



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MÁSTER EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA

ESPECIALIDAD: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CURSO ACADÉMICO 2016-2017

TRABAJO FIN DE MÁSTER

DIFERENTES ESPECIES DE LA MICROALGA
CHLORELLA COMO COMPLEMENTO
DIETÉTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alumna: Jennyfer María Santaclara Pérez

27 de julio 2017

DIRECTORA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER:

Dña. Rosa Meijide Failde

ÍNDICE

ACRÓNIMOS.....	4
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO	17
3. METODOLOGÍA	18
3.1.-Criterios de inclusión.....	18
3.2.- Definición de las variables de estudio	18
3.3.- Estrategia de búsqueda	19
3.3.1 Búsqueda de Revisiones sistemáticas.....	19
3.3.2 Búsqueda de artículos originales.....	20
3.4 Selección de artículos	21
4. RESULTADOS.....	22
4.1.-Resultados de las revisiones sistemáticas	22
4.2- Resultados de estudios originales.....	23
5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
6. CONCLUSIONES	53
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	54
8. AGRADECIMIENTOS	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56
ANEXOS.....	61
ANEXO I: Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de revisiones sistemáticas	61
ANEXO II: Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de artículos originales	64
Anexo III: Niveles de evidencia y grados de recomendación.	72

ACRÓNIMOS

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
CO₂	Dióxido de carbono
S.E	Significación estadística
S.L	Significación límite
SIgA	Inmunoglobulina A salivar
CGF	Factor de crecimiento de Chlorella
ECV	Extracto de Chlorella vulgaris
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
TCA	Antidepresivos tricíclicos
BZD	Benzodiacepinas
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina
BDI-II	Inventario de depresión de Beck I
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión
HCA	Aminas heterocíclicas
GI	Grupo intervención
GC	Grupo control
NK	Natural killer
IFN-γ	Interferón- γ
IL-1 β	Interleuquina-1 β
IL-12	Interleucina-12
HCV	Virus de la hepatitis C
NAFLD	Enfermedad hepática grasa no alcohólica
MDA	Malondialdehído
GSH	Glutación
SOD	Superóxido dismutasa
GP_x	Glutación peroxidasa
CAT	Catalasa
HbA1_c	Hemoglobina glicosilada
PIH	Hipertensión producida por el embarazo
Hgb	Hemoglobina
Hct	Hematocrito
VCM	Volumen corpuscular medio

HCM	Hemoglobina corpuscular media
U-P	Proteína de orina
U-GLU	Glucosa en orina
MMA	Metilmalónico
HCy	Homocisteína
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de esta revisión es conocer los beneficios y/o efectos adversos de la complementación dietética con diferentes especies de Chlorella, así como la dosis óptima de utilización.

METODOLOGÍA: Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, primero en una base de datos especializada en revisiones sistemáticas (Biblioteca Cochrane Plus), la falta de revisiones explica la utilización de Scopus para su localización. La búsqueda de artículos originales se llevo a cabo en las base de datos (Pubmed, Scopus, Biblioteca Cochrane Plus. Se analizó de los artículos seleccionados las siguientes variables: Tipo de especie de Chlorella, dosis Chlorella, duración del estudio, beneficios para la salud, efectos adversos, así como unas variables demograficas y metodológicas.

RESULTADOS: Se han obtenido 63 artículos, y tras su revisión, 20 artículos y una revisión han cumplido los requisitos de inclusión. De los artículos seleccionados 15 son ECAs, 3 estudios cuasiexperimentales, 1 estudio clínico cruzado, y un ensayo clínico abierto.

CONCLUSIONES: La microalga Chlorella más utilizada en complementos dietéticos fueron dos vulgaris y pyrenoidosa, ambas han demostrado ser beneficiosas para la salud humana presentando reducidos efectos adversos y de estos pocos casos documentados. La dosis óptima se encuentra entre 6-9 gr al día.

PALABRAS CLAVE: Chlorella, suplementación, suplementación dietética.

ABSTRACT

OBJETIVE: The objective of this review is to know the benefits and / or adverse effects of dietary supplementation with different species of Chlorella, as well as the optimal dose of use.

METHODS: We carried out a bibliographic search, first in a database specialized in systematic reviews (Cochrane Plus Library), the lack of revisions explains the use of Scopus for its location. The search for original articles was carried out in the databases (Pubmed, Scopus, Cochrane Library Plus. The following variables were analyzed from the selected articles: Chlorella species type, Chlorella dose, duration of the study, health benefits, Adverse effects, as well as demographic and methodological variables

RESULTS: A total of 63 articles were obtained, and after review, 20 articles and a review have met the inclusion requirements: 15 articles are RCTs, 3 quasiexperimental studies, 1 A cross-sectional study, and an open clinical trial.

CONCLUSIONS: The Chlorella microalgae most used in dietary supplements were two vulgaris and pyrenoidosa, both of which have been shown to be beneficial to human health with reduced adverse effects and of these few documented cases. The optimal dose is between 6-9 gr per day.

KEYWORDS: Chlorella, supplementation, dietary supplementation.

1. INTRODUCCIÓN

Chlorella es un género de microalgas verdes unicelulares, perteneciente a la división Chlorophyta y a la clase de las Chlorophyceae. Chlorella presenta una estructura celular eucariota, de forma esférica y con un tamaño aproximado comprendido entre 1 y 12 μm^1 .

Las diferentes especies de Chlorella son: *Chlorella autotrophica*, *Chlorella coloniales*, *Chlorella lewinii*, *Chlorella minutissima*, *Chlorella pituita*, *Chlorella pulchelloides*, *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlorella rotunda*, *Chlorella singularis*, *Chlorella sorokiniana*, *Chlorella variabilis*, *Chlorella volutis*, *Chlorella vulgaris*^{2,3}.

Siendo, con diferencia, la *Chlorella vulgaris* y la *Chlorella pyrenoidosa* las más utilizadas en los complementos dietéticos⁴.

Una de las principales características que diferencian a la Chlorella de otras microalgas verdes es que posee una fuerte pared celular externa que la protege de los posibles ataques de agentes externos. Esta pared celular tiene la propiedad de que una vez ingerida el alga es capaz de adherirse a los metales pesados, pesticidas, toxinas y dioxinas existentes provocando su extrusión y ayudando así a depurar y desintoxicar el organismo. Esta pared funciona también como una fibra dietética, ayudando al peristaltismo intestinal y estimulando el crecimiento de una flora intestinal saludable¹.

Por otro lado, la gran resistencia que caracteriza la pared celular hace que muchos de los nutrientes que posee en su interior no puedan ser liberados y por lo tanto no pueden ser aprovechados por el organismo. Para solucionar este problema, los productores de Chlorella, desarrollaron un sistema (procedimiento Dyno-Milli) por el cual se rompe la pared sin afectar al interior celular, gracias a esta técnica la digestibilidad de la Chlorella aumentó un 85%^{5,6}.

Las microalgas tienen la capacidad de realizar la fotosíntesis. Esto significa que son capaces de generar biomasa a partir de CO₂. El género *Chlorella* se adapta sin problemas a diferentes ecosistemas y condiciones ambientales y nutricionales, pudiendo ser encontrada en el fitoplancton de estanques y lagos, colonizando el suelo o como simbiote en protozoos ciliados⁷.

Esta alga ha sido ampliamente estudiada con respecto a su fisiología, genética y por su producción de biomasa con alto contenido de lípidos, específicamente ácidos grasos insaturados omega 3, 6 y 9, empleados en la obtención de suplementos nutricionales, cosméticos, farmacéuticos y biocombustibles⁴.

Chlorella contiene todos los nutrientes esenciales, incluyendo altas concentraciones proteína vegetal, vitamina C, vitamina B₁ (tiamina), B₂ (riboflavina), B₃ (niacina), B₅ (ácido pantoténico), B₆ (ácido fólico) y B₁₂, vitaminas E, H (biotina) y K, colina, inositol y ácido paraaminobenzoico. y minerales como, fósforo, potasio, magnesio, zinc, hierro, calcio, manganeso, cobre, yodo y cobalto (siendo su alto contenido en hierro y zinc de gran importancia nutricional para los vegetarianos). Ácidos nucleicos y carotenoides (beta-caroteno y luteína, principalmente)⁴.

Chlorella contiene una alta concentración de clorofila la cual estimula el crecimiento, el metabolismo, la respiración celular y la síntesis de glóbulos rojos⁴. Ver tabla 1

Tabla 1. Composición nutricional de la microalga *Chlorella*

Composición nutricional	
Energía400 Kcal	<u>Minerales</u>
Grasas6 %	✓ Potasio
De las cuales saturadas0,5 %	✓ Fósforo
Hidratos de carbono33 %	✓ Hierro
De los cuales azúcares1,2 %	✓ Calcio
Proteínas49 %	✓ Cobre
Sal0,1 %	✓ Cobalto
Fibra.....5%	✓ Yodo
<u>Pigmentos</u>	✓ Magnesio
✓ Clorofila	✓ Manganeseo
<u>Vitaminas</u>	✓ Zinc
✓ Vitamina A (beta-caroteno)	<u>Aminoácidos esenciales</u>
✓ Vitamina C	✓ Lisina
✓ Vitamina D ₂	✓ Treonina
✓ Vitamina D ₃	✓ Valina
✓ Vitamina E	✓ Metionina
✓ Vitamina K	✓ Isoleucina
✓ Vitamina B ₂	✓ Leucina
✓ Vitamina B ₃	✓ Fenilalanina
✓ Vitamina B ₅	✓ Triptófano
<u>CGF</u>	✓ Arginina
	<u>Aminoácidos</u>
	✓ Ácido aspártico
	✓ Serina
	✓ Alanina
	✓ Prolina
	✓ Cisteína
	✓ Histidina
	✓ Glutamato
	✓ Glicina
	✓ Tirosina

Fuente: Panahi Y, Mostafazadeh B, Abrishami A, Saadat A, Beiraghdar F, Tavana S, et al. Investigation of the effects of *Chlorella vulgaris* supplementation on the modulation of oxidative stress in apparently healthy smokers. Clin Lab 2013;59(5-6):579-587.

Los Complementos alimenticios

Hasta hace poco años se estimaba que una dieta suficiente, variada y equilibrada era la que debía proporcionar todos los nutrientes en la cantidad y proporción deseable evitando situaciones carenciales y así, garantizar un funcionamiento normal del organismo, pero, hoy en día, en las sociedades desarrolladas, esto no basta, lo que se pretende no es tan sólo la simple supervivencia y la prevención de esos estados carenciales, sino que se buscan efectos protectores frente a Enfermedades crónicas de elevada incidencia como la Hipertensión arterial, trastornos cardiovasculares, obesidad o cáncer, entre otras⁸.

De acuerdo al Real Decreto 1487/2009, los complementos alimenticios *“son productos alimenticios cuyo fin es complementar la dieta normal y que consisten en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir: cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias”*⁸.

Son productos fabricados, a partir de nutrientes y/o sustancias bioactivas vitaminas y minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibra, diversas plantas y/o extractos de las mismas que están presentes de forma natural en determinados alimentos, tras su aislamiento y purificación de forma que se obtienen las dosis efectivas para alcanzar los efectos beneficiosos esperados⁹.

Los complementos alimenticios se utilizan con la idea de alcanzar un buen estado de salud. La población asocia éstos a la idea de “tratamiento natural” sin efectos adversos. Sin embargo, recientes estudios muestran cómo la ingesta de determinados complementos alimenticios podrían producir efectos negativos para la salud ya que un exceso de nutrientes

puede ser dañino. Los complementos alimenticios ofrecen beneficios cuando la persona que los toma tiene deficiencia de alguno de los nutrientes que ingiere, no siendo así, en las personas que siguen una dieta completa y saludable pueden ver afectada su salud⁸.

Consumidores de complementos alimenticios

Aunque tradicionalmente los complementos alimenticios más consumidos eran los que aportaban vitaminas y minerales, cada vez más se están utilizando aquellos compuestos por otro tipo de sustancias o principios activos a las que se le confieren, propiedades en la prevención o incluso el tratamiento de algunas enfermedades crónicas de elevada incidencia como: enfermedades cardiovasculares, diabetes obesidad, Diabetes y control de la glucemia, Hipertensión arterial, osteoporosis y salud ósea, estimulación del sistema inmunitario y de las defensas o cáncer.

Los grupos de población consumidores de estos complementos se dividen según:

- La necesidad de enriquecer la dieta por ingesta insuficiente de nutrientes: individuos que siguen dietas hipocalóricas, ancianos, alcohólicos, enfermos...
- La conveniencia de enriquecer la dieta: mujeres embarazadas, adolescentes, deportistas, fumadores, alcohólicos...

