

### 3. Efectos del carotenoide astaxantina en la salud humana, según la ciencia

**Álvaro Pau Sánchez Sendra**

Diplomado en Enfermería  
Valencia

Máster Oficial en Enfermería de Diálisis y Trasplante Renal Máster en Asistencia en Urgencias y Emergencias  
Experto en Nutrición y Planificación Dietética

#### 1. ABSTRACT

El carotenoide astaxantina es un pigmento natural presente en altas concentraciones en microalgas como la *Haematococcus pluvialis* y en los animales que la consumen, como el salmón, la trucha roja o los crustáceos. Existe considerable información al respecto de sus propiedades, que van desde su potente efecto antioxidante a sus beneficios sobre la infertilidad masculina, pasando, por ejemplo, por la inhibición de ciertos cánceres y su impacto positivo en las principales enfermedades degenerativas. Dada su creciente popularidad como suplemento dietético, en la presente revisión hemos querido seleccionar la evidencia científica más relevante sobre su potencial beneficioso sobre la salud humana. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica consultando las bases de datos MedLINE y PubMed, sin restricción de fecha, priorizando la bibliografía más reciente, en el idioma inglés principalmente. Sin restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los abstracts y, en los casos necesarios, los artículos al completo. Se han tenido en cuenta todos los artículos que incluían información sobre los distintos beneficios encontrados. Los resultados arrojan una notable cantidad de evidencia científica de calidad sobre sus efectos positivos en la salud humana.

The carotenoid astaxanthin is a natural pigment present in high concentrations in microalgae such as *Haematococcus pluvialis* and in the animals that consume it, such as salmon, red trout or crustaceans. There is considerable information about its properties, ranging from its powerful antioxidant effect to its benefits on male infertility, passing, for example, by the inhibition of certain cancers and their positive impact on major degenerative diseases. Given its growing popularity as a dietary supplement, in this review we wanted to select the most relevant scientific evidence about its beneficial potential on human health. To do this, a bibliographic search was carried out by consulting the MedLINE and PubMed databases, without restriction of date, prioritizing the most recent bibliography, mainly in the English language. No restrictions regarding the type of study. The abstracts were reviewed and, in the necessary cases, the articles in full. All the articles that included information on the different benefits found were taken into account. The results show a remarkable amount of quality scientific evidence about its positive effects on human health.

#### 2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Los carotenoides son un tipo de pigmento orgánico del grupo de los isoprenoides. Se encuentran de forma natural en determinadas plantas y diversos organismos fotosintéticos, por ejemplo, algunas algas, ciertas clases de hongos y algunas bacterias. Tenemos conocimiento de la existencia de más de 1100 compuestos pertenecientes a este grupo. Los carotenoides cumplen dos funciones clave en las plantas y en las algas: absorben la energía de la luz para su uso en la fotosíntesis y protegen la clorofila del daño infringido por la luz del sol.

En su composición los carotenoides que contienen anillos de beta-ionona no sustituidos (incluido el betacaroteno, alfa-caroteno, beta-criptoxantina y gamma-caroteno) tienen una actividad pro-vitamina A, lo que significa que pueden convertirse en retinol, y estos y otros carotenoides también pueden actuar como antioxidantes. La dieta de animales como los flamencos es rica en carotenoides, impartiendo las plumas de color naranja de estas aves, y el betacaroteno, que se encuentra en grandes cantidades en las zanahorias y los albaricoques, es responsable de sus colores amarillo-anaranjados. Las zanahorias secas por su parte tienen mayor cantidad de caroteno que cualquier alimento por porción de 100 gramos, y la fruta gac vietnamita contiene la mayor concentración conocida de carotenoide licopeno.

La astaxantina es un carotenoide que se clasifica dentro de la serie fitoquímica de la xantofila y de los terpenos. Se trata de un pigmento liposoluble coloreado y que dota de color a carnes como la del salmón o a los langostinos. Se trata de un compuesto natural que, en teoría, cuenta con diversos beneficios para la salud humana y aplicaciones nutraceuticas. Existe mucha información publicada al respecto disponible en internet. La astaxantina se vende a menudo como suplemento alimenticio y se le atribuyen propiedades antioxidantes muy potentes. Según se explica en algunas páginas web y blogs, su estructura le permite abarcar membranas biológicas y actuar como antioxidante, al reducir y estabilizar los radicales libres. Al respecto encontramos sitios que afirman que *la astaxantina es el carotenoide antioxidante más potente cuando se trata de captación de radicales libres: es 65 veces más potente que la vitamina C, 54 veces más potente que el beta-caroteno y 14 veces más potente que la vitamina E*. También se le atribuye la capacidad de proteger los fosfolípidos de membrana y otros lípidos contra la peroxidación, y una contribución positiva a la hora de terminar la inducción de inflamación en los sistemas biológicos. Se la relaciona con frecuencia con la salud gástrica e intestinal, particularmente con las úlceras, y con cierta capacidad inmunomoduladora superior por ejemplo a la del  $\beta$ -caroteno.

Asimismo, encontramos información sobre supuestos efectos terapéuticos contra la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, pudiendo ser beneficiosa para las personas con mayor riesgo de ataques cardíacos. También se afirma que protege del colesterol LDL contra la oxidación, y se lo vincula, por su papel contra el estrés oxidativo, con un factor causal, o al menos auxiliar, en la patogénesis de las principales enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica –ELA–).

También hemos encontrado que se lo relaciona con la mejoría de las actividades respiratorias y del sistema nervioso simpático, la inhibición del crecimiento de células de fibrosarcoma, cáncer de mama y próstata, y fibroblastos embrionarios. Es recurrente también su asociación con la protección contra la fotooxidación inducida por UV; como protector solar oral; y la prevención del engrosamiento de la piel y la reducción del colágeno contra el daño cutáneo inducido por rayos UV, pudiendo mejorar el estado de la piel a través de sus capas, es decir, corneocito, epidermis y dermis, mediante la combinación de suplementos orales y tratamiento tópico.

En el presente estudio investigaremos, dada la gran cantidad de información en la web sin referenciar bibliográficamente, que hay de cierto en todo ello, según las revisiones bibliográficas y ensayos clínicos de mayor calidad disponibles. Y en vista de la popularidad creciente de este suplemento en el ámbito del bienestar y el deportivo, intentaremos determinar los efectos saludables de este compuesto sobre la salud del ser humano. Esto nos permitirá clarificar mejor las conclusiones atendiendo al tipo de estudio y su nivel de evidencia científica.

## 2.1. Marco conceptual

### a) Astaxantina

Las xantofilas (originalmente filoxantinas) son pigmentos amarillos que aparecen ampliamente en la naturaleza y forman una de las dos divisiones principales del grupo carotenoide; la otra parte de la división está formada por los carotenos. El nombre proviene del griego xanthos (ξανθός, "amarillo") y phyllon (φύλλον, "hoja"), debido a su formación de la banda amarilla que se observa en la cromatografía temprana de pigmentos de las hojas. La astaxantina (del griego: Αστακός "cangrejo") se clasifica como un carotenoide xantofilo, perteneciente a una clase más amplia de compuestos químicos conocidos como terpenos o tetraterpenoides, contruidos a partir de cinco precursores de carbono, difosfato de isopentenilo y difosfato de dimetilalilo.

Como muchos carotenoides, la astaxantina es un pigmento soluble en lípidos. Su color rojo anaranjado se debe a la cadena extendida de dobles enlaces conjugados (alternando dobles y simples) en el centro del compuesto. Esta cadena de dobles enlaces conjugados también es responsable de la función antioxidante de la astaxantina (así como de otros carotenoides), ya que da como resultado una región de electrones descentralizados que se pueden donar para reducir una molécula oxidante reactiva. Esta es una de las claves químicas para comprender los efectos que tiene sobre su función contraria a la oxidación.

La astaxantina tiene como decimos un pigmento rojo intenso y se origina de forma natural en ciertas microalgas del agua de lluvia (*Haematococcus pluvialis*) y en el hongo de la levadura llamado *Xanthophyllomyces dendrorhous* (también conocido como *Phaffia*). Las algas experimentan estrés a través de una combinación de condiciones que van desde la falta de nutrientes, el aumento de la salinidad y el exceso de luz solar para crear la astaxantina. Las especies que consumen este tipo de microalgas de agua dulce como por

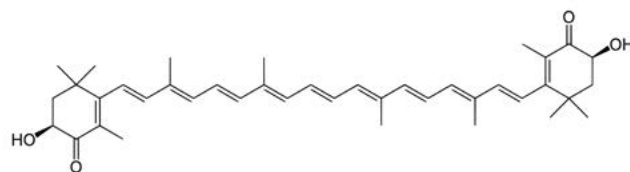
ejemplo el salmón, la trucha roja, la dorada, el flamenco, los crustáceos, los camarones, el krill, el cangrejo, la langosta o los cangrejos, tienen, consecuentemente, una mayor pigmentación de los tonos rojos y anaranjados en sus apariencias. Químicamente es parecida al beta-caroteno que encontramos en las zanahorias o la vitamina A, como veremos en el siguiente apartado.

La astaxantina tiene un uso cada vez más popular como un suplemento dietético destinado al consumo humano, animal y acuícola. La producción industrial de astaxantina proviene de fuentes sintéticas y de origen vegetal o animal. Las tasas más elevadas de astaxantina se encuentran de forma natural en microalgas, diversas levaduras, el salmón, la trucha, el krill, camarones, cangrejos y crustáceos salvajes. La producción de astaxantina a partir de fuentes naturales se ha convertido en una de las actividades más exitosas en biotecnología. La astaxantina tiene una gran demanda en aplicaciones de alimentos, piensos, nutracéuticos y farmacéuticos. Esto ha promovido grandes esfuerzos para mejorar la producción de astaxantina a partir de fuentes biológicas en lugar de sintéticas. La variedad de microalgas verdes de agua dulce *Haematococcus pluvialis* es la fuente más rica para la producción de astaxantina, aunque la astaxantina algal representa menos del 1% del mercado mundial. La alternativa sintética implica menores costos de producción, lo que hace que, al menos por el momento, la astaxantina natural no pueda competir con la alternativa sintética en la mayoría de los casos.

