

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS  
ARTÍCULO ORIGINAL

## Efecto hepatoprotector, antioxidante y anticancerígeno de la espirulina

## Hepatoprotective, antioxidant and anticancer effect of Spirulina

Richard García-Ishimine<sup>1</sup> , Juan Rodríguez-Vega<sup>2</sup>  , Davis Mejía-Pinedo<sup>1</sup> <sup>1</sup>Universidad Alas Peruanas, Escuela de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú.<sup>2</sup>Universidad de Chiclayo, Colegio San José de Chiclayo. Lima, Perú.

## Cómo citar este artículo

García-Ishimine R, Rodríguez-Vega J, Mejía-Pinedo D. Efecto hepatoprotector, antioxidante y anticancerígeno de la espirulina. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado ]; 19(6):e2960. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2960>

Recibido: 16 de septiembre del 2019.

Aprobado: 09 de julio del 2020.

## RESUMEN

**Introducción:** la espirulina es un alga que se emplea como un suplemento alimenticio de gran importancia, consumido desde la antigüedad, actualmente son conocidas sus propiedades como hepatoprotector, antioxidante, anticancerígeno, entre otros, que brindan una mejor salud y por ende calidad de vida. Actualmente las enfermedades hepáticas y el

cáncer tienen prevalencia convirtiéndose en un gran problema sanitario que aqueja a la humanidad. En este sentido el presente trabajo halla su importancia.

**Objetivo:** realizar una revisión sobre la actividad farmacológica de las diferentes especies de espirulina relacionadas con el efecto hepatoprotector, antioxidante y anticancerígeno.



**Material y Métodos:** se implementó una búsqueda exhaustiva en base de datos en línea como Pubmed, Scopus, Medline y Ebsco, se incluyeron solo trabajos originales completos de corte experimental y clínico publicados en el periodo 2000 a 2019.

**Desarrollo:** se encontraron 2064 artículos relacionados de los cuales 58 cumplían los requisitos exigidos en el presente trabajo, fueron trabajados por análisis documental y agrupación en clusters atendiendo a sus propiedades

farmacognósicas.

**Conclusiones:** los artículos revisados refieren el gran potencial que tiene la espirulina como agente hepatoprotector, antiinflamatorio, antioxidante, citotóxico, antimutagénico, apoptótico y anticancerígeno soportado en su gran variedad de contenido nutracéutico.

**Palabras claves:** espirulina, hepatoprotector, cáncer, antioxidante, radicales libres, anticancerígeno.

### ABSTRACT

**Introduction:** Spirulina is an alga used as a food supplement of great importance that has been consumed since ancient times. At present, its hepatoprotective potential, antioxidant activity and anticancer effect among other properties are known. These properties provide better health and thus better quality of life. Currently, liver diseases and cancer have a significant prevalence, becoming a major health problem afflicting humankind. In this regard, the present work is particularly important.

**Objective:** To review the pharmacological activity of different Spirulina species related to the hepatoprotective, antioxidant and anticancer effect.

**Material and methods:** A rigorous search was carried out in online databases such as Pubmed, Scopus, Medline and EBSCO. Only complete

original experimental and clinical works published from 2000 to 2019 were included.

**Development:** A total of 2064 related articles were found. Of them, 58 fulfilled the requirements of the present work. Document analysis and cluster grouping were carried out taking into account its pharmacological properties.

**Conclusions:** The reviewed articles provide information about the great potential of Spirulina as a hepatoprotective, anti-inflammatory, antioxidant, cytotoxic, antimutagenic, apoptotic and anticancer agent supported in its great variety of nutraceutical content.

**Keywords:** Spirulina, hepatoprotective, cancer, antioxidant, free radicals, anticancer.

### INTRODUCCIÓN

La espirulina es una cianobacteria microscópica que deriva su nombre de la característica helicoidal de sus múltiples filamentos. Está

clasificada formalmente en el género de *Arthrospira*, con capacidad fotosintética.<sup>(1)</sup> Crece naturalmente en las aguas alcalinas de algunos



lagos en los trópicos incluyendo América central: México, Asia y África Central.<sup>(2,3)</sup> Se ha consumido tradicionalmente en todo el mundo, como suplemento alimenticio debido a su alto contenido de proteínas que incluye todos los aminoácidos esenciales, carotenoides, complejo de vitamina B, minerales, compuestos fenólicos, ácidos grasos  $\gamma$ -linolénicos,  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6.<sup>(4,5)</sup>

Entre un gran número de especies de espirulina, las que se conocen y se investigan más son: *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*), *Spirulina maxima* (*Arthrospira maxima*) y *Spirulina fusiformis* (*Arthrospira fusiformis*).<sup>(2)</sup> A pesar de que todas las especies contienen una gran cantidad de sustancias, los estudios toxicológicos demuestran que es un nutraceutico seguro y ha sido reconocido por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.<sup>(1)</sup> Se le atribuyen propiedades beneficiosas para la salud como hepatoprotector, antioxidante, anticancerígeno, entre otras.<sup>(2,4,5)</sup>

En relación con su posible efecto hepatoprotector, el hígado es uno de los órganos más importantes del cuerpo humano, en el que se llevan a cabo los complejos procesos del metabolismo y la desintoxicación de sustancias endógenas y exógenas.<sup>(6)</sup> Las enfermedades hepáticas continúan entre las principales amenazas para la salud pública y son un problema en todo el mundo.<sup>(7)</sup> La hepatotoxicidad inducida por fármacos es una causa importante de enfermedades iatrogénicas, y representa uno de cada 600 a uno de cada 3500 de todos los ingresos hospitalarios.<sup>(8)</sup> Los ejemplos de lesiones hepáticas incluyen hígado graso, esteatosis no alcohólica, hepatitis A, B o C, cirrosis y carcinoma

hepatocelular (la tercera causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo), etc.<sup>(9,10)</sup> La espirulina posiblemente aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes celulares como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa (GPX).<sup>(4)</sup> También, en otras investigaciones se observó que el consumo de esta cianobacteria revirtió las lesiones, como la necrosis, la infiltración linfocitaria y la lesión de los hepatocitos.<sup>(7)</sup>