Complemento alimenticio – medicamento-nutraceúticos

La mayoría de los complementos alimenticios se asemejan mucho a los medicamentos, tanto en sus presentaciones (comprimidos, cápsulas...) y en el aspecto de sus envases, como en su composición e incluso a menudo en sus indicaciones. La diferencia fundamental existente entre

los medicamentos y los complementos alimenticios se encuentra en su función³:

- La de los medicamentos es tratar o prevenir enfermedades en seres humanos o restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico³.
- La de los complementos alimenticios, es complementar la dieta normal³.

En el Real Decreto 1487/2009 se indica que *“el etiquetado, la presentación y la publicidad no atribuirá a los complementos alimenticios la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana, ni se referirá en absoluto a dichas propiedades”*⁸.

Así, la frontera entre un medicamento y un complemento alimenticio, no está siempre clara, y según establece la legislación, estará en función de sus ingredientes, de la proporción de éstos presentes en el preparado y de los efectos que pudiera tener para la salud de las personas, ejerciendo un efecto fisiológico para los complementos alimenticios y farmacológico para los medicamentos, según cada caso⁸.

Seguridad de los complementos alimenticios

La popularidad y el fácil acceso a este tipo de productos, así como, la falta de consenso e información sobre las dosis necesarias para conseguir los beneficios deseados, pueden desencadenar en problemas derivados de un ingesta excesiva de las sustancias activas o nutrientes que lo conforman⁸.

En numerosos países, la población tiene fácil acceso a una gran cantidad de complementos alimenticios con una gran variedad de principios activos y muy diversas propiedades que no están avalados por publicaciones con evidencia o rigor científico y que, normalmente se comercializan en grandes supermercados, herbolarios, parafarmacias o farmacias⁸.

Legislación

A nivel europeo los complementos alimenticios están regulados por la Directiva 2002/46/CE en la que se indica que la notificación de productos es opcional para los Estados Miembros, habiendo optado por la obligatoriedad de dicho requisito solo ciertos países (por ejemplo España, Bélgica, Italia o Francia)¹⁰.

La Directiva ha sido transpuesta al ordenamiento jurídico del Estado español mediante el Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios cuyo artículo 9 ha establecido como obligatoria la notificación de aquellos complementos que vayan a ser comercializados en España incluyendo su etiquetado, presentación y publicidad. No se requiere una autorización previa para su comercialización sino una notificación de puesta en el mercado¹⁰.

El Real Decreto 1487/2009 solo regula vitaminas y minerales entre las sustancias autorizadas para la fabricación de los complementos alimenticios en España¹⁰.

La ausencia de una regulación comunitaria específica sobre los productos fabricados a base de plantas y la aplicación de las correspondientes leyes nacionales provoca dificultades en el comercio intracomunitario (complementos alimenticios que se comercializan sin problema en otros estados miembros no se pueden comercializar en España y al revés) , lo que unido a la competencia entre sectores de producción y

comercialización (oficinas de farmacia y herbolarios) a escala comunitaria, genera confusión entre los ciudadanos de la Unión Europea⁸.

Etiquetado e Indicaciones de los complementos alimenticios

Las posibles indicaciones a las funciones de los diferentes principios activos que aparecen en el etiquetado, la presentación y publicidad de los alimentos y complementos alimenticios que los contienen en cantidades significativas son estudiadas por la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN); es la autoridad competente en el ámbito de complementos alimenticios en España, mientras que a nivel europeo la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) es la que ejerce esta función¹⁰.

La legislación sobre complementos alimenticios ha introducido recientemente algunos cambios importantes, que dotan a los productos de una mayor información al consumidor. Sin embargo, en muchos casos, existe un alto grado de incumplimiento de dicha legislación. Se detectan irregularidades en las concentraciones de los principios activos, el contenido en excipiente o en las indicaciones: presencia de declaraciones de propiedades no autorizadas, algunas que pueden provocar equivocaciones o confusión e incluso transmitir un mensaje contrario al que indica la legislación, así como las lagunas legales que aun existen¹⁰.

Complementos alimenticios a base de microalga Chlorella

En la actualidad los complementos alimenticios formulados a base de los diferentes tipos de Chlorella son unos de los más vendidos en el mundo. Chlorella es comercializada por varias empresas bajo nombres como: Nuviocell, Chlorella Plus de Vitae, Sun Chlorella, Chlorella Plus de LKN, Neochlorella, etc...

En los diferentes envases se observa como se le atribuyen propiedades como^{1,3,8,9}:

- ❖ Fortalecimiento del sistema inmunológico.
- ❖ Aceleramiento en el proceso de curación de heridas, lesiones y úlceras.
- ❖ Estimulación del crecimiento y reparación de tejidos.
- ❖ Protección contra contaminantes tóxicos.
- ❖ Normalización de los procesos digestivos y la función intestinal.
- ❖ Ayuda en el desarrollo intelectual.
- ❖ Reducción de los índices de colesterol.
- ❖ Mejora de la hipertensión arterial.
- ❖ Activación de la producción de células sanguíneas.
- ❖ Retardo del proceso de envejecimiento celular.

Algunas casas comerciales van más allá y aseguran que la Chlorella incorporada en la dieta del enfermo es capaz de atenuar los daños de ciertas patologías como diabetes, hipertensión arterial, obesidad; prevenir y paliar los efectos agresivos de tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia. Así como, ejercer una acción preventiva contra el cáncer¹

2. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO

El propósito de este trabajo es conocer los beneficios y/o efectos adversos para la salud que nos proporciona la complementación dietética con diferentes especies de microalga Chlorella.

Por tanto, la pregunta de estudio que se plantea es: ¿Qué efectos produce la suplementación con diversas especies de microalga chlorella en la salud humana? ¿Existe efectos adversos? ¿Qué dosis es la adecuada para conseguir dichos efectos? ¿ en cuánto tiempo ?

3. METODOLOGÍA

3.1.-Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión que se tendrán en consideración al realizar el trabajo son los siguientes:

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN
Población de estudio	Hombres y mujeres mayores de 18 años
Tipo de intervención	Artículos en los que se investiguen los beneficios o contraindicaciones de las diversas especies de microalga Chlorella como complemento alimenticio. Descartaremos aquellos en los que se utilice el alga chlorella como alimento funcional, o con otros fines.
Diseño de estudios	Ensayos clínicos, estudio de casos y controles, estudio de cohortes y revisiones sistemáticas (RS). No se incluirán revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, estudios preliminares.
Cobertura idiomática	Se seleccionarán documentos escritos en Inglés y Español
Cobertura cronológica	Se limitará la búsqueda a trabajos publicados desde 2007 a Marzo 2017, con el fin de revisar la literatura científica más actual con respecto a nuestra pregunta de investigación.

3.2.- Definición de las variables de estudio

Variables clínicas:

- ✓ Tipo de Chlorella: especie de microalga Chlorella que compone el complemento dietético.

- ✓ Dosis de Chlorella administrada en cada estudio. Unidad de medida: gramos.
- ✓ Tiempo de duración del estudio. Unidad de medida: semanas
- ✓ Beneficios para la salud (SÍ/NO/DUDA)
- ✓ Efectos adversos (SÍ/NO/DUDA)

Variables sociodemográficas:

- ✓ Media de edad (años) o el rango de edades cuando no especifique la media
- ✓ Número total de participantes
- ✓ Sexo: hombre/mujer
- ✓ País de procedencia del artículo.

Variables metodológicas:

- ✓ Diseño del estudio: Ensayos clínicos, estudio de casos y controles, estudio de cohortes y revisiones sistemáticas (RS).
- ✓ Niveles de evidencia y grados de recomendación según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (ANEXO III)

3.3.- Estrategia de búsqueda

Con el fin de localizar información científica actual sobre el tema de estudio se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica. Dicha búsqueda se realizó en Febrero y Marzo de 2017.

3.3.1 Búsqueda de Revisiones sistemáticas

❖ La biblioteca Cochrane plus

Chlorella:TA

Período de fechas:2007-2017. Estado: todos. En título y resumen

Resultados: 0

❖ **Scopus**

(Chlorella) AND (supplementation) [título, resumen, palabras clave]

Límite búsqueda:2007 hasta la fecha. Tipo de documento: review

Idioma limitado a: Inglés

Resultados:16

En total se obtienen 16 revisiones, las cuales se mostrarán en el anexo I.

3.3.2 Búsqueda de artículos originales

Se han consultado las siguientes bases de datos, en Abril del 2017:

❖ **Pudmed**

(chlorella [MeSH Terms]) AND supplementation

Tipo estudio: ensayo clínico

Fecha búsqueda: últimos 10 años

Idioma: Inglés, Español

Resultados: 11

❖ **La biblioteca Cochrane Plus**

Chlorella:TA

Período de fechas:2007-2017. Estado: todos. En título y resumen

Idioma: Inglés

Resultados: 28

❖ **Scopus**

(chlorella AND dietary AND supplementation) [título,resumen,
palabras clave]

Límites de la búsqueda: 2007 hasta la fecha. Tipo de documento: artículo

Idioma limitado a: Inglés, Español

Humanos

Resultados: 28

3.4 Selección de artículos

De entre todos los trabajos obtenidos en la búsqueda bibliográfica, procedí a descartar de forma independiente los estudios que se encontraban fuera de los criterios de inclusión. Se buscó entre las referencias bibliográficas de los artículos no descartados otros que pudieran ser incluidos en nuestra revisión (búsqueda inversa). Se eliminaron los duplicados utilizando el gestor de referencias bibliográficas refworks. La selección definitiva incluyó un total de 20 estudios. En el anexo II se recoge la selección de los artículos.

En el siguiente diagrama de flujo se ilustran los resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los estudios para su inclusión (Diagrama 1):

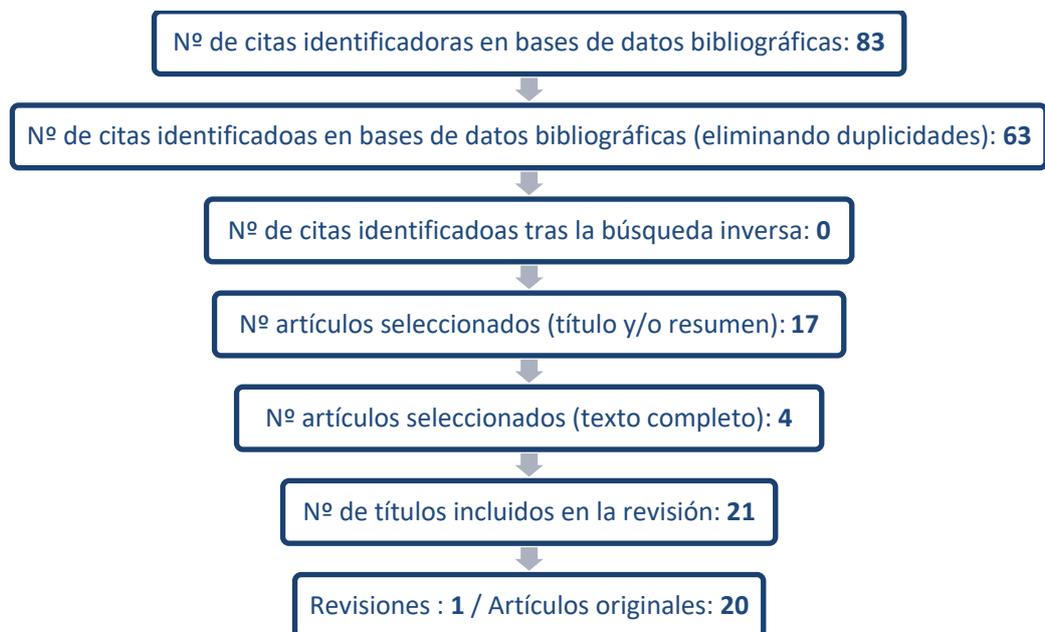


Diagrama 1. Selección de artículos

4. RESULTADOS

4.1.-Resultados de las revisiones sistemáticas

La revisión sistemática seleccionada¹² incluye 11 ensayos a través de los cuales se busca conocer los beneficios y las contraindicaciones para la salud humana que puede proporcionar el consumo específico de una especie de Chlorella, la Chlorella vulgaris.

Para ellos basándose en la documentación existente, se centra en 6 condiciones o enfermedades del ser humano para explicar los beneficios y/o contraindicaciones de chlorella vulgaris: dislipemias, asma y EPOC, en la diabetes, el cáncer, sus efectos en los fumadores y en sus propiedades antiinflamatorias.