Según la literatura actual, la astaxantina se usa en diversas aplicaciones comerciales en el mercado. Los productos de astaxantina están disponibles en forma de cápsula, de gel blando, tableta, polvo, biomasa, crema, bebida energética, aceite y extracto en el mercado, a nivel global.

### b) Estructura

La estructura de la astaxantina por síntesis se describió en 1975. La astaxantina (3,3'-dihidroxi-β, β-caroteno-4,4'-diona) no se convierte en vitamina A en el cuerpo humano, por lo que es completamente segura y no implica ninguna toxicidad si se administra por vía oral. Se han encontrado relaciones entre la vitamina A y la densidad mineral ósea reducida, y el betacaroteno y un mayor riesgo de cáncer de pulmón en hombres fumadores. La vitamina E y el Ginkgo biloba tienen efectos anticoagulantes y antiplaquetarios, respectivamente, y las dosis altas están contraindicadas en los pacientes tratados por trastornos vasculares. Por el momento no se ha encontrado ninguna contraindicación con la astaxantina.



**Dibujo 1.** Estructura química de la astaxantina. Fórmula  $C_{40}H_{52}O_4$ .

Además de las configuraciones isoméricas estructurales, la astaxantina también contiene dos centros quirales en las

posiciones 3 y 3', lo que da como resultado varios estereoisómeros únicos (3R, 3'R y 3R, 3'S meso y 3S, 3'S). Si bien los estereoisómeros están presentes en la naturaleza, la distribución relativa varía considerablemente de un organismo a otro. Los estereoisómeros (3S, 3'S) y (3R, 3'R) son los más abundantes en la naturaleza. La *Haematococcus* biosintetiza el isómero (3S, 3'S) mientras que la levadura *Xanthophyllomyces dendrorhous* produce el isómero (3R, 3'R). La astaxantina sintética comprende isómeros de (3S, 3'S) (3R, 3'S) y (3R, 3'R). El estereoisómero primario de astaxantina encontrado en el krill antártico *Euphausia superba* es 3R, 3'R que contiene principalmente forma esterificada, mientras que en el salmón del Atlántico salvaje es 3S, 3'S que se presenta como la forma libre. La astaxantina sintética contiene una mezcla de los tres estereoisómeros principales, en proporciones aproximadamente de 1:2:1.

Por otra parte, la astaxantina existe en dos formas predominantes:

1. no esterificadas (levadura, sintéticas) o
2. esterificadas (algas) con restos de ácidos grasos de diversas longitudes, cuya composición está influenciada por el organismo de origen así como por las condiciones de crecimiento.

La astaxantina artificial suministrada al salmón de piscifactoría para mejorar la coloración de la carne se encuentra en forma no esterificada. El predominio de la evidencia apoya la desesterificación de los ácidos grasos de la molécula de astaxantina antes de la llegada al intestino, o concomitante con la absorción, que resulta en la circulación y el tejido.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) publicó una opinión científica<sup>1</sup> sobre un carotenoide de xantofila similar, la luteína, que afirma que «después del paso a través del tracto gastrointestinal y/o de la captación de ésteres de luteína, se hidrolizan para formar luteína libre nuevamente». Si bien se puede suponer que la astaxantina no esterificada sería más biodisponible que la astaxantina esterificada debido a los pasos enzimáticos adicionales en el intestino, necesarios para hidrolizar los componentes de ácidos grasos, varios estudios sugieren que la biodisponibilidad es más dependiente de la formulación que de la configuración.

### c) Composición bioquímica

Debido al ciclo de vida único de la *Haematococcus pluvialis*, la composición celular de esta micro-alga varía considerablemente entre sus etapas de cultivo verde y roja. La *H. pluvialis* es una especie de agua dulce de *Chlorophyta* de la familia *Haematococcaceae*. Esta especie es bien conocida por su alto contenido de astaxantina, que es importante en la acuicultura y en la cosmética. La alta cantidad de astaxantina está presente en las células en reposo, que se producen y se acumulan rápidamente cuando las condiciones ambientales se vuelven desfavorables para el crecimiento celular normal. Los ejemplos de tales condiciones incluyen luz brillante, alta salinidad y baja disponibilidad de nutrientes. El *Haematococcus pluvialis* generalmente se encuentra en regiones templadas de todo el mundo. Sus quistes en reposo a menudo son responsables del color rojo sangre que se ve en

el fondo de piscinas de roca seca. Este color es causado por la astaxantina, que, se cree, protege del efecto perjudicial de la radiación UV, cuando se expone a la piel a la luz solar directa.

En la etapa verde, durante las condiciones favorables de crecimiento, buena parte de las cepas de *H. pluvialis* son ricas en proteínas. Sin embargo, se ha observado un menor contenido de proteínas (23,6%) en una cepa búlgara *Haematococcus cf. Pluvialis Rozhen-12* durante el cultivo en etapa verde. Se estimó que las proteínas contribuyen entorno al 21-23% del contenido celular durante el cultivo en estadio rojo de *H. pluvialis*. La composición de aminoácidos de las proteínas en la etapa roja indica que las proteínas están compuestas principalmente por ácido aspártico, ácido glutámico, alanina y leucina con un contenido total de aminoácidos de 10.02 cada 100 mg; un 46.0% de los cuales pertenecen a aminoácidos esenciales.

En la etapa verde, el contenido de carbohidratos se aproxima al 15-17%, aproximadamente la mitad de la etapa roja. En la etapa roja, en condiciones de estrés (por ejemplo la alta en nutrientes, el estrés, la alta acidez o las variaciones de temperatura) la *H. pluvialis* acumula un mayor contenido de carbohidratos (almidón), que ronda entre el 60 y 74%. En condiciones de estrés prolongado, el almidón ha demostrado consumirse en la célula.

En la etapa verde, el contenido total de lípidos varía del 20 a 25%, con aproximadamente 10% de lípidos compuestos predominantemente de ácidos grasos poliinsaturados cortos (C16, C18) depositados en los cloroplastos. Los lípidos neutros son la clase de lípidos predominante en los glóbulos verdes y rojos. En la etapa roja, las condiciones de estrés prolongado dirigen un flujo mayor hacia la síntesis de lípidos neutros: triacilgliceroles (TAG). Las células rojas pueden acumular hasta un 40% de su peso celular en forma de gotitas de lípidos citoplasmáticos (LD), y una cantidad considerable de metabolitos secundarios que incluyen hasta un 4% de la astaxantina ketocarotenoide. El contenido de fosfolípidos no cambia en comparación con la etapa verde, mientras que la fracción de glicolípidos casi se duplica en los glóbulos rojos en comparación con las células vegetativas verdes. El perfil total de ácidos grasos de *H. pluvialis* es relativamente complejo. Los ácidos palmítico (16:0), linoleico (18:2) y linolénico (18:3) son componentes predominantes del perfil con especies altamente poliinsaturadas también presentes en cantidades considerables. Sobre la base de los estudios comparativos sobre el perfil de ácidos grasos de dos *H. pluvialis* diferentes, se reveló que ambas cepas variaron en composición, especialmente de palmítico (16:0), oleico (18:1), linoleico (18:2), y ácidos linolénicos (18:3). Esta variación podría estar asociada con varios factores, como el ambiente de cultivo, las condiciones de estrés, los parámetros de cultivo, la variación del origen de la cepa o los nutrientes. El mayor contenido de lípidos de *H. pluvialis* crecido bajo la falta de nutrientes y el perfil adecuado de sus ácidos grasos indican una posibilidad de producción de biodiesel a partir de esta microalga. La acumulación masiva de astaxantina en *H. pluvialis* es una respuesta celular a las condiciones de estrés y se acompaña de una biosíntesis mejorada de triacilgliceroles (TAG) y la reducción de la fotosíntesis la actividad del PSII, la pérdida

del citocromo f y la consiguiente reducción del transporte de electrones y el aumento de la tasa de respiración. Durante la transición de las células vegetativas verdes a las aplanosporas rojas después de la exposición a condiciones de estrés, la astaxantina comienza a acumularse como mono- o di-ésteres de ácidos grasos en gotitas de lípidos citoplasmáticos (LD). A medida que las células experimentan una transición a la etapa roja, los contenidos de clorofila y proteína disminuyen.

La fracción de carotenoides de las células vegetativas verdes consiste principalmente de luteína (75–80%),  $\beta$ -caroteno (10–20%) y otros, que incluyen clorofila a y b, carotenoides primarios, violaxantina, neoxantina, lactucaxantina y zeaxantina. En la etapa roja, el contenido total de carotenoides aumenta notablemente, y el patrón característico de carotenoides primarios de la etapa vegetativa se reemplaza por carotenoides secundarios, principalmente astaxantina (80–99% del total de carotenoides). La proporción de carotenoides a clorofilas es aproximadamente 0,2% en la etapa verde y aumenta en la etapa roja en un orden de magnitud y alcanza aproximadamente 2–9%. La mayoría de la astaxantina no se deposita en su forma libre, pero existe dentro de la célula como ésteres de ácidos grasos de astaxantina, generalmente mono o diésteres de palmítico (16: 0), oleico (18: 1) o linoleico (18: 2). Este tipo de modificación es necesaria para la deposición de esta molécula altamente polar dentro de la matriz no polar de las gotitas de lípidos. Aproximadamente el 70% de monoésteres, el 25% de diésteres y solo el 5% del ketocarotenoide libre está presente en las células "rojas" maduras de *H. pluvialis*<sup>2</sup>. Bajo ciertas condiciones de estrés, se ha demostrado que *H. pluvialis* acumula hasta 3 a 5% de DW de astaxantina.