Por otra parte, respecto a las posibles propiedades antioxidantes de la espirulina, debe considerarse que los radicales libres de oxígeno y de nitrógeno (ROS y RNS respectivamente) derivan de procesos metabólicos normales del cuerpo humano o de fuentes externas. Estas son especies altamente reactivas, que en el núcleo y en las membranas de las células son capaces de dañar moléculas biológicamente relevantes como el ADN, las proteínas, los carbohidratos y los lípidos.<sup>(11,12)</sup>

El inicio y la promoción del cáncer pueden estar relacionados con la activación oncogénica inducida por radicales libres. Los antioxidantes ayudan a mantener niveles más bajos de estas especies reactivas y desempeñan funciones fisiológicas beneficiosas. Estos pueden ser generados naturalmente *in-situ* (antioxidantes endógenos) o suministrados externamente a través de los alimentos (antioxidantes exógenos).<sup>(13,14,15)</sup> La espirulina puede proteger la actividad de las enzimas antioxidantes celulares, incluida la GPX, la glutatión peroxidasa dependiente de selenio y la glutatión reductasa oxidada.<sup>(2)</sup>



Existe una importante cantidad de evidencia científica respecto a los beneficios de la espirulina y una fuerte necesidad social para coadyuvar a los tratamientos convencionales que ya existen; en consecuencia, este trabajo tiene por **objetivo**,

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva en base de datos en línea como Pubmed, Scopus, Medline y Ebsco. Para la búsqueda se usaron términos en español (y el mismo también en inglés) y se asoció la palabra espirulina a hepatoprotector, antioxidante, anticancerígeno, así como otros términos relacionados: hepatitis, hígado, esteatosis, cirrosis, hepatotoxicidad, apoptosis, carcinoma, antiproliferativo, radicales libres, peroxidación lipídica, antimutagénico, criptas aberrantes y envejecimiento. Del mismo modo se

realizar una revisión sobre la actividad farmacológica de las diferentes especies de espirulina relacionadas con el efecto hepatoprotector, antioxidante y anticancerígeno

combinaron con los términos ficocianina y *Arthrospira* para incrementar las opciones de búsqueda.

Los criterios de aceptación de los artículos encontrados fueron: investigación completa de artículos originales tanto en inglés como en español, que tengan referencias disponibles, acceso al texto íntegro, que sean de naturaleza experimental pre-clínico o clínico entre los años 2000 y 2019.

### DESARROLLO

#### Acciones farmacológicas de la espirulina

##### - Hepatoprotector

Las enfermedades del hígado son complejas y variadas, una de las más comunes es el hígado graso no alcohólico que representa el 24 % en los países en desarrollo.<sup>(16)</sup> Comprende la esteatosis y su versión inflamada la esteatohepatitis no alcohólica, que pueden desencadenarse en cirrosis y carcinoma hepático.<sup>(17)</sup>

Los estudios experimentales más frecuentes relacionados con las diferentes patologías en el hígado se basan en el modelo animal y se ejecutan principalmente en ratones a quienes les inducen una complicación hepática con varios tóxicos, dieta rica en grasa, fructosa, medicamentos o alcohol.<sup>(18,19,20,21,22)</sup>

Por ejemplo, en un estudio experimental en 2019 en ratas con esteatohepatitis no alcohólica inducida, a las que por 25 semanas de tratamiento con espirulina líquida, les encontraron reducción en la fibrosis hepática, mejor tolerancia a la glucosa, disminución del colesterol y mejor proporción entre el hígado y el peso corporal.<sup>(17)</sup>

Asimismo, la acumulación de grasa en el hígado sin signos de inflamación se le conoce como esteatosis hepática simple, esto puede ser inducido de manera experimental en ratones, por una dieta rica en grasas. Se observó en un estudio realizado en el 2018 en el que usaron 50 ratas Wistar machos y encontraron efecto hepatoprotector de la espirulina a dosis de 100,



200 y 500 mg/Kg de peso durante 30 días de tratamiento.<sup>(18)</sup>

El metotrexato es un medicamento que puede provocar daños hepáticos, especialmente cuando se toma durante un período prolongado, por lo que se usa también para inducir hepatotoxicidad de manera experimental. Así se hizo en un estudio en ratones, a los que se les indujo lesión hepática con metotrexato. Al tratarlos por 21 días con espirulina, encontraron mejoras significativas en la arquitectura histológica hepática y esplénica, así como la restauración de las enzimas hepáticas y la reducción del producto de peroxidación lipídica, las citocinas proinflamatorias y la inmunexpresión de caspasa 3.<sup>(19,23)</sup>

La ficocianina (FC) es un pigmento que se encuentra en la espirulina, al que se le han atribuido varios beneficios como la capacidad de regular las transaminasas hepáticas. En una experiencia, administraron esta sustancia a un grupo de animales de experimentación y encontraron una reducción significativa de la lesión hepática, disminución significativa de la actividad de las transaminasas hepáticas de aspartato aminotransferasa y alanina aminotrasferasa (AST y ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y la tasa de peroxidación lipídica: malondialdehído (MDA).<sup>(24)</sup>