Dosis Chlorella	Duración del estudio	Beneficios para la salud	Efectos adversos
No especifica ninguna dosis empleada	No especifica la duración	SÍ	NO

Tabla 3. Resultados de la revisión sistemática seleccionada

Esta revisión establece la existencia de efectos beneficiosos para la salud que resumen en:

- ✓ Disminución de los niveles séricos de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, aumento del colesterol sérico HDL
- ✓ Disminución de la acumulación de grasa hepática
- ✓ EPOC / Asma: aumento de la vitamina E en suero, vitamina C, glutatión, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión, niveles de peroxidasa

- ✓ Fumadores aparentemente sanos: aumenta la vitamina E del suero, la vitamina C, el glutatión, la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa, niveles y capacidad antioxidante total, disminución de los niveles séricos de MDA.
- ✓ Cáncer Efectos antitumorales contra el fibrosarcoma y el carcinoma hepatocelular, reducción del daño del ADN inducido por H₂O₂, reducción del acortamiento del telómero inducido por H₂O₂
- ✓ Envejecimiento: Aumento de la actividad telomerasa, reducción del acortamiento de los telómeros.
- ✓ Diabetes: Reduce la glucosa en sangre y la resistencia a la insulina, aumento de la captación de glucosa en las células del hígado y del músculo esquelético.

No establece efectos adversos, pero deja muchas incógnitas, por un lado no establece dosis del efecto ni tiempo de duración de los estudios, y por otro lado la metodología no es muy apropiada ya que no incluye criterios de inclusión o de exclusión a la revisión, no pudiéndose establecer ningún perfil sociodemográfico de población incluida en la revisión.

4.2- Resultados de estudios originales

Se han localizado un total de 20 estudios que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos. 15 de ellos son ECAs, 3 estudios cuasiexperimentales, 1 ensayo clínico abierto, 1 estudio clínico cruzado.

Se han analizado las variables establecidas anteriormente, así como el nivel de evidencia y el grado de recomendación (de acuerdo a la Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN). Los datos más relevantes son los que aparecen a continuación en las tablas 3, resultados obtenidos de las variables sociodemográficas analizadas y tabla 4 los resultados de las variables clínicas.

Tabla 4. Resultados de los estudios originales (variables sociodemográficas y metodológicas)

Referencia	Número total de participantes	Media de edad	Sexo	País	Diseño del estudio
Otsuki T. et al, 2012	10	20,1 ± 0,9	Mujeres	Japón	ECA
Panahi Y. et al, 2015	125	No especifica media. Rango: 18-65 años	Hombres y mujeres	Iran	ECA
Umemoto S. et al, 2014	10	21,3 años	Hombres:7 Mujeres:3	Japón	Estudio clínico cruzado, doble ciego
Lee I. et al, 2015	6	27,17 ± 7,73 años	Mujeres	Corea del Sur	ECA, doble ciego, controlado con placebo
Nagayama I J. et al,	20	GI: 30,8 ±5,3 años GC: 31,9±2,5 años	Mujeres	Japón	Estudio cuasiexperimental
Kwak J.H et al, 2012	51	GI:36,3±1,82 GC:32,6±1.77	<u>GI:</u> Mujeres:18 Hombres:10 <u>GC:</u> Mujeres:13 Hombres:10	Corea	ECA, doble ciego, controlado con placebo
Azocar J. et al, 2013	44	No especifica media. Rango: 18-65 años	No especifica	EEUU	Estudio cuasiexperimental

Ebrahimi Z.M.M et al, 2016	55	GI:37,0± 7,45 GC:37,7± 8,24 años	No específica	IRÁN	ECA, controlado, doble ciego
Ryu,N.H et al, 2014	63	No específica media >20 años	Mujeres:44 Hombres:19	Corea	ECA, doble ciego
Panahi Y. et al, 2012	57	50,9 ± 14,9	Hombres y mujeres	Irán	ECA
Panahi Y., Pishgoo B et al, 2012	63	No específica media Entre 35-80 años	Hombres y mujeres	Irán	ECA
Panahi Y. et al, 2013	38	Edad media 37,11±1,69	Hombres: 31 Mujeres: 7	Irán	Ensayo clínico abierto prospectivo
Itakura H. et al, 2015	57	GC: 46,4 ±3,6 GI: 46,9 ±3,9	Hombres	Japón	ECA Doble ciego Controlado con placebo
Nakano S. et al, 2010	70	GI:27,9 ± 4,0 GC:28,1 ± 4,7	Mujeres	Japón	Estudio cuasiexperimental
Lee S.H et al, 2010	52	GI:38,67±1,79 GC:35,39±1,22	Hombres	Corea	ECA Doble ciego Controlado con placebo
Otsuki T. et al, 2013	14	Edad media 20,2 ± 0,3 años	Hombres	Japón	ECA Cruzado Un solo ciego Controlado con placebo

Otsuki T. et al, 2011	15	No específica	Hombres	Japón	ECA cruzado ciego
Merchant R.E et al, 2015	17	No específica (26-57 años)	Hombres:8 Mujeres:9	USA	ECA
Otsuki T. et al, 2016	65	Edad media 32,2 ± 2,5 años	Hombres:43 Mujeres:21	Japón	ECA
Kim S. et al, 2016	34	GI:23,2 ±0,6 GC: 23,7 ±0,8	Hombres Mujeres	Corea	ECA Doble ciego Controlado con placebo

Referencia	Tipo Chlorella	Dosis Chlorella	Duración estudio	Beneficios para la salud	Efectos adversos	E.S p<0,05	Nivel evidencia/ Grado recomendación
Otsuki T. et al, 2012	PYRENOIDOSA	6 gr/día	1 semana + 3 días	SI	NO ESPECÍFICA	SI	1- / C
Panahi Y. et al, 2015	VULGARIS	1,8 gr/día	6 semanas	SI	SI	SI	1- / C
Umamoto S. et al, 2014	PYRENOIDOSA	6 gr/día	4 semanas	SI	NO ESPECÍFICA	SI	1- / C
Lee I. et al, 2015	VULGARIS	0,1 gr/día	2 semanas	DUDOSO	NO ESPECÍFICA	DUDA	1- / D
Nagayamal J. et al,	VULGARIS	6 gr/día	24 semanas	SI	NO	SI	1- / D
Kwak J.H et al, 2012	VULGARIS	5g /día	8 semanas	SI	NO	SI	1+ / B
Azocar J. et al, 2013	CHLORELLA PYRENOIDOSA / en polvo + extracto soluble de agua	0,5 gr/día Chlorella polvo + 30 ml de extracto soluble en agua de chlorella. (82 mg / ml)	12 semanas	SI	SI	NO	1- / D
Ebrahimi Z.M.M et al, 2016	VULGARIS	GI: 1,2 gr Chlorella+ 400 mg Vit.E GC: 1,2 gr placebo+ 400mg Vit.E	8 semanas	SI	NO ESPECIFICA	SI	1+ / B
Ryu, N.H et al, 2014	VULGARIS	5 gr/día	4 semanas	SI	NO	SI	1+ / B
Panahi Y. et al, 2012	VULGARIS	2,7 gr/día	8 semanas	NO	NO	NO	1+ / B
Panahi Y., Pishgoo B et al, 2012	VULGARIS	GI: 0,6 gr/día Chlorella+ 20 mg/día atorvastatina GC: 20 mg/día atorvastatina	8 semanas	NO	NO	NO	1+ / B
Panahi Y.	VULGARIS	3,6 gr/día	6	SÍ	NO	SÍ	1- / D

et al, 2013			semanas				
Itakura H. et al, 2015	PYRENOIDOSA	8 gr /día	12 semanas	SÍ	NO	NO	1+/A
Nakano S. et al, 2010	PYRENOIDOSA	6 gr/día	24 semanas	SÍ	NO	SÍ	1-/D
Lee S.H. et al, 2010	VULGARIS	6,3 gr/día	6 semanas	SÍ	NO	SI	1+/A
Otsuki T. et al, 2013	PYRENOIDOSA	6 gr/día	4 semanas	SÍ	NO	SI	1-/D
Otsuki T. et al, 2011	PYRENOIDOSA	6 gr/día	4 semanas	SÍ	NO	SI	1-/D
Merchant R.E et al, 2015	PYRENOIDOSA	9 gr/día	8,5 semanas	SÍ	NO	SÍ	1+/B
Otsuki T. et al 2016	PYRENOIDOSA	6 gr/día	4 semanas	SI	NO	SI	1+/A
Kim S. et al, 2016	VULGARIS	5 gr/día	8 semanas	SÍ	NO	SI	1+/B

Tabla 5. Resultados de los estudios originales (variables clínicas con su nivel de evidencia y grado de recomendación)

Otsuki T et al Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Chlorella intake attenuates reduced salivary SIgA secretion in kendo training camp participants. Nutr J 2012;11(1).

Se trata de un ECA realizado en Japón en unos campamentos interuniversitarios de primavera (6 días) y verano (4 días). Los investigadores estudiarán la hipótesis de que un suplemento dietético derivado de la Chlorella atenuaría la secreción de la inmunoglobulina A salival (SIgA) durante un campamento de entrenamiento para un deporte competitivo. La población de estudio fueron diez atletas femeninas de Kendo (deporte Japonés tradicional) que participaron en campamentos de verano y primavera interuniversitarios. Un grupo tomó placebo durante el campamento de primavera y Chlorella pyrenoidosa durante el campamento de verano y el otro grupo tomó Chlorella durante el campamento de primavera y placebo durante el campamento de verano. En ambos grupos la suplementación de Chlorella fue de 6 gr/día. En ambos grupos se recogió muestras de saliva. En el campamento de

primavera se tomaron muestras en ayunas 4 días pre-campamento y en el 2º, 4º, 6º día de campamento, 4º día post-campamento. Para el campamento de verano se recogió muestras de saliva en ayunas 1 día pre-campamento y en el 2º, 3º, 4º día de campamento, 5º día post-campamento. Como resultados obtuvieron que el uso de un suplemento multicomponente derivado de chlorella atenúa la secreción de SIgA salivar reducida durante el campo de entrenamiento para un deporte competitivo. Este efecto parece ser debido principalmente a que se atenúa la disminución en el flujo de saliva y no por cambios en las concentraciones de SIgA salival.

Panahi Y, Badeli R, Karami G-, Badeli Z, Sahebkar A. A randomized controlled trial of 6-week *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with major depressive disorder. *Complement Ther Med* 2015;23(4):598-602.

Se trata de un estudio clínico aleatorizado abierto. Se llevó a cabo en las clínicas de psiquiatría de los Hospitales Baqiyatallah y Rofeideh, ambos en Teherán, Irán, entre octubre de 2012 y agosto de 2013. La población de estudio consistió en 125 pacientes con diagnóstico de Trastorno depresivo mayor según los criterios del DSM-IV y con tratamiento antidepresivo estándar. Su objetivo fue investigar el impacto de la suplementación a corto plazo con el extracto de *Chlorella vulgaris* (ECV) como complemento de la terapia antidepresiva estándar en pacientes con Trastorno depresivo mayor (n= 60) frente a al uso solo de la terapia antidepresiva estándar (n=65), durante un período de 6 semanas. En total 92 sujetos completaron el ensayo, 42 en el grupo con ECV y 50 en el grupo control. El número de abandonos no fue significativamente diferente entre los grupos de estudio ($p>0,05$). Los diferentes fármacos antidepresivos utilizados fueron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (TCA), benzodiazepinas

(BZD), inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (SNRI) y bloqueadores β , el uso de los diferentes fármacos no fue diferente entre los grupos de estudio. Todos los pacientes estaban en politerapia con antidepresivos. En ambos grupos se midieron los cambios en el estado psicológico basándose en el uso de el Inventario de Depresión de Beck I (BDI- II) y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS). Los resultados sugieren que el uso de ECV como complemento supone una mejora de los síntomas somáticos y cognitivos de la depresión y la ansiedad como se refleja en una reducción significativa en las puntuaciones BDI-II y HADS. En conclusión los autores resaltan que es el primer estudio de este tipo que se realiza en pacientes con trastorno depresivo mayor. El uso de la ECV al tratamiento antidepresivo se asocia a un mejor control de los síntomas somáticos y cognitivos de la depresión y de la ansiedad pero no tiene efecto sobre los síntomas afectivos de la depresión.

Umemoto S, Otsuki T. Chlorella-derived multicomponent supplementation increases aerobic endurance capacity in young individuals. J Clin Biochem Nutr 2014;55(2):143-146.