#### d) Fuentes naturales y sintéticas

La astaxantina está presente en la mayoría de los organismos acuáticos de color rojo. El contenido varía de una especie a otra, pero también de un individuo a otro, ya que depende en gran medida de la dieta y las condiciones de vida. La astaxantina y otros astaxantinos químicamente relacionados también se han encontrado en varias especies de líquenes de la zona ártica. Las principales fuentes naturales para la producción industrial de astaxantina comprenden las siguientes: *Euphausia pacifica* (krill del Pacífico), *Euphausia superba* (krill del océano Antártico), *Haematococcus pluvialis* (algas), *Pandalus borealis* (camarón ártico), *Xanthophyllomyces dendrorhous*, antes *Phaffia rhodozyma* (levadura). Las concentraciones de astaxantina en la naturaleza son aproximadamente:

**Tabla I.** Elaboración propia. Concentración medida en partes por millón de astaxantina.

Fuente de astaxantina por concentración	(ppm)
Salmónidos	~ 5
Plancton	~ 60
Krill oceánico	~ 120
Camarón ártico ( <i>P borealis</i> )	~ 1,200
Levadura <i>Phaffia</i>	~ 10,000
<i>Haematococcus pluvialis</i>	~ 40,000

Las algas son la principal fuente natural de astaxantina en la cadena alimenticia acuática. La microalga *Haematococcus pluvialis* parece acumular los niveles más altos de astaxantina en la naturaleza y actualmente es la principal fuente industrial para la producción natural de astaxantina, donde se pueden obtener más de 40 gramos de astaxantina a partir de un kilo de biomasa seca. *Haematococcus pluvialis* tiene la ventaja de que la producción de la población se duplica cada semana, lo que significa que la ampliación no es un problema. Específicamente, las microalgas se cultivan en dos fases. Primero, en la fase verde, las células reciben una gran cantidad de nutrientes para promover la proliferación de las células. Y posteriormente, en la fase roja sucesiva, las células se privan de nutrientes y se someten a luz solar intensa para inducir el ardor (carotogénesis), durante la cual las células producen altos niveles de astaxantina como mecanismo protector contra el estrés ambiental. Luego, las células, con sus altas concentraciones de astaxantina, se recolectan.

La levadura *Phaffia Xanthophyllomyces dendrorhous* exhibe un 100% de astaxantina no esterificada libre, lo que se considera ventajoso porque es fácilmente absorbible y no es necesario hidrolizarlo en el tracto digestivo de los peces. En contraste con las fuentes sintéticas y bacterianas de astaxantina, las fuentes de levadura de astaxantina consisten principalmente en la forma (3R, 3'R), una fuente importante de astaxantina en la naturaleza. Finalmente, el isómero geométrico, all-E, es más alto en las fuentes de levadura de astaxantina, en comparación con fuentes sintéticas.

En los mariscos, la astaxantina se concentra casi exclusivamente en las conchas, con solo pequeñas cantidades en la carne, y la mayor parte de ella solo se hace visible durante la cocción, ya que el pigmento se separa de las proteínas desnaturalizadas que, de lo contrario, se unen. La astaxantina se extrae de la *Euphausia superba* (krill antártico) y de los residuos del procesamiento del camarón. Casi toda la astaxantina para acuicultura disponible comercialmente se produce de forma sintética, con una facturación anual de más de 200 millones de dólares y un precio de venta de aproximadamente 5000–6000 dólares por kilo. El mercado creció a más de 500 millones de dólares en 2016 y se espera que continúe creciendo de forma muy notable con se refleja y prevé en los estudios de industria de la acuicultura<sup>3</sup>.

El costo de la producción de astaxantina, el alto precio de mercado y la falta de sistemas de producción de fermentación líderes, combinados con las complejidades de la síntesis química, ha provocado que se hayan llevado a cabo investigaciones sobre métodos alternativos de producción de fermentación. La ingeniería metabólica ofrece la oportunidad de crear sistemas biológicos<sup>4</sup> para la producción de un compuesto objetivo específico. La ingeniería metabólica de bacterias (*Escherichia coli*) recientemente permitió la producción de astaxantina en más del 90% del total de carotenoides, lo que proporciona el primer sistema de producción diseñado para producir de manera eficiente la astaxantina.

La biosíntesis de astaxantina procede del betacaroteno a través de la zeaxantina o la cantaxantina. Históricamente,

se ha asumido que la biosíntesis de astaxantina avanza a lo largo de ambas rutas. Sin embargo, trabajos recientes han sugerido que la biosíntesis eficiente puede, de hecho, pasar del beta-caroteno a la astaxantina a través de la zeaxantina.<sup>5</sup> La producción de astaxantina por ingeniería metabólica, de forma aislada, no proporcionará una alternativa adecuada a los métodos industriales actuales. Más bien, debería adoptarse un enfoque de bioprocesos. Tal enfoque consideraría las condiciones de fermentación y la economía, así como el procesamiento de extracción. La extracción de carotenoides se ha estudiado ampliamente, por ejemplo, la extracción de cantaxantina (un precursor de la astaxantina). Se estudió en un proceso de producción de *E. coli*, lo que demuestra que la eficiencia de la extracción aumentó sustancialmente cuando se utilizaron dos disolventes, acetona y metanol, secuencialmente, en lugar de otras soluciones.<sup>6</sup>

### e) Usos principales en la actualidad

Respecto de su papel en la cadena alimentaria podemos decir que las langostas, los camarones y algunos cangrejos se vuelven rojos cuando se cocinan porque la astaxantina, que estaba unida a la proteína de la cáscara, se libera a medida que la proteína se desnatura y se desenrolla. Por lo tanto, el pigmento liberado está disponible para absorber la luz y producir el color rojo. De hecho, la astaxantina se usa como suplemento dietético y suplemento alimenticio como colorante en alimentos. En concreto en la producción de salmón, cangrejos, camarones, pollos y huevos.

El uso principal de la astaxantina sintética en la actualidad es como un aditivo para la alimentación animal para impartir coloración, incluidas las yemas de salmón criadas en granjas y las de huevo. Los pigmentos carotenoides sintéticos de color amarillo, rojo o naranja representan alrededor del 15 al 25% del costo de producción de alimentos comerciales para salmón<sup>7</sup>. Hoy en día, casi toda la astaxantina comercial para acuicultura se produce sintéticamente.

Sin embargo, la principal aplicación humana para la astaxantina es como un suplemento dietético, aunque a partir de 2018 no hubo pruebas suficientes de la investigación médica de que afecte negativamente al riesgo de enfermedad o la salud de las personas, continúa en investigación preliminar. En 2018, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria solicitó información científica a los fabricantes de suplementos dietéticos sobre la seguridad de la astaxantina. La FSA (en el documento *Call for data relevant to the safety assessment of Astaxanthin in the framework of Regulation 2283/2015*) invitó a los operadores de negocios y otras partes interesadas (gobiernos, organizaciones interesadas, universidades, instituciones de investigación y empresas) a presentar datos sobre la astaxantina en relación con:

1. Su presencia natural en alimentos distintos de los complementos alimenticios.
2. Estimaciones de ingesta (exposición oral) en humanos.
3. Estudios cinéticos (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en ratas y humanos.
4. Estudios mecánicos, en particular con respecto a los efectos adversos hepáticos de la astaxantina.

5. Estudios de toxicidad en animales, en particular estudios crónicos y de carcinogenicidad, datos en humanos, en particular estudios que incluyeron criterios de valoración relacionados con el hígado (por ejemplo, marcadores sanguíneos, como enzimas hepáticas, bilirrubina, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, nitrógeno de la urea, tromboplastina parcial activada y protrombina) veces).
6. Otra información que pueda ser relevante para confirmar o modificar la ingesta diaria admisible (ADI) establecida por la EFSA en 2014.

De forma que la investigación, dado que es un producto relativamente novedoso, debe continuar madurando y matizándose, para mayor seguridad, eficiencia y regulación del producto.

### f) Regulación

En abril de 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos convirtió la astaxantina en un aditivo de color estabilizado. Las mezclas de aditivos de color para alimentos para peces hechos con astaxantina pueden contener solo los diluyentes que sean adecuados. Los aditivos de color astaxantina, azul ultramarino, cantaxantina, óxido de hierro sintético, harina de algas secas, harina y extracto de etiquetas y aceite de endospermo de maíz son para fines específicos en alimentos de origen animal. En el año 2000 se agregaron harina de algas *Haematococcus* (21 CFR 73.185) y levadura *Phaffia* (21 CFR 73.355) para uso en alimentos para peces y para colorear salmonoides en los Estados Unidos. La Administración de Drogas y Alimentos de EEUU ha aprobado la astaxantina como colorante de alimentos (o aditivo de color) para usos específicos en alimentos para animales y peces. Según el *Code of Federal Regulations. Title 21, Volume 1. Revised as of April 1, 2018 [CITE: 21CFR73.185]* donde se regula la administración de alimentos y los aditivos de color, encontramos que en la harina de algas *haematococcus* se debe de precisar la:

- a. *Identidad.* (1) La harina de algas *haematococcus* de color aditivo consiste en las células trituradas y secas del alga *Haematococcus pluvialis*. (2) La harina de algas *Haematococcus* se puede agregar al alimento para peces solo como un componente de una mezcla de aditivos de color estabilizado. Las mezclas de aditivos de color para alimentos para peces, hechas con harina de algas *haematococcus* pueden contener solo los diluyentes que son adecuados y están listados en esta subparte como seguros para usar en mezclas de aditivos de color para colorear alimentos.
- b. *Especificaciones.* La harina de algas *Haematococcus* debe cumplir con las siguientes especificaciones y debe estar libre de impurezas distintas de las mencionadas en la medida en que dichas impurezas puedan evitarse mediante una buena práctica de fabricación: estado físico sólido, plomo no superior de 5 partes por millón, de arsénico no más de 2 partes por millón, de mercurio, no más de 1 parte por millón y de metales pesados (como Pb), no más de 10 partes por millón. Con una cantidad de Astaxantina, de no menos del 1,5%.

