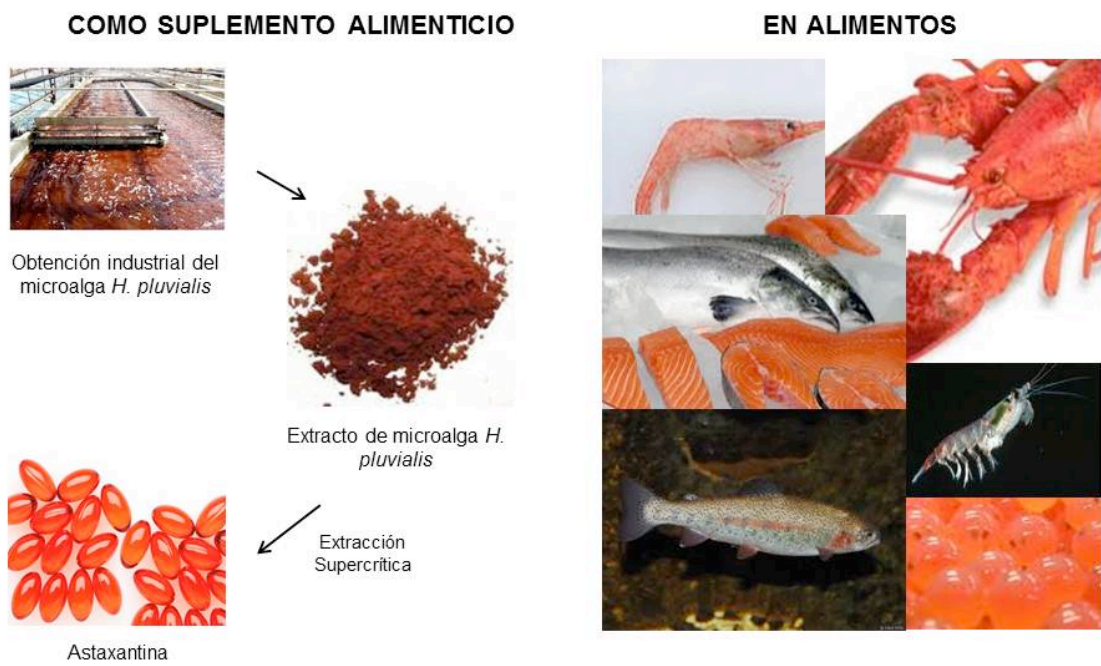
872

873

874

875

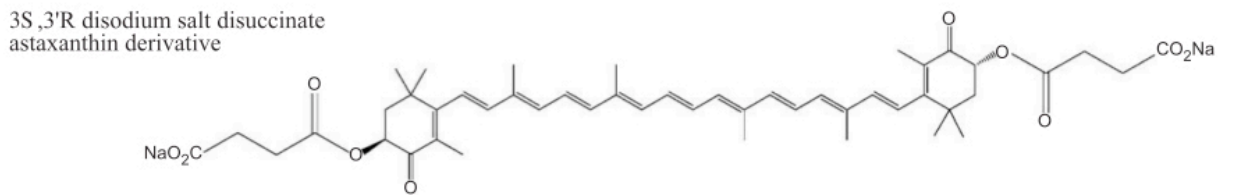
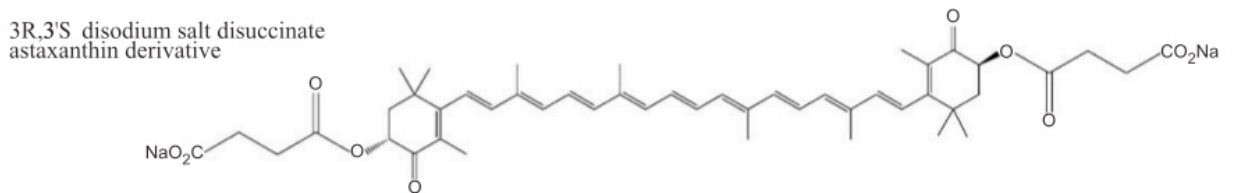
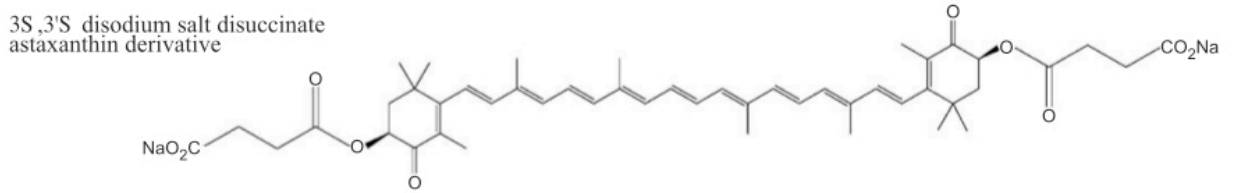
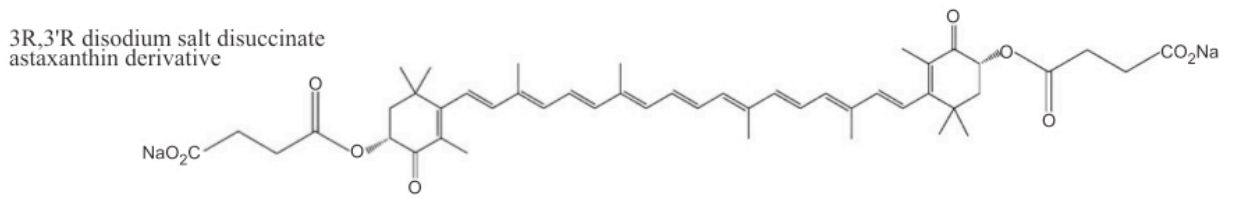
876 **Figura 2.** Fuentes de astaxantina para el consumo humano: como suplemento
877 alimenticio o en alimentos.