Estudio clínico cruzado, doble ciego en que se investigó sobre los efectos de la suplementación derivada de Chlorella en la absorción máxima de oxígeno en individuos jóvenes. La muestra estuvo compuesta por 10 jóvenes de ambos sexos (7 hombres y 3 mujeres) con una edad media de 21,3 años. En primer lugar, se realizó una prueba de esfuerzo máxima. Al día siguiente, los participantes se asignaron al azar al ensayo con placebo o con Chlorella de doble ciego. Durante cada ensayo, los sujetos tomaron 30 comprimidos al día (15 comprimidos dos veces al día, después del desayuno y la cena) durante 4 semanas. Los principales componentes de la tableta de placebo fueron lactosa y colorante. El ingrediente principal de la tableta de Chlorella fue polvo de Chlorella pyrenoidosa tomando un

total de 6 gr/día. Se realizaron pruebas de esfuerzo 1 día después de la ingesta final de las últimas tabletas. Después de un período de descanso de al menos 6 semanas, el segundo ensayo comenzó con la asignación de ensayo aleatorio. Como resultados en comparación con la línea de base, la absorción máxima de oxígeno fue significativamente mayor después de la ingesta de Chlorella ($41,4 \pm 1,9$ ml / kg / min), mientras que no hubo cambios significativos con placebo (después de la ingesta, $40,1 \pm 2,1$ ml / kg / min, $F = 0,8$, $p = 0,38$). La absorción máxima de oxígeno aumentó significativamente después de la suplementación durante 4 semanas con Chlorella. Los autores concluyen que estos resultados sugieren que la suplementación con un multicomponente derivado de Chlorella aumenta la capacidad de resistencia aeróbica en individuos jóvenes.

Lee I, Tran M, Evans-Nguyen T, Stickle D, Kim S, Han J, et al. Detoxification of chlorella supplement on heterocyclic amines in Korean young adults. Environ Toxicol Pharmacol 2015 Jan;39(1):441-446.

Este estudio se realizó para estimar los niveles de exposición a las aminas heterocíclicas (HCA) en la vida cotidiana coreana y para evaluar la capacidad de Chlorella vulgaris para desintoxicar las HCA carcinógenas. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con suplemento de chlorella. La muestra está compuesta por 6 mujeres con una edad média de $27,17 \pm 7,73$ años. Las participantes fueron distribuidas de forma aleatoria en dos grupos uno con suplementos de Chlorella y otro con placebo. La ingesta de suplemento y placebo fue de 12 comprimidos al durante 2 semanas. También se hizo un registro de las comidas y las cantidades. Se analizaron HCAs en muestras de orina hidrolizada, las muestras fueron recogidas antes y después del ensayo. Se analizaron tres biomarcadores para la exposición a HCA, es decir, MeIQx y PhIP, que representaban HCAs carcinógenos

representativos, e IQx-8-COOH, el metabolito predominante de MeIQx. Los efectos de la Chlorella para reducir el MeIQx urinario fueron marginalmente significativos (antes, $430 \pm 226,86$ pg / mL frente a, $174,45 \pm 101,65$ pg / mL: $0,05 < p < 0,1$). Sin embargo, los niveles urinarios de PhIP o IQx-8-COOH, un metabolito principal de MeIQx, no se modificaron por la suplementación con Chlorella. Los autores concluyen que la suplementación con Chlorella disminuye el MeIQx urinario. Por lo tanto los mecanismos probables de la inhibición de la absorción o la interferencia con la bioactivación de HCAs son debidos al uso de la Chlorella.

Nagayama J, Noda K, Uchikawa T, Maruyama I, Shimomura H, Miyahara M. Effect of maternal Chlorella supplementation on carotenoid concentration in breast milk at early lactation. Int J Food Sci Nutr 2014;65(5):573-576.

Ensayo clínico, no especifica si se a seguido proceso de aleatorización. La muestra estaba compuesta por mujeres embarazadas sanas que estaban recibiendo atención prenatal en Fukuoka, Japón, de agosto a diciembre de 2010 y de febrero a abril de 2012, respectivamente. El objetivo del estudio fue analizar el efecto de la suplementación materna con Chlorella sobre las concentraciones de carotenoides de la leche materna temprana. Los carotenoides de leche materna proporcionan a los recién nacidos una fuente de vitamina A y potencialmente, protección contra el estrés oxidativo y otros beneficios para la salud. La Chlorella, tiene altos niveles de carotenoides como la luteína, zeaxantina y β -caroteno, es una fuente eficaz de la dieta de los carotenoides para los seres humanos. Las gestantes fueron divididas en dos grupos grupo Chlorella y grupo control. El grupo Chlorella la dosis fue de 6 g / día de Chlorella (30 comprimidos / día), en porciones de 10 comprimidos después de cada comida principal, durante aproximadamente 6 meses, desde la semana de gestación 16-20 hasta el día del parto. No se

impusieron restricciones a los participantes del grupo de control salvo que se les prohibió tomar Chlorella. Para analizar los carotenoides, se tomaron muestras de leche materna (5 ml) de cada una de las 20 participantes poco después de que la leche materna comenzó a ser secretada activamente (día 0-6 del posparto). Entre los carotenoides detectados en la leche materna, las concentraciones de luteína, zeaxantina y b-caroteno en el grupo de Chlorella fueron 2,6 veces ($p=0,001$), 2,7 veces ($p=0,001$) y 1,7 veces ($p=0,049$) superiores, respectivamente, que los del grupo de control. Las concentraciones de otros carotenoides (b-criptoxantina, a-caroteno y licopeno), que no se detectaron o sólo se detectaron ligeramente en los comprimidos de Chlorella, no mostraron diferencias significativas entre los grupos de control y de Chlorella. Estos resultados indicaron que la ingesta diaria de Chlorella durante el embarazo fue eficaz para mejorar el estado carotenoide de la leche materna en la lactancia temprana. Como efectos adversos solo se describe que las heces de los sujetos en el grupo de Chlorella mostraron decoloración verde, pero esto se debió a la excreción de clorofila en la Chlorella, por lo que se considera que no tiene efectos adversos sobre la salud.

Kwak JH, Baek SH, Woo Y, Han JK, Kim BG, Kim OY, et al. Beneficial immunostimulatory effect of short-term Chlorella supplementation: Enhancement of Natural Killer cell activity and early inflammatory response (Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial). Nutr J 2012;11(1).

ECA, doble ciego, controlado con placebo. Los sujetos del estudio fueron reclutados del Centro de Servicios de Salud del Hospital Yonsei, en Corea. El objetivo del estudio es investigar si la suplementación con Chlorella modifica la respuesta biológica sobre la respuesta inmune / inflamatoria en seres humanos sanos. Estudios in vitro y en animales han demostrado que Chlorella o Chlorella extracto están involucrados en la

modulación de las respuestas inmunes contra tumores, infecciones bacterianas y virales. Sin embargo en estudios anteriores, no hubo evidencias directas sobre el efecto de la suplementación con Chlorella sobre la respuesta inmune en humanos. Para el estudio la muestra se compuso de 60 sujetos (hombres y mujeres) que fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo (n = 30) o 5gr de Chlorella (n = 30) en forma de comprimidos. Los sujetos tomaron según el grupo que estuvieran 5 g / d de Chlorella (12 comprimidos / día) o placebo (12 comprimidos / día) tomando 4 comprimidos después de cada comida principal durante 8 semanas. Se estimuló a todos los participantes a que mantuvieran sus hábitos de vida y hábitos alimenticios habituales. El cumplimiento se evaluó contando los registros permanentes y los registros de alimentos. Si los comprimidos se consumen más del 80%, el cumplimiento se consideró bueno. Entre los sujetos inscritos (n = 60), 9 sujetos abandonaron y 51 sujetos completaron el estudio. Se tomaron muestras de sangre en ambos grupos antes de la intervención y postintervención para determinar las actividades citolíticas de las células NK (Natural Killer) y también se midieron las concentraciones séricas de interferón- γ (IFN- γ), interleuquina-1 β (IL-1 β) e interleucina-12 (IL-12). Los resultados obtenidos fueron después de las 8 semanas, las concentraciones séricas de interferón- γ (p <0,05) e interleuquina-1 β (p <0,001) aumentaron significativamente y la de interleucina-12 (p <0,1) tendió a aumentar en el grupo de Chlorella. Los incrementos de estas citocinas después de la intervención fueron significativamente mayores en el grupo de Chlorella que en el grupo de placebo. Además, las actividades de las células NK (%) aumentaron significativamente en el grupo Chlorella, pero no en el grupo placebo. Los incrementos de las actividades de las células NK (%) también fueron significativamente mayores en el grupo Chlorella que en el grupo placebo. Además, los niveles cambiados de actividad de las células NK se correlacionaron positivamente con los de la interleucina-1 β sérica (r = 0,280, p = 0,047) e interferón- γ (r = 0,271, p <0,005). También se observaron correlaciones

significativamente positivas entre los niveles cambiados de citocinas séricas; Entre interleucina-1 e interleucina-1 β ($r = 0,416$, $p = 0,003$) y entre interleucina-12 e interferón- γ ($r = 0,570$, $p < 0,001$). Este estudio muestra que la suplementación de 8 semanas de tabletas de Chlorella puede dar un efecto inmunoestimulador beneficioso a personas normales (no infectadas) mediante el aumento de la actividad de las células NK y la producción de INF- γ e IL-12, así como IL-1 β , Th-1 Citoquinas inducidas por células. No se observaron reacciones adversas graves debido a la suplementación de Chlorella y el cumplimiento fue del 85%. Los autores especifican que este estudio se centró específicamente en personas sanas (no infectadas) coreanas, por lo que los resultados no pueden ser generalizados a los pacientes, otros grupos étnicos o geográficos cuyas características bioquímicas pueden diferir de los de sus sujetos.

Azocar J, Diaz A. Efficacy and safety of Chlorella supplementation in adults with chronic hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2013;19(7):1085-1090.

Estudio cuasiexperimental, que se llevó a cabo en una clínica de atención primaria Massachusetts, Estados Unidos. El objetivo fue examinar los efectos de Chlorella sobre la carga del virus de la hepatitis C (HCV) del genotipo 1 en pruebas hematológicas y bioquímicas, incluyendo los niveles de enzimas hepáticas y la calidad de vida así como el bienestar psicológico. En los animales, se ha informado que la Chlorella se ha asociado con una mejora en la función hepática, mejora la resistencia del huésped a la infección viral y los tumores. En humanos, mejora el resultado en varias enfermedades crónicas. El objetivo del ensayo fue estudiar los efectos de Chlorella en pacientes con infección crónica del VHC por el genotipo 1. La duración del ensayo fue de 12 semanas. El grupo de estudio estaba formado por 18 pacientes que realizaban seguimiento en una clínica de atención primaria con infección crónica por HCV que o no estaban dispuestos o no podían recibir terapia antiviral con

interferón. El grupo control fue seleccionado al azar, se compuso de 26 sujetos infectados con HCV genotipo 1, asistieron a la misma clínica y tenía un perfil demográfico similar, este grupo no recibió Chlorella. En el grupo de la Chlorella se les administró 500 mg de Chlorella en polvo 2 veces al día entre los días 1-7, 500 mg de Chlorella en polvo 3 veces al día, desde día 8º hasta la 12 semana, 30 ml de extracto soluble en agua de chlorella (82 mg / ml) 2 veces al día desde el primer día. En ambos grupos se tomaron muestras de sangre al inicio y al final del estudio para las determinaciones de los niveles de enzimas hepáticas AST y ALT y la carga viral. Se analizó la calidad de vida evaluando cambios en los niveles de energía, percepciones generales de salud, calidad del sueño y cambios en el apetito a través de entrevistas en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12. Como resultados obtuvieron en los pacientes que estaban tomando Chlorella que el 84,61% tuvieron una disminución en sus niveles de ALT desde la semana 0 (Media \pm de, 89.30% \pm 49.36%) a la semana 12 (media \pm de, 71,46% \pm 31,12%), el 69,23% de los pacientes mostraron una disminución en sus niveles de AST a partir de la semana 0 (media \pm de, 67,84% \pm 37,73%) a la semana 12 (Media \pm de, 54,30% \pm 22,63%), el 69,23% de los pacientes presentaron una disminución Niveles de ARN del VHC. El 76,9% de los pacientes manifestaron una mejoría en sus niveles de energía. El 53,9% no informó ningún cambio en su percepción de salud. Los efectos secundarios asociados con los tratamientos con Chlorella en este ensayo fueron estreñimiento y diarrea

Ebrahimi-Mameghani M, Sadeghi Z, Abbasalizad Farhangi M, Vaghef-Mehrabany E, Aliashrafi S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae Chlorella vulgaris: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Clin Nutr 2017;36(4):1001-1006.