- c. *Usos y restricciones.* La harina de algas *Haematococcus* se puede usar de manera segura en la alimentación de peces salmónidos de acuerdo con las siguientes condiciones prescritas: (1) El aditivo de color se usa para realzar el color rosado a rojo anaranjado de la carne de los peces salmónidos. (2) La cantidad de astaxantina en el alimento terminado, proveniente de la harina de algas *haematococcus* cuando se usa sola o en combinación con otras fuentes de aditivos de color de astaxantina enumeradas en esta parte 73, no debe exceder los 80 miligramos por kilogramo (72 gramos por tonelada) de alimento terminado.
- d. *Requisitos de etiquetado.* (1) El etiquetado del aditivo de color y las premezclas preparadas a partir del mismo deberán llevar las fechas de vencimiento del contenedor abierto y sellado (establecido a través de métodos de prueba de estabilidad generalmente aceptados), otra información requerida por 70.25 de este capítulo, e instrucciones adecuadas para preparar una versión final. Producto que cumpla con las limitaciones prescritas en el párrafo (c) de esta sección. (2) La presencia del aditivo de color en el alimento para peces terminado preparado de acuerdo con el párrafo (c) de esta sección deberá declararse de acuerdo con 501.4 de este capítulo. (3) La presencia del aditivo colorante en peces salmónidos que hayan sido alimentados con alimentos que contengan harina de algas *haematococcus* se declarará de acuerdo con 101.22 (b), (c) y (k) (2), y 101.100 (a) (2) de este capítulo.
- e. *Exención de certificación.* La certificación de este aditivo de color no es necesaria para la protección de la salud pública y, por lo tanto, los lotes de los mismos están exentos de los requisitos de certificación de la sección 721 (c) de la ley.

Según los documentos oficiales La Comisión Europea<sup>8</sup> por su parte lo considera colorante alimentario y se le asigna el número E E-161j. La astaxantina de algas, fuentes sintéticas y bacterianas, es generalmente reconocida como segura (GRAS) por la FDA. Como aditivo de colorante alimentario, la astaxantina y el dimetildisuccinato de astaxantina están restringidos para uso exclusivo en la alimentación de salmónidos para peces. En territorio de la Unión Europea, los complementos alimenticios que contienen astaxantina derivados de fuentes que no tienen un historial de uso como fuente de alimentos en Europa, caen bajo la competencia de la alimentación de Nuevos Alimentos, CE (No.) 258/97. Desde 1997, ha habido cinco aplicaciones novedosas de alimentos para los que se incluye la información adicional de estas nuevas fuentes. En este caso, estas aplicaciones han sido simplificadas o aplicaciones de equivalencia sustancial, porque la astaxantina se reconoce como un componente alimentario en la dieta de la Unión Europea.

### 3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Se ha atribuido a la astaxantina un notable potencial para proteger al organismo contra una amplia gama de enfermedades, y tiene un considerable número de aplicaciones prometedoras en la salud humana, si atendemos a los estudios encontrados. Como veremos a continuación, numerosos estudios han demostrado que la astaxantina tiene efectos que

promueven la salud en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. En este artículo se revisa la literatura científica disponible más actual sobre las actividades más significativas de la astaxantina.

#### a) Acción antioxidante y antiinflamatoria

El estrés oxidativo inducido por las especies reactivas de oxígeno (ROS) está involucrado en la patogénesis de enfermedades crónicas como las patologías cardiovasculares. En particular, el estrés oxidativo ha demostrado que media la función plaquetaria anormal y la vasodilatación disfuncional dependiente del endotelio, que representa un factor clave en la progresión de las lesiones isquémicas. Se ha sugerido<sup>12</sup> que los antioxidantes como los carotenoides contribuyen a su prevención y tratamiento. La astaxantina muestra interesantes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Los estudios *in vivo* que aplican diferentes modelos de lesión inducida por isquemia y reperfusión confirman la acción protectora de la astaxantina después de la administración oral o intravenosa. Sin embargo, algunos estudios han demostrado algunas limitaciones después de la administración oral, como baja estabilidad, biodisponibilidad y bioeficacia, lo que revela la necesidad de que la implementación de nuevos biomateriales actúe como vehículo de la astaxantina *in vivo*.

Respecto a los deportistas, se sabe que durante los periodos de entrenamiento intenso y competición, las moléculas de lípidos y proteínas pueden dañarse en ellos con más intensidad, debido a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) dentro del organismo en ejercicio. Como los antioxidantes pueden prevenir y retrasar el daño oxidativo celular mediante la eliminación, desactivación y prevención de la formación de RONS, la suplementación con compuestos antioxidantes exógenos se ha convertido en una estrategia nutricional comercializada comúnmente adoptada por personas y atletas deportivamente muy activos. La revisión *Astaxanthin in Exercise Metabolism, Performance and Recovery: A Review*<sup>13</sup> está escrita como una evaluación crítica de la literatura actual sobre la astaxantina y su posible aplicación como suplemento dietético en humanos que hacen ejercicio habitualmente. Según las investigaciones *in vitro* e *in vivo* llevadas a cabo en modelos de ejercicio con ratones, la evidencia sugeriría que la suplementación con astaxantina podría mejorar potencialmente los índices de metabolismo, rendimiento y recuperación del ejercicio debido a su potente capacidad antioxidante. En el ejercicio de los humanos, sin embargo, estas observaciones aún no se han realizado de manera tan consistente, con datos equívocos informados. Implicada en parte, por la escasez de investigación científicamente rigurosa y bien controlada, la investigación futura es necesaria para permitir una conclusión más sólida con respecto a la eficacia de la suplementación con astaxantina y su papel potencial en la utilización del sustrato, el rendimiento de resistencia y la recuperación aguda en humanos que hacen deporte.

Otro estudio<sup>14</sup> se propuso investigar el efecto antioxidante de la astaxantina en ratas preeclámpicas inducidas por el éster metílico de N $\omega$ -nitro-L-arginina (L-NAME). La supervivencia celular, el nivel de especies reactivas de oxígeno

(ROS) y los cambios en el potencial de membrana mitocondrial (MMP) fueron aspectos que se examinaron en la astaxantina y en células endoteliales de vena umbilical humana tratadas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (HUVEC). Se utilizó para el estudio el modelo de rata Sprague-Dawley preeclámptico y se le inyectó L-NAME y tratamiento con astaxantina. Se analizaron las actividades de malondialdehído (MDA), superóxido dismutasa (SOD) y óxido nítrico sintasa (NOS) en suero. Los cambios patológicos se examinaron mediante tinción con hematoxilina y eosina (H&E). La expresión del factor nuclear (NF)- $\kappa$ B, la proteína quinasa II asociada a Rho (ROCK II), la hemooxigenasa-1 (HO-1) y la caspasa 3 en las placentas preeclámpticas se examinó mediante inmunohistoquímica. La astaxantina redujo significativamente la muerte celular HUVEC inducida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, disminuyó las ROS y aumentó el MMP. La astaxantina redujo significativamente la presión arterial y el contenido de MDA, pero aumentó significativamente la actividad de SOD en ratas preeclámpticas. La proteína urinaria y el nivel de NO y NOS también disminuyeron. La tinción con H&E reveló que el grosor de la membrana basilar aumentó, mientras que el contenido de células trofoblásticas y arterias espirales se redujo después del tratamiento con astaxantina. Los resultados de la inmunohistoquímica mostraron que la expresión de NF- $\kappa$ B, ROCK II y caspasa 3 en placentas preeclámpticas disminuyó significativamente después del tratamiento con astaxantina, mientras que la expresión de HO-1 aumentó. En conclusión, la astaxantina inhibió el estrés oxidativo inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en las HUVEC. El tratamiento con astaxantina mejoró significativamente los síntomas preeclámpticos inducidos por L-NAME y redujo el estrés oxidativo y los daños inflamatorios en las placentas preeclámpticas. El tratamiento con astaxantina puede prevenir y tratar efectivamente la preeclampsia.

Tenemos por lo tanto un estudio de alta evidencia científica (clasificable con un 1++) y otro de mucha menor evidencia en animales, y podemos decir que la suplementación con astaxantina podría mejorar potencialmente los índices de metabolismo, rendimiento y recuperación del ejercicio debido a su potente capacidad antioxidante y antiinflamatoria, aunque se necesita de más estudios al respecto.

### **b) Acción en el sistema cardiovascular y en el metabolismo lipídico**

La enfermedad cardiovascular es el principal contribuyente a la morbilidad y la mortalidad en todo el mundo. Sobre la base de sus características químicas únicas, la astaxantina carotenoide de xantofila se propone como un agente preventivo y terapéutico adecuado en enfermedades cardiovasculares.

La revisión *Astaxanthin in cardiovascular health and disease: mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps*<sup>15</sup> se centra en los avances recientes en la investigación de astaxantina relevante para la salud y la enfermedad cardiovascular, es decir, su antioxidante directo, antioxidante indirecto, antiinflamatorio, antihipertensivo, antidiabético, renoprotector, hipolipemiante y anti-aterosclerótico in vitro e in vivo. Las disparidades en las actividades biológicas y los beneficios para la salud de la astaxantina observada in vitro (evidencia sólida), en animales (evidencia moderada) y en humanos (evidencia débil) y la variedad de fuentes de as-

taxantina dificultan los esfuerzos para establecer áreas de aplicación de astaxantina en la atención de salud humana. Se propone en el estudio una lista de lagunas de conocimiento y dificultades experimentales para superar algunos de los inconvenientes en la investigación con astaxantina.

