

## Actualización en la farmacología de *Spirulina (Arthrospira)*, un alimento no convencional

Germán Chamorro, María Salazar, Katia Gomes de Lima Araújo, César Pereira dos Santos, Guillermo Ceballos y Luis Fabila Castillo

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, M.A.D. México  
Universidade Federal Fluminense, Niteroi, Brasil

**RESUMEN.** La *Spirulina (Arthrospira)*, alga filamentosa unicelular, es una cianobacteria que se cultiva en algunos países, como alimento para consumo humano y animal, así como para la obtención de aditivos utilizados en formas farmacéuticas y alimentos. Esta alga es fuente rica en proteínas, vitaminas, aminoácidos, minerales y otros nutrientes, por lo que su principal uso es como suplemento alimenticio. Sin embargo, en los últimos años se le han atribuido diversas propiedades farmacológicas. Así, se ha comprobado a nivel experimental in vivo e in vitro su efectividad en el tratamiento de algunos tipos de alergias, anemia, cáncer, hepatotoxicidad, enfermedades virales y cardiovasculares, hiperglicemia, hiperlipemia, inmunodeficiencia y procesos inflamatorios, entre otros. Varias de esas actividades se deben a la *Spirulina* per se o a algunos de sus constituyentes, entre los que destacan el ácido graso poliinsaturado  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6,  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -tocoferol, ficocianina, compuestos fenólicos y un complejo aislado recientemente, el Ca-Spirulan (Ca-SP). En el presente artículo se hace una actualización y revisión crítica de los resultados publicados durante los últimos años, en relación a tales propiedades. Se concluye que aunque esta cianobacteria ha sido de las más estudiadas desde el punto de vista químico, farmacológico y toxicológico, es necesario ampliar las investigaciones con el fin de contar con datos más consistentes para su posible aplicación en seres humanos.

**Palabras clave:** Algas verde azules, *Spirulina*, *Arthrospira*, farmacología.

**SUMMARY.** Update on the pharmacology of *Spirulina (Arthrospira)*, an unconventional food. *Spirulina (Arthrospira)*, a filamentous, unicellular alga, is a cyanobacterium grown in certain countries as food for human and animal consumption. It is also used to derive additives in pharmaceuticals and foods. This alga is a rich source of proteins, vitamins, amino acids, minerals, and other nutrients. Its main use, therefore, is as a food supplement. Over the last few years, however, it has been found to have many additional pharmacological properties. Thus, it has been experimentally proven, in vivo and in vitro that it is effective to treat certain allergies, anemia, cancer, hepatotoxicity, viral and cardiovascular diseases, hyperglycemia, hyperlipidemia, immunodeficiency, and inflammatory processes, among others. Several of these activities are attributed to *Spirulina* itself or to some of its components including fatty acids  $\omega$ -3 or  $\omega$ -6,  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -tocopherol, phycocyanin, phenol compounds, and a recently isolated complex, Ca-Spirulan (Ca-SP). This paper aims to update and critically review the results published over the last few years with regards to these properties. The conclusion is that even if this cyanobacterium has been one of the most extensively studied from the chemical, pharmacological and toxicological points of view, it is still necessary to expand the research in order to have more consistent data for its possible use in human beings.

**Key words:** Blue-green algae, *Spirulina*, *Arthrospira*, pharmacology.

### INTRODUCCION

El uso de las algas en el tratamiento o prevención de diversos padecimientos es conocido desde hace algunos años, comprobándose sus propiedades farmacológicas en diferentes modelos experimentales (1). Entre ellas destacan las de la cianobacteria *Spirulina*, alga verde-azul que en algunos países se cultiva como suplemento alimenticio, fuente de colorantes y de aditivos para las industrias farmacéutica y alimentaria (2).

Estudios a corto, mediano y largo plazo en animales de laboratorio (3-8) han demostrado que la *Spirulina* no produce efectos indeseables, lo que representa una ventaja en relación a otras algas, que han ocasionado toxicidad y muerte en animales domésticos y salvajes (9), así como en el humano (10),

principalmente por la presencia de hepato y neurotoxinas (11).

Belay et al. (12) y Chamorro et al. (13), publicaron una revisión sobre trabajos que se habían realizado hasta entonces en la literatura científica sobre farmacología y toxicología de la *Spirulina*. Después, diferentes autores han continuado con el estudio de algunos de esos efectos o descubierto nuevas propiedades del alga, que han dado lugar a un número importante de publicaciones. De la misma forma, se han efectuado estudios con sus componentes como ácido  $\gamma$ -linolénico, ficocianina y el Ca-SP, un polisacárido sulfatado, este último, quelante de ese metal (14-16).

El objetivo del presente artículo es hacer una actualización y análisis crítico de tales trabajos, con el fin de conocer otras posibles aplicaciones farmacéuticas de la

*Spirulina* y componentes mencionados.

Además, con el propósito de contar con un panorama general de las diferentes propiedades del alga, en la Tabla 1

se hace un resumen de los diversos trabajos analizados, indicando la actividad terapéutica, modelo utilizado, resultados obtenidos y referencia consultada.