ECA, controlado, doble ciego. La muestra se obtuvo de las clínicas especializadas de pacientes ambulatorios de la Universidad de Tabriz, (Irán) de Ciencias Médicas desde diciembre de 2011 a julio de 2012. El objetivo fue estudiar los efectos de la suplementación con Chlorella sobre la homeostasis de la glucosa, la resistencia a la insulina y los biomarcadores inflamatorios en la enfermedad hepática. Setenta pacientes con Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) confirmados por hallazgos ultra-sonográficos fueron asignados al azar grupo de intervención (4 comprimidos/día de Chlorella + 400 mg Vitamina E) o grupo placebo (4 comprimidos/día de placebo + 400 mg Vitamina E) durante 8 semanas. Hubo 6 abandonos en el grupo de la intervención y 9 abandonos en los grupos de control. Por lo tanto la muestra final fue de cincuenta y cinco pacientes. Se evaluaron antes y después de la intervención las medidas antropométricas, las enzimas hepáticas, la glucosa sérica en ayunas, la insulina, el factor de necrosis tumoral alfa y la resistencia a la insulina. Las concentraciones séricas de los biomarcadores inflamatorios en la enfermedad hepática disminuyeron significativamente después de la intervención en el grupo Chlorella ($P < 0,001$), mientras que no cambio en el grupo tratado con placebo. Además, después de 8 semanas de suplementación con Chlorella se observó una reducción significativa de las concentraciones de glucosa en ayuna, insulina y por consiguiente el índice HOMA (resistencia a la insulina) y también de la proteína C reactiva ($P < 0,05$). Los autores concluyen que la suplementación de Chlorella vulgaris tiene efectos benéficos potenciales en la reducción del peso, la glucosa en sangre y mejora los biomarcadores inflamatorios, así como la función hepática en los pacientes de NAFLD.

Ryu N.H; Lim, Y.; Park, J.E.; Kim, J.; Kim, J.Y.; Kwon, S.W.; Kwon, O.
Impact of daily Chlorella consumption on serum lipid and carotenoid profiles in mildly hypercholesterolemic adults: a double-blinded,

randomized, placebo-controlled study. Nutr.J., 2014, 13, 57-2891-13-57

ECA, doble ciego realizado en Corea. Con este estudio buscaron probar la hipótesis de que una ingesta diaria de Chlorella puede mejorar el perfil lipídico sérico a través del aumento de la concentración de los niveles carotenoides en pacientes con ligera hipercolesterolemia. La muestra inicial se componía de 68 participantes pero solo completaron el estudio 63. Los participantes fueron repartidos al azar en dos grupos, un grupo intervención (GI=33) con Chlorella y un grupo placebo (GC=30). Al GI se les administro 5 gr/día de Chlorella en comprimidos, repartidos en 4 comprimidos tras cada comida durante 4 semanas. El GC se les suministró en la misma proporción y las mismas pautas un placebo. Para las determinaciones se tomaron muestras de sangre al inicio y al final del ensayo. Los parámetros analizados fueron los triglicéridos séricos, colesterol total, lipoproteínas, apolipoproteínas y carotenoides. En comparación con el grupo control, el grupo de Chlorella presentó cambios notables en el colesterol total (Chlorella -1,6%, placebo 0,03%, P = 0,036), triglicéridos (Chlorella -10,3%, placebo 11,9%, P = 0,002), luteína / Zeaxantina(Chlorella 89,6%, placebo -1,7%, P <0,0001) y α -caroteno (Chlorella 163,6%, placebo 15%, P <0,0001). La mejora de los lípidos séricos fue apoyada por reducciones significativas de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (Chlorella -11%, placebo 11,8%, P = 0,006), apolipoproteína B (Chlorella -1,5%, placebo 1,7%, P = 0,044). Con estos resultados se cumple la hipótesis de que los consumos regulares de suplemento de Chlorella (5 g / día) durante 4 semanas reducen significativamente los triglicéridos, el colesterol total, el HDL-C, el VLDL-C, el HDL-C / TG y la apolipoproteínas B séricos en sujetos con hipercolesterolemia leve. Este estudio también demostró que el consumo diario de suplemento de Chlorella dio lugar a aumentos significativos de las concentraciones de luteína / zeaxantina y α -caroteno. Además, los cambios en la concentración de triglicéridos y colesterol total parecían

estar asociados con los cambios en la luteína sérica / zeaxantina y α -caroteno. El presente estudio reveló que la *Chlorella* parece tener efectos beneficiosos para la salud en los sujetos ligeramente hipercolesterolémicos. No se observaron eventos adversos graves ni efectos secundarios durante el período de intervención.

Panahi Y, Tavana S, Sahebkar A, Masoudi H, Madanchi N. Impact of adjunctive therapy with *Chlorella vulgaris* extract on antioxidant status, pulmonary function, and clinical symptoms of patients with obstructive pulmonary diseases. *Sci Pharm* 2012;80(3):719-730.

ECA. El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la terapia adyuvante con *Chlorella* sobre la función espirométrica, los biomarcadores de estrés oxidativo y los síntomas de pacientes con asma y EPOC. Para ello se seleccionó una muestra de 97 pacientes de los cuales 48 fueron asignados al azar al GI. Los pacientes restantes ($n = 49$) fueron seguidos como el GC. Se administró *Chlorella* a una dosis de 2,7 gr / día durante ocho semanas. Se dio una explicación completa sobre la intervención y sus efectos a todos los participantes. Se recogieron muestras de sangre en ayunas al inicio y al final del ensayo. Los parámetros analizados fueron la vitamina C, vitamina E, malonedialdehído y concentraciones glutatión, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa y el estado antioxidante total. Además, a todos los participantes se les realizó una espirometría al inicio y al final del estudio. De los 97 pacientes que inicialmente entraron en el ensayo, 57 completaron el ensayo. Se observó que las concentraciones de glutatión, vitamina E y vitamina C, y las actividades de glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa fueron todas significativamente mayores en el GI frente al GC ($p < 0,05$). Ninguna de las medidas espirométricas (FVC, FEV1, FEV1 / FVC y FEF25-75%) se diferenciaron significativamente el final del ensayo en los grupos de estudio, aparte de una elevación

significativa de FEV1 en el grupo de control ($p = 0,03$). La frecuencia de los tos, la respiración, sibilancias y expectoración se redujeron significativamente en ambos grupos ($p < 0,05$). La tasa de mejoría para el esputo y sibilancias fueron significativamente mayores en el GI en comparación con el GC ($p < 0,05$). Aunque se encontró que la Chlorella mejora las concentraciones de los antioxidantes, su suplementación no se asoció con ninguna actividad bronco-dilatatoria. Los resultados del ensayo no apoyan ninguna eficacia del uso de Chlorella en pacientes con trastornos pulmonares obstructivos. No se describen efectos adversos para la salud derivados del uso de Chlorella.

Panahi Y, Pishgoo B, Jalalian HR, Mohammadi E, Taghipour HR, Sahebkar A, et al. Investigation of the effects of Chlorella vulgaris as an adjunctive therapy for dyslipidemia: Results of a randomised open-label clinical trial. Nutr Diet 2012;69(1):13-19.

Ensayo clínico aleatorio, abierto, que se realizó entre 2009 y 2010 en Teherán, Irán. En el estudio participaron hombres y mujeres de entre 35 y 80 años que no había tomado ningún fármaco hipolipemiente durante los 2 meses previos y había tenido cifras de colesterol elevado (colesterol total > 200 mg / dL o LDL-C > 130 mg / dl) o HDL-C reducido (< 35 mg / dL). El objetivo de este ensayo fue investigar el impacto de la suplementación con Chlorella como un tratamiento complementario a la atorvastatina en pacientes con dislipidemia. Esta microalga es rica en varios tipos de macro y micronutrientes y posee una variedad de actividades farmacológicas, incluyendo efectos antihiperlipidémicos. Sin embargo, a pesar de algunos hallazgos interesantes en estudios con animales, la eficacia clínica de Chlorella Vulgaris, ya sea solo o en combinación con estatinas en el tratamiento de la dislipidemia hasta este estudio no ha sido investigado. Cien sujetos cumplieron los criterios de inclusión y fueron asignados al azar al GI y al GC. Completaron el estudio 63 sujetos. En el GI recibieron Chlorella (600 mg / día) + atorvastatina (20 mg / día) para 8 semanas; el GC recibieron sólo Atorvastatina (20 mg / día) durante 8

semanas. Se determinaron al inicio y al final del ensayo parámetros antropométricos (incluyendo peso, altura y el índice de masa corporal), el perfil lipídico (incluyendo el colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C) y los biomarcadores de lesión muscular, hepática y renal (aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, (ALP), la creatina fosfoquinasa (CPK), creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN) y también el azúcar en sangre en ayunas (FBS). Hubo reducciones significativas en el colesterol total sérico ($P < 0,001$), colesterol de lipoproteínas de baja densidad ($P < 0,001$) y triglicéridos ($P = 0,006$ en Chlorella y $P = 0,004$ en el grupo con atorvastatina) en ambos grupos. No se observó un cambio significativo en los niveles séricos de HDL-C en cualquiera de los grupos. Los niveles de aspartato aminotransferasa se incrementaron en ambos grupos Chlorella ($P = 0,034$) y atorvastatina ($P = 0,002$) mientras que la fosfatasa alcalina sólo se elevó en el grupo de la Chlorella ($P = 0,028$). En comparación con la línea de base, no se observaron cambios significativos en los niveles séricos de alanina aminotransferasa, creatina fosfoquinasa, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y azúcar en sangre en ayunas. Con base en los resultados, la adición de Chlorella Vulgaris a la terapia con atorvastatina durante 8 semanas no parece asociarse a un mejor control del perfil lipídico.

Panahi Y, Mostafazadeh B, Abrishami A, Saadat A, Beiraghdar F, Tavana S, et al. Investigation of the effects of Chlorella vulgaris supplementation on the modulation of oxidative stress in apparently healthy smokers. Clin Lab 2013;59(5-6):579-587.

Se trata de un ensayo clínico abierto prospectivo, el estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la suplementación con *C. vulgaris* sobre la cantidad de antioxidantes en el suero de los fumadores de cigarrillos. De los 40 individuos que ingresaron inicialmente al ensayo, 2 fueron eliminados debido a efectos secundarios gastrointestinales, la muestra se compone de 38 (hombres:31 / mujeres:7) fumadores sanos (>20

cigarrillos al día) del personal del Hospital Loghman-Hakim (Teherán, Irán), de ambos sexos con una edad media de $37,11 \pm 1,69$ años. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a edad, duración del hábito de fumar, nivel de actividad física y consumo diario de frutas y verduras. Se les suministró *Chlorella vulgaris* (3600 mg al día) durante 6 semanas. Para las determinaciones se tomaron muestras de sangre al inicio y al final del ensayo. Los parámetros analizados fueron concentraciones de vitamina C, vitamina E, malondialdehído (MDA) y glutatión (GSH), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT) y estado antioxidante total. En la población general del estudio, la suplementación con *C. vulgaris* se asoció con elevaciones significativas en los niveles séricos de GSH, SOD, GPx, CAT, vitamina E, vitamina C y estado antioxidante total ($p < 0,001$), mientras que una disminución de MDA ($p = 0,002$), biomarcador del estrés oxidativo. Por sexos, los hombres presentan incremento de vitamina E con respecto a las mujeres ($p = 0,014$). Los autores concluyen que la suplementación con el extracto de *C. vulgaris* mejora significativamente el estado antioxidante y atenúa la peroxidación lipídica en los fumadores de cigarrillos crónicos. Por lo tanto podría prevenir la carga de la enfermedad y la tasa de mortalidad asociada con el tabaquismo.

Itakura H, Kobayashi M, Nakamura S. Chlorella ingestion suppresses resistin gene expression in peripheral blood cells of borderline diabetics. Clin Nutr ESPEN 2015;10(3):e95-e101.

Se realizó un ECA doble ciego, controlado con placebo cuya finalidad fue evaluar los efectos de la *Chlorella* en pacientes diabéticos al límite. Para ello 57 hombres Japoneses diabéticos límite, con una media de edad de $46,4 \pm 3,6$ en el grupo *Chlorella* y $46,9 \pm 3,9$ en el grupo placebo, se dividieron aleatoriamente en un grupo de ingestión de *Chlorella* ($n = 28$), y un Grupo de ingestión de placebo ($n = 29$).

Se les suministró 8 g al día de *Chlorella pyrenoidosa* al grupo *chlorella* y 8 g de lactosa al grupo placebo. Se recogieron muestras de sangre y de orina en la semana 0,4,8,12 durante el estudio y a 4 semanas después del ensayo, para pruebas de laboratorio y se llevaron a cabo análisis de expresión de genes utilizando ARN de células sanguíneas periféricas en la semana 0 y 12. Los resultados muestran que suprimió la expresión del gen resistin, disminuyendo la predisposición a la diabetes tipo 2 ($p < 0,01$). Los autores concluyen que no encontraron ninguna mejora significativa asociada con Ingestión de *Chlorella* en términos de niveles de HbA1c o con los niveles de glucosa en la sangre al final de las 12 semanas. Sin embargo, sí existió cambio en la expresión de 6 genes relacionados con la diabetes tipo 2.

Nakano S, Takekoshi H, Nakano M. *Chlorella pyrenoidosa* supplementation reduces the risk of anemia, proteinuria and edema in pregnant women. *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65(1):25-30.