Otra revisión<sup>16</sup> se centra en la astaxantina como un compuesto bioactivo y describe la evidencia asociada con su papel potencial en la prevención de la aterosclerosis. La astaxantina tiene una estructura molecular única que es responsable de sus poderosas actividades antioxidantes al contrarrestar la acción oxidante del oxígeno y eliminar los radicales libres. Se ha informado que la astaxantina inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumenta las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de adiponectina en estudios clínicos. La evidencia acumulada sugiere que la astaxantina podría ejercer acciones preventivas contra la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) a través de su potencial para mejorar el estrés oxidativo, la inflamación, el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa. Además de identificar los mecanismos de bioactividad de la astaxantina mediante la investigación básica, se necesita más evidencia epidemiológica y clínica que vincule el riesgo reducido de ECA con la ingesta de astaxantina en la dieta.

Así pues, encontramos que, según la primera revisión sistemática seleccionada, los beneficios para la salud cardiovascular de la astaxantina aplicada es, todavía, relativamente débil en humanos, observada in vitro la evidencia es sólida, y en animales moderada. La segunda revisión (evidencia 1++) señala que mejorara el estrés oxidativo, la inflamación, el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa, lo cual tiene un cierto impacto sobre la salud cardiovascular.

### **c) Efectos neuroprotectores y neurológicos**

Actualmente se comercializa como un suplemento de salud precisamente por ser bien conocida por su capacidad antioxidante, como hemos señalado anteriormente. Pero la evidencia reciente también ha ido surgiendo para sugerir una amplia gama de actividades biológicas. El interés en este compuesto ha aumentado enormemente en los últimos años y muchos estudios ahora están aplicando esta molécula en muchos modelos de enfermedades. Los resultados de la investigación actual están comenzando a unirse para sugerir propiedades neuroprotectoras que incluyen efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos y antioxidantes, así como el potencial para promover o mantener la plasticidad neural. Estos mecanismos de acción emergentes implican a la astaxantina como un agente terapéutico prometedor para la enfermedad neurodegenerativa. La revisión *Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration*<sup>17</sup> examina la literatura reciente y concluye generando apoyo para el uso de este carotenoide en la mitigación de la neuropatía en el envejecimiento normal y la enfermedad neurodegenerativa.

Cabe decir que desde el punto de vista nutricional la astaxantina es considerada uno de los antioxidantes más fuertes de la naturaleza, debido a su alto potencial de

eliminación de los radicales libres en el cuerpo humano. Recientemente, la astaxantina también está recibiendo atención por su efecto en la prevención o el tratamiento conjunto de patologías neurológicas, incluidas las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. En esta revisión<sup>18</sup> se centra en las propiedades neuroprotectoras de la astaxantina y explora los mecanismos subyacentes para contrarrestar las enfermedades neurológicas, principalmente por su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y sus propiedades oxidativas, antiinflamatorias y antiapoptóticas.

Las enfermedades neurológicas, que consisten en lesiones agudas y neurodegeneración crónica, son una de las principales causas de muerte humana y discapacidad. Sin embargo, la fisiopatología de estas enfermedades no se ha aclarado por completo, y aún faltan tratamientos efectivos. La astaxantina posee acciones únicas sobre la membrana celular y diversas actividades biológicas. Más importante aún, existen pruebas que demuestran que la astaxantina confiere efectos neuroprotectores en modelos experimentales de lesiones agudas, trastornos neurodegenerativos crónicos y enfermedades neurológicas. Los efectos beneficiosos de la astaxantina están relacionados con sus características oxidativas, antiinflamatorias y antiapoptóticas. En esta revisión<sup>19</sup> se centran en las propiedades neuroprotectoras de la astaxantina y exploran los mecanismos subyacentes en el contexto de las enfermedades neurológicas.

El efecto antidepresivo de la trans-astaxantina también se ha evaluado mediante métodos conductuales y neuroquímicos<sup>20</sup>. Los resultados mostraron que el tratamiento con trans-astaxantina redujo significativamente el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación con fuerza y la prueba de suspensión de la cola, pero no influyó en la actividad locomotora. El tratamiento con trans-astaxantina no antagonizó eficazmente la hipotermia y la ptosis inducida por la reserpina. Sin embargo, el tratamiento previo con para-clorofenilalanina eliminó el efecto anti-inmovilidad de la trans-astaxantina en la prueba de suspensión de nado y cola. Estos resultados sugieren que el mecanismo del efecto antidepresivo de la trans-astaxantina puede afectar al sistema serotoninérgico, pero no al sistema de noradrenalina. Esta hipótesis fue confirmada por ensayos neuroquímicos que mostraron que la trans-astaxantina incrementó los niveles de serotonina en el hipocampo, la corteza frontal, el estriado y el hipotálamo. Además, los datos del estudio sugieren que la trans-astaxantina disminuyó la actividad de la indoleamina 2,3-dioxigenasa en el hipocampo, la corteza frontal y el hipotálamo. La inhibición de la actividad de la indoleamina 2,3-dioxigenasa posteriormente disminuyó la relación kinurenina/triptófano y aumentó la proporción serotonina/triptófano en estas regiones del cerebro. En conjunto, estos hallazgos indican que el efecto antidepresivo de la trans-astaxantina afecta al sistema serotoninérgico.

El objetivo del estudio *Protective effect of astaxanthin on acute cerebral infarction in rats*<sup>21</sup> fue investigar el efecto de la astaxantina y sus posibles mecanismos en el infarto cerebral agudo (ACI) en un modelo de rata. Las ratas Sprague Dawley macho se dividieron al azar en grupo simulado, grupo modelo y grupos tratados con astaxantina (20, 40 y 80 mg/kg). Se evaluaron el examen neurológico, la proporción de edema cerebral y los cambios histopatológicos. Además, se ob-

tuvieron algunos marcadores de estrés oxidativo para el análisis bioquímico, y la expresión del gen de los factores neurotróficos se detectó mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Los resultados mostraron que el tratamiento con astaxantina redujo notablemente las puntuaciones de déficit neurológico y la proporción de edema cerebral en comparación con el grupo modelo. Mientras tanto, la astaxantina aumentó la actividad de la catalasa, la superóxido dismutasa y la glutatiónperoxidasa, así como la disminución del contenido de malondialdehído en el tejido cerebral. Los resultados de la RT-PCR mostraron que la expresión del ARNm del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento nervioso (NGF) aumentó con el tratamiento con astaxantina. Los resultados indicaron que la astaxantina podría mejorar el infarto cerebral agudo seguido de la supresión del estrés oxidativo y el aumento de la expresión del ARNm de BDNF y NGF.

Así pues, tenemos tres estudios (revisiones con evidencia 1++) que le otorgan cierto apoyo al uso de este carotenoide en la mitigación de la neuropatía en el envejecimiento normal y la enfermedad neurodegenerativa por su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y sus propiedades oxidativas, antiinflamatorias y antiapoptóticas. El tercero revela cierto efecto antidepresivo de la trans-astaxantina evaluándola mediante métodos conductuales y neuroquímicos. Y un cuarto estudio en animales, con menor grado de evidencia, que sugiere que podría mejorar la recuperación tras el infarto cerebral agudo.

#### **d) Efectos en el sistema gástrico y hepático**

El primer estudio<sup>22</sup> expone los potenciales efectos de los carotenoides en la dieta, como el  $\beta$ -caroteno y la astaxantina, en la mejora de la maduración del sistema inmunitario intestinal y la producción de inmunoglobulina A, y la consiguiente promoción de la salud intestinal. El concepto de metabolismo de los carotenoides en la salud intestinal no está bien establecido en la literatura. Pero el estudio revisa y discute los roles del ácido retinoico y los carotenoides, incluidos los carotenoides proxitamina A y las xantofilas en la maduración del sistema inmunitario intestinal y la producción de IgA. Este es el primer artículo de revisión que se puede encontrar sobre los suplementos de carotenoides y los metabolitos en la regulación del microbioma intestinal y proporciona una nueva dirección para el tratamiento de la disbiosis de la microbiota intestinal mediante la aplicación de carotenoides bioactivos y los metabolitos.

Asimismo, como sabemos, *Helicobacter pylori* es una bacteria dominante que vive en los tejidos gástricos humanos. En los tejidos infectados por *H. pylori*, las células inflamatorias infiltradas producen especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que lleva a una inflamación gástrica con la producción de varios mediadores. Según numerosos estudios epidemiológicos, los carotenoides dietéticos pueden prevenir la inflamación gástrica debido a sus propiedades antioxidantes.

Estudios recientes<sup>23</sup> demostraron que los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la astaxantina y el  $\beta$ -caroteno pueden contribuir a la inhibición de la inflamación



gástrica inducida por *H. pylori*. La astaxantina cambia la activación inducida por *H. pylori* de la respuesta de las células T ayudantes tipo 1 hacia la respuesta de las células T ayudantes tipo 2 en los tejidos infectados. La astaxantina inhibe el crecimiento de *H. pylori*. Aunque la astaxantina reduce la inflamación gástrica inducida por *H. pylori*, no reduce los niveles de citoquinas en los tejidos infectados. El  $\beta$ -caroteno suprime la señalización inflamatoria mediada por ROS, incluidas las proteínas quinasas activadas por mitógenos y los factores de transcripción sensibles a redox, y reduce la expresión de mediadores inflamatorios, incluida la interleucina-8, la óxido nítrico sintasa inducible y la ciclooxigenasa-2 de los tejidos infectados. Por lo tanto, el consumo de alimentos ricos en astaxantina y  $\beta$ -caroteno puede ser beneficioso para prevenir la inflamación gástrica inducida por *H. pylori*. La revisión resume además los mecanismos antiinflamatorios de la astaxantina y el  $\beta$ -caroteno en la inflamación gástrica mediada por *H. pylori*.