Al-Qahtani y otros<sup>(20)</sup> en 2018 realizaron una experiencia en ratas Wistar, a las cuales se les indujo hepatotoxicidad aguda con d-galactosamina, luego les trató con espirulina a diferentes dosis y se compararon los efectos con el control positivo a las que se les administró hidroxitolueno butilado. Encontraron que en la dosis más alta de

tratamiento hubo una disminución significativa en los niveles de ALP y marcadores inflamatorios TNF- $\alpha$ , IL6 e IL1 $\beta$  comparables al control positivo. La edad es un factor que puede afectar la morfología hepática, su fisiología y su capacidad oxidativa por lo que en un estudio con ratones de edad avanzada, a los que se les administró espirulina al 5 % durante seis semanas, observaron la reducción de varios marcadores de estrés hepático inflamatorio y oxidativo, modulación de la microbiota intestinal y activación del sistema inmunológico.<sup>(17)</sup>

Una de las tantas complicaciones que puede tener un paciente diabético es la acumulación de grasa en el hígado debido a una deficiente catálisis.<sup>(25)</sup>

Aissaoui y otros<sup>(26)</sup> administraron espirulina al 10 % a ratas diabéticas durante 50 días y encontraron una disminución de la glicemia en un 79 %, disminución de marcadores hepáticos transaminasa glutámico pirúvica (GPT), transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y ALP en un 25, 36 y 20 % respectivamente e incremento de antioxidantes endógenos en hasta un 48 %.

Existen varios estudios experimentales realizados en ratas con diabetes inducida por aloxano, a las que se les administró espirulina con concentraciones de 5 % y 10 % principalmente, los resultados hacen referencia a una regulación de los perfiles lipídicos de colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lípidos hepáticos.<sup>(25,27)</sup>

Sayed y otros<sup>(28)</sup> en 2017 evaluaron la efectividad



como hepatoprotector de la espirulina en bagres africanos que fueron expuestos al plomo, contaminante ambiental tóxico que induce una amplia gama de riesgos bioquímicos y fisiológicos en los organismos vivos (en forma  $Pb(NO_3)_2$ ). El grupo al que se le suministró también espirulina mostró una mejora en la actividad de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH), acetil colinesterasa (AChE), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión transferasa (GST).

En otra investigación se evaluaron los beneficios de la espirulina; pero esta vez en ratas con daño hepático inducido por acetato de plomo, las cuales recibieron tratamiento con espirulina a diferentes dosis (0,5 g / Kg y 1 g / Kg ) durante cuatro semanas y observaron mejora en los parámetros bioquímicos séricos de ALT, AST, factor de necrosis tumoral homogenizado hepático (TNF- $\alpha$ ), caspasa 3, MDA, niveles de óxido nítrico (NO), el nivel de glutatión (GSH) y la actividad SOD.<sup>(29)</sup>

Con el objetivo de examinar el efecto hepatoprotector de la espirulina, se usaron ratones a los cuales se les indujo hepatotoxicidad con deltamethrin, acaricida usado en veterinaria. Los niveles séricos de AST, ALT, ALP, LDH, gamma-glutamyl transferasa (GGT), CT, ácido úrico, urea, creatinina, acetil colinesterasa (AChE) y TNF- $\alpha$  fueron normalizados en el grupo con suplemento de espirulina.<sup>(22)</sup>

El tetracloruro de carbono ( $CCl_4$ ) es una sustancia tóxica, cuyo uso está restringido a estudios experimentales, especialmente para evaluar hepatotoxicidad, apoptosis y necrosis. En 2015 se les ocasionó daño hepático a ratones con este

producto, para luego administrarles ficocianobilina (extraído de la espirulina), se encontró una fuerte actividad antiinflamatoria, reducción de ALT (P <0.01) y AST de manera significativa (P <0.001); además de proteger la estructura del hígado y disminución del número de células apoptóticas.<sup>(30)</sup>

Similares resultados se obtuvieron en otras investigaciones. Se ha informado que los resultados de una experiencia con 28 ratas con hepatotoxicidad inducida con  $CCl_4$  y tratadas con espirulina, también mostraron regulación en los niveles de ALT, AST, MDA, SOD y CAT. Los exámenes histológicos revelaron también protección del hígado y preservación de la ultraestructura de los hepatocitos.<sup>(31)</sup>

La 4-nitroquinolina-1-óxido (4NQO) es un tóxico potente que se usa de manera experimental para inducir cáncer, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Los beneficios de la espirulina ante este tóxico han sido destacables, especialmente en la normalización en los niveles de los marcadores hepáticos y renales como ALT, AST, LDH, urea, creatinina y ácido úrico.<sup>(32)</sup>

Los niveles de endotoxinas que se incrementan con el consumo de alcohol de manera crónica pueden activar las células de Kupffer y producir fibrosis. La espirulina a dosis de 500 mg/kg de peso pudo superar esta complicación y mostrar reducciones de células inflamatorias marcadas, cambios de concentración de grasa y variaciones bioquímicas más cerca de lo normal determinando su utilidad para prevenir el daño hepático por etanol y endotoxemia en alcohólicos.<sup>(33)</sup>

El 80 % del glutamato monosódico del mundo se



produce en China, esto es usado normalmente en la comida oriental y de manera experimental para inducir síndrome metabólico en animales.<sup>(34)</sup> La espirulina (5 %) pudo reducir la dislipidemia en modelo de síndrome metabólico animal, regulación en los niveles de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos esterificados en hígado y peroxidación hepática significativamente más bajo que los no tratados.<sup>(35)</sup>

En un ensayo clínico randomizado publicado en el año 2012 en el que participaron 66 pacientes con infección crónica de hepatitis C, fueron divididos en grupos, y se les administró espirulina (500 mg/día) o silimarina (140 mg/día). Después de 6 meses de tratamiento, la respuesta en ambos grupos no fue estadísticamente significativa.<sup>(36)</sup>