**TABLA 1**  
Recientes estudios sobre efectos farmacológicos de alga *Spirulina*

Efecto	Modelo	Resumen de resultados	Referencia
1. Antialérgico	Rata	La inoculación intraperitoneal inhibió varios tipos de reacciones alérgicas.	18
		<i>In vitro</i> previno la producción de tNF-alfa por macrófagos peritoneales. Resultados similares se obtuvieron con la proveniente de otra fuente.	19
2. Antianémico	Rata	Sola o en combinación con gluten de trigo, aumentó el contenido de hierro y hemoglobina durante la primera semana de la gestación y en la lactación.	20
3. Anticancerígeno	Células	Siete administraciones intravenosas de 100 µg de Ca-SP cada una, obtenido del alga, causaron marcada disminución de tumor pulmonar colonizado con células B16-B6.	24
	Ratón	Redujo el citocromo P450 hepático, inducción de la glutation-S-transferasa hepática; sin embargo, la actividad de la glutation-S-transferasa extrahepática, no presentó cambios.	25
4. Anticoagulante	Cofactor heparina	Aumentó el tiempo de sobrieda de ratones BALB/c inoculados con el linfosarcoma L517BY	26
	Fibroblastos	Un polisacárido aislado del alga aumentó en más de mil veces la actividad antitrombina del cofactor II de la heparina.	32
5. Antigenotóxico	Células	El mismo polisacárido incrementó la producción de activador del plasminógeno, en una línea celular de fibroblastos humanos.	33
		Extractos acuosos y orgánicos inhibieron la frecuencia de micronúcleos en células meióticas de <i>Tradescantia</i> , inducida por la hidrazida maleico.	34
6. Antihepatotóxico	Rata	La <i>Spirulina</i> , el extracto oleoso y la fracción del alga exenta de grasa previnieron el hígado graso inducido por tetracloruro de carbono.	37,41
		La ficocianina, proveniente del alga, protegió contra la hepatotoxicidad producida por tetracloruro de carbono y pulegona.	42
7. Antiinflamatorio	Ratón	La ficocianina, obtenida de <i>Spirulina</i> , redujo la inflamación producida por peróxido.	45
	Ratón y rata	La ficocianina, obtenida de la cianobacteria, mostró actividad antiinflamatoria en cinco modelos experimentales.	46
	Ratón	Extractos de ficocianina obtenidos de <i>Spirulina</i> inhibieron el edema en oído y las concentraciones de LTB <sub>4</sub> inducidos por ácido araquidónico.	47
	Rata	La ficocianina, obtenida de <i>Spirulina</i> , redujo la actividad de la mieloperoxidasa e inhibió la infiltración celular inflamatoria y el daño en colon.	49
8. Antiparasitario	Ratón	En ratones inoculados con <i>Plasmodium chabaudi</i> no se observó efectos en la parasitemia pero tampoco desarrollaron recrudescencia.	26
9. Antitóxico	Rata	Redujo la toxicidad del plomo sobre testículos, peso corporal y diámetro tubular.	50
10. Antiviral	Células humanas	Un extracto acuoso inhibió en 50% la producción de HIV-1 en líneas de células humanas, células mononucleares y células de Laangerhans.	55
	Virus	El Ca-Spirulan inhibió la replicación de HIV-1 y HSV-1 en líneas de células humanas. El reemplazo del ion Ca por iones de Na y K en la molécula de Ca-SP, conservó su actividad antiviral.	14, 15
11. Cardiovascular	Anillos aórticos	Administrada durante dos semanas, al 5% en la dieta, mostró efectos sobre las respuestas vasomotoras dependientes del endotelio en anillos de aorta.	61
		Administrada durante seis semanas, al 5% en la dieta, previno los efectos vasomotores de una dieta rica en fructosa (60%) en anillos de aorta de rata.	62
		El extracto alcohólico aumentó la síntesis de NO por el endotelio y de un prostanoide vasoconstrictor por células no endoteliales.	63
12. Hipoglicemiante	Rata	El extracto metanólico causó disminución del área bajo la curva de glucosa en animales diabéticos, sugiriendo efecto hipoglicemiante. Sin embargo, el extracto diclorometanólico produjo efecto hiperglicemiante en normales y diabéticos, mostrando la existencia de principios antagónicos en el alga.	64
13. Hipolipidémico	Rata	Disminución del colesterol hepático incrementado por el tetracloruro de carbono.	41
14. Inmunoestimulante	Ratón	La incorporación a la dieta de ratones normales mejoró la respuesta de anticuerpos a eritrocitos de camero	72
	Pollo	La administración simultánea oral con un antígeno, incrementó la respuesta de IgA en intestino.	17
		La administración de un extracto a cultivos de macrófagos peritoneales de pollo aumentó su capacidad fagocítica.	69
	Gatos	La incorporación a la dieta de pollos, mejoró su respuesta secundaria de anticuerpos anti-eritrocitos de camero, la respuesta mitogénica a PHA, la actividad fagocítica de macrófagos y la actividad NK.	70
		La adición de extracto a cultivos de macrófagos de gato aumentó su capacidad fagocítica.	71

### Antialérgico

Se ha sugerido que la *Spirulina* protege contra el desarrollo de alergias (17) habiéndose publicado al respecto dos trabajos, donde se demuestra que el alga disminuye las reacciones anafilácticas (18,19). El experimento consistió en administrar a ratas un compuesto que desgranula las células cebadas, produciendo un choque anafiláctico mortal. La inyección de suspensión de *Spirulina* por vía intraperitoneal una hora antes de la administración del compuesto, evitó la muerte de los animales en un 100% e inhibió una reacción de anafilaxia cutánea pasiva. En estos mismos trabajos se demostró que en cultivos de células cebadas intraperitoneales, la *Spirulina* bloquea la liberación de histamina y del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) inducida por IgE.

La reducción de las manifestaciones de la anafilaxia tanto *in vivo* como *in vitro*, se debe posiblemente a un efecto directo sobre las células cebadas (18, 19). Es importante que estos hallazgos se confirmen empleando otros modelos experimentales.

### Antianémico

La *Spirulina* incluida en la dieta de ratas a concentración del 45% (equivalente al 22% de proteína) y proporcionada sola o en combinación con gluten de trigo durante la primer mitad de la gestación y la lactación, aumentó el contenido de hierro y hemoglobina más que la de la caseína y gluten de trigo juntos, habiendo también incrementado el número de fetos por madre (20). Así mismo se observó que la pérdida tanto del hierro almacenado como del sérico en el día 20 de la gestación fue relativamente mayor que en los grupos alimentados con *Spirulina*. Esto puede deberse a un aumento en la demanda de hierro, debido a que las ratas alimentadas con el alga, tuvieron mayor número de productos que los testigos. El estudio muestra un buen potencial hematológico de la *Spirulina* durante la gestación y lactación, por lo que puede servir como un suplemento para combatir la anemia, siendo la disponibilidad del metal en la *Spirulina* comparable a la del sulfato de hierro estándar (21).