La protección contra el daño hepático, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, actualmente se considera importante para la prevención de afecciones adversas, como las enfermedades cardiovasculares y cancerosas. El daño hepático a menudo ocurre en relación con el estrés oxidativo con trastornos metabólicos, incluida la acumulación de lípidos celulares. La astaxantina, es un candidato para la protección del hígado. Aquí, repasamos brevemente la astaxantina como un posible protector contra el daño hepático. En particular, los estudios<sup>24</sup> han reportado los efectos antioxidantes de la astaxantina en los tejidos del hígado. También se ha informado que el tratamiento con astaxantina mejora la hiperlipidemia, que induce indirectamente los efectos antioxidantes de la astaxantina en las patologías hepáticas. Además, la astaxantina puede aliviar el daño hepático independientemente de sus efectos antioxidantes. Es de destacar que todavía hay datos humanos insuficientes para observar el efecto del tratamiento con astaxantina sobre la función hepática en condiciones clínicas. Pese al efecto prometedor, se necesitan más estudios que investiguen la relevancia de la astaxantina en la protección y curación del hígado.

La resistencia a la insulina hepática y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) pueden ser causadas por la acumulación excesiva de lípidos hepáticos y la peroxidación. La vitamina E se ha convertido en un tratamiento estándar para la enfermedad. Sin embargo, la astaxantina inhibe la peroxidación de lípidos de manera más potente que la vitamina E. En el estudio *Astaxanthin prevents and reverses diet-induced insulin resistance and steatohepatitis in mice: A comparison with vitamin E*.<sup>25</sup> se comparan los efectos de la astaxantina y la vitamina E en la NASH. Primero, se demuestra que la astaxantina mejora la esteatosis hepática en ratones obesos inducidos por la dieta tanto genéticamente (ob/ob) como altos en grasa. En un modelo lipotóxico de EHNA: los ratones alimentados con una dieta rica en colesterol y en grasas, la astaxantina alivió la acumulación excesiva de lípidos hepáticos y la peroxidación, aumentó la proporción de macrófagos tipo M1/células de Kupffer y activó las células estrelladas para mejorar la inflamación y la fibrosis hepática. Además, la astaxantina causó un cambio dominante en M2 en macrófagos/células de Kupffer y una reducción posterior en el reclutamiento de células T CD4 (+)

y CD8 (+) en el hígado, lo que contribuyó a mejorar la resistencia a la insulina y la inflamación hepática. Es importante destacar que la astaxantina revirtió la resistencia a la insulina, así como la inflamación hepática y la fibrosis, en la NASH preexistente. En general, la astaxantina fue más efectiva tanto para prevenir como para tratar la EHNA en comparación con la vitamina E en ratones. Además, la astaxantina mejoró la esteatosis hepática y tendió a mejorar la progresión de la NASH en sujetos humanos con biopsia comprobada. Estos resultados sugieren que la astaxantina podría ser un tratamiento novedoso y prometedor para la NASH.

Encontramos que la primera revisión (1++) señala que los metabolitos de la astaxantina podrían tener un efecto positivo en la regulación del microbioma intestinal y proporciona una nueva dirección para el tratamiento de la disbiosis de la microbiota intestinal con ella. En la segunda revisión (1++) se expone que mejora la hiperlipidemia e induce indirectamente los efectos antioxidantes de la astaxantina en las patologías hepáticas, aunque advirtiendo de que aún queda desarrollar la investigación sobre el impacto en el hígado en cuanto a protección. Y un estudio de menos evidencia científica (en animales) nos sugiere su impacto positivo en la resistencia a la insulina, así como la inflamación hepática y la fibrosis.

#### **e) Efectos sobre la salud dérmica**

Debido a sus diversas funciones colectivas en la biología de la piel, existe una creciente evidencia de que la astaxantina posee varios beneficios para la salud e importantes aplicaciones nutraceuticas en el campo de la dermatología. Aunque aún se debate, se han propuesto una serie de mecanismos potenciales a través de los cuales la astaxantina podría ejercer sus beneficios en la homeostasis de la piel, incluidos los efectos fotoprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios. Esta revisión<sup>26</sup> resume los datos disponibles sobre el papel funcional de la astaxantina en la fisiología de la piel, describe los mecanismos potenciales involucrados en la respuesta a la astaxantina y destaca las posibles implicaciones clínicas asociadas con su consumo.

Para evaluar el efecto antiinflamatorio de la astaxantina sobre el deterioro de la piel, se ha probado su papel en las interacciones epidérmico-dérmicas *in vitro*.<sup>27</sup> El tratamiento con astaxantina suprimió la secreción de citoquinas inflamatorias inducida por los rayos ultravioleta B (UVB) en queratinocitos, y la secreción de metaloproteína-1 de la matriz por fibroblastos cultivados en medio de queratinocitos irradiados con UVB. Para verificar estos hallazgos, realizamos un estudio clínico de 16 semanas con 65 participantes sanas. A los participantes se les administró por vía oral una dosis de 6 mg o 12 mg de astaxantina o un placebo. Los parámetros de arrugas y el contenido de humedad de la piel empeoraron significativamente en el grupo de placebo después de 16 semanas. Sin embargo, no se produjeron cambios significativos en los grupos de astaxantina. Los niveles de interleucina-1 $\alpha$  en el estrato córneo aumentaron significativamente en los grupos de placebo y de dosis bajas, pero no en el grupo de dosis alta entre las semanas 0 y 16. Este estudio se realizó en Japón de agosto a diciembre, cuando se modificaron los factores

ambientales, como Los rayos UV y la sequedad, exacerbaban el deterioro de la piel. En conclusión, el estudio sugiere que la suplementación profiláctica a largo plazo con astaxantina puede inhibir el deterioro de la piel relacionado con la edad y mantener las condiciones de la piel asociadas con el daño inducido por el medio ambiente a través de su efecto antiinflamatorio.

También encontramos estudios<sup>28</sup> que arrojan resultados que sugieren que la astaxantina derivada de *H. pluvialis* puede mejorar la condición de la piel en todas las capas, como la capa de corneocitos, epidermis, basal y dermis combinando la suplementación oral y el tratamiento tópico, pudiendo mejorar la condición de la piel, tanto en mujeres como en hombres. En concreto se realizaron dos estudios clínicos en humanos. Uno fue un estudio abierto no controlado que incluyó a 30 sujetos femeninos sanos durante 8 semanas. Se observaron mejoras significativas al combinar 6 mg por día de administración oral y 2 ml (solución de 78.9  $\mu\text{M}$ ) por día de aplicación tópica de astaxantina. La astaxantina derivada de las microalgas, *Haematococcus pluvialis* mostró mejoras en las arrugas de la piel (patas de gallo en la semana 8), tamaño de la mancha de la edad (mejilla en la semana 8), elasticidad (patas de gallo en la semana 8), textura de la piel (mejilla en la semana 4), contenido de humedad de la capa de corneocito (mejilla en 10 sujetos de piel seca en la semana 8) y condición de corneocito (mejilla en la semana 8). Puede sugerir que la astaxantina derivada de *H. pluvialis* puede mejorar el estado de la piel en todas las capas, como la capa de corneocito, la epidermis, la capa basal y la dermis mediante la combinación de suplementos orales y tratamiento tópico. Otro fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 36 sujetos varones sanos durante 6 semanas. Patas de gallo arrugas y elasticidad; y la pérdida de agua transepidermica (TEWL, por sus siglas en inglés) mejoró después de 6 mg de astaxantina (lo mismo que en el estudio anterior) la suplementación diaria. El contenido de humedad y el nivel de aceite de sebo en la zona de la mejilla mostraron fuertes tendencias de mejora. Estos resultados sugieren que la astaxantina derivada de *Haematococcus pluvialis* puede mejorar la condición de la piel en ambos géneros.

En otro estudio<sup>29</sup>, encontramos el efecto de la astaxantina dietética derivada de *Haematococcus pluvialis* sobre el fotoenvejecimiento de la piel en ratones sin pelo irradiados con UVA mediante la evaluación de varios parámetros del fotoenvejecimiento. Después de la exposición crónica a los rayos ultravioleta A (UVA), se observó un aumento significativo en la pérdida de agua transepidermica (TEWL) y la formación de arrugas en la piel dorsal causada por el UVA, y la astaxantina dietética suprimió significativamente estas características de fotoenvejecimiento. Encontramos que la expresión del ARNm del inhibidor relacionado con el tipo Kazal linfático, la sulfatasa esteroidea y la acuaporina 3 en la epidermis aumentó significativamente con la irradiación con rayos UVA durante 70 días, y la astaxantina dietética suprimió significativamente estos aumentos en la expresión del ARNm para que sea comparable a niveles de control. En la dermis, la expresión del ARNm de la metaloproteasa de matriz 13 se incrementó con la irradiación UVA y se suprimió significativamente con la astaxantina de la dieta. Además, el análisis de HPLC-PDA confirmó que la astaxantina dieté-

tica alcanzó no solo la dermis sino también la epidermis. Nuestros resultados indican que la astaxantina de la dieta se acumula en la piel y parece prevenir los efectos de la irradiación UVA sobre el metabolismo de la filagrina y la descamación en la epidermis y la matriz extracelular en la dermis.

