

# EFFECTOS DEL EXTRACTO DE HAEMATOCOCCUS PLUVALIS RICO EN ASTAXANTINA EN LA FUNCIÓN COGNITIVA: UN ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO.

[Mikiyuki Katagiri](#) , <sup>1,\*</sup> [Akira Satoh](#) , <sup>2</sup> [Shinji Tsuji](#) , <sup>2</sup> y [Takuji Shirasawa](#) <sup>1</sup>

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

## Introducción

Se acepta ampliamente que la función cognitiva disminuye con el envejecimiento. Además, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, etc., son enfermedades en las que la función cognitiva se reduce drásticamente. <sup>(1)</sup> La astaxantina (Ax) es un carotenoide que se encuentra en organismos marinos como el camarón, el cangrejo, el kril, el salmón y las microalgas. <sup>(2)</sup> Tiene fuertes propiedades antioxidantes, ya que consume radicales libres como el oxígeno singlete para formar oxígeno triplete estable. En los últimos años, el efecto de Axe contra el envejecimiento y contra enfermedades relacionadas con el estrés por oxidación ha sido confirmado por su uso en cosméticos y productos de blanqueamiento y en el tratamiento de la fatiga y el cáncer. <sup>(3, 4)</sup> Ax exhibe propiedades de inmunomodulación; <sup>(5, 6)</sup> alivia la fatiga ocular; <sup>(7)</sup> y previene la infección por *Helicobacter pylori* , <sup>(8)</sup> síndrome metabólico, <sup>(9)</sup> y dermatitis atópica. <sup>(10)</sup>

Debido a su alto consumo de glucosa y oxígeno, el cerebro tiende a producir oxígeno activo y radicales libres a pesar de que está compuesto de sustancias que son fácilmente oxidables, como los ácidos grasos insaturados y la catecolamina. Es decir, el cerebro es un órgano que se daña fácilmente por el estrés de oxidación. La salud cerebral, como la que se produce durante el envejecimiento normal y en condiciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, está estrechamente relacionada con el estrés por oxidación. <sup>(11, 12)</sup> Halliwell informó el daño oxidativo en el cerebro que envejece, y sugirió que los antioxidantes pueden desempeñar un papel en la protección del cerebro de las especies reactivas del oxígeno (ROS). <sup>(13)</sup>

Por lo tanto, dado que Ax es un antioxidante fuerte, anticipamos que será beneficioso para mantener la salud del cerebro. El hacha mejoró la supervivencia celular y redujo la apoptosis y la activación de caspasa 3 y 9 en células de neuroblastoma expuestas al estrés oxidativo. Axe también inhibe la apoptosis inducida por estrés por oxidación en las células nerviosas. La memoria y la capacidad de aprendizaje, según se evalúa en la prueba T-maze, se mejora en ratones inmaduros mediante el tratamiento con Axe. Además, cuando un ratón que envejece normal se medica con Ax, se observó una mejora de la memoria. En los exámenes del laberinto acuático de Morris en ratas Fischer, el tratamiento con Axe mejoró la memoria de ratas inmaduras (4 meses) y

ancianas (18 meses). El efecto fue más notable en las ratas viejas que en las jóvenes, lo que sugiere que Axe mejora la cognición y / o previene el daño cognitivo relacionado con la edad.

Se realizó un ensayo clínico preliminar de 12 semanas de tratamiento con extracto de *Haematococcus pluvialis* rico en astaxantina (Ax-Hp) en 10 hombres sanos de entre 50 y 69 años de edad, que presentaron quejas de olvido relacionado con la edad para evaluar los efectos de los suplementos en la cognición . ( 14 ) Informamos cambios en las ondas cerebrales P300, relacionadas con la función cognitiva y mejoras en los puntajes de CogHealth. ( 14 ) Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó para validar los efectos de Ax-Hp en la función cognitiva. En el ensayo preliminar, una dosis de 12 mg / día de Axe provocó un efecto. En este ensayo, empleamos una dosis de 12 mg / día y una dosis de 6 mg / día para detectar la presencia de una respuesta a la dosis.

[Ir:](#)

## **Materiales y métodos**

### **Temas de estudio**

Se reclutaron hombres y mujeres sanos de entre 45 y 64 años de edad que presentaban quejas de olvidos relacionados con la edad; 138 sujetos participaron después de proporcionar el consentimiento informado firmado. Se midieron la estatura, el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial y la frecuencia del pulso de los sujetos, junto con los análisis hematológicos y urinarios, la Escala Isquémica Hachinski y las pruebas de función cognitiva (Hasegawa Dementia Scale-Revised [HDS] -R), CogHealth y Groton Maze Learning Test [GMLT]).

Los sujetos fueron excluidos si exhibían signos de demencia (puntaje HDS-R,  $\leq 20$  puntos) o demencia cerebrovascular (Hachinski Ischemic Score,  $\geq 7$ ), consumen habitualmente suplementos Axe, utilizan juegos y libros diseñados para mejorar la función cognitiva, o fueron juzgados como no aptos. para la participación debido a los resultados de sus análisis de laboratorio. Eventualmente, 96 sujetos (46 hombres y 50 mujeres,  $55.7 \pm 3.7$  años de edad) calificaron para la participación.