El suplemento de hierro durante ciertos períodos de la gestación es muy importante (22). En el caso del humano, el hierro materno pasa a través de la placenta por transporte activo y una deficiencia da como resultado una carencia en el almacenamiento de este nutriente por parte del neonato (23).

### Anticancerígeno

En un experimento realizado recientemente por Mishima et al., (24), se observó que el Ca-SP inhibió la invasión de melanoma B16-B6, carcinoma de colon 26M3.1 y células del fibrosarcoma HT-1080, a través de la reconstitución de la membrana basal (matrigel). También detuvo la migración haptotáctica de células tumorales a la laminina, aunque no

tuvo efecto sobre la fibronectina.

Mittal et al. (25) por su parte, observaron después de la administración oral de 800 mg/kg de *Spirulina* a ratones, inducción significativa en la actividad de la glutatión-S-transferasa hepática, enzima involucrada en el desarrollo de tumores.

Así mismo, Ramírez Villa (26) encontró que al inocular ratones BALB/c con el linfosarcoma L5178Y y administrarles *Spirulina* a dosis de 250, 500 y 1000 mg/kg por vía oral, hubo tendencia a una mayor supervivencia, hecho que fue significativo a la dosis superior.

La protección contra el cáncer ha sido atribuida a los componentes del alga con actividad antioxidante, entre los cuales se encuentra el  $\beta$ -caroteno (27), uno de los principales carotenoides implicados en el sistema de defensa contra los radicales libres. El  $\beta$ -caroteno natural, que se encuentra en cantidad importante en *Spirulina*, *Dunaliella*, en muchas frutas y vegetales, contiene aproximadamente 50% de todo-trans  $\beta$ -caroteno así como también 9-cis- $\beta$ -caroteno (28).

Además de los carotenoides, la ficocianina, una de las principales ficobiliproteínas de la *Spirulina*, que bajo ciertas condiciones de crecimiento puede representar más del 20% de la proteína, ha revelado propiedades preventivas. Así, al inducir tumores en ratones, la supervivencia de los alimentados con ficocianina fue significativamente más alta que la de los grupos testigo (29). En estudios posteriores con estos roedores, se observó que la ficocianina aumentó la actividad linfocítica, lo que sugiere que puede estimular el sistema inmune, protegiendo contra una variedad de enfermedades.

Los resultados del estudio de Mishima et al. (24) muestran por su parte que el complejo Ca-SP, puede reducir la metástasis pulmonar de células B16-B6 de melanoma por inhibición de la invasión tumoral de la membrana basal, probablemente a través de la prevención de la adhesión y migración de las células tumorales a la laminina y de la actividad heparanasa.

Los hallazgos mencionados eran de esperarse pues previamente se encontró que, extractos combinados de dos algas, *Spirulina* y *Dunaliella*, ricas en  $\beta$ -caroteno, inhibieron la carcinogénesis provocada en la cavidad oral de cricetos, posiblemente por estimulación de la respuesta inmune (30, 31).

Sin embargo, se puede decir que es prematuro atribuir con certeza a la *Spirulina* o ficocianina una quimioprevención del cáncer. Deben esperarse los resultados de estudios clínicos, actualmente en marcha, antes de su aplicación en grandes poblaciones (28).

### Anticoagulante

El Ca-SP aumentó en 10,000 veces la actividad anti-trombina del cofactor II de la heparina (32) e indujo

eficientemente la producción de un activador de plasminógeno específico de tejido a través de un proceso translacional, cuyo mecanismo se desconoce.

Debido a que el CA-SP es un polisacárido sulfatado nuevo, diferente de la heparina, es de esperarse que puedan conocerse en el futuro otras actividades biológicas (33). Aunque estos dos efectos fueron estudiados en experimentos *in vitro* indican que la *Spirulina* también podría tener una actividad anticoagulante importante *in vivo*.

#### Antigenotóxico

Recientemente, Paz-González (34) demostró que los extractos acuoso y orgánico del alga, inhibieron la frecuencia de micronúcleos inducida por la hidrazida maleico, en células meióticas de *Tradescantia*. En el caso del extracto acuoso, los resultados indicaron una capacidad inhibitoria hasta del 79.4% y con el extracto de dimetilsulfóxido, hasta del 59.4%. Al mismo tiempo se encontró que de los pigmentos obtenidos de *Spirulina*, el  $\beta$ -caroteno inhibió 46.2%, la clorofilina 37.6% y la ficocianina, el 45.3%.

Es muy probable que este efecto se deba a los diferentes mecanismos de quimioprotección, entre los cuales es posible la inducción de la capacidad celular para reparar el daño inducido en el DNA y el aumento en la actividad antioxidante a través del atrapamiento de radicales libres u otros mecanismos celulares y extracelulares (35). Ya en estudios anteriores efectuados por Qishen et al., (36), en los que la *Spirulina* redujo la frecuencia de micronúcleos en médula ósea de ratones sometidos a radiaciones gama, se anticipó que su efecto protector se debía probablemente a un mecanismo similar.

La actividad antioxidante del alga se ha demostrado utilizando homogeneizado de hígado de rata (37) o plasma (38). Al parecer, la ficocianina es uno de los componentes responsable de esta acción, como fue demostrado por Romay y González (39) y específicamente su grupo cromóforo, la ficocianobilina, de acuerdo a lo que fue comunicado por Bhat y Madyastha (40) en experimentos *in vivo* e *in vitro*.