En definitiva, la primera revisión (evidencia 1++) nos señala beneficios en la homeostasis de la piel, incluidos los efectos fotoprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios. En la segunda, un estudio in vitro (y por tanto informativo, no extrapolable, y por tanto de menor evidencia), nos indica que la suplementación profiláctica a largo plazo con astaxantina puede inhibir el deterioro de la piel relacionado con la edad y mantener las condiciones de la piel asociadas con el daño inducido por el medio ambiente a través de su efecto antiinflamatorio. También hemos seleccionado estudios clínicos en humanos (1-) que sugieren que la astaxantina puede mejorar la condición de la piel en ambos géneros, en cuanto a arrugas, manchas, elasticidad y humedad, y parece prevenir los efectos de la irradiación UVA sobre el metabolismo de la filagrina y la descamación en la epidermis y la matriz extracelular en la dermis.

#### **f) Capacidad antitumoral**

Encontramos estudios<sup>30</sup> que han revelado que la astaxantina, por su propiedad antioxidante, no sólo es beneficiosa como agente terapéutico para varias enfermedades sin efectos secundarios ni toxicidad, como hemos visto hasta ahora. Además, también muestra eficacia antitumoral preclínica tanto in vivo como in vitro en varios modelos de cáncer. Varias investigaciones han descifrado que la astaxantina ejerce su influencia antiproliferativa, antiapoptosis y antiinvasiva a través de diferentes moléculas y vías, incluyendo el transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3), factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de las células B activadas. (NF- $\kappa$ B) y el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ). Por lo tanto, la astaxantina muestra una gran promesa como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento y prevención del cáncer. En el estudio *Multiple Mechanisms of Anti-Cancer Effects Exerted by Astaxanthin* se revisan los avances en el campo de la astaxantina en este sentido, que ciertamente avanza rápido en la terapia del cáncer, así como algunos objetivos moleculares de ATX.

#### **g) Efectos sobre la fertilidad masculina**

En este estudio<sup>31</sup>, (casos controles, evidencia 2+) se evaluaron los efectos de astaxantina en esperma humano aislado. La capacitación implica una serie de transformaciones para permitir que los espermatozoides adquieran las características correctas para la fertilización potencial de los ovocitos, incluida la generación de una cantidad controlada de especies reactivas de oxígeno (ROS), el agotamiento de la membrana externa del esperma y la fosforilación de la proteína tirosina (Tyr-P) procesada en la región cabeza del espermatozoide. Los voluntarios, con valores de espermiogramas normales, se dividieron en dos grupos separados en función de su capacidad para generar el contenido correcto de ROS endógenas. Tanto el grupo de pacientes (PG) como el grupo de control (CG) se

analizaron para determinar el patrón de fosforilación de Tyr (Tyr-P) y los porcentajes de células con reacción de acrosoma (ARC) y células no viables (NVC), en presencia o ausencia de astaxantina. Además, se investigó la participación de las ROS en la reorganización de la membrana y la presencia de Lyn, una quinasas de la familia Src asociada con balsas de lípidos. Los resultados muestran que Lyn está presente en las membranas de los espermatozoides humanos, principalmente confinados en piezas intermedias en condiciones de reposo. Luego de la capacitación, Lyn se trasladó a la cabeza concomitantemente con la reubicación de la balsa, permitiendo así el Tyr-P de las proteínas de la cabeza. La astaxantina logró desencadenar la translocación de Lyn en el espermatozoide, evitando así el mecanismo defectuoso relacionado con ROS para las balsas y la translocación de Lyn. En el estudio se mostró una interdependencia entre la generación de ROS y las balsas de lípidos y la reubicación de Lyn, lo que lleva a las células a sufrir la reacción de acrosoma (AR) sucesiva. El estudio concluye en que la astaxantina, al mejorar el funcionamiento del espermatozoide, puede utilizarse para disminuir la infertilidad idiopática masculina.

#### **h) Efectos sobre el sistema respiratorio**

Aunque como estamos viendo la astaxantina tiene una variedad de actividades biológicas, como los efectos antioxidantes, los efectos inhibitorios sobre el deterioro de la piel y los efectos antiinflamatorios, no se ha estudiado su efecto sobre el asma. En este trabajo<sup>32</sup> (estudio en animales de menor evidencia científica), se investigó el efecto inhibitorio de la astaxantina sobre la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de ratón de asma inducida por ovoalbúmina (OVA). Se evaluó el número de células totales, citoquinas inflamatorias mediadas por Th1/2 en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) y la hiperreactividad de las vías respiratorias, así como la estructura histológica. También se examinó el nivel de IgE total, IgG1, IgG2a, IgG1 específica de OVA e IgG2a específica de OVA. La administración oral de 50 mg/ml de astaxantina inhibió la resistencia del sistema respiratorio, la elastancia, la resistencia newtoniana, la amortiguación del tejido y la elastancia del tejido. Además, la astaxantina suprimió el número total de células, IL-4 e IL-5, y aumentó el IFN- $\gamma$  en el BALF. En los sueros, la IgE total, la IgG1 y la IgG1 específica de OVA se redujeron con la exposición a la astaxantina y la IgG2a y la IgG2a específica de OVA se mejoraron mediante la administración oral de astaxantina. La infiltración de células inflamatorias en el pulmón, la producción de moco, la fibrosis pulmonar y la expresión de caspasa-1 o caspasa-3 se suprimieron en animales asmáticos inducidos por OVA tratados con astaxantina. Los resultados arrojados sugieren que la astaxantina puede tener un potencial terapéutico para tratar el asma a través de la inhibición de la citoquina mediada por Th2 y la potenciación de la citoquina mediada por Th1.

#### **i) Efectos sobre la salud osteoarticular y recuperación muscular**

La astaxantina ha demostrado que es un inhibidor eficaz del daño oxidativo. En el estudio *Astaxanthin intake attenuates muscle atrophy caused by immobilization in rats*<sup>33</sup> (estudio realizado en animales, lo que supone menor evi-

dencia científica) se probó la hipótesis de que la ingesta de astaxantina atenuaría la atrofia muscular inducida por inmovilización en ratas. Se alimentaron ratas Wistar macho (14 semanas de edad) durante 24 días con astaxantina o dieta placebo. Después de 14 días de cada ingesta de dieta experimental, los músculos de las extremidades posteriores de una pierna se inmovilizaron en posición de flexión plantar utilizando un yeso. Después de 10 días de inmovilización, se extrajeron y analizaron los músculos atroficos y contralaterales plantares para determinar el nivel de atrofia muscular junto con la medición de los niveles de proteína de CuZn-superóxido dismutasa (CuZn-SOD) y proteasas seleccionadas. En comparación con los animales que recibieron placebo, el grado de atrofia muscular en respuesta a la inmovilización se redujo significativamente en los animales con astaxantina. Además, la suplementación con astaxantina previno significativamente el aumento inducido por la inmovilización en la expresión de CuZn-SOD, catepsina L, calpaína y ubiquitina en el músculo atrofiado. Estos resultados apoyan el postulado de que la ingesta de astaxantina en la dieta atenúa la tasa de desuso de atrofia muscular al inhibir el estrés oxidativo y la proteólisis a través de tres vías proteolíticas principales.

También se ha demostrado que la astaxantina inhibe la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) in vitro. Sin embargo, el efecto de la astaxantina en el cartílago todavía no está claro. El objetivo del estudio *Astaxanthin ameliorates cartilage damage<sup>34</sup> in experimental osteoarthritis* fue investigar los efectos de la astaxantina sobre el cartílago en la osteoartritis experimental. Se utilizaron conejos de Nueva Zelanda y se sometieron a una transección del ligamento cruzado anterior para inducir la OA en la rodilla derecha. Los conejos recibieron inyección intraarticular que contenía 0,3 ml de vehículo (dimetilsulfóxido) o astaxantina (50  $\mu$ M). La inyección se inició el día de la operación y la inyección se realizó una vez por semana durante seis semanas consecutivas. Luego, se sacrificaron los conejos y se recogieron las rodillas derechas para estudiarlas. La astaxantina redujo la degradación del cartílago, según se evaluó mediante el examen morfológico e histológico. La astaxantina también inhibió la expresión génica de MMP-1, MMP-3 y MMP-13 en cartílago en comparación con el grupo de vehículo. En conclusión, los resultados sugieren que la astaxantina puede considerarse un agente farmacéutico en el tratamiento de la OA.

## **4. CONCLUSIONES**

La astaxantina muestra una de las más potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la naturaleza, siendo esta su propiedad más sólida según la evidencia científica con numerosas revisiones que la refuerzan.

Podría ejercer acciones preventivas contra la enfermedad cardiovascular aterosclerótica a través de su potencial para mejorar el estrés oxidativo, la inflamación, el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa. La astaxantina también inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumenta las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de adiponectina en estudios clínicos.

Además, por su capacidad para atravesar la barrera hemoencefálica y sus propiedades oxidativas, antiinflamatorias y antiapoptóticas, puede ser de apoyo la mitigación de la neuropatía en el envejecimiento natural y la enfermedad neurodegenerativa. Asimismo, se ha demostrado por ensayos neuroquímicos que posee cierto efecto antidepresivo por incrementos en los niveles de serotonina en el hipocampo, la corteza frontal, el estriado y el hipotálamo.

Se ha estudiado su efecto en la regulación del microbioma intestinal, y parece influir de forma positiva en la disbiosis de la microbiota del intestino. También, según numerosos estudios epidemiológicos, puede prevenir la inflamación gástrica debido a sus propiedades antioxidantes. Todavía hay datos humanos insuficientes para observar el efecto del tratamiento con astaxantina sobre la función hepática en condiciones clínicas, pese al efecto prometedor de alivio del daño hepático. Cabe decir no obstante que su consumo mejoró la esteatosis hepática y tendió a mejorar la progresión de la esteatohepatitis no alcohólica en sujetos humanos con biopsia comprobada.