### **Diseño del estudio**

Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo consistió en un grupo de dosis alta (12 mg / día de Axe), grupo de baja dosis (6 mg / día de Axe) y un grupo de placebo. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos (  $n = 32$  por grupo). Después de confirmar que la edad promedio y el IMC de cada grupo eran equivalentes, el coordinador del estudio denominó los 3 grupos como el grupo de

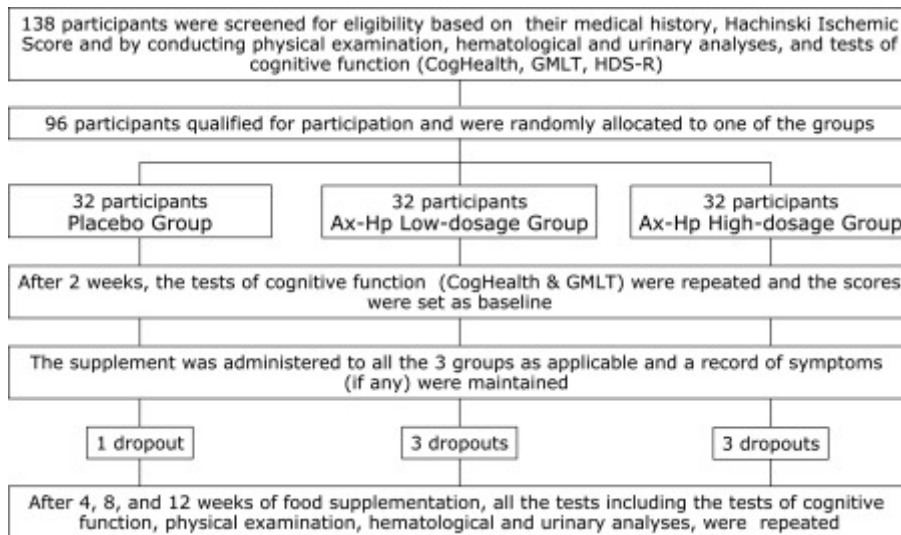
dosis alta, el grupo de dosis baja y el grupo placebo, y creó la tabla de asignación. El coordinador también etiquetó los suplementos de alta dosis, baja dosis y placebo con los ID del sujeto, de acuerdo con la tabla de asignación. El coordinador selló y almacenó la tabla de asignación hasta que finalizó el estudio. Las características demográficas de cada grupo se muestran en la Tabla 1.

tabla 1

### Características de los sujetos de estudio

| Característica           | Grupo de Placebo | Grupo de baja dosis Ax-Hp | Grupo de altas dosis Ax-Hp |
|--------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|
|                          | Media ± SD       | Media ± SD                | Media ± SD                 |
| Nº de temas              | 32               | 32                        | 32                         |
| No. de hombres / mujeres | 15/17            | 16/16                     | 15/17                      |
| Años de edad)            | 51.6 ± 5.3       | 51.1 ± 5.9                | 51.5 ± 5.7                 |
| Altura (cm)              | 161.6 ± 7.0      | 161.8 ± 8.4               | 161,4 ± 8,9                |
| Peso corporal (kg)       | 61.1 ± 10.1      | 61.0 ± 10.8               | 62.6 ± 11.6                |
| BMI                      | 23.3 ± 2.8       | 23.2 ± 2.9                | 23.9 ± 3.3                 |

Para minimizar el efecto de aprendizaje, la batería CogHealth y GMLT se repitieron 2 semanas después de las pruebas de detección; estos puntajes se establecieron como la línea de base. Se realizaron evaluaciones de síntomas subjetivos, somatometría, pruebas hematológicas y urinarias y pruebas de función cognitiva (CogHealth y GMLT) después de 4, 8 y 12 semanas de administración de Ax-Hp. Los sujetos mantuvieron un diario para registrar sus dosis diarias de suplemento Ax-Hp y los síntomas subjetivos durante el período de estudio de 12 semanas (Fig. 1).



[Figura 1](#)

Diagrama de flujo del diseño experimental y el procedimiento.

## Suplementos

Puresta® (YAMAHA Motor Co., Ltd.) ([15](#)) se usó para aceite de *Haematococcus pluvialis* rico en hachas. Las materias primas de los suplementos fueron aceite de oliva (K. Kobayashi & Co., Ltd.), gelatina (de origen porcino), Axe-Hp (6 o 12 mg de Axe dialcohol), glicerina, vitamina E y un emulsionante. La cápsula de placebo tenía aceite de maíz (J-OIL MILLS, Inc.) como sustituto de Ax-Hp. Los sujetos ingirieron el suplemento después del desayuno todos los días durante 12 semanas. Cuando no pudieron tomar el suplemento después del desayuno, se les pidió que lo tomaran después del almuerzo o la cena.

## Ética

El protocolo de estudio y los documentos de consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el comité de ética de Anti-Aging Science, Inc. Todos los sujetos del estudio proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes de participar. Los protocolos se llevaron a cabo de conformidad con las disposiciones de la Declaración de Helsinki.

## Pruebas de función cognitiva

### Batería CogHealth

La batería CogHealth mide el tiempo de respuesta y la precisión con 5 juegos de cartas que se juegan en una computadora personal. Los juegos de cartas incluyen pruebas de "reacción simple", "reacción de elección", "memoria de trabajo", "recuerdo retrasado" y "atención dividida". La tarea de "reacción simple" requiere

que los sujetos presionen un botón lo más rápido posible cuando las tarjetas se colocan boca arriba en una mesa. La tarea de "reacción de elección" requiere que los sujetos identifiquen si una tarjeta es roja o negra presionando un botón (etiquetado SÍ o NO) cuando las cartas se colocan boca arriba en una mesa. Estas tareas miden la reacción y el control en una función del lóbulo frontal. La tarea de "memoria operativa" requiere que los sujetos identifiquen si una tarjeta es igual o diferente a la tarjeta anterior. La tarea de "recuperación diferida" requiere que los sujetos identifiquen si las cartas volteadas han aparecido previamente. Estas 2 tareas miden la memoria inmediata y la memoria episódica. La tarea de "atención dividida" requiere que los sujetos identifiquen si una carta toca una línea mientras se mueve hacia arriba y hacia abajo al azar. Esta tarea mide la atención espacial.