#### Antihepatotóxico

Torres-Durán et al. (41) comunicaron que la *Spirulina*, proporcionada a ratas a una concentración del 5% en la dieta, disminuyó la concentración de triacilglicerol séricos, que había sido incrementada por tetracloruro de carbono, 2 o 4 días después de su administración. Vadiraja et al. (42), además, encontraron que la ficocianina C, proveniente de *Spirulina*, administrada también a ratas por vía intraperitoneal a dosis de 200 mg/kg antes de R-(+) pulegón o tetracloruro de carbono, daba lugar a concentraciones de la transaminasa glutámico oxalacética igual que en los testigos y evitaba el decremento de citocromo P450 microsomal, glucosa-6-fosfatasa y aminopirina-N-desmetilasa, indicando una

protección de las enzimas hepáticas.

Ya que el efecto hepatotóxico, está relacionado con la producción de radicales libres, es posible que el potencial hepatoprotector de *Spirulina maxima*, se deba a sus constituyentes tales como ácido  $\gamma$ -linolénico, sulfolípidos, selenio, clorofila, caroteno y vitaminas E y C (43). El ácido  $\gamma$ -linolénico y los sulfolípidos han sido también implicados en otras propiedades farmacológicas (44).

La ficocianina, que igualmente inhibió el daño hepático producido por R-(+) pulegón y  $\text{CCl}_4$ , lo hace posiblemente reduciendo la formación de metabolitos reactivos (42).

#### Antiinflamatorio

Dosis de 100 y 200 mg/kg de ficocianina C, obtenida de *Spirulina*, administradas oralmente a ratones, redujeron la inflamación de las extremidades producida por glucosa oxidasa (45). En otro experimento Romay et al. (46), encontraron que este pigmento disminuyó significativamente el edema producido por ácido araquidónico y acetato de 12-O-tetradecanoil forbol. También redujo el causado por la inoculación de carragenina en la extremidad posterior de ratas y el granuloma provocado por la implantación de algodón. En un reciente experimento, Romay et al., (47) encontraron que la ficocianina C inhibió significativamente el edema y las concentraciones de leucotrieno  $\text{TB}_4$  inducidos por ácido araquidónico. Además se encontró efecto antiinflamatorio en la colitis, originado en ratas por enema de 1 ml de ácido acético al 4%.

Es probable que la actividad antiinflamatoria se deba también a sus propiedades antioxidantes, al atrapamiento de radicales libres de oxígeno y tal vez a su efecto inhibitorio en el metabolismo del ácido araquidónico (46). En relación a lo anterior, hay bastante evidencia de que ciertos tipos de inflamación tisular son causados por especies reactivas de oxígeno (48). En efecto, en los sitios de inflamación se forman oxidantes tales como radicales superóxido e hidroxilo, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.

Es posible que la reducción del edema y concentraciones de leucotrieno  $\text{TB}_4$  en los oídos de ratones se deba a un efecto inhibitorio directo de la ficocianina sobre la 5-lipoxigenasa, además de sus propiedades antioxidantes (47).

Tomando en cuenta que las microalgas son usadas como suplementos dietéticos en muchos países, los resultados con ficocianina en el tratamiento de la colitis son evidentes y pueden ser relevantes para el uso potencial de las microalgas como suplemento en pacientes con padecimientos inflamatorios del intestino (49).

#### Antiparasitario

En ratones BALB/c inoculados con *Plasmodium chabaudi* y tratados con 250, 500 y 1000 mg/kg por vía oral, no se observaron diferencias importantes en la parasitemia, aunque

no desarrollaron el fenómeno de recrudescencia. Por otra parte las respuestas de anticuerpos contra *Plasmodium chabaudi* fue igual en ratones testigos y tratados (26).

Se desconoce el o los mecanismos de la *Spirulina* por los que ratones infectados con *P. Chabaudi* no presenten este fenómeno. Es probable que se estimule algún mecanismo antiparasitario que puede tardar varios días. Debido a que la producción de anticuerpos fue prácticamente igual en ratones tratados y testigos, se descarta la posibilidad de estimulación del sistema inmune (26).

### Antitóxico

La *Spirulina* administrada a dosis de 800 mg/kg a ratones albinos Swiss antes y después del tratamiento con acetato de plomo, aumentó su tiempo de supervivencia y protegió del efecto del metal sobre el peso de los testículos, peso corporal y diámetro tubular de espermatogonias A y B, espermatoцитos primarios y secundarios y espermátides (50).

Se ha observado que en la intoxicación con este metal, el ácido 5-aminolevulínico genera radicales libres de oxígeno que conducen a muerte celular (51) y por otra parte disminuye la síntesis de DNA (52). Al ser la *Spirulina* una fuente rica en antioxidantes y capaz de aumentar su síntesis (53), protege y evita el daño causado por este metal.

### Antiviral

El Ca-SP, inhibió la replicación del virus *Herpes simplex* tipo 1 (HSV-1) y el de la inmunodeficiencia humana (HIV-1). La actividad anti HIV-1 del Ca-SP es similar a la del sulfato de dextrán (S-DEX), aunque más potente. La S-DEX tiene actividad anticoagulante, lo cual limita su utilización *in vivo*; sin embargo, el Ca-SP ofrece la ventaja de que posee actividad de ese tipo mucho menor, de tal forma que se podría alcanzar *in vivo* una actividad anti HIV-1 a concentraciones que no afecten la coagulación (14). En un estudio efectuado recientemente, Lee et al. (54), comprobaron que el reemplazo del ion Ca en la molécula del Ca-SP por los cationes sodio y potasio, mantenían la actividad viral, al contrario de los metales trivalentes, que la redujeron. Así mismo la depolimerización del complejo con sodio disminuyó dicha actividad.

El Ca-SP además de inhibir la replicación de HSV-1 y HIV-1, impide la de otros virus envueltos, tales como: citomegalovirus humano, virus del sarampión, paperas y de la influenza (15).

La actividad anti HIV-1 ha sido confirmada por otro grupo (55), que además de encontrarla en la fracción polisacáridica, se observó también en una fracción soluble en etanol y libre de polisacáridos y taninos.