Estudio cuasiexperimental, que se llevó a cabo entre mujeres embarazadas que visitaron el hospital Saiseikai Nara (Nara, Japón) para el cuidado prenatal desde enero de 2001 hasta abril de 2002. El objetivo fue investigar los efectos preventivos del suplemento de *Chlorella* sobre la anemia del embarazo y PIH (hipertensión producida por el embarazo) en mujeres embarazadas japonesas. La muestra esta formada de 70 mujeres embarazadas que mediante consenso se asignaron al grupo de control ($n = 38$) y otras al grupo de *Chlorella* ($n = 32$). La edad media del grupo placebo es de $28,1 \pm 4,7$ y la del grupo *Chlorella* de $27,9 \pm 4,0$. Los sujetos en el grupo de *Chlorella* fueron suplementados diariamente de 12 a 18 semanas de gestación hasta el parto (media \pm desviación típica: $13,23 \pm 1,61$ semanas) con 6 g de suplemento de *Chlorella pyrenoidosa*.

Se realizaron análisis hematológicos y de orina al final de cada trimestre (media \pm desviación típica: $10,15 \pm 1,10$ semanas, $24,12 \pm 1,09$ semanas y $36,06 \pm 0,79$ semanas, respectivamente) como parte de la atención

prenatal de rutina. Se evaluaron seis índices de anemia en las muestras de sangre: hemograma, hemoglobina (Hgb), hematocrito (Hct), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina corpuscular y en la orina cuatro índices: proteína de orina (U-P), glucosa de orina (U-GLU) y pH con método de papel de ensayo, se midió el peso específico (SG) con el uso de refractometría. U-P y U-GLU se evaluaron cualitativamente en los tres grados siguientes: negativo (-), cuestionable (\pm) y positivo (+). Se evaluó los síntomas subjetivos y los efectos secundarios, la presión arterial y el edema en pierna por parte de los obstetras. El hemograma, Hgb y Hct iniciales antes del inicio de la suplementación no fueron significativamente diferentes entre los grupos, estos índices de anemia en el grupo de Chlorella fueron significativamente mayores que en el grupo control en el tercer trimestre ($P = 0,015$; $P = 0,008$, $P = 0,001$, respectivamente). En el primer trimestre no hubo diferencias significativas en la proporción de sujetos anémicos ($HB < 11 \text{ g / dL}$) entre los grupos. Sin embargo, en el segundo y tercer trimestre, el grupo de Chlorella tenía una proporción significativamente menor de sujetos anémicos en comparación con el grupo control ($P = 0,020$; $P = 0,015$, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en MCV, MCH y MCHC. La incidencia de sujetos con resultados positivos o cuestionables en la prueba de proteínas de orina, en el grupo de Chlorella fue significativamente menor que en el grupo de control en el tercer trimestre ($P = 0,046$). No se observaron diferencias significativas en otros índices de análisis de orina entre los grupos. No se observaron diferencias significativas en la presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos Chlorella y control en las tres ocasiones. La incidencia en el edema de pierna durante tercer trimestre fue del 44,7% entre los sujetos del grupo control y del 9,4% entre los sujetos del grupo Chlorella. La proporción de sujetos con edema de pierna en el grupo de Chlorella fue significativamente menor que en el grupo control ($P = 0,001$).

Los resultados de este estudio sugieren que la suplementación con Chlorella reduce significativamente el riesgo de anemia asociada al embarazo, proteinuria y edema. Además, el suplemento de Chlorella fue bien tolerado y no se observó ningún efecto secundario.

Lee SH, Kang HJ, Lee H-, Kang M-, Park YK. Six-week supplementation with Chlorella has favorable impact on antioxidant status in Korean male smokers. Nutrition 2010;26(2):175-183.

ECA doble ciego, controlado con placebo. El objetivo es investigar si 6 semanas de suplementación con Chlorella a fumadores tiene efecto protector contra el daño oxidativo. La muestra se compone de 52 fumadores, de edad media 35.39 ± 1.22 para grupo placebo y de 38.67 ± 1.79 para el grupo chlorella. Recibieron 6,3 g de Chlorella vulgaris o placebo todos los días durante 6 semanas. Se tomaron muestras de sangre al comienzo (día 1) y después de la suplementación (día 42). Se midieron los niveles de vitamina antioxidante en plasma y los niveles de peroxidación lipídica. Como marcador del estrés oxidativo, se midió el daño del ADN del linfocito. La suplementación de Chlorella aumentó significativamente los niveles plasmáticos de vitamina C en plasma (44,4%), a-tocoferol (15,7%) y de las enzimas antioxidantes, catalasa eritrocitaria y superóxido dismutasa. Aunque 6 semanas de suplementación de Chlorella dio lugar a una disminución significativa en el daño del ADN del linfocito, la suplementación del placebo también disminuyó la cantidad medida del daño del ADN del linfocito.

Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Multicomponent supplement containing Chlorella decreases arterial stiffness in healthy young men. J Clin Biochem Nutr 2013;53(3):166-169.

Se trata de un ECA cruzado, un solo ciego, controlado con placebo. El objetivo del estudio conocer los efectos de la ingesta de chlorella en la

rigidez arterial. La rigidez arterial es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular de ahí la importancia de conocer su efecto. La muestra se compuso de 14 hombres sanos normotensos, no fumadores y sin los cambios del ciclo menstrual como factor de confusión, razón por la que la muestra son hombres . La edad media era de $20,2 \pm 0,3$ años. Cada participante tomó parte en dos ensayos del suplemento, placebo y chlorella en orden aleatorio. Tomaron suplementos de chlorella pyrenoidosa 6 g de al día o un placebo durante 4 semanas, seguido de 12 semanas de descanso, tras la cual comienza otras 4 semanas con toma de chlorella o placebo en la misma dosis que en la vez anterior. Antes y después de cada ensayo se midió la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la velocidad de la onda de pulso del tobillo braquial (índice de rigidez braquial). No hubo diferencias significativas en la presión arterial y frecuencia cardíaca antes y después de la suplementación en los grupos chlorella y en el grupo placebo. La velocidad de la onda del pulso disminuyó significativamente tras la ingesta de Chlorella pyrenoidosa pero no tras la toma del placebo ($p=0,01$) Los resultados sugieren que la ingesta de Chlorella pyrenoidosa disminuye la rigidez arterial en hombres jóvenes normotensos.

Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Salivary Secretory Immunoglobulin a secretion increases after 4-weeks ingestion of chlorella-derived multicomponent supplement in humans: A randomized cross over study. Nutr J 2011;10(1).

ECA cruzado y ciego cuyo objetivo fue investigar si la ingestión de chlorella aumenta la secreción de inmunoglobulina A (SIgA) salivar en seres . Para ello participaron en el estudio 15 hombres sanos a los que se les pidió no cambiar estilo de vida durante el estudio. Tomaron 6 g al día de placebo/chlorella pyrenoidosa durante 4 semanas, seguido de 12 semanas de descanso, tras la cual comienza otras 4 semanas con toma

de chlorella o placebo en la misma dosis que en la vez anterior. Antes y después de cada ensayo, se recogieron muestras de saliva con una bola de algodón estéril que se masticó después de ayunar durante la noche. Las concentraciones de SIgA salivar se midieron usando ELISA. Las concentraciones de SIgA salivar se elevaron significativamente después de la ingestión de chlorella en comparación con la línea de base ($P < 0,01$). La tasa de secreción de SIgA aumentó significativamente después de 4 semanas de ingestión de chlorella ($P < 0,01$). Los resultados sugieren que la ingestión de 4 semanas de un suplemento multicomponente derivado de clorela aumenta la secreción de SIgA salivar y posiblemente mejora la función inmune de la mucosa en humanos.

Merchant RE, Phillips TW, Udani J. Nutritional Supplementation with Chlorella pyrenoidosa Lowers Serum Methylmalonic Acid in Vegans and Vegetarians with a Suspected Vitamin B12 Deficiency. J Med Food 2015;18(12):1357-1362.

Es un ensayo clínico aleatorizado, que se realizó en EE.UU . La muestra estaba compuesta por 17 personas (9 mujeres/8 hombres) veganos/vegetarianos con deficit de vitamina B12, entre 26-57 años de edad. El objetivo del estudio es comprobar si la adicción de 9 gr de Chlorella pyrenoidosa podría ayudar a mitigar una deficiencia de vitamina B₁₂ en vegetarianos y veganos. Consumo del complemento durante 60 ± 5 días para determinación de niveles séricos de vitamina B₁₂, ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína (HCy) volumen de concentración corpuscular media (VCM), Hemoglobina (Hgb) y hematocrito (Hct). Obtenemos como resultado una disminución de los niveles medios de MMA en un 33%, los niveles de HCy disminuyeron un 10% y los niveles séricos de vitamina B12 aumentaron en un 21%.

Por lo que los autores determinan que una adicción de 9 gr de chlorella al día puede ayudar a superar la deficiencia de vitamina B₁₂.

Otsuki T, Shimizu K, Zempo-Miyaki A, Maeda S. Changes in salivary flow rate following Chlorella-derived multicomponent supplementation. J Clin Biochem Nutr 2016;59(1):45-48.

Se trata de un estudio realizado en 65 sujetos, 43 hombres y 21 mujeres con una edad media de $32,2 \pm 2,5$ años. Este grupo de 65 sujetos se subdividió en grupo con secreción salival baja y grupo con secreción salival alta. En él se evalúa, si la suplementación con Chlorella aumenta la secreción de saliva en los individuos con una secreción basal de saliva más baja, y si hay aumento de la tasa de secreción de inmunoglobulina A (SIgA). Intervención: se les proporciona Chlorella pyrenoidosa en comprimidos a razón de 6 gramos al día durante 4 semanas. Se realiza una recogida de muestra salivar con una torunda de algodón pre-suplementación y otra recogida el primer día después de la finalización de la ingesta. En el grupo de estudio completo, no hubo diferencias en la producción de saliva antes y después de la suplementación ($1,91 \pm 0,11$ ml / min antes vs $2,01 \pm 0,12$ ml / min después). En el análisis de subgrupos basados en la producción de saliva antes de la suplementación, se encontró un aumento en la secreción de saliva en el grupo de menor flujo de saliva ($1,18 \pm 0,06$ vs $1,38 \pm 0,08$ ml / min), pero no hubo cambios en el grupo de mayor flujo de saliva ($2,63 \pm 0,11$ vs $2,64 \pm 0,15$ ml / min). Los resultados sugieren que la suplementación con Chlorella aumenta la secreción de saliva en individuos con niveles más bajos de secreción basal y hay aumento de la tasa de secreción de inmunoglobulina A (SIgA).

Kim S, Kim J, Lim Y, Kim YJ, Kim JY, Kwon O. A dietary cholesterol challenge study to assess Chlorella supplementation in maintaining healthy lipid levels in adults: A double-blinded, randomized, placebo-controlled study. Nutr J 2016;15(1).

Se trata de un ECA, doble ciego, controlado con placebo. El objetivo del estudio es conocer si la Chlorella puede ayudar a mantener los niveles de colesterol séricos contra el consumo excesivo de colesterol en dieta. Además, se examinó si los carotenoides derivados de los huevos pueden haber obstaculizado la predicción de las respuestas de los lípidos séricos a carotenoides de Chlorella. Para ello se incluyeron 34 participantes sanos, de ambos sexos con niveles séricos de colesterol total (CT) $<5,18$ mmol / L (nivel deseable), edad media $32,7 \pm 0,8$ para el grupo control placebo y $23,2 \pm 0,6$ en el grupo de intervención chlorella. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: el uso regular de medicamentos o suplementos dietéticos; presencia de enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad tiroidea o tumores malignos; antecedentes familiares de hipercolesterolemia; Hipersensibilidad conocida a los productos del estudio; y embarazo o lactancia. El estudio se llevo a cabo en 2 fases: una fase de preparación de 4 semanas y tras la cual los sujetos fueron repartidos al azar en un grupo intervención suplementado con 5 gr/día d Chlorella vulgaris + 510 mg de colesterol proporcionado por el consumo de 3 huevos y un grupo control suplementado con placebo + 510 mg de colesterol en forma de huevo, en una fase de intervención de 4 semanas. Se recogieron análisis de sangre al comienzo del estudio y cuatro semanas después de la intervención. Dando como resultado una disminución significativa del colesterol total sérico y de las LDL del colesterol y aumento de las HDL del colesterol.

5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los estudios analizados, 15 eran ECAs^{13,14,16,18,20,21,22,23,25,27,28,29,30,31,32}, con una amplia variedad en cuanto a evidencia y grado de recomendación, siendo 5 de ellos de un nivel 1- , y 10 de nivel 1+, primando los de categoría B (7), sobre los de A y D (3) y los de C (2).