El tiempo de respuesta se mide con una sensibilidad de 1 / 1,000 s. La batería de CogHealth no está influenciada por la cultura, el idioma o el nivel de educación, (16) y no está influenciada por el efecto de aprendizaje. Además, puede detectar un ligero cambio en la función cognitiva y puede usarse para diagnosticar el deterioro cognitivo leve. (17, 18)

La batería CogHealth se basa en la conmutación de tareas como una evaluación de las funciones cognitivas de alto orden (función de ejecución), como el control de la acción o la reconstrucción del procesamiento de la información. (19 - 21) Además, el análisis de imágenes cerebrales mediante resonancia magnética funcional ha revelado la actividad del lóbulo frontal asociada con el cambio de tareas; por lo tanto, la prueba CogHealth es también una prueba de función del lóbulo frontal. (22, 23)

El tiempo de reacción en una prueba de cambio de tarea es una medida del tiempo de procesamiento en el procesamiento total de la cognición y el rendimiento, y se usa ampliamente como un índice de la capacidad de procesamiento de la información cognitiva.

Aunque la batería CogHealth se desarrolló en Australia, ha sido validada en sujetos japoneses. (24) Se ofreció una versión japonesa de la batería CogHealth y el GMLT con la cooperación de Health Solution, Inc. (Tokio).

Los sujetos realizaron la batería CogHealth con un teclado que consta de solo 2 teclas para excluir la influencia de las habilidades informáticas. Antes de realizar cada tarea, los sujetos recibieron una explicación completa de la tarea y se les permitió practicar.

*GMLT* . El 'laberinto' del GMLT se ha especificado al azar en una computadora personal en un diseño de 10 × 10 que requiere 28 pasos para pasar del objetivo superior izquierdo al inferior derecho. (25) Los sujetos trabajaron en el mismo laberinto oculto 5 veces, y luego realizaron 5 tareas de CogHealth. El mismo laberinto se realizó una vez más al final de la prueba, para proporcionar una medida de la memoria de

trabajo espacial. El GMLT indica un efecto de aprendizaje, mientras que CogHealth no se ve afectado por el aprendizaje.

Para excluir la influencia de las habilidades informáticas, los sujetos realizaron la prueba en una pantalla táctil. Los sujetos recibieron instrucciones para todas las tareas de la batería de CogHealth y GMLT, se les pidió que 'Pulsen un botón de forma rápida y correcta' y se les guió para que se pueda demostrar el máximo rendimiento. (26)

El análisis de los resultados de la batería CogHealth incluyó el tiempo medio de respuesta (ms) para cada tarea, la precisión media (%) de la "memoria operativa" y el "recuerdo diferido", y los resultados del GMLT incluyeron la (s) duración (es) total (es) errores totales después de realizar un laberinto 6 veces.

### **Somatometría**

Los datos de somatometría incluyeron la altura, el peso corporal, el IMC, la presión arterial (sistólica / diastólica) y la frecuencia del pulso.

### **Pruebas hematológicas y urinarias**

Parámetros hematológicos, que incluyen recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, nivel de hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, MCV, MCH y MCHC; parámetros bioquímicos, incluyendo niveles de proteína total, albúmina, bilirrubina total, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, BUN, creatinina, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, ALP, ácido úrico, electrolitos séricos (Na, K, y Cl), y el azúcar en sangre en ayunas y la relación A / G; y se determinaron los parámetros de análisis de orina cualitativos, que incluyen proteína, glucosa, sangre oculta, pH y urobilinógeno.

### **análisis estadístico**

Todos los parámetros cognitivos de CogHealth y GMLT se compararon entre los grupos con ANOVA factorial de 2 vías ajustados por edad y sexo. El ANOVA de medida repetida unidireccional, ajustado por edad y sexo, se utilizó para comparar las puntuaciones al inicio y al cabo de 4, 8 y 12 semanas; se realizaron comparaciones múltiples usando la corrección de Bonferroni.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 16.0J para Windows (SPSS Japan Inc., Tokio, Japón).

[Ir:](#)

Resultados

La eficacia y seguridad de Ax-Hp se evaluaron en 89 sujetos que participaron en todas las pruebas (grupo de dosis alta, 29, grupo de dosis baja, 29 y placebo, 31). Los sujetos ingirieron 80% o más de los suplementos de Axe-Hp proporcionados.

#### Mejora del puntaje de CogHealth

La Tabla 2 muestra la comparación de 3 grupos en el momento de la administración de Ax-Hp y la Tabla 3 muestra el tiempo de respuesta promedio de las 5 tareas de CogHealth y la precisión media de 2 tareas: "memoria de trabajo" y "recuerdo retrasado" al inicio del estudio. y a las 4, 8 y 12 semanas de la administración de Ax-Hp. Los 3 grupos no difirieron significativamente. Sin embargo, los cambios en el tiempo de respuesta fueron los siguientes: en el grupo de dosis alta, se observaron tendencias de mejora para la "reacción de elección" ( $451.1 \pm 56.7$  vs  $480.1 \pm 77.5$ ), "memoria diferida" ( $818.3 \pm 195.9$  vs  $880.1 \pm 189.4$ ), y "atención dividida" ( $385.3 \pm 72.5$  vs  $419.4 \pm 79.6$ ), cada  $p$  valores  $<0.1$  a las 12 semanas, y la "memoria de trabajo" mejoró significativamente ( $609.2 \pm 123.5$  vs  $655.9 \pm 136.5$ ;  $p < 0.05$ ) a las 12 semanas; se observaron tendencias de mejora para la "memoria de trabajo" ( $644.6 \pm 124.7$  frente a  $686.0 \pm 148.9$ ;  $p < 0.1$ ) a las 12 semanas en el grupo placebo y "recuerdo tardío" ( $844.4 \pm 103.8$  vs  $912.2 \pm 145.6$ ;  $p < 0.1$ ) a las 8 semanas en el grupo de dosis baja. El "recuerdo tardío", una medida de precisión, mejoró significativamente en el grupo de dosis altas a las 12 semanas ( $72.9 \pm 7.5$  frente a  $67.3 \pm 11.8$ ;  $p < 0.05$ ). Los resultados de la prueba CogHealth sugieren que 12 semanas de administración de Axe-Hp en dosis altas mejoraron la función cognitiva.