En otro estudio clínico realizado en 2014 donde participaron 13 hombres con hígado graso no alcohólico, se les dio 4 gramos de espirulina oralmente durante 6 meses, y se observó que los niveles medios de AST, ALT, GGT, triglicéridos, LDL, CT y la proporción entre CT y HDL disminuyeron significativamente: 38,5 %, 37,5 %, 26,7 %, 24,8 %, 9,6 %, 91 % y 13,5 %.<sup>(1)</sup> Resultados similares se obtuvieron en otro estudio clínico publicado en 2010, donde mostraron una mejoría en los valores de triacilgliceroles, colesterol total, HDL, LDL y ALT.<sup>(4)</sup>

#### - **Antioxidante**

En un estudio realizado en 2019 en crías de ratones cuyas madres consumieron una dieta enriquecida con espirulina, se les administró endotoxina lipopolisacárido (LPS), sustancia capaz de incrementar la ansiedad y afectar la memoria.<sup>(37,38)</sup> Observaron que esta alimentación

pudo normalizar la expresión de IL-1 $\beta$ , y disminuir los parámetros oxidantes después del LPS, finalmente, el autor pudo concluir que la espirulina puede proteger de la neuroinflamación y la disminución de la defensa antioxidante en el cerebro de los cachorros lactantes que fueron sometidos a inflamación periférica por toxicidad.<sup>(38)</sup>

Un nutriente tan importante como el hierro, en exceso, puede promover la formación de oxígeno reactivo como superóxidos, peróxidos y otros capaces de cambiar los niveles de antioxidantes y dañar biomoléculas tales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que genera daño celular y lesión tisular.<sup>(39)</sup>

Mohanty y otros<sup>(40)</sup> después de realizar sus estudios en peces por 28 días pudieron determinar la actividad antioxidante de la espirulina y concluyeron que la suplementación dietética con esta mejora la tolerancia del organismo ante la toxicidad del hierro, manifestado por una notable reducción en el estrés oxidativo, la acumulación de metal y mejora de la defensa antioxidante en los tejidos. La capacidad antioxidante de los compuestos se puede evaluar mediante diferentes métodos, el ensayo de radicales libres por el ácido 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) es muy conocido como una forma fácil y rápida de determinar esta actividad antioxidante, y se usa ampliamente para muestras naturales y de alimentos. Este ensayo fue aplicado en la evaluación de la capacidad antioxidante de la espirulina y se encontraron moléculas que poseen actividad de eliminación de radicales libres en forma relevante.<sup>(41)</sup>



Basados en las evidencias, se considera a los carotenoides como potentes antioxidantes.<sup>(42)</sup> Park y otros<sup>(43)</sup> realizaron un estudio con diferentes marcas de espirulina comerciales (*Spirulina platensis* y *Spirulina maxima*) para determinar las capacidades antioxidantes de la FC y carotenoides. Encontraron correlaciones significativas positivas con las actividades antioxidantes medidas por el DPPH y el ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS).

En otro estudio con FC, clonaron el gen que codifica la subunidad  $\beta$  de ficocianina de *Spirulina subsalsa* y obtuvieron subunidades  $\beta$  de ficocianina fluorescente, cuyas capacidades antioxidantes fueron superiores en la eliminación significativamente más fuerte de los radicales libres hidroxilo y DPPH.<sup>(44)</sup>

Hossain<sup>(61)</sup> comprobó la actividad antioxidante en cuatro especies de cianobacterias: *Oscillatoria sp.*, *Lyngbya sp.*, *Microcystis sp.* y *Spirulina sp.*, al estudiar el contenido fenólico total, flavonoides y ficobiliproteína pudo concluir que las cuatro especies de cianobacterias poseían actividad antioxidante.<sup>(45)</sup>

En otros estudios como el de Kurd<sup>(46)</sup> o el de Gutierrez-Rebolledo<sup>(5)</sup>, evaluaron también la capacidad antioxidante de la espirulina, ya sea por un método directo como el DPPH en el primero, o a través de un método de inflamación inducida con el adyuvante completo de Freund en el segundo caso. Los resultados de ambas evaluaciones se relacionaron con el potencial antioxidante de la cianobacteria.

#### - **Citotóxico, anticancerígeno y anticanceroso**

En un estudio realizado con líneas celulares de cáncer de mama triple negativo, evaluaron la capacidad antiproliferativa, antimetastásica, antiangiogénica de la proteína FC. Se observó la detención del ciclo celular tumoral en G0/G1 y la supresión de la expresión de la ciclooxigenasa-2 por efecto de la FC. Los autores propusieron que esta proteína podría usarse como un agente terapéutico anticancerígeno prometedor en cáncer de mama triple negativo.<sup>(47,48)</sup>

En otro estudio relacionado con el cáncer de mama, usaron el LPS de espirulina en un modelo *in vitro* e *in vivo* y observaron que dicha administración suprime notablemente el crecimiento tumoral y aumenta las respuestas del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Además, inhibe efectivamente el desarrollo espontáneo de tumores mamarios.<sup>(49)</sup>

También existe otra investigación en el año 2018, en la que para incrementar la actividad anticancerígena de la FC en células HepG2 enriquecieron a una muestra con selenio y encontraron un incremento de actividad (75,4 %) en comparación con la FC sola (52,6 %). El mecanismo de dicho efecto implica daño de los hematocitos y la apoptosis mediada por mitocondrias.<sup>(50)</sup>

Los estudios de la espirulina enriquecida con selenio para incrementar su capacidad anticancerígena y anticancerosa vienen de años atrás, como el mostrado en 2012, donde las nanopartículas combinadas con este oligoelemento inhibían el crecimiento de las células cancerosas a través de inducción de la



apoptosis, como lo demuestra un aumento en la población de células sub-G1, fragmentación del ácido desoxirribonucleico, condensación de cromatina y translocación de fosfatidilserina.<sup>(51)</sup>