Hernández Corona (56), había observado que el extracto acuoso del alga presentó actividad antiviral contra HSV-2, PRV, HCMV y adenovirus, respectivamente. Todo parece

indicar que afecta los eventos que ocurren durante las primeras dos horas del ciclo viral, que corresponden a la adsorción y penetración, sin afectar las etapas subsecuentes de biosíntesis (57, 58). Sin embargo, hasta donde se sabe, no se ha estudiado si tiene algún efecto en modelos de infección viral *in vivo*.

Siguiendo los enfoques modernos, no es sorprendente que los extractos de algunas algas muestren inhibición de la acción citopática del virus HIV-1 (59). En sí, algunos han sido efectivos contra HIV *in vivo* e *in vitro* y los agentes activos han resultado ser homopolisacáricos y heteropolisacáridos sulfatados, sulfoglicolípidos, carrageninas e hidroquinonas sesquiterpénicas (60). Tal es el caso de *Lynghya lagerheimii* y *Phormidium tenue*. También se encontraron extractos de cianobacterias con propiedades inhibitorias a partir de *Phormidium cebennense*, *Oscillatoria raciborskii*, *Scytonema burmanicum*, *Calothrix elekinii* y *Anabaena variabilis* (28).

### Cardiovascular

Se evaluó en ratas el efecto de la administración oral de *Spirulina* durante 2 semanas, sobre las respuestas vasomotoras de anillos de aorta con y sin endotelio, frente a la fenilefrina, tanto en presencia y ausencia de indometacina, o indometacina más el metil ester N $\omega$ -nitro-L-arginina y al carbacol. La *Spirulina* tuvo efecto sobre las respuestas vasomotoras dependientes del endotelio y disminuyó el tono vascular al incrementar la síntesis y liberación de óxido nítrico así como de un eicosanoide vasodilatador dependiente de la ciclooxigenasa. También disminuyó la síntesis y liberación de un eicosanoide vasoconstrictor (61). Por otra parte, previno los efectos vasomotores causados por una dieta rica en fructosa, cuando fue administrada durante 6 semanas (62). Es probable que los efectos vasomotores del alga sean dependientes del endotelio. Resultados de un estudio llevado a cabo con el extracto etanólico de *Spirulina máxima*, sugieren que hay un aumento en la síntesis o producción de un prostanoide vasoconstrictor dependiente de ciclooxigenasa por las células del tejido vascular liso (63).

### Hipoglicemiante

Lima Araujo (64) estudió el efecto de biomasa de *Spirulina* de diferentes orígenes, sobre la glicemia y tolerancia a la glucosa de ratas normales y diabéticas inducidas por aloxana. Las biomasa se adicionaron a las dietas, a concentraciones de 5% y 10%, que fueron administradas a los animales por 28 días, durante los cuales se determinó la glicemia. Al final se realizó una prueba oral de tolerancia a la glucosa en cada grupo. No se encontró diferencia significativa en los niveles glicémicos en los animales normales en relación a los testigos. En los animales diabéticos, se observó efecto hiperglicemiante en todos los

grupos alimentados con las biomásas.

Posteriormente se realizaron extracciones de una de las biomásas con diclorometano y metanol y los extractos obtenidos se administraron a ratas normales y diabéticas. El extracto diclorometánico presentó efecto hiperglicémico en las ratas normales y diabéticas, sugiriendo la presencia de un principio hiperglicémico en el extracto. El extracto metanólico presentó efecto hipoglicémico solamente en las ratas diabéticas, mostrando que además del principio hiperglicémico de baja polaridad, existe uno hipoglicémico de alta polaridad, pero cuyo efecto debe haber sido suprimido por aquel de la biomasa integral. En función de estos resultados y de otros previos relatados por Hosoyamada et al. (65), quien trabajó con las fracciones solubles e insolubles de *Spirulina*, agregadas a concentraciones del 20 % en la dieta de ratas, Lima Araujo (64) concluye que, posiblemente, las biomásas de distintas procedencias deben presentar diferentes propiedades, y que es necesaria la caracterización de las sustancias responsables de los efectos descritos.

### Hipolipidémico

La actividad hipolipidémica de la *Spirulina* ha sido estudiada principalmente en rata, habiéndose encontrado en todos los trabajos efecto positivo (66, 67).

Recientemente, Torres-Durán et al. (37), comunicaron que el extracto oleoso y también el alga, exenta de grasa, proporcionados a ratas durante cinco días a concentraciones del 5% en la dieta, produjeron decremento de los lípidos hepáticos totales y triacilgliceroles. Además, no se observó aumento en el colesterol hepático, provocado por el tetracloruro de carbono. Por otra parte, las ratas que recibieron *Spirulina* completa en su dieta y se trataron únicamente con el vehículo, mostraron aumento en el colesterol-HDL.

Algunas algas como *Cystoseira barbata*, *Fucus gardnerii* y *Phyllophora nervosa*, han demostrado disminuir los niveles de colesterol plasmático, habiéndose aislado en algunos casos los principios activos responsables de tal actividad como son esteroides insaponificables y ácidos grasos. También se han estudiado los efectos de algas marinas verde-azules (*Monostroma nitidum*, *Ulva pertusa*, *Enteromorpha compressa* y *E. intestinalis*) sobre el metabolismo del colesterol en ratas (28). Además, el colesterol hepático ha sido reducido hasta en un 50% por el alga en polvo y por el material extraído de ella con agua o disolventes; el residuo obtenido después de la extracción mostró los mejores efectos. De esos resultados se puede inferir que la fibra cruda de las algas representan el componente efectivo, hecho que también se ha observado con las algas marinas (28), lo que tratándose de dietas para el ser humano representaría el concepto más amplio de fibra dietética (68).