Tabla 2

Comparación de los 3 grupos de CogHealth en el momento de la administración de Ax-Hp

| Tarea                | valor $p$ |           |                 |
|----------------------|-----------|-----------|-----------------|
|                      | Hora      | Grup<br>o | Interacció<br>n |
| Tiempo de respuesta  |           |           |                 |
| Reacción simple      | 0.37<br>6 | 0.249     | 0.817           |
| Reacción de elección | 0.60<br>1 | 0.770     | 0.826           |
| Memoria de trabajo   | 0.22<br>0 | 0.636     | 0.436           |

| Tarea              | valor <i>p</i> |       |             |
|--------------------|----------------|-------|-------------|
|                    | Hora           | Grupo | Interacción |
| Retraso diferido   | 0.174          | 0.552 | 0.423       |
| Atencion dividida  | 0.621          | 0.467 | 0.810       |
| Exactitud          |                |       |             |
| Memoria de trabajo | 0.074          | 0.892 | 0.178       |
| Retraso diferido   | 0.343          | 0.344 | 0.635       |

Los abandonos se excluyeron del análisis de datos. Los datos se analizaron mediante ANOVA factorial de 2 vías ajustado por edad y sexo.

Tabla 3

Tiempos de respuesta y precisiones medios ( $\pm$  DE) en las tareas de CogHealth al inicio del estudio, y después de 4, 8 y 12 semanas de tratamiento con Axe

| Grupo / Tarea                  | Base              | 4 semanas         |                                   | 8 semanas         |                                   | 12 semanas        |                                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
|                                | Media $\pm$ SD    | Media $\pm$ SD    | <i>p</i> (frente a la línea base) | Media $\pm$ SD    | <i>p</i> (frente a la línea base) | Media $\pm$ SD    | <i>p</i> (frente a la línea base) |
| Grupo placebo ( <i>n</i> = 31) |                   |                   |                                   |                   |                                   |                   |                                   |
| Tiempo de respuesta (ms)       |                   |                   |                                   |                   |                                   |                   |                                   |
| Reacción simple                | 288.7 $\pm$ 59.1  | 271.5 $\pm$ 38.2  | 0.789                             | 267.8 $\pm$ 40.6  | 0.345                             | 265.0 $\pm$ 36.9  | 0.123                             |
| Reacción de elección           | 467.5 $\pm$ 70.9  | 446.4 $\pm$ 53.1  | 0.506                             | 453.1 $\pm$ 56.5  | 1.000                             | 440.9 $\pm$ 52.8  | 0.124                             |
| Memoria de trabajo             | 686.0 $\pm$ 148.9 | 647.7 $\pm$ 100.4 | 0.194                             | 670,6 $\pm$ 151,5 | 1.000                             | 644.6 $\pm$ 124.7 | 0.071 †                           |



| Grupo / Tarea      | Base             | 4 semanas        |                                  | 8 semanas        |                                  | 12 semanas       |                                  |
|--------------------|------------------|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|
|                    | Media<br>± SD    | Media<br>± SD    | p (frente<br>a la línea<br>base) | Media<br>± SD    | p (frente<br>a la línea<br>base) | Media<br>± SD    | p (frente<br>a la línea<br>base) |
| Retraso diferido   | 909.7<br>± 218.1 | 875.3<br>± 217.8 | 1.000                            | 887.8<br>± 243.1 | 1.000                            | 903.8<br>± 270.1 | 1.000                            |
| Atencion dividida  | 413.0<br>± 103.3 | 390.0<br>± 75.2  | 0.597                            | 379.6<br>± 82.0  | 0.153                            | 388.7<br>± 73.9  | 0.397                            |
| Exactitud (%)      |                  |                  |                                  |                  |                                  |                  |                                  |
| Memoria de trabajo | 95.1 ± 5.3       | 96.2 ± 3.8       | 1.000                            | 95.2 ± 5.5       | 1.000                            | 94.9 ± 8.3       | 1.000                            |
| Retraso diferido   | 66.9 ± 10.3      | 68.8 ± 8.6       | 1.000                            | 71.1 ± 10.4      | 0.355                            | 69.2 ± 9.4       | 1.000                            |

---

AX grupo de baja dosis ( n = 29)

|                          |                  |                  |       |                  |         |                  |       |
|--------------------------|------------------|------------------|-------|------------------|---------|------------------|-------|
| Tiempo de respuesta (ms) |                  |                  |       |                  |         |                  |       |
| Reacción simple          | 303.4<br>± 81.7  | 284.3<br>± 46.2  | 0.660 | 274.8<br>± 39.4  | 0.077   | 285.0<br>± 48.0  | 0.608 |
| Reacción de elección     | 468.0<br>± 82.6  | 448.8<br>± 60.4  | 0.558 | 440.2<br>± 52.9  | 0.080   | 446.7<br>± 44.0  | 0.393 |
| Memoria de trabajo       | 661.9<br>± 120.2 | 651.4<br>± 94.2  | 1.000 | 629,6<br>± 96,4  | 0.352   | 641.6<br>± 91.8  | 1.000 |
| Retraso diferido         | 912.2<br>± 145.6 | 882.3<br>± 139.5 | 1.000 | 844.4<br>± 103.8 | 0.051 † | 878,4<br>± 131,4 | 1.000 |
| Atencion dividida        | 428.8<br>± 72.4  | 411.9<br>± 85.7  | 1.000 | 406.7<br>± 71.9  | 0.960   | 405.3<br>± 81.6  | 0.483 |
| Exactitud (%)            |                  |                  |       |                  |         |                  |       |
| Memoria de trabajo       | 94.1 ± 5.0       | 95.3 ± 4.4       | 1.000 | 96.4 ± 5.3       | 0.159   | 96.7 ± 3.7       | 0.186 |