Las evaluaciones de las capacidades anticancerosas de la FC también se realizaron en líneas celulares de pulmón como: NCI-H1299, NCI-H460 y LTEP-A2, se observó la capacidad apoptótica, la inhibición de la capacidad de formación de colonias de las células cancerosas, la supresión de la migración celular y función antineoplásica.<sup>(52)</sup>

La betaína es un donante de metilo de mayor importancia que mantiene las transcripciones normales en el ADN,<sup>(53)</sup> combinado con la FC, trataron de detener el crecimiento del cáncer de pulmón A549. Se pudo observar una disminución con el tratamiento combinado al inhibir eficazmente el tumor en ratas, pero sin confirmar la actividad sinérgica de betaína y ficocianina *in vitro*.<sup>(54)</sup>

Los efectos anticancerígenos de la espirulina en líneas celulares A549 relacionado con el carcinoma de pulmón también fueron evidenciados en un estudio en donde pudieron reducir significativamente la viabilidad y la proliferación de las células cancerosas acompañada de una inhibición del ciclo celular en la fase G1 e inducción de la apoptosis tumoral.<sup>(55)</sup>

Con el propósito de evaluar los posibles efectos de la FC contra el adenocarcinoma pancreático, que es una de las neoplasias malignas humanas más letales y que no responde a quimioterapias actuales, Liao y otros, encontraron que esta sustancia genera detención del ciclo celular

tumoral G2 / M, muerte celular apoptótica y autofágica en las células PANC-1.<sup>(56)</sup>

Durante el año 2017 se realizó un estudio en el que se evaluaron los efectos de los filtrados de *Spirulina platensis*, en la línea celular de cáncer de colon humano Caco-2, para esto se usaron tres concentraciones de espirulina: 1,25 %, 2,5 % y 5 % y encontraron que, en la mayor concentración, ejerce el efecto antiproliferativo y pro-apoptótico más fuerte; lo consideraron como un agente con propiedades contra el cáncer de colon preventivo y terapéutico.<sup>(57)</sup>

La formación de focos de cripta aberrantes (CA) es una de las primeras manifestaciones en el proceso de la carcinogénesis de colon *in vivo*.<sup>(58)</sup> Martínez-Palma<sup>(59)</sup> pudo comprobar el efecto inhibitorio en la aparición de CA inducido por azoximetano. Con tratamiento de *Spirulina maxima* (sin su contenido de polifenol) observó en una de las mezclas, una reducción del 45 % del tumor.

Similares resultados se obtuvieron en otro estudio realizado con el objetivo de determinar la capacidad de la espirulina de inhibir el daño oxidativo y la aparición de criptas aberrantes *in vivo*. La *Spirulina maxima* demostró la capacidad de reducir el daño oxidativo y generar una protección del 51,6 %.<sup>(60)</sup>

El beneficio antimutagénico experimental se vio expuesto en una experiencia en donde a ratones previamente tratados con *Spirulina platensis* se les intoxicó con benzo (a) pireno para evidenciar la protección de la cianobacteria antes y después de la implantación del óvulo. Los resultados demostraron los efectos protectores genéticos



de la espirulina con potencial en el tratamiento del cáncer.<sup>(61)</sup>

Uno de los primeros estudios que se refieren al efecto de los complejos de espirulina en la supresión del crecimiento de un glioma por regulación de la angiogénesis es el presentado por Kawanishi y otros<sup>(62)</sup> en donde concluyen que los polisacáridos de los complejos de espirulina antagonizan el crecimiento de células de glioma y regulan negativamente la angiogénesis.

Para potenciar la actividad como inmunomodulador y anticancerosa de la espirulina modificaron la forma de cultivo tradicional a agua de mar profunda (AMP) y descubrieron que el extracto del alga cultivado en AMP suprimía efectivamente la expresión de Bcl2 en carcinoma de pulmón humano A549 e inhibía el crecimiento de otras células cancerosas humanas. Esto probablemente fue causado por el incremento en las concentraciones de ciertas sustancias en la espirulina cultivados en AMP.<sup>(63)</sup>

Los resultados de los efectos anticancerosos de la espirulina no siempre son positivos, eso arrojó un estudio realizado en 2015, que se realizó con el objetivo de evaluar el efecto antitumoral de la

espirulina (200 y 800 mg / kg) contra un modelo murino de carcinoma de Ehrlich. Demostraron que la espirulina carece de efecto antitumoral contra el carcinoma de Ehrlich sólido y aumenta la mortalidad cuando se combina con 5-fluorouracilo, un medicamento quimioterápico estándar.<sup>(64)</sup>

Este estudio podría ser de utilidad a la comunidad profesional en la salud, docentes e investigadores que deseen ampliar sus conocimientos sobre la espirulina. Esta cianobacteria posee grandes cualidades y puede servir para la elaboración de estudios complementarios y clínicos que permitan la obtención de resultados concluyentes.

Las propiedades recopiladas en la presente revisión provienen de fuentes confiables para la disposición de los profesionales involucrados en la salud humana: pero, tiene la *limitante* de que la gran mayoría de los estudios de espirulina existentes son *pre clínicos*, por lo que no debe ser utilizado como referencia en la prescripción médica. Requiere de ensayos en humanos que permitan corroborar o corregir lo aquí encontrado.

## CONCLUSIONES

Existe una vasta cantidad de información científica referente al efecto hepatoprotector, antioxidante y anticancerígeno de las diferentes variedades de espirulina. Los artículos encontrados en esta investigación proporcionan

información coincidente en el tratamiento de patologías inducidas experimentalmente y enriquece el conocimiento de esta cianobacteria como potencial producto de prevención y tratamiento.