Respecto a sus efectos en la piel parece haber varias conclusiones de fuerza empírica: la suplementación profiláctica a largo plazo puede inhibir el deterioro de la piel relacionado con la edad, puede mejorar la condición de la piel en todas las capas, y parece prevenir los efectos de la irradiación UVA sobre el metabolismo de la filagrina y la descamación en la epidermis y la matriz extracelular en la dermis.

Con respecto al cáncer, muestra ser prometedor como agente quimioterapéutico en el tratamiento y prevención, y se ha demostrado su eficacia antitumoral preclínica tanto in vivo como in vitro en varios modelos de cáncer. Se necesita más estudio al respecto.

En la salud reproductiva la astaxantina, al mejorar el funcionamiento del esperma, puede utilizarse para disminuir la infertilidad idiopática masculina.

Puede además tener un potencial terapéutico para tratar el asma a través de la inhibición de la citoquina mediada por Th2 y la potenciación de la citoquina mediada por Th1.

Y por último, su ingesta en la dieta atenúa la tasa de desuso de atrofia muscular al inhibir el estrés oxidativo y la proteólisis a través de las tres vías proteolíticas principales. Aunque se necesita de mucha más evidencia al respecto para ser concluyente.

Se necesita de más estudio para determinar el tiempo de suplementación para que sea efectivo o las dosis recomendadas según el objetivo a conseguir. Es preciso decir que al ser un compuesto liposoluble se aconseja tomarlo acompañado con grasa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Norkus EP; Norkus KL; Dharmarajan TS; Schierle J; Schalch W (2010). «Serum lutein response is greater from free lutein than from esterified lutein during 4 weeks of supplementation in healthy adults». *Journal of the American College of Nutrition*. 29(6): 575–85.
2. Solovchenko AE. *Recent breakthroughs in the biology of astaxanthin accumulation by microalgal cell*. *Photosynth Res*. 2015 Sep; 125(3): 437–49.
3. Astaxanthin Market Analysis By Source (Natural [Yeast, Krill/Shrimp, Microalgae] And Synthetic), By Product (Dried Biomass/Powder, Oil, Soft gels, Liquid), By Application, And Segment Forecasts, 2018–2025
4. Scaife, MA; Burja, AM; Wright PC. (2009). «Characterization of cyanobacterial  $\beta$ -carotene ketolase and hydroxylase genes in *Escherichia coli*, and their application for astaxanthin biosynthesis». *Biotechnology and Bioengineering*. 103(5): 944–955.
5. Scaife MA; Ma CA; Ninlayarn T; Wright PC; Armenta RE (2012). «Comparative Analysis of  $\beta$ -Carotene Hydroxylase Genes for Astaxanthin Biosynthesis». *Journal of Natural Products*. 75(6): 1117–24.
6. Scaife, MA; Ma, CA; Armenta, RE (2012). «Efficient extraction of canthaxanthin from *Escherichia coli* by a 2-step process with organic solvents». *Bioresource Technology*. 111: 276–281.
7. Ambati RR; Phang S-M; Ravi S; Aswathanarayana RG (2014). «Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review». *Marine Drugs*. 12(1): 128–152.
8. Astaxanthin extract: Cyanotech Corporation June 2006. Application from Cyanotech Corporation for an opinion on the equivalence of astaxanthin-rich extract obtained from the dried algae biomass of *Haematococcus pluvialis*, using supercritical carbon dioxide. Authorised February (2007).
9. Mackey A, Bassendowski S. *The History of Evidence-Based Practice in Nursing Education and Practice*. *J Prof Nurs*. 2017 Jan-Feb; 33(1): 51–55.
10. Horwitz RI, Hayes-Conroy A, Caricchio R, Singer BH *From Evidence Based Medicine to Medicine Based Evidence*. *Am J Med*. 2017 Nov; 130(11): 1246–1250. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.012. Epub 2017 Jul 12
11. Harbour R, Miller J. *For the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group*. *BMJ* 2001; 323: 334–336
12. Zuluaga M, Gueguen V, Letourneur D, Pavon-Djavid G. *Astaxanthin-antioxidant impact on excessive Reactive Oxygen Species generation induced by ischemia and reperfusion injury*. *Chem Biol Interact*. (2018) Jan 5; 279: 145–158. doi: 10.1016/j.cbi.2017.11.012. Epub 2017 Nov 24.
13. Brown DR, Gough LA, Deb SK, Sparks SA, McNaughton LR. *Astaxanthin in Exercise Metabolism, Performance and Recovery: A Review*. *Front Nutr*. (2018) Jan 18; 4: 76. doi: 10.3389/fnut.2017.00076. eCollection 2017.

14. Xuan RR, Niu TT, Chen HM. *Astaxanthin blocks pre-clampsia progression by suppressing oxidative stress and inflammation*. Mol Med Rep. 2016 Sep; 14(3): 2697-704. doi: 10.3892/mmr.2016.5569. Epub 2016 Jul 28.
15. Visioli F, Artaria C. *Astaxanthin in cardiovascular health and disease: mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps*. Food Funct. 2017 Jan 25; 8(1): 39-63.
16. Kishimoto Y, Yoshida H, Kondo K. *Potential Anti-Atherosclerotic Properties of Astaxanthin*. Mar Drugs. 2016 Feb 5; 14(2). pii: E35.
17. Grimmig B, Kim SH, Nash K, Bickford PC, Douglas Shytle R. *Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration*. Geroscience. 2017 Feb; 39(1): 19-32. doi: 10.1007/s11357-017-9958-x. Epub 2017 Feb 13.
18. Galasso C, Orefice I, Pellone P, Cirino P, Miele R, Ianora A, Brunet C, Sansone C. *On the Neuroprotective Role of Astaxanthin: New Perspectives?* Mar Drugs. 2018 Jul 24; 16(8). pii: E247.
19. Visioli F, Artaria C. *Astaxanthin in cardiovascular health and disease: mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps*. Food Funct. 2017 Jan 25; 8(1): 39-63.
20. Jiang X, Zhu K, Xu Q, Wang G, Zhang J, Cao R, Ye J, Yu X. *The antidepressant-like effect of trans-astaxanthin involves the serotonergic system*. Oncotarget. 2017 Apr 11; 8(15): 25552-25563. doi: 10.18632/oncotarget.16069.
21. Nai Y, Liu H, Bi X, Gao H, Ren C. *Protective effect of astaxanthin on acute cerebral infarction in rats*. Hum Exp Toxicol. 2018 Sep; 37(9): 929-936.
22. Lyu Y, Wu L, Wang F, Shen X, Lin D. *Carotenoid supplementation and retinoic acid in immunoglobulin A regulation of the gut microbiota dysbiosis*. Exp Biol Med (Maywood). 2018 Apr; 243(7): 613-620.
23. Kang H, Kim H. *Astaxanthin and  $\beta$ -carotene in Helicobacter pylori-induced Gastric Inflammation: A Mini-review on Action Mechanisms*. J Cancer Prev. 2017 Jun; 22(2): 57-61.
24. Chen JT, Kotani K. *Astaxanthin as a Potential Protector of Liver Function: A Review*. J Clin Med Res. 2016 Oct; 8(10): 701-4.
25. Ni Y, Nagashimada M, Zhuge F, Zhan L, Nagata N, Tsutsui A. *Astaxanthin prevents and reverses diet-induced insulin resistance and steatohepatitis in mice: A comparison with vitamin E*. Sci Rep. 2015 Nov 25; 5: 17192.
26. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. *Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review*. Nutrients. 2018 Apr 22; 10(4). pii: E522.
27. Tominaga K, Hongo N, Fujishita M, Takahashi Y, Adachi Y. *Protective effects of astaxanthin on skin deterioration*. J Clin Biochem Nutr. 2017 Jul; 61(1): 33-39.
28. Tominaga K, Hongo N, Karato M, Yamashita E. *Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects*. Acta Biochim Pol. 2012; 59(1): 43-7.
29. Tominaga K, Hongo N, Fujishita M, Takahashi Y, Adachi Y. *Protective effects of astaxanthin on skin deterioration*. J Clin Biochem Nutr. 2017 Jul; 61(1): 33-39.
30. Zhang L, Wang H. *Multiple Mechanisms of Anti-Cancer Effects Exerted by Astaxanthin*. Mar Drugs. 2015 Jul 14; 13(7): 4310-30.
31. Andrisani A, Donà G, Tibaldi E, Brunati AM, Sabbadin C, Armanini D, Alvisi G, Gizzo S, Ambrosini G, Ragazzi E, Bordin L. *Astaxanthin Improves Human Sperm Capacitation by Inducing Lyn Displacement and Activation*. Mar Drugs. 2015 Aug 25; 13(9): 5533-51.
32. Hwang YH, Hong SG, Mun SK, Kim SJ, Lee SJ, Kim JJ, Kang KY, Yee ST. *The Protective Effects of Astaxanthin on the OVA-Induced Asthma Mice Model*. Molecules. 2017 Nov 21; 22(11). pii: E2019.
33. Shibaguchi T, Yamaguchi Y, Miyaji N, Yoshihara T, Naito H, Goto K, Ohmori D. *Astaxanthin intake attenuates muscle atrophy caused by immobilization in rats*. Physiol Rep. 2016 Aug; 4(15). pii: e12885.
34. Huang LJ, Chen WP. *Astaxanthin ameliorates cartilage damage in experimental osteoarthritis*. Mod Rheumatol. 2015 Sep; 25(5): 768-71.

**+ Publicación Tesina**

(Incluido en el precio)



1.550 €  
ONLINE

750  
HORAS

30  
ECTS

## Experto universitario en urgencias en salud mental

Edición: 11ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 100 Preguntas tipo test,  
20 Supuestos y Tesina de investigación

**UEMC**  
Universidad Europea  
Miguel de Cervantes