| Grupo / Tarea    | Base       | 4 semanas   |                            | 8 semanas  |                            | 12 semanas |                            |
|------------------|------------|-------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|
|                  | Media ± SD | Media ± SD  | p (frente a la línea base) | Media ± SD | p (frente a la línea base) | Media ± SD | p (frente a la línea base) |
| Retraso diferido | 70.7 ± 6.7 | 72.4 ± 11.0 | 1.000                      | 72.9 ± 8.8 | 1.000                      | 71.0 ± 7.9 | 1.000                      |

Grupo de altas dosis AX ( n = 29)

Tiempo de respuesta (ms)

|                      |               |               |       |               |       |               |         |
|----------------------|---------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|---------|
| Reacción simple      | 302.9 ± 71.2  | 292.2 ± 49.7  | 1.000 | 284.5 ± 56.7  | 0.626 | 280.6 ± 47.3  | 0.242   |
| Reacción de elección | 480.1 ± 77.5  | 454.7 ± 64.1  | 0.207 | 453.1 ± 67.2  | 0.104 | 451.1 ± 56.7  | 0.083 † |
| Memoria de trabajo   | 655.9 ± 136.5 | 638.6 ± 130.2 | 1.000 | 624.5 ± 132.1 | 0.319 | 609.2 ± 123.5 | 0.044 * |
| Retraso diferido     | 880.1 ± 189.4 | 843.9 ± 182.8 | 0.852 | 829,4 ± 209,8 | 0.302 | 818.3 ± 195.9 | 0.097 † |
| Atencion dividida    | 419.4 ± 79.6  | 415,4 ± 104,9 | 1.000 | 392.3 ± 86.9  | 0.483 | 385.3 ± 72.5  | 0.074 † |

Exactitud (%)

|                    |             |            |       |            |       |            |         |
|--------------------|-------------|------------|-------|------------|-------|------------|---------|
| Memoria de trabajo | 95.4 ± 5.8  | 93.8 ± 6.6 | 0.433 | 95.4 ± 5.5 | 1.000 | 95.6 ± 7.4 | 1.000   |
| Retraso diferido   | 67.3 ± 11.8 | 71.3 ± 9.0 | 0.361 | 71.5 ± 7.3 | 0.320 | 72.9 ± 7.5 | 0.028 * |

[Abrir en una ventana separada](#)

Los abandonos se excluyeron del análisis de datos. †  $p < 0.1$ , \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (frente a la línea base). Los datos se analizaron mediante ANOVA de medida repetida de una vía, ajustados por edad y sexo. Múltiples comparaciones de 4, 8 y 12 semanas con la línea base se realizaron con corrección de Bonferroni.

Mejora del puntaje GMLT

La Tabla 4 muestra la comparación de 3 grupos en el momento de la administración de Ax-Hp, y la Tabla 5 muestra las duraciones y los errores totales de los 6 ensayos de GMLT al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas de la administración de Ax-Hp. No hubo diferencias significativas en los 3 grupos. En cada grupo, la duración total se acortó significativamente a las 8 semanas, pero no hubo diferencia entre los grupos.

Tabla 4

Comparación de los 3 grupos de GMLT en el momento de la administración de Ax-Hp

| Tarea           | valor <i>p</i> |           |                 |
|-----------------|----------------|-----------|-----------------|
|                 | Hora           | Grup<br>o | Interacció<br>n |
| Duración total  | 0.185          | 0.850     | 0.870           |
| Errores totales | 0.724          | 0.905     | 0.278           |

Los abandonos se excluyeron del análisis de datos. Los datos se analizaron mediante ANOVA factorial de 2 vías ajustado por edad y sexo.

Tabla 5

La duración total media y los errores totales ( $\pm$  DE) en las tareas de GMLT al inicio del estudio, y después de 4, 8 y 12 semanas de tratamiento con Axe

| Grupo / Tarea                  | Base             | 4 semanas        |                                   | 8 semanas        |                                   | 12 semanas       |                                   |
|--------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                | Media $\pm$ SD   | Media $\pm$ SD   | <i>p</i> (frente a la línea base) | Media $\pm$ SD   | <i>p</i> (frente a la línea base) | Media $\pm$ SD   | <i>p</i> (frente a la línea base) |
| Grupo placebo ( <i>n</i> = 31) |                  |                  |                                   |                  |                                   |                  |                                   |
| Duración total (es)            | 158.8 $\pm$ 36.0 | 148.7 $\pm$ 35.6 | 0.193                             | 143.0 $\pm$ 34.9 | 0.017 *                           | 134,4 $\pm$ 33,2 | <0.001 **                         |
| Errores totales                | 74.3 $\pm$ 22.9  | 67.8 $\pm$ 23.3  | 0.925                             | 65.1 $\pm$ 23.0  | 0.258                             | 60.7 $\pm$ 25.6  | 0.003 **                          |