878

879

880 **Figura 3. Isómeros de DDA**³²



881
882

883

884

885

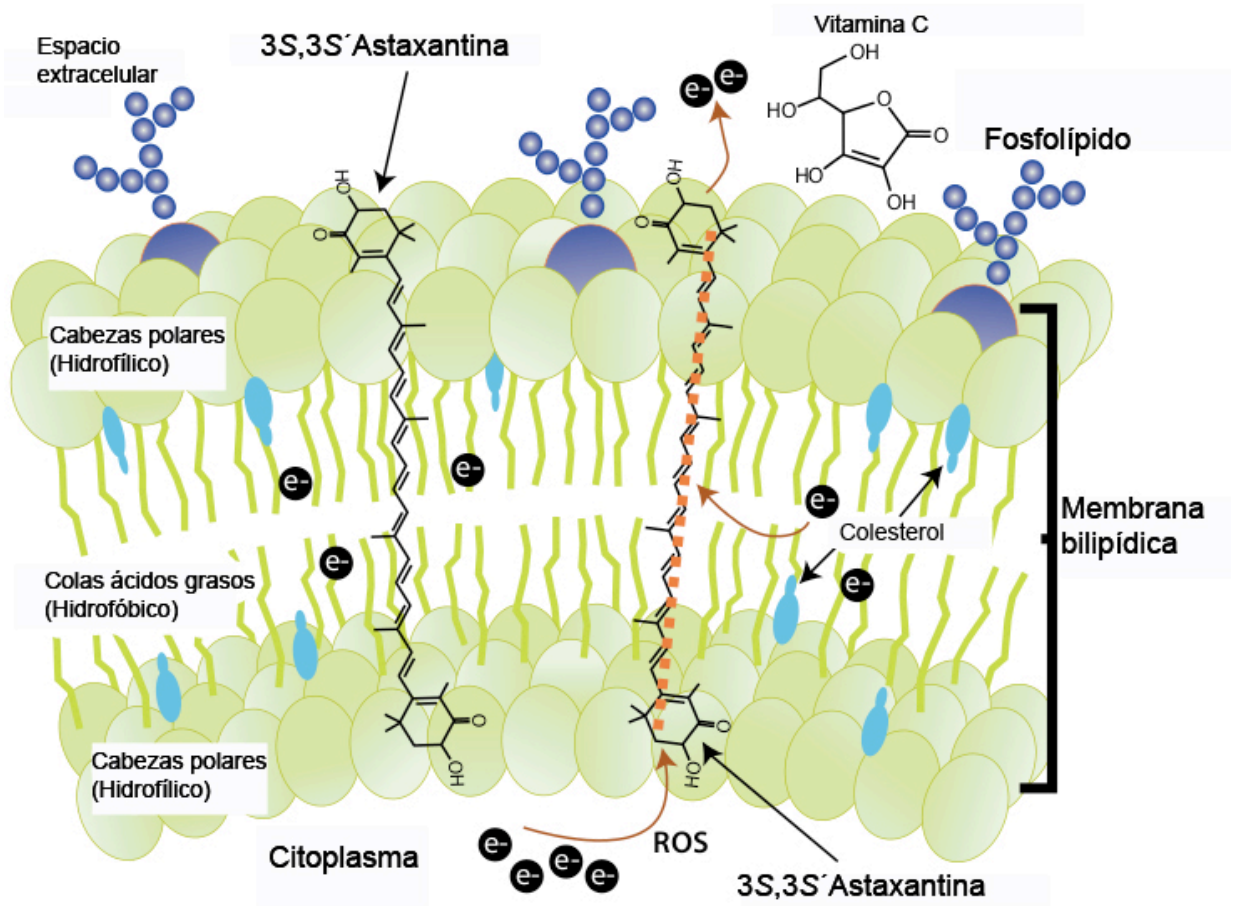
886

887

888

889

890 **Figura 4.** Orientación de la 3S, 3S'astaxantina en la membrana celular (figura
891 adaptada)³⁸



892
893
894