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Fousteris AA, Kotsiris DA, Lampadakis IM, Ganotakis ES. The hepatoprotective and hypolipidemic effects of Spirulina (*Arthrospira platensis*) supplementation in a Cretan population with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective pilot study. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2014 [Citado 10/06/2019];27(4):387-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188938/>
2. Deng R, Chow TJ. Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae spirulina. *Cardiovas Ther* [Internet]. 2010 [Citado 20/03/2020];28(4):e33-e55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907180/>
3. Matondo FK, Takaisi K, Nkuadiolandu AB, Lukusa AK, Aloni MN. Spirulina supplements improved the nutritional status of undernourished children quickly and significantly: experience from Kisantu, the Democratic Republic of the Congo. *Int J Pediatr* [Internet]. 2016 [Citado 20/03/2020];2016:1296414. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061973/>
4. Ferreira Hermosillo A, Torres Duran P V, Juarez Oropeza MA. Hepatoprotective effects of Spirulina maxima in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A case series. *J Med Case Rep* [Internet]. 2010 [Citado 20/03/2020];4:103. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-4-103>
5. Gutiérrez Rebolledo GA, Galar Martínez M, García Rodríguez RV, Chamorro Cevallos GA, Hernández Reyes AG, Martínez Galero E. Antioxidant Effect of Spirulina (*Arthrospira*) maxima on chronic inflammation induced by Freund's complete adjuvant in rats. *J Med Food* [Internet]. 2015 [Citado 20/03/2020];18(8):865-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523079/>
6. Lin J, Lu A. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacol Rev* [Internet]. 1997 [Citado 20/03/2020];49:403-49. Disponible en: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/49/4/403.long>
7. Madrigal Santillán E, Madrigal Bujaidar E, Álvarez González I, Sumaya Martínez MT, Gutiérrez Salinas J, Bautista M, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [Citado 20/03/2020];20(40):14787-804. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209543/>
8. Lahon K, Das S. Hepatoprotective activity of *Ocimum sanctum* alcoholic leaf extract against paracetamol-induced liver damage in albino rats. *Pharmacognosy Res* [Internet]. 2011 [Citado 20/03/2020];3(1):13-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119265/>
9. Vargas Mendoza N, Madrigal Santillán E, Morales González Á, Esquivel Soto J, Esquivel Chirino C, García Luna E, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol* [Internet]. 2014 [Citado 20/03/2020];6(3):144-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959115/>
10. Kim MN, Kim BK, Han KH. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [Citado 20/03/2020];48(6):681-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463401>
11. Tenkerian C, El Sibai M, Daher C, Mroueh M. Hepatoprotective, antioxidant, and anticancer effects



of the *Tragopogon porrifolius* methanolic extract. *Evid Based Complement Altern Med* [Internet]. 2015 [Citado 20/03/2020];2015:161720. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324983/>

12. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* [Internet]. 2010 [Citado 20/03/2020];4(8):118-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249911/>

13. Pham Huy LA, He H, Pham Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* [Internet]. 2008 [Citado 20/03/2020];4(2):89-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614697/>

14. Thyagarajan A, Sahu RP. Potential contributions of antioxidants to cancer therapy: immunomodulation and radiosensitization. *Integr Cancer Ther* [Internet]. 2018 [Citado 20/03/2020];17(2):210-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28627256>

15. Singh K, Bhoori M, Kasu YA, Bhat G, Marar T. Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity – Exploring the armoury of obscurity. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2018 [Citado 20/03/2020]; 26(2):177-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30166914>

16. Almasi F, Khazaei M, Chehrei S, Ghanbari A. Efectos hepatoprotectores del extracto hidroalcohólico de *tribulus terrestris* en ratas con inducción de hígados grasos no alcohólicos. *Int J Morphol* [Internet]. 2017 [Citado 20/03/2020];35(1):345-50. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0717-95022017000100054&lng=es&nrm=iso](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-95022017000100054&lng=es&nrm=iso)

17. Coué M, Tesse A, Falewée J, Aguessé A, Croyal M, Fizanne L, et al. *Spirulina* liquid extract protects

against fibrosis related to non-alcoholic steatohepatitis and increases ursodeoxycholic acid. *Nutrients* [Internet]. 2019 [Citado 20/10/2020]; 11(1):194. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357008/>

18. Oriquat G. Therapeutic effects of *Spirulina* against experimentally-induced nonalcoholic fatty liver in rats may involve miR-21, -34a and -122. *Meta Gene* [Internet]. 2018 [Citado 05/04/2019];18:115-21. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/liver-pathophysiology/muriel/978-0-12-804274-8>

19. Khafaga AF, El Sayed YS. *Spirulina* ameliorates methotrexate hepatotoxicity via antioxidant, immune stimulation, and proinflammatory cytokines and apoptotic proteins modulation. *Life Sci* [Internet]. 2018 [Citado 26/03/2019];196:9-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339102>

20. Al Qahtani WH, Binobeid MA. Anti-inflammatory, antioxidant and antihepatotoxic effects of *Spirulina platensis* against D-galactosamine induced hepatotoxicity in rats. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2019 [Citado 20/03/2019];26(4):647-52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X18300123>

21. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2015 [Citado 04/04/2019];386(9995):743-800. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063472>

22. Abdel Daim M, El Bialy BE, Rahman HGA, Radi AM, Hefny HA, Hassan AM. Antagonistic effects of *Spirulina platensis* against sub-acute deltamethrin toxicity in mice: Biochemical and histopathological