Grupo de dosis baja del hacha ( *n* = 29)

| Grupo / Tarea                           | Base            | 4 semanas       |                                  | 8 semanas       |                                  | 12 semanas      |                                  |
|---|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
|   | Media<br>± SD   | Media<br>± SD   | p (frente<br>a la línea<br>base) | Media<br>± SD   | p (frente<br>a la línea<br>base) | Media<br>± SD   | p (frente<br>a la línea<br>base) |
| Duración total (es)                     | 157.8<br>± 25.9 | 147.3<br>± 21.5 | 0.322                            | 137.2<br>± 23.8 | 0.002 **                         | 127.8<br>± 16.2 | <0.001 **                        |
| Errores totales                         | 79.9 ±<br>31.0  | 63.3 ±<br>24.5  | 0.005 **                         | 61.3 ±<br>21.6  | 0.001 **                         | 57.3 ±<br>20.7  | <0.001 **                        |
| <hr/>                                   |                 |                 |                                  |                 |                                  |                 |                                  |
| Grupo de altas dosis de hacha ( n = 29) |                 |                 |                                  |                 |                                  |                 |                                  |
| Duración total (es)                     | 162.0<br>± 44.8 | 153.2<br>± 43.0 | 0.517                            | 139.5<br>± 34.3 | <0.001 **                        | 135.4<br>± 33.2 | <0.001 **                        |
| Errores totales                         | 83.0 ±<br>36.9  | 68.9 ±<br>33.9  | 0.024 *                          | 60.8 ±<br>24.5  | <0.001 **                        | 60.6 ±<br>25.1  | <0.001 **                        |

Los abandonos se excluyeron del análisis de datos. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (versus línea base). Los datos se analizaron mediante ANOVA de medida repetida de una vía, ajustados por edad y sexo. Múltiples comparaciones de 4, 8 y 12 semanas con la línea base se realizaron con corrección de Bonferroni.

Sin embargo, los errores totales en cada grupo fueron los siguientes: el grupo de dosis baja mostró mejoría significativa después de 4 semanas ( $63,3 \pm 24,5$  en la semana 4,  $61,3 \pm 21,6$  en la semana 8 y  $57,3 \pm 20,7$  en la semana 12, cada  $p < 0,01$ ). vs línea base,  $79,9 \pm 31,0$ ); el grupo de dosis alta también mostró mejoría significativa después de 4 semanas ( $68,9 \pm 33,9$ ;  $p < 0,05$  en la semana 4, y  $60,8 \pm 24,5$ ;  $p < 0,01$  en la semana 8 y  $60,6 \pm 25,1$ ;  $p < 0,01$  en la semana 12, cada valor de  $p$  versus referencia,  $83,0 \pm 36,9$ ), mientras que el grupo placebo mostró mejoría significativa a las 12 semanas ( $60,7 \pm 25,6$  vs  $74,3 \pm 22,9$ ,  $p < 0,01$ ).

Sobre la base de estos resultados, concluimos que la memoria de trabajo espacial a corto plazo se mejoró por la ingestión de 6 mg de Axe.

### Evaluación de seguridad de Ax-Hp

La somatometría, las pruebas hematológicas y urinarias y una consulta oral después de 12 semanas de administración de Ax-Hp no revelaron efectos adversos confirmados, lo que indica que la administración de suplementos de Axe-Hp es segura.

[lr:](#)

## Discusión

Ha habido muchos informes de investigaciones sobre la mejora funcional cognitiva en los campos de la medicina, la psicología y la fisiología del ejercicio. El envejecimiento de la población y los problemas médicos que acompañan al envejecimiento han aumentado las preocupaciones sobre la mejora de la función cognitiva. Y se espera que la prevención se pueda lograr a través de cambios dietéticos específicos; ha habido informes prometedores sobre la efectividad del ácido docosahexaenoico, (27) ácido araquidónico, (28) *Ginkgo biloba*, (29) extracto de corteza de *Pinus radiata*, (30) y bacterias de ácido acético (31) en retardar la pérdida de la función cognitiva.

Ax es un fuerte antioxidante. Nakagawa *et al.* (32) informaron el efecto antioxidante de Ax-Hp sobre la peroxidación de fosfolípidos en eritrocitos humanos. Iwabayashi *et al.* (33) informaron que Ax-Hp aumenta el potencial biológico antioxidante (BAP) en humanos. Está claro que la actividad antioxidante de Ax-Hp es efectiva en estudios humanos y en animales. Este estudio permite esperar que Ax-Hp reduzca la oxidación en el cerebro, lo que mejora las puntuaciones en las pruebas de función cognitiva.

Los flavonoides son fuertes antioxidantes naturales como Ax, y se pensó que mejoraban el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Youdim *et al.* (34) informaron sobre los efectos neuroprotectores de los flavonoides en la dieta *in vivo*. Pipingas *et al.* (30) informaron que el extracto de corteza de *P. radiata* rico en flavonoides mejoró la función cognitiva en pruebas de reconocimiento inmediato y memoria de trabajo espacial. Se cree que el cerebro y la oxidación nerviosa mejoran por la actividad antioxidante de los flavonoides, como es el caso de Ax-Hp.

Se realizó un ensayo clínico preliminar de Ax-Hp y la mejora de la función cognitiva en 10 hombres sanos de entre 50 y 69 años de edad, que se quejaron de olvidos relacionados con la edad. Informamos que el tiempo de respuesta de 5 tareas CogHealth mejoró significativamente ( $p < 0.05$ ) y que la amplitud de las ondas cerebrales P300, que están relacionadas con la función cognitiva, tendieron a aumentar ( $p < 0.1$ ) después de 12 semanas de tratamiento con Ax-Hp.

Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó para validar los efectos beneficiosos de Ax-Hp en la función cognitiva en sujetos humanos. En base a los resultados del estudio preliminar, la dosis alta se estableció en 12 mg / día, y 6 mg / día se estableció como la dosis baja con el fin de confirmar la presencia de una respuesta a la dosis. El período de administración se estableció en 12 semanas como en el estudio preliminar. La función cerebral se evaluó con la prueba CogHealth y GMLT, que pueden realizar mediciones objetivas en un gran número de sujetos.