### Inmunoestimulante

Se ha informado que el tratamiento de cultivos de macrófagos de pollo con un extracto de *Spirulina*, aumentó su capacidad fagocítica intrínseca, aunque no mejoró la de partículas opsonizadas. Además, los macrófagos tratados produjeron una sustancia soluble capaz de matar células tumorales (69).

El mismo grupo de investigadores también estudió el efecto de la adición de *Spirulina* a la dieta de pollos (70). Se encontró que la inmunización con eritrocitos de carnero (EC), produjo respuestas primarias de anticuerpos similares a la de los que recibieron dieta sin el alga; sin embargo, los pollos con dieta de *Spirulina* dieron mejores repuestas secundarias y mejores pruebas *in vivo* de inmunidad mediada por células; así mismo sus macrófagos presentaron mayor actividad fagocítica en cultivo y las células del bazo, una mayor actividad de células asesinas naturales.

En otro trabajo, Qureshi y Ali (71) observaron que si se adiciona extracto de *Spirulina* a cultivos de macrófagos alveolares de gato, fagocitan mejor a EC y a bacterias.

Recientemente Hayashi et al. (17) describieron que la *Spirulina* tiene la capacidad de aumentar, en ratones, las respuestas de IgA cuando se administra antes o al mismo tiempo que el antígeno. También incrementó ligeramente la respuesta de IgG1 pero no modificó la de ningún otra clase o subclase de inmunoglobulina, incluyendo a la IgE.

El efecto de la *Spirulina* sobre el sistema inmune parece deberse a una estimulación importante de las actividades del macrófago. Es posible que también induzca su capacidad de funcionar como célula presentadora de antígeno, lo que explicaría los hallazgos de que la *Spirulina* administrada *in vivo*, mejora la respuesta inmune de anticuerpos (17,69,72). El macrófago estimulado por la *Spirulina* también podría producir citocinas en mayores cantidades, las cuales afectan la respuesta o actividad de otras células linfoides. Esto podría justificar varios hallazgos, como el de que la *Spirulina* sea mitogénica para células de bazo, que mejore su respuesta proliferativa a Concanavalina-A y que produzca un factor que provoque la muerte de células tumorales (71), hecho probablemente debido al TNF- $\alpha$  y a que los ratones tratados con *Spirulina* tengan una alta actividad de células NK (68). Este último efecto podría ser el resultado de la producción de IL-12, citocina sintetizada por macrófagos y que entre otras propiedades sea un potente activador de las células NK (73). Hay que considerar también que con los datos actuales no se puede descartar que la *Spirulina* actúe directamente sobre las células NK o induzca la producción de otras citocinas activadoras de las células NK. De cualquier forma, el efecto combinado de la producción de TNF- $\alpha$  y aumento de la actividad NK le conferiría posibles propiedades antitumorales. Sería interesante que se estudiara el efecto del alga sobre la producción de las citocinas producidas por

macrófagos y se caracterizara las moléculas que median este efecto.

### CONCLUSION

La *Spirulina* y/o algunos de sus componentes poseen una diversidad de efectos farmacológicos que hacen de ella, además de un complemento alimenticio, una fuente atractiva y potencial para su empleo en el tratamiento de algunos padecimientos. La separación del o los principios activos, responsables de las diferentes actividades, puede constituir una alternativa farmacéutica.