De los restante estudios, 3 eran estudios cuasiexperimentales^{17,19,26}, siendo los 3 de nivel 1- y categoría D. Otro era un estudio clínico cruzado, doble ciego³ de nivel 1- y categoría C, el último era un estudio clínico abierto prospectivo con un nivel 1- y categoría D.

Todos ellos tenían el objetivo de comprobar como afectaba la introducción de un complemento dietético Chlorella sobre la salud humana.

En cuanto a las características de la población, en general todos los pacientes que se incluyeron en los diferentes estudios pertenecía a un rango de edad entre los 20 y 50 años y eran de Japón^{13,15,17,25,26,28,29,31}, Irán^{14,20,22,23,24}, Corea^{16,18,21,27,32}, EE.UU^{19,30}. No disponemos de un estudio para ser incluido en esta revisión que se haya desarrollado con población Española. En cuánto al sexo, hay una distribución similar en los estudios, hubo varios estudios realizados solo en hombres^{25,27,28,29} y varios en mujeres ^{13,16,17,26} e incluso en algunos no se especifica el sexo de la muestra^{19,20} , la gran mayoría de documentación eran tanto hombres como mujeres en el mismo estudio^{14,15,18,21,22,23,24,30,31,32}.

El ECA de Panahi Y .et al¹⁴ es el que se realiza con una mayor muestra, 125 participantes, el resto de estudios se realizan con muestras que van desde los 6 sujetos hasta los 70. Por lo que esto limita la generalización de los resultados.

Es destacable la heterogeneidad de los estudios, al existir un gran número de variables presente en cada uno de ellos, dificultando esto la comparación de los resultados entre las distintas publicaciones.

En cuanto al tipo de especie presente en los complementos dietéticos consumidos por los participantes de los ensayos, se limitan a dos: la *Chlorella vulgaris* y la *pyrenoidosa*, la primera estuvo presente en 11 estudios^{14,16,17,18,20,21,22,23,24,27,32} y la segunda en 9^{13,15,19,25,26,28,29,30,31}

La dosis de *Chlorella* al día presente en los diversos ensayos clínicos y consumida por los participantes fueron desde 0.1 gramos¹⁶, 0.5 gramos + 30 ml de extracto de *Chlorella*¹⁹; 0.6 gramos²³; 1.2 gramos²⁰; 1.8 gramos¹⁴; 2.7 gramos²²; 3.6 gramos²⁴; 5 gramos^{18,21,32}; 6 gramos^{13,15,17,26,28,29,31}; 6.3 gramos²⁷; 8 gramos²⁵; 9 gramos³⁰. La dosis más utilizada es la de 6 gramos y con esta se han demostrado beneficios para la salud.

La duración del estudio fue más desde 1,3¹³ semanas hasta 24 semanas^{17,26}, siendo la más frecuente la de 8 semanas^{18,20,22,23,30,32}

Los beneficios para la salud fueron positivos en 17 de los estudios, en dos no se demostraron beneficios^{22,23} y en otro es dudoso¹⁶

Chlorella pyrenoidosa	Chlorella vulgaris
Disminución de anemia, proteinuria y edema asociados en el embarazo	Elevación de los marcadores antioxidantes
Absorción máxima de oxígeno en prueba de esfuerzo	Disminución del colesterol total sérico y de las LDL del colesterol
Supresión del gen resistin, disminuyendo la predisposición a diabetes tipo 2	Aumento de las HDL del colesterol
Disminuye la rigidez arterial	Aumento de concentración de carotenoides en sangre
Aumenta la concentración de NOx en plasma	Aumento de la actividad de las células NK (anticancerígenas)
Aumenta niveles séricos de vitamina B12	Disminución del daño de ADN en linfocitos
Aumento de las tasas de secreción	Mejor control de los síntomas

SlgA salivar	somáticos y cognitivos de la depresión y de la ansiedad
	Disminución de peso
	Disminución de nivel glucosa en sangre
	Mejoramiento de la función hepática
	Mejora de los biomarcadores inflamatorios

Tabla 6. Resumen de resultados en función del tipo de especie de Chlorella

Los efectos adversos solo se dan en dos^{14,19} y de tipo leve con diarreas y estreñimiento, hay 4 estudios que no especifican si hubo estos efectos^{13,15,16,20} y los restantes no mostraron efecto adverso alguno.

Tras la evaluación de los resultados se determina que la suplementación con Chlorella puede resultar beneficiosa para la salud y los pocos efectos adversos que se han encontrado en la documentación parece que la convierte en un complemento alimentario seguro.

De cara a futuras investigaciones sería necesario el desarrollo de ECA doble ciego, controlado con placebo con una muestra de la población más extensa, ya que aunque los beneficios significativamente han sido positivos la escasez de muestra impide la generalización de resultados.

Por otra parte la duración de la toma del complemento en los diferentes estudios se ha observado que no supera las 24 semanas lo que sería interesante, sería desarrollar ECA con mayor duración para poder conocer en más profundidad sus efectos e incluso las contraindicaciones que con el uso diario alargado en el tiempo podrían ir desarrollandose.

6. CONCLUSIONES

- ✓ La Chlorella parece resultar beneficiosa para la salud humana.
- ✓ Chlorella vulgaris y Chlorella pyrenoidosa han resultado ser las especies presentes en la composición de los complementos dietéticos.
- ✓ Se han recogido muy pocos datos de efectos adversos.
- ✓ La heterogeneidad de los estudios encontrados, con variables de estudio diversas, hacen difícil las comparaciones objetivas sobre los resultados obtenidos.
- ✓ Se plantea necesario el desarrollo de Ecas con mayor duración en el tiempo para comprobar si los beneficios siguen siendo igual y sobretodo si se desarrollan contraindicaciones por el uso.
- ✓ La dosis más utilizada asociada ha efectos positivos ha sido de 6 gramos al día, aunque por encima de esta cifra y por debajo de la misma también se obtuvieron dichos efectos.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Sobre la búsqueda bibliográfica: existe mucha información sobre esta microalga, sin embargo, existen muchas limitaciones en la taxonomía de la misma, debido en parte a la poca importancia que tiene esto para las industrias explotadoras de la misma.

Sesgo de selección: aunque se trató de definir con claridad los criterios de inclusión y exclusión.

8. AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo mostrado por mi tutora Rosa Meijide en estos difíciles momentos.

A mis amigos Vanesa, Liliana y David por vuestro apoyo a lo largo de este año frenético.

A mi familia que me padecieron y a mi pareja.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Safi C, Zebib B, Merah O, Pontalier P, Vaca-Garcia C. Morphology, composition, production, processing and applications of *Chlorella vulgaris*: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 2014 July 2014;35:265-278.
- (2) Zou S, Fei C, Song J, Bao Y, He M, Wang C. Combining and Comparing Coalescent, Distance and Character-Based Approaches for Barcoding Microalgae: A Test with *Chlorella*-Like Species (Chlorophyta). *PLoS One* 2016;11(4):e0153833. doi:10.1371/journal.pone.0153833.
- (3) Rodriguez-Garcia I, Guil-Guerrero JL. Evaluation of the antioxidant activity of three microalgal species for use as dietary supplements and in the preservation of foods. *Food Chem* 2008;108(3):1023-1026.
- (4) Mason R. *Chlorella* and spirulina: Green supplements for balancing the body. *Altern Complement Ther* 2001;7(3):161-165.
- (5) Gómez M.A.C; Tirado D.A.M; Posada J.L P. Desarrollo, producción y beneficio ambiental de la producción de microalgas. La experiencia en Guajira, Colombia.
- (6) MICROALGAS: ASPECTOS ECOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOSJF - Revista Cubana de Química. - 2007;- 3-20.
- (7) Liu J, Sun Z, Gerken H, Liu Z, Jiang Y, Chen F. *Chlorella zofingiensis* as an alternative microalgal producer of astaxanthin: biology and industrial potential. *Mar Drugs* 2014 Jun 10;12(6):3487-3515.
- (8) Europa E.C; Valdivia V.B; Sánchez R.R; Manzo P.T; Colín M.F; García A.H; Butrón R.O. Uso terapéutico de algunos microorganismos, microalgas, algas y hongos. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012; 43 (4)

- (9) Cerón G.M.C. Producción de microalgas con aplicaciones nutricionales para humanos y animales. Cuadernos de estudios agroalimentarios. 2013, 87-105
- (10) Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-3. Revista del comité científico. 2014, 19
- (11) Otero G.C.C; Verschuur F. La problemática regulación comunitaria de los complementos alimenticios. Tribuna de economía. 2007, 836
- (12) Panahi Y, Darvishi B, Jowzi N, Beiraghdar F, Sahebkar A. *Chlorella vulgaris*: A Multifunctional Dietary Supplement with Diverse Medicinal Properties. *Curr Pharm Des* 2016;22(2):164-173.
- (13) Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. *Chlorella* intake attenuates reduced salivary SIgA secretion in kendo training camp participants. *Nutr J* 2012;11(1).
- (14) Panahi Y, Badeli R, Karami G-, Badeli Z, Sahebkar A. A randomized controlled trial of 6-week *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with major depressive disorder. *Complement Ther Med* 2015;23(4):598-602.
- (15) Umemoto S, Otsuki T. *Chlorella*-derived multicomponent supplementation increases aerobic endurance capacity in young individuals. *J Clin Biochem Nutr* 2014;55(2):143-146.
- (16) Lee I, Tran M, Evans-Nguyen T, Stickle D, Kim S, Han J, et al. Detoxification of *chlorella* supplement on heterocyclic amines in Korean young adults. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015 Jan;39(1):441-446.
- (17) Nagayama J, Noda K, Uchikawa T, Maruyama I, Shimomura H, Miyahara M. Effect of maternal *Chlorella* supplementation on carotenoid

concentration in breast milk at early lactation. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65(5):573-576.

(18) Kwak JH, Baek SH, Woo Y, Han JK, Kim BG, Kim OY, et al. Beneficial immunostimulatory effect of short-term *Chlorella* supplementation: Enhancement of Natural Killer cell activity and early inflammatory response (Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial). *Nutr J* 2012;11(1).

(19) Azocar J, Diaz A. Efficacy and safety of *Chlorella* supplementation in adults with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2013;19(7):1085-1090.

(20) Ebrahimi-Mameghani M, Sadeghi Z, Abbasalizad Farhangi M, Vaghef-Mehrabany E, Aliashrafi S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae *Chlorella vulgaris*: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2017;36(4):1001-1006.

(21) Ryu N.H.; Lim, Y.; Park, J.E.; Kim, J.; Kim, J.Y.; Kwon, S.W.; Kwon, O. Impact of daily *Chlorella* consumption on serum lipid and carotenoid profiles in mildly hypercholesterolemic adults: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Nutr. J.*, 2014, 13, 57-2891-13-57

(22) Panahi Y, Tavana S, Sahebkar A, Masoudi H, Madanchi N. Impact of adjunctive therapy with *Chlorella vulgaris* extract on antioxidant status, pulmonary function, and clinical symptoms of patients with obstructive pulmonary diseases. *Sci Pharm* 2012;80(3):719-730.

(23) Panahi Y, Pishgoo B, Jalalian HR, Mohammadi E, Taghipour HR, Sahebkar A, et al. Investigation of the effects of *Chlorella*

vulgaris as an adjunctive therapy for dyslipidemia: Results of a randomised open-label clinical trial. *Nutr Diet* 2012;69(1):13-19.

(24) Panahi Y, Mostafazadeh B, Abrishami A, Saadat A, Beiraghdar F, Tavana S, et al. Investigation of the effects of *Chlorella vulgaris* supplementation on the modulation of oxidative stress in apparently healthy smokers. *Clin Lab* 2013;59(5-6):579-587.

(25) Itakura H, Kobayashi M, Nakamura S. *Chlorella* ingestion suppresses resistin gene expression in peripheral blood cells of borderline diabetics. *Clin Nutr ESPEN* 2015;10(3):e95-e101.

(26) Nakano S, Takekoshi H, Nakano M. *Chlorella pyrenoidosa* supplementation reduces the risk of anemia, proteinuria and edema in pregnant women. *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65(1):25-30.

(27) Lee SH, Kang HJ, Lee H-, Kang M-, Park YK. Six-week supplementation with *Chlorella* has favorable impact on antioxidant status in Korean male smokers. *Nutrition* 2010;26(2):175-183.

(28) Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Multicomponent supplement containing *Chlorella* decreases arterial stiffness in healthy young men. *J Clin Biochem Nutr* 2013;53(3):166-169.

(29) Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Salivary Secretory Immunoglobulin a secretion increases after 4-weeks ingestion of *Chlorella*-derived multicomponent supplement in humans: A randomized cross over study. *Nutr J* 2011;10(1).