No mostramos una diferencia significativa entre los grupos en la prueba CogHealth. No se observaron diferencias en ninguna de las evaluaciones (4, 8 o 12 semanas). Además, no hubo diferencias entre los grupos con dosis altas, dosis bajas y placebo en el tiempo de reacción y la precisión de la prueba de cambio de tareas. Sin embargo, observamos mejoras significativas en el grupo de dosis alta en el tiempo de respuesta para 1 tarea y en la precisión de 1 tarea, y se observaron tendencias de mejora en 3 tareas. Concluimos que estas diferencias y tendencias significativas son indicativas de la mejora inducida por el Axe en la función cognitiva.

GMLT tampoco reveló diferencias significativas entre los grupos. La duración total no cambió entre grupos o en el tiempo. Sin embargo, el error total mejoró significativamente en 4 semanas en los grupos de dosis baja y alta en comparación con el grupo placebo, que mostró una mejora significativa solo a las 12 semanas. Estos resultados también sugieren la mejora inducida por el Axe en la función cognitiva.

Aunque se observaron mejoras en la prueba CogHealth solo con una dosis de 12 mg / día, las puntuaciones de GMLT mejoraron a 6 mg / día. Esta diferencia puede deberse a que los métodos para medir el rendimiento cognitivo son diferentes. El GMLT incluye una prueba de memoria de trabajo espacial que es muy sensible, se puede utilizar para medir las reducciones relacionadas con la edad en la función cognitiva, y puede detectar el efecto de un suplemento o remedio. Se requiere una mayor verificación.

Aunque las pruebas empleadas por Pipingas *et al.* ( [30](#) ) difieren de las pruebas utilizadas en este estudio, el reconocimiento inmediato se evalúa mediante la prueba CogHealth y la memoria de trabajo espacial es evaluada por GMLT. La combinación de estas tareas puede ser útil para verificar otros suplementos o remedios.

La prueba CogHealth reveló mejoras en la función cognitiva con 12 mg / día Ax-Hp durante 12 semanas. Esto respalda los resultados de nuestro estudio clínico preliminar. En particular, la mejora en el tiempo de respuesta, que es una medida de la memoria a corto plazo, y en la precisión de la tarea de "recuperación diferida" fue notable. Por otra parte, los errores totales en el GMLT, que también está asociado con la memoria, mostraron una mejora significativa con 6 y 12 mg / día Ax-Hp.

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, posiblemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Además, la edad promedio puede haber sido demasiado joven para observar el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Planeamos investigar más este tema.

No observamos efectos adversos para expresar inquietudes con respecto a la seguridad de Ax-Hp.

[Ir:](#)

### **Expresiones de gratitud**

Agradecemos al Dr. Y. Koga (Departamento de Neuropsiquiatría, Escuela de Medicina de la Universidad Kyorin) por planificar el diseño del estudio; R. Sakurai (Instituto Metropolitano de Gerontología de Tokio) para el análisis de datos.

[Ir:](#)

### **Conflictos de intereses**

Este trabajo fue apoyado por una subvención de Yamaha Motor Co., Ltd.

[Ir:](#)

### **Referencias**

1. Savla GN, Palmer BW. Neuropsicología en la enfermedad de Alzheimer y otra investigación sobre la demencia. *Curr Opin Psiquiatría*. 2005; 18 : 621-627. [ [PubMed](#) ]
2. Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. Astaxantina, un carotenoide con potencial en la salud humana y la nutrición. *J Nat Prod*. 2006; 69 : 443-449. [ [PubMed](#) ]
3. Kurihara H, Koda H, Asami S, Kiso Y, Tanaka T. Contribución de la propiedad antioxidante de astaxantina a su efecto protector sobre la promoción de metástasis de cáncer en ratones tratados con estrés de restricción. *Life Sci*. 2002; 70 : 2509-2520. [ [PubMed](#) ]
4. Tanaka T, Kawamori T, Ohnishi M, y col. Supresión de carcinogénesis de colon de rata inducida por azoximetano mediante administración dietética de xantofilas astaxantina y cantaxantina de origen natural durante la fase posterior a la iniciación. *Carcinogénesis* 1995; 16 : 2957-2963. [ [PubMed](#) ]
5. Jyonouchi H, Sun S, Mizokami M, Gross MD. Efectos de diversos carotenoides sobre la actividad de células T colaboradoras clonadas y en etapa efectora. *Nutr Cancer* 1996; 26 : 313-324. [ [PubMed](#) ]
6. Mahmoud FF, Haines DD, Abul HT, Abal AT, Onadeko BO, Wise JA. Efectos *in vitro* de astaxantina combinada con ginkgolide B sobre la activación de linfocitos T en células mononucleares de sangre periférica de sujetos asmáticos. *J Pharmacol Sci*. 2004; 94 : 129-136. [ [PubMed](#) ]
7. Nagaki Y, Hayasaka S, Yamada T, Hayasaka Y, Sanada M, Uonomi T. Efectos de la astaxantina en la acomodación, la fusión crítica de parpadeo y el patrón de potencial

evocado visual en los trabajadores de terminales de visualización visual. J Trad Med. 2002; 19 : 170-173.

8. Wang X, Willén R, Wadström T. La harina de algas rica en astaxantina y la vitamina C inhiben la infección por *Helicobacter pylori* en ratones BALB / cA. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44 : 2452-2457. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

9. Uchiyama A, Okada Y. Eficacia clínica del extracto de *Haematococcus pluvialis* que contiene astaxantina para voluntarios en riesgo de síndrome metabólico. J Clin Biochem Nutr. 2008; 43 : 38-43.

10. Satoh A, Kawamura T, Horibe T, y col. Efecto de la ingesta de extracto de *Haematococcus pluvialis* que contiene astaxantina sobre la gravedad, inmunofunción y función fisiológica en pacientes con dermatitis atópica. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2009; 3 : 429-438.