### REFERENCIAS

- Stein JR, Borden CA. Causative and beneficial algae in human disease conditions. A review. *Phycologia*, 1984; 23:485-501.
- Belay A, Kato T, Ota Y. *Spirulina* (*Arthospira*): potential application as an animal feed supplement. *J Appl Phycol*, 1996; 8:303-311.
- Chamorro G, Salazar M, Salazar S. Estudio teratogénico de *Spirulina* en rata. *Arch Latinoamer Nutr*, 1989; 29:641-649.
- Chamorro G, Salazar M, Favila L, Bourges H. Estudio teratogénico de *Spirulina* en ratón. *Arch Latinoamer Nutr*, 1996; 40:86-94.
- Chamorro GA, Herrera G, Salazar M, Salazar S, Ulloa V. Etude de la toxicité chronique de la *Spiruline* chez le rat. *Méd Nutr*, 1988; 24:104-106.
- Chamorro GA, Herrera G., Salazar M, Salazar S., Ulloa V. Subchronic toxicity study in rats fed *Spirulina*. *J Pharm Belg*, 1988, 43:29-36.
- Salazar M, Salazar S, Steele CE, Chamorro G. *Spirulina maxima* consumption on reproduction and peri and postnatal development in rats. *Food Chem Toxicol*, 1996; 34:353-359.
- Salazar M, Martínez E, Madrigal E, Ruiz EL, Chamorro GA. Subchronic toxicity study in mice fed *Spirulina maxima*. *J Ethnopharmacol*, 1998; 62:235-241.
- Cood GA, Bell SG, Brooks WP. Cyanobacterial toxins in water. *Wat Sci Tech*. 1989; 21:1-13.
- Pouria S, de Andrade A, Barbosa J, Cavalcanti RL, Barreto VTS, Ward CJ, Preiser W, Poon GK. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *The Lancet*, 1998; 352: 21-26.
- Cood GA. Cyanobacterial toxins: occurrence, properties and biological significance. *Wat Sci Technol*, 1995; 32:149-156.
- Belay A, Ota Y, Miyakawa K, Shimamatsu H. Current knowledge on potential health benefits of *Spirulina*. *J Appl Phycol*, 1993; 5:235-241.
- Chamorro G, Salazar M, Favila L, Bourges H. Farmacología y toxicología del alga *Spirulina*. *Rev Invest Clin*, 1996; 48:389-399.
- Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*: *in vitro* and *ex vivo* evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1996; 12:1463-1471.
- Hayashi T, Hayashi K, Maeda M, Kojima I. Calcium spirulan, as inhibitor of enveloped virus replication, from a blue-green alga *Spirulina platensis*. *J Nat Prod*, 1996; 59:83-87.
- Lee JB, Hayashi T, Hayashi K, Sankawa U, Maeda M, Nemoto T, Nakanishi H. Further purification and structural analysis of calcium spirulan from *Spirulina platensis*. *J Nat Prod*, 1998; 61:1101-1104.
- Hayashi O, Hirahashi T, Katoh T, Miyajima H, Hirano T, Okuwaki Y. 1998. Class specific influence of dietary *Spirulina platensis* on antibody production in mice. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo), 1998; 44:841-851.
- Yang HN, Lee EH, Kim HM 1997. *Spirulina platensis* inhibits anaphylactic reaction. *Life Sci*, 1998; 61:1237-1244.
- Kim HM., Lee EH, Cho HH, Moon YH. Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by *Spirulina*. *Biochem Pharmacol*, 1998; 55:1071-1076.
- Kapoor R, Mehta U. Supplementary effect of *Spirulina* on hematological status of rats during pregnancy and lactation. *Plant Foods Hum Nutr*, 1998; 52:315-324.
- Kapoor R, Mehta U. Utilization of  $\beta$ -carotene from *Spirulina platensis* by rats. *Plant Foods Hum Nutr*, 1993; 43:1-7.
- Halvorsen R, Flesland O. Pregnancy and iron storage. *Tidss Laeg*, 1990; 110: 3222-3224.
- Kaneshige E. Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstet Gynaecol*, 1981; A57: 238-242.
- Mishima T, Murata J, Toyoshima M, Fujii H, Nakajima M, Hayashi T, Kato T, Saiki I. Inhibition of tumor invasion and metastasis by calcium spirulan (CA-SP), a novel sulfated polysaccharide derived from blue-green alga, *Spirulina platensis*. *Clin Exp Metastasis*, 1998; 16:541-550.
- Mittal A., Kumaar PV, Banerjee S, Rao AR, Kumar A. Modulatory potential of *Spirulina fusiformis* on carcinogen metabolizing enzymes in Swiss albino mice. *Phytother Res*, 1999; 13:111-114.
- Ramírez Villa C. Efecto de *Spirulina* sobre la resistencia de ratones a paludismo y cáncer. 49p. Tesis. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. México, 1997.
- Fedkovic Y, Astre C, Pinguet F, Gerber M, Ychou M, Pujol H. 1993. *Spiruline* et cancer. *Bull Inst Ocean*, 1999;12:117-120.
- Becker EW. Microalgae. Biotechnology and microbiology. Cambridge University Press. Cambridge, 1995, p. 196.
- Richmond A, Becker EW. Technological aspects of mass cultivation – a general outline. En *Handbook of microalgae mass culture*, ed. A. Richmond, pp. 245-263. CRS Press, Boca Ratón, 1986.
- Schwartz, JL, Slar G. Regression of experimental hamster cancer by beta caroteno and algae extracts. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987; 45:510-515.
- Schwartz JL, Slar G, Reid S, Trichler D. Prevention of experimental oral cancer by extracts of *Spirulina-Dunaliella* algae. *Nutr Cancer*, 1988; 11:127-134.
- Hayakawa Y, Hayashi T, Hayashi K, Hayashi T, Ozawa T, Niiya K, Sakuragawa N. Heparin cofactor II-dependent antithrombin activity of calcium spirulan. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1996; 7:554-560.