- studies. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016 [Citado 04/04/2019];77:79-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796269>
23. MedlinePlus: Información de Salud para usted [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2018 [Citado 26/04/2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/>
24. Gdara N Ben, Belgacem A, Khemiri I, Mannai S, Bitri L. Protective effects of phycocyanin on ischemia/reperfusion liver injuries. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018 [Citado 26/04/2019];102:196-202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558716>
25. Moura LP, Puga GM, Beck WR, Teixeira IP, Ghezzi AC, Silva GA, et al. Exercise and spirulina control non-alcoholic hepatic steatosis and lipid profile in diabetic Wistar rats. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011 [Citado 26/04/2019]; 10(1):77. Disponible en: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-10-77>
26. Aissaoui O, Amiali M, Bouzid N, Belkacemi K, Bitam A. Effect of *Spirulina platensis* ingestion on the abnormal biochemical and oxidative stress parameters in the pancreas and liver of alloxan-induced diabetic rats. *Pharm Biol* [Internet]. 2017 [Citado 26/04/2019];55(1):1304-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274159>
27. Rodríguez Hernández A, Blé Castillo JL, Juárez Oropeza MA, Díaz Zagoya JC. *Spirulina maxima* prevents fatty liver formation in CD-1 male and female mice with experimental diabetes. *Life Sci* [Internet]. 2001 [Citado 26/04/2019];69(9):1029-37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320501011857>
28. Sayed AEDH, El Sayed YS, El Far AH. Hepatoprotective efficacy of *Spirulina platensis* against lead-induced oxidative stress and genotoxicity in catfish; *Clarias gariepinus*. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2017 [Citado 26/04/2019];143:344-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2855>
29. El Tantawy WH. Antioxidant effects of *Spirulina* supplement against lead acetate-induced hepatic injury in rats. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2016 [Citado 26/04/2019];6(4):327-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067858/>
30. Liu J, Zhang QY, Yu LM, Liu B, Li MY, Zhu RZ. Phycocyanobilin accelerates liver regeneration and reduces mortality rate in carbon tetrachloride-induced liver injury mice. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [Citado 11/06/2019]; 21(18):5465-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987768>
31. Kepekçi RA, Polat S, Çelik A, Bayat N, Saygideger SD. Protective effect of *Spirulina platensis* enriched in phenolic compounds against hepatotoxicity induced by CCl<sub>4</sub>. *Food Chem* [Internet]. 2013 [Citado 04/06/2019];141(3):1972-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870917>
32. Viswanadha VP, Sivan S, Rajendra Sheno R. Protective effect of *Spirulina* against 4-nitroquinoline-1-oxide induced toxicity. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2011 [Citado 26/04/2019];38(1):309-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20352348>
33. Sarumathi A, Sethupathy S, Saravanan N. The protective efficacy of spirulina against bacterial endotoxin potentiated alcoholic liver disease. *J Funct Foods* [Internet]. 2014 [Citado 26/06/2019];9(1):254-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464614001595>
34. Dong L, Li Y, Wang P, Feng Z, Ding N. Cleaner production of monosodium glutamate in China. *J Clean Prod* [Internet]. 2018 [Citado 26/06/2019];190:452-61. Disponible en:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095965261831117X>

35. Fujimoto M, Tsuneyama K, Fujimoto T, Selmi C, Gershwin ME, Shimada Y. Spirulina improves non-alcoholic steatohepatitis, visceral fat macrophage aggregation, and serum leptin in a mouse model of metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2012 [Citado 26/04/2019];44(9):767-74. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22444524>

36. Yakoot M, Salem A. Spirulina platensis versus silymarin in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. A pilot randomized, comparative clinical trial. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2012 [Citado 26/04/2019];12:32. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497849>

37. Golan HM, Lev V, Hallak M, Sorokin Y, Huleihel M. Specific neurodevelopmental damage in mice offspring following maternal inflammation during pregnancy. *Neuropharmacology* [Internet]. 2005 [Citado 26/04/2019]; 48(6):903-17. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829260>

38. Patil J, Matte A, Mallard C, Sandberg M. Spirulina diet to lactating mothers protects the antioxidant system and reduces inflammation in post-natal brain after systemic inflammation. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018 [Citado 26/08/2019]; 21(1):59-69. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571388>

39. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* [Internet]. 2005 [Citado 26/08/2019];12(10):1161-208. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892631>

40. Mohanty D, Samanta L. Dietary supplementation of Spirulina ameliorates iron-induced oxidative stress in Indian knife fish *Notopterus Notopterus*. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2018 [Citado 26/04/2019];61:71-8. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29852372>

41. Sommella E, Conte GM, Salviati E, Pepe G, Bertamino A, Ostacolo C, et al. Fast profiling of natural pigments in different spirulina (*arthrospira platensis*) dietary supplements by DI-FT-ICR and evaluation of their antioxidant potential by pre-column DPPH-UHPLC assay. *Molecules* [Internet]. 2018 [Citado 26/04/2019]; 23(5):[Aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892631>

42. Rao A V, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* [Internet]. 2007 [Citado 26/04/2019];55(3):207-16. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349800>

43. Park WS, Kim HJ, Li M, Lim DH, Kim J, Kwak SS, et al. Two classes of pigments, carotenoids and c-phycocyanin, in spirulina powder and their antioxidant activities. *Molecules* [Internet]. 2018 [Citado 26/04/2019];23(8):[Aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30126131>

44. Wu XJ, Yang H, Chen YT, Li PP. Biosynthesis of fluorescent  $\beta$  subunits of c-phycocyanin from spirulina subsalsa in *escherichia coli*, and their antioxidant properties. *Molecules* [Internet]. 2018 [Citado 26/04/2019];23(6):[Aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29882804>

45. Hossain MF, Ratnayake RR, Meerajini K, Wasantha Kumara KL. Antioxidant properties in some selected cyanobacteria isolated from fresh water bodies of Sri Lanka. *Food Sci Nutr* [Internet]. 2016 [Citado 26/04/2019];4(5):753-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27625779>

46. Kurd F, Samavati V. Water soluble polysaccharides from *Spirulina platensis*: Extraction and in vitro anti-cancer activity. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2015 [Citado 26/05/2019];74:498-506. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583023>

47. Ravi M, Tentu S, Baskar G, Rohan Prasad S, Raghavan S, Jayaprakash P, et al. Molecular mechanism of anti-cancer activity of phycocyanin in