11. Mattson MP, Chan SL, Duan W. Modificación del envejecimiento cerebral y trastornos neurodegenerativos por genes, dieta y comportamiento. Physiol Rev. 2002; 82 : 637-672. [ [PubMed](#) ]

12. Schon EA, Manfredi G. Degeneración neuronal y disfunción mitocondrial. J Clin Invest. 2003; 111 : 303-312. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

13. Halliwell B. Papel de los radicales libres en las enfermedades neurodegenerativas: implicaciones terapéuticas para el tratamiento antioxidante. Envejecimiento de las drogas. 2001; 18 : 685-716. [ [PubMed](#) ]

14. Satoh A, Tsuji S, Okada Y, y col. Evaluación clínica preliminar de la toxicidad y eficacia de un nuevo extracto de *Haematococcus pluvialis* rico en astaxantina . J Clin Biochem Nutr. 2009; 44 : 280-284. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

15. Satoh A, Ishikura M, Murakami N, Zhang K, Sasaki D. La innovación de la tecnología para el cultivo de microalgas y su aplicación en alimentos funcionales y la industria nutracéutica. En: Bagchi D, Lau FC, Ghosh DK, editores. Biotecnología en alimentos funcionales y nutracéuticos. Londres: Taylor & Francis Group, CRC Press; 2010. pp. 313-329.

16. Cairney S, Clough AR, Maruff P, Collie A, Currie BJ, Currie J. Saccade y la función cognitiva en usuarios crónicos de kava. Neuropsychopharmacology. 2003; 28 : 389-396. [ [PubMed](#) ]

17. Darby D, Maruff P, Collie A, McStephen M. El deterioro cognitivo leve se puede detectar mediante evaluaciones múltiples en un solo día. Neurología. 2002; 59 : 1042-1046. [ [PubMed](#) ]



18. Cho A, Sugimura M, Nakano S. Detección de deterioro cognitivo leve por CogHealth. *Jpn J Geriatric Psychiatry*. 2006; 17 : 210-217.
19. Cepeda NJ, Kramer AF, González de Sather JC. Cambios en el control ejecutivo a lo largo de la vida: examen del rendimiento de conmutación de tareas. *Dev Psychol*. 2001; 37 : 715-730. [ [PubMed](#) ]
20. Hsieh S, Liu LC. La naturaleza del costo del interruptor: ¿configuración del conjunto de tareas o efecto de arrastre? *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005; 22 : 165-175. [ [PubMed](#) ]
21. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, y col. Envejecimiento, aptitud y función neurocognitiva. *Naturaleza*. 1999; 400 : 418-419. [ [PubMed](#) ]
22. Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon DY. Activación de la corteza prefrontal en la conmutación de tareas: un estudio de fMRI relacionado con eventos. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000; 9: 103-109. [ [PubMed](#) ]
23. Kimberg DY, Aguirre GK, D'Esposito M. Modulación de la actividad neuronal relacionada con tareas en la conmutación de tareas: un estudio fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000; 10 : 189-196. [ [PubMed](#) ]
24. Ogata S, Yamada T, Motohashi N. Evaluación de la confiabilidad, validez y transportabilidad de CogHealth. *Jpn J de la Neurociencia Cognitiva*. 2008; 10 : 119-120.
25. Pietrzak RH, Maruff P, Snyder PJ. Validez convergente y efecto de la modificación de la instrucción en la prueba de aprendizaje del laberinto de Groton: una nueva medida de la memoria de trabajo espacial y la supervisión de errores. *Int J Neurosci*. 2009; 119 : 1137-1149. [ [PubMed](#) ]
26. Woodworth RS. *Psicología experimental*. Nueva York: Holt; 1938.
27. Hamazaki T, Thienprasert A, Kheovichai K, Samuhaseneetoo S, Nagasawa T, Watanabe S. El efecto del ácido docosahexaenoico sobre la agresión en adultos mayores tailandeses: un estudio doble ciego controlado con placebo. *Nutr Neurosci*. 2002; 5 : 37-41. [ [PubMed](#) ]
28. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. La suplementación dietética de los ácidos araquidónico y docosahexaenoico mejora la disfunción cognitiva. *Neurosci Res*. 2006; 56 : 159-164. [ [PubMed](#) ]
29. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. Los efectos cognitivos dependientes de la dosis de la administración aguda de Ginkgo biloba a voluntarios jóvenes sanos. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 151: 416-423. [ [PubMed](#) ]

30. Pipingas A, Silberstein RB, Vitetta L, et al. Rendimiento cognitivo mejorado después de la suplementación dietética con una formulación de extracto de corteza de *Pinus radiata* . *Phytother Res.* 2008; 22 : 1168-1174. [ [PubMed](#) ]
31. Fukami H, Tachimoto H, Kishi M, y col. Ingestión continua de bacterias de ácido acético: efecto sobre la función cognitiva en personas sanas de mediana edad y personas mayores. *Medicina antienvjecimiento.* 2009; 6 : 60-65.
32. Nakagawa K, Kiko T, Miyazawa T, y col. Efecto antioxidante de la astaxantina sobre la peroxidación de fosfolípidos en eritrocitos humanos. *Br J Nutr.* 2011; 105 : 1563-1571. [ [PubMed](#) ]
33. Iwabayashi M, Fujioka N, Nomoto K, y col. Eficacia y seguridad del tratamiento de ocho semanas con astaxantina en individuos seleccionados para una mayor carga de estrés oxidativo. *Medicina antienvjecimiento.* 2009; 6 : 15-21.
34. Youdim KA, Spencer JP, Schroeter H, Rice-Evans C. Los flavonoides de la dieta como posibles neuroprotectores. *Biol Chem.* 2002; 383 : 503-519. [ [PubMed](#) ]
-