33. Hayakawa Y, Hayashi T, Hayashi K, Ozawa T, Niiya K, Sakuragawa N. Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Biochem Biophys Acta*, 1997; 1355:241-247.
34. Paz-González MVR. 1997. Estudio de los pigmentos presentes en extractos obtenidos del alga *Spirulina* y su efecto antígenotóxico. 109.-p. Tesis. Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro Santiago de Querétaro, México.
35. De Flora S. 1998. Mechanisms of inhibitor of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res*, 1997; 402:151-158.
36. Qishen P, Coleman A, Baojiang G. Radioprotective effect of extract from *Spirulina platensis* in mouse bone marrow cells studied by using the micronucleus test. *Toxicology Lett*, 1989; 48:165-169.
37. Torres-Durán PV, Miranda-Zamora R, Paredes-Carbajal MC, Mascher D, Blé-Castillo J, Díaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA. Studies on the preventive effect of *Spirulina maxima* on fatty liver development induced by carbon tetrachloride, in the rat. *J Ethnopharmacol*, 1998; 64:141-147.
38. Miranda MS, Cintra RG, Barros SB, Manini FJ. Antioxidant activity of microalga *Spirulina maxima*. *Braz J Med Biol Res*, 1998; 8:1075-1079.
39. Romay Ch, González R. Phycocyanin is an antioxidant protector of human erythrocyte against lysis by peroxy radicals. *J. Pharm. Pharmacol*, 2000; 52:367-368.
40. Bhat VH, Madyashta KM. E-Phycocyanin: a potent peroxy radical scavenger *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Biophys Res Comm*, 2000; 275:20-25.
41. Torres-Durán PV, Miranda-Zamora R, Paredes-Carbajal MC., Mascher D, Díaz-Zagoya, JC, Juárez-Oropeza MA. *Spirulina maxima* prevents induction of fatty by carbon tetrachloride in the rat. *Biochem Mol Bio Int*. 1998; 44:768-793.
42. Vadiraja HB, Gaikwad NW, Madyashta KM. Hepatoprotective effect of C-phycocyanin: protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated. *Biochem Biophys Res Comm*, 1998; 249:428-431.
43. Kay RA. Microalga as food and supplement. *Crit Rev Food Sci*. 1991; 30:555-573.
44. Durand-Chastel H. 1997. Production of *Spirulina* rich in GLA and sulfolipids. (1997). International symposium marine cyanobacteria and related organisms. Institut Océanographique Paris. November 24-28.
45. Romay C, Armesto J, Remírez D, González R, Ledón N, García I. Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from blue-green algae. *Inflamm Res*, 1998; 47:36-41.
46. Romay C, Ledón N., González R. Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation. *Inflamm Res*, 1998; 47:334-338.
47. Romay C, Ledón N., González R. Phycocyanin extract reduces leukotriene B<sub>1</sub> levels in arachidonic acid-induced mouse-ear inflammation test. *J Pharm Pharmacol*, 1999; 51:641-642.
48. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*, 1996; 12:274-277.
49. González R, Rodríguez S, Romay C, Ancheta A, González A, Armesto J, Remírez D, Merino N. Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic-induced colitis in rats. *Pharmacol Res*, 1999; 39:55-59.
50. Shastri D, Kumar M, Kumar A. Modulation or lead toxicity by *Spirulina fusiformis*. *Phytother Res*, 1999; 13:258-260.
51. Monteiro HP, Abdalla DSP, Augusto O, Bechar, EJM. 1998. Free radical generation during delta amino laevulinic acid autoxidation: induction by hemoglobin and connection with porphyryringathins. *Arch Biochem Biophys*, 1999; 271: 206-261.
52. Kacev S, Singhal RL. Aspects of molecular mechanisms underlying the biochemical toxicology of lead. *En Lead Toxicity*, ed. By R.L. Seinghal and J.A. Thomas, pp. 237-227. Urban and Scharzenberg, Baltimore-Munich, 1980.
53. Bethold HK., Crain PF, Gouni J, Reeds PJ, Klein PD. Evidence for incorporation of intact dietary pyrimidine (but no purine) nucleosides into hepatic RNA and DNA. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1995; 92:10123-10127.
54. Lee JB, Srisomporn P, Hayashi K, Tanaka T, Sankawa U, Hayashi T. Effects of structural modification of calcium spirulan, a sulfated polysaccharide form *Spirulina maxima* platensis, on antiviral activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2001; 49:108-110.
55. Aychunie S, Belay A, Baba, TW, Ruprecht RM. 1998. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*). *J Acq Imm Def Syndr Hum Retrovirol* 2001; 18:7-12.
56. Hernández Corona A. 1998. Estudio del potencial antiviral de *Spirulina maxima* . p. 84. Tesis. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. México.
57. Nieves-Muñoz J. 1998. Efecto de un extracto acuoso de *Spirulina maxima* sobre virus que utilizan el receptor celular heparán-sulfato. p.48. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México D.F.
58. Hayashi K, Hayashi T, Morita N. An extract from *Spirulina platensis* is a selective inhibitor of Herpes simplex virus type I. Penetration into HeLa cells. *Phytother Res*, 1993; 7:76-80.
59. Gustafson KR, Cardellina II JH, Fuller RW, Weislow OS, Kiser RF, Snader KM, Patterson GML, Boyd MR. AIDS-antiviral sulfolipids from cyanobacteria (Blue-Green Algae). *J Natl Canc*, 1989; 81:1254-1258.
60. Schaeffer DJ, Krylov VS. Anti-HIV activity of extrats and compounds from algal and cyanobacteria. *Ecotoxicol Environm Safety*, 2000; 45:208-227.
61. Paredes-Carbajal MC, Torres-Durán PV, Díaz-Zagoya JC, Mascher D, Juárez-Oropeza MA. Effects of dietary *Spirulina maxima* on endothelium dependent vasomotor responses of rat aortic rings. *Life Sci*, 1997; 61:PL 211-219.
62. Paredes-Carbajal MC, Torres-Duran PB, Rivas-Arancibia S, Zamora-Gonzalez J, Mascher D, Juarez-Oropeza MA. 1998. Effects of dietary *Spirulina maxima* on vasomotor of aorta rings from rats fed a fructose-rich diet. *Nutr Res*, 18: 1997; 1769-1782.
63. Paredes-Carbajal MC, Torres Durán PV, Díaz-Zagoya JC, Mascher D, Juárez-Oropeza MA. Effects of the ethanolic extract of *Spirulina maxima* on endothelium dependent vasomotor responses of rat aortic rings. *J Ethnopharmacol*, 2001; 75: 37-44.



64. Lima KG, Facchinetti AD, Santos CP. Efeitos de diferentes extractos de *Spirulina* sobre os parâmetros glicêmicos de ratos normais e diabéticos. III Simposio Latino Americano de Ciência de Alimentos. Campinas, Brasil, 16 al 19 de Noviembre, 1999.
65. Hoyosomada Y, Takay Y, Kato T. Effects of water-soluble and water-insoluble fractions of *Spirulina* on serum lipids components and glucose tolerance in rats. *J Jpn Soc Nutr Food Sci*. 1991; 44:273-277.
66. Devi MA, Venkataraman LV. Hypocholesterolemic effect of blue green alga *Spirulina platensis* in albino rats. *Nutr Rep Int* 1983; 28:519-530.
67. González de Rivera C, Miranda-Zamora R, Díaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA. Preventive effect of *Spirulina máxima* on the fatty liver induced by a fructose-rich diet in the rat, a preliminary report. *Life Sci*, 1993; 53:57-61.
68. Lee SC, Prosky L. Dietary fiber analysis for nutrition labeling. *Cereal. Food World*, 1992; 37:765-771.
69. Qureshi MA, Kidd MT, Ali RA. *Spirulina platensis* extract enhances chicken macrophage functions after in vitro exposure. *J Nutr Immunol*, 1995; 3:35-45.
70. Qureshi MA, Garlich JD, Kidd MT. Dietary *Spirulina platensis* enhances humoral and cell-mediated immune functions in chickens. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1996; 18:465-476.
71. Qureshi MA, Ali RA. *Spirulina platensis* exposure enhances macrophage phagocytic function in cats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1996; 18:457-463.
72. Hayashi O, Katoh T, Okuwaki Y. Enhancement of antibody production in mice by dietary *Spirulina platensis*. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1994; 40:431-441.
73. Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunology Today*, 1993; 14:335-339.

Recibido:03-08-2001

Aceptado:16-04-2002