- triple-negative breast cancer cells. BMC Cancer [Internet]. 2015 [Citado 26/05/2019];15(1):768. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1784-x>
48. Jiang L, Wang Y, Liu G, Liu H, Zhu F, Ji H, et al. C-Phycocyanin exerts anti-cancer effects via the MAPK signaling pathway in MDA-MB-231 cells. Cancer Cell Int [Internet]. 2018 [Citado 26/04/2019];18:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416441>
49. Okuyama H, Tominaga A, Fukuoka S, Taguchi T, Kusumoto Y, Ono S. Spirulina lipopolysaccharides inhibit tumor growth in a Toll-like receptor 4-dependent manner by altering the cytokine milieu from interleukin-17/interleukin-23 to interferon- $\gamma$ . Oncol Rep [Internet]. 2017 [Citado 26/06/2019];37(2):684-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28075473>
50. Liu Z, Fu X, Huang W, Li C, Wang X, Huang B. Photodynamic effect and mechanism study of selenium-enriched phycocyanin from *Spirulina platensis* against liver tumours. J Photochem Photobiol B Biol [Internet]. 2018 [Citado 25/05/2019];180:89-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413706>
51. Yang F, Tang Q, Zhong X, Bai Y, Chen T, Zhang Y, et al. Surface decoration by *Spirulina* polysaccharide enhances the cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles. Int J Nanomedicine [Internet]. 2012 [Citado 15/06/2019]; 7:835-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22359460>
52. Hao S, Yan Y, Li S, Zhao L, Zhang C, Liu L, et al. The in vitro anti-tumor activity of phycocyanin against non-small cell lung cancer cells. Mar Drugs [Internet]. 2018 [25/07/2019];16(6):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025048/>
53. Ueland PM, Holm PI, Hustad S. Betaine: A key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2005 [Citado 14/09/2019];43(10):1069-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16197300>
54. Bingula R, Dupuis C, Pichon C, Berthon JY, Filaire M, Pigeon L, et al. Study of the Effects of betaine and/or C-Phycocyanin on the growth of lung cancer A549 cells in vitro and in vivo. J Oncol [Internet]. 2016 [Citado 15/10/2019];2016:11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2016/8162952/>
55. Czerwonka A, Kaławaj K, Sławińska Brych A, Lemieszek MK, Bartnik M, Wojtanowski KK, et al. Anticancer effect of the water extract of a commercial *Spirulina* (*Arthrospira platensis*) product on the human lung cancer A549 cell line. Biomed Pharmacother [Internet]. 2018 [Citado 15/06/2019];106:292-302. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29966973>
56. Liao G, Gao B, Gao Y, Yang X, Cheng X, Ou Y. Phycocyanin inhibits tumorigenic potential of pancreatic cancer cells: role of apoptosis and autophagy. Sci Rep [Internet]. 2016 [Citado 15/06/2019];6(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep34564>
57. Smieszek A, Giezek E, Chrapiec M, Murat M, Mucha A, Michalak I, et al. The influence of *Spirulina platensis* filtrates on caco-2 proliferative activity and expression of apoptosis-related microRNAs and mRNA. Mar Drugs [Internet]. 2017 [Citado 15/10/2019];15(3):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272349>
58. Khare S, Chaudhary K, Bissonnette M, Carroll R. Aberrant crypt foci in colon cancer epidemiology. Methods Mol Biol [Internet]. 2009 [Citado 15/10/2019]; 472:373-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107443>



59. Martínez Palma NY, Dávila Ortiz G, Jiménez Martínez C, Madrigal Bujaidar E, Álvarez González I. Chemopreventive and antioxidant effect of polyphenol free *Spirulina maxima* and its hydrolyzed protein content: Investigation on azoxymethane treated mice. *Pharmacogn Mag* [Internet]. 2017 [Citado 15/10/2019];13(50):S164-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28808375>
60. Álvarez González I, Islas Islas V, Chamorro Cevallos G, Barrios JP, Paniagua N, Vásquez Garzón VR, et al. Inhibitory effect of *Spirulina maxima* on the azoxymethane-induced aberrant colon crypts and oxidative damage in mice. *Pharmacogn Mag* [Internet]. 2015 [Citado 15/08/2019];11(44):619-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013804>
61. Chamorro Cevallos G, Garduño Siciliano L, Martínez Galero E, Mojica Villegas A, Pages N, Gutiérrez Salmeán G. The protective effect of dietary arthrospira (*spirulina*) *maxima* against mutagenicity induced by Benzo[ $\alpha$ ]pyrene in mice. *J Med Food* [Internet]. 2014 [Citado 25/10/2019];17(5):527-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787733>
62. Kawanishi Y, Tominaga A, Okuyama H, Fukuoka S, Taguchi T, Kusumoto Y, et al. Regulatory effects of *Spirulina* complex polysaccharides on growth of murine RSV-M glioma cells through Toll-like receptor 4. *Microbiol Immunol* [Internet]. 2013 [Citado 25/10/2019];57(1):63-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23134155>
63. Choi WY, Kang DH, Lee HY. Enhancement of immune activation activities of *spirulina maxima* grown in deep-sea water. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 [Citado 15/05/2019];14(6):12205-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743830>
64. Barakat W, Elshazly SM, Mahmoud A. *Spirulina platensis* lacks antitumor effect against solid Ehrlich carcinoma in female mice. *Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 [Citado 15/04/2019];132873:8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/aps/2015/132873/>

### Conflicto de intereses

Los autores expresan que no tienen conflicto de intereses.

### Contribución de autoría

RGI: marco teórico y actividad de laboratorio.

JRV: metodología del trabajo y actividad de Laboratorio.

DMP: actividad de Laboratorio y recolección de información.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