(30) Merchant RE, Phillips TW, Udani J. Nutritional Supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* Lowers Serum Methylmalonic Acid in Vegans and Vegetarians with a Suspected Vitamin B12 Deficiency. *J Med Food* 2015;18(12):1357-1362.

(31) Otsuki T, Shimizu K, Zempo-Miyaki A, Maeda S. Changes in salivary flow rate following Chlorella-derived multicomponent supplementation. *J Clin Biochem Nutr* 2016;59(1):45-48.

(32) Kim S, Kim J, Lim Y, Kim YJ, Kim JY, Kwon O. A dietary cholesterol challenge study to assess Chlorella supplementation in maintaining healthy lipid levels in adults: A double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Nutr J* 2016;15(1).

ANEXOS

ANEXO I: Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de revisiones sistemáticas

REFERENCIAS	INCLUSIÓN	RAZONES DE EXCLUSIÓN
(1) Rasala BA, Mayfield SP. Photosynthetic biomanufacturing in green algae; production of recombinant proteins for industrial, nutritional, and medical uses. <i>Photosyn Res</i> 2015;123(3):227-239.	NO	No tema
(2) Panahi Y, Darvishi B, Jowzi N, Beiraghdar F, Sahebkar A. <i>Chlorella vulgaris</i> : A Multifunctional Dietary Supplement with Diverse Medicinal Properties. <i>Curr Pharm Des</i> 2016;22(2):164-173.	SÍ	
(3) Liu J, Sun Z, Gerken H, Liu Z, Jiang Y, Chen F. <i>Chlorella zofingiensis</i> as an alternative microalgal producer of astaxanthin: biology and industrial potential. <i>Mar Drugs</i> 2014 Jun 10;12(6):3487-3515.	NO	No tema
(4) Ambati R.R., Moi P.S., Ravi S., Aswathanarayana R.G. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications - A review (2014) <i>Marine Drugs</i> , 12 (1), pp. 128-152	NO	No tema
(5) Cassisi, G., Ceccherelli, F., Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia: A practical clinical debate of agreements and contrasts (2013) <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> , 31	NO	No específico de chlorella

(SUPPL.79), pp. S134-S152		
(6) Hosseini, S.M., Shahbazizadeh, S., Khosravi-Darani, K., Mozafari, M.R. Spirulina paltensis: Food and function (2013) Current Nutrition and Food Science, 9 (3), pp. 189-193	NO	No tema
(7) Rashid, N., Rehman, M.S.U., Han, J.-I. Recycling and reuse of spent microalgal biomass for sustainable biofuels (2013) Biochemical Engineering Journal, 75, pp. 101-107	NO	No tema
(8) Skjånes, K., Rebours, C., Lindblad, P. Potential for green microalgae to produce hydrogen, pharmaceuticals and other high value products in a combined process (2013) Critical Reviews in Biotechnology, 33 (2), pp. 172-215	NO	No tema
(9) Wilkinson, J.T., Fraunfelder, F.W. Use of herbal medicines and nutritional supplements in ocular disorders: An evidence-based review (2011) Drugs, 71 (18), pp. 2421-2434	NO	No incluye Chlorella
(10) Khozin-Goldberg, I., Iskandarov, U., Cohen, Z. LC-PUFA from photosynthetic microalgae: Occurrence, biosynthesis, and prospects in biotechnology (2011) Applied Microbiology and Biotechnology, 91 (4), pp. 905-915.	NO	No tema
(11) Lordan, S., Ross, R.P., Stanton, C. Marine bioactives as functional food ingredients: Potential to reduce the incidence of chronic diseases (2011) Marine Drugs, 9 (6), pp. 1056-1100.	NO	Se centra en los diferentes usos de las microalgas
(12) de Braz, A.S., de Paula, A.P., de Diniz, M.F.F.M., de Almeida, R.N. Non-pharmacological therapy and complementary	NO	No específico de Chlorella

and alternative medicine in Fibromyalgia (2011) Revista Brasileira de Reumatologia, 51 (3), pp. 269-282.		
(13) Fujino, T., Ito, Y., Taki, Y., Kakizawa, N., Onoue, S., Imai, Y., Oku, N., Noguchi, H., Itoh, K., Kobayashi, H., Ohashi, N., Goda, T., Kinae, N., Umegaki, K., Watanabe, H., Yamada, S. Literature search on the interaction between warfarin and vitamin K (2010) Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 41 (1), pp. 43-52.	NO	No tema
(14) Hassett, A.L., Gevirtz, R.N. Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine (2009) Rheumatic Disease Clinics of North America, 35 (2), pp. 393-407.	NO	No específico en Chlorella
(15) Raja, R., Hemaiswarya, S., Kumar, N.A., Sridhar, S., Rengasamy, R. A perspective on the biotechnological potential of microalgae (2008) Critical Reviews in Microbiology, 34 (2), pp. 77-88.	NO	No tema
(16) Javed, F., Golagani, A., Sharp, H. Potential effects of herbal medicines and nutritional supplements on coagulation in ENT practice (2008) Journal of Laryngology and Otology, 122 (2), pp. 116-119.	NO	No específico de Chlorella

ANEXO II: Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de artículos originales

REFERENCIA	INCLUSIÓN	RAZONES DE EXCLUSIÓN
(1) Otsuki T, Shimizu K, Zempo-Miyaki A, Maeda S. Changes in salivary flow rate following Chlorella-derived multicomponent supplementation. J Clin Biochem Nutr 2016;59(1):45-48.	SÍ	
(2) Kim S, Kim J, Lim Y, Kim YJ, Kim JY, Kwon O. A dietary cholesterol challenge study to assess Chlorella supplementation in maintaining healthy lipid levels in adults: A double-blinded, randomized, placebo-controlled study. Nutr J 2016;15(1).	SÍ	
(3) Merchant RE, Phillips TW, Udani J. Nutritional Supplementation with Chlorella pyrenoidosa Lowers Serum Methylmalonic Acid in Vegans and Vegetarians with a Suspected Vitamin B12 Deficiency. J Med Food 2015;18(12):1357-1362.	SÍ	
(4) Otsuki T, Shimizu K, Maeda S. Changes in arterial stiffness and nitric oxide production with Chlorella-derived multicomponent supplementation in middle-aged and older individuals. J Clin Biochem Nutr 2015;57(3):228-232.	NO	Estudia los mecanismos de la reducción de la rigidez arterial inducida por Chlorella
(5) Lee I, Tran M, Evans-Nguyen T, Stickle D, Kim S, Han J, et al. Detoxification of chlorella supplement on heterocyclic amines in Korean young adults. Environ Toxicol Pharmacol 2015 Jan;39(1):441-446.	SÍ	
(6) Persson, P.B., Zakrisson, A. Dietary	No	No tema

supplements: Health from the ocean? (2015) Acta Physiologica, 215 (3), pp. 119-122.		
(7) Nagayama J, Noda K, Uchikawa T, Maruyama I, Shimomura H, Miyahara M. Effect of maternal Chlorella supplementation on carotenoid concentration in breast milk at early lactation. Int J Food Sci Nutr 2014;65(5):573-576.	SÍ	
(8) Detopoulou, P., Papamikos, V. Gastrointestinal bleeding after high intake of omega-3 fatty acids, cortisone and antibiotic therapy: A case study (2014) International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 24 (3), pp. 253-257	NO	No tiene que ver con el tema
(9) Körner, S., Hendricks, M., Kollwe, K., Zapf, A., Dengler, R., Silani, V., Petri, S. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Impact on quality of life and therapeutic options (2013) BMC Neurology, 13, art. no. 84,	NO	No tiene que ver con el tema
(10) Panahi Y, Mostafazadeh B, Abrishami A, Saadat A, Beiraghdar F, Tavana S, et al. Investigation of the effects of Chlorella vulgaris supplementation on the modulation of oxidative stress in apparently healthy smokers. Clin Lab 2013;59(5-6):579-587.	SI	
(11) Hedegaard, R.V., Rokkjær, I., Sloth, J.J. Total and inorganic arsenic in dietary supplements based on herbs, other botanicals and algae-a possible contributor to inorganic arsenic exposure (2013) Analytical and Bioanalytical Chemistry, 405 (13), pp. 4429-4435	NO	No tiene que ver con el tema
(12) Azocar J, Diaz A. Efficacy and safety of	SI	

Chlorella supplementation in adults with chronic hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2013;19(7):1085-1090.		
(13) Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Chlorella intake attenuates reduced salivary SIgA secretion in kendo training camp participants. Nutr J 2012;11(1).	SI	
(14) Kubota, M., Mori, N., Hamada, S., Nagai, A., Seto, S., Suehiro, Y., Kusunoki, T., Wakazono, Y., Kiyomasu, T. Association of age and family history with supplement use in pediatric patients with allergy (2012) Nutrition Research, 32 (11), pp. 893-896.	NO	Menores de 18 años
(15) Kwak JH, Baek SH, Woo Y, Han JK, Kim BG, Kim OY, et al. Beneficial immunostimulatory effect of short-term Chlorella supplementation: Enhancement of Natural Killer cell activity and early inflammatory response (Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial). Nutr J 2012;11(1).	SÍ	
(16) Yoon, J.Y., Park, H.A., Kang, J.H., Kim, K.W., Hur, Y.I., Park, J.J., Lee, R., Lee, H.H. Prevalence of dietary supplement use in Korean children and adolescents: Insights from Korea national health and nutrition examination survey 2007-2009 (2012) Journal of Korean Medical Science, 27 (5), pp. 512-517.	NO	Encuesta telefónica
(17) Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Salivary Secretory Immunoglobulin a secretion increases after 4-weeks ingestion of chlorella-derived multicomponent supplement in humans: A randomized cross over study. Nutr	SÍ	

J 2011;10(1).		
(18) Tamaki, H., Satoh, H., Hori, S., Ohtani, H., Sawada, Y. Inhibitory effects of herbal extracts on breast cancer resistance protein (BCRP) and structure-inhibitory potency relationship of isoflavonoids (2010) Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 25 (2), pp. 170-179.	NO	No tema
(19) Nakano S, Takekoshi H, Nakano M. Chlorella pyrenoidosa supplementation reduces the risk of anemia, proteinuria and edema in pregnant women. Plant Foods Hum Nutr 2010;65(1):25-30.	SÍ	
(20) Lee SH, Kang HJ, Lee H-, Kang M-, Park YK. Six-week supplementation with Chlorella has favorable impact on antioxidant status in Korean male smokers. Nutrition 2010;26(2):175-183.	SÍ	
(21) Shimada M, Hasegawa T, Nishimura C, Kan H, Kanno T, Nakamura T, et al. Anti-hypertensive effect of γ -aminobutyric acid (GABA)-rich chlorella on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study. Clin Exp Hypertens 2009;31(4):342-354.	NO	Unión Chlorella con GABA
(22) Hirayama, F., Lee, A.H., Binns, C.W., Taniguchi, H. Dietary supplementation by Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (2009) Complementary Therapies in Medicine, 17 (1), pp. 37-43	NO	No tema
(23) Nagai, M., Fukamachi, T., Tsujimoto, M., Ogura, K., Hiratsuka, A., Ohtani, H., Hori, S.,	NO	No tema

Sawada, Y. Inhibitory effects of herbal extracts on the activity of human sulfotransferase isoform sulfotransferase 1A3 (SULT1A3) (2009) Biological and Pharmaceutical Bulletin, 32 (1), pp. 105-109.		
(24) Rodriguez-Garcia I, Guil-Guerrero JL. Evaluation of the antioxidant activity of three microalgal species for use as dietary supplements and in the preservation of foods. Food Chem 2008;108(3):1023-1026	NO	No tema
(25) Yim HE, Yoo KH, Seo WH, Won NH, Hong YS, Lee JW. Acute tubulointerstitial nephritis following ingestion of Chlorella tablets. Pediatr Nephrol 2007;22(6):887-888.	NO	Caso clínico
(26) Nakano S, Takekoshi H, Nakano M. Chlorella (Chlorella pyrenoidosa) supplementation decreases dioxin and increases immunoglobulin A concentrations in breast milk. J Med Food 2007;10(1):134-142.	NO	Composición de la leche materna, con suplementación
(27) Talebi P.B, Jameshorani M, Salmani R, Chiti H. The effect of Chlorella Vulgaris vs. Artichoke on patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A randomized clinical trial. [Polish]. Journal of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services 2015;23(100)	NO	Compara efectos de la chlorella con la alcachofa
(28) Ok H, Jung H, Park M, Do G-M, Kwon O. Bioaccessibility of carotenoids and their distribution in lipoprotein fractions: Comparison from two different sources in a randomized clinical trial. FASEB journal. 2014; 28 1 SUPPL. 1	NO	Composición
(29) Maruyama I, Noguchi N, Ueno S, Nakashima Y, Ando Y, Kitsuki H, Toyomasu K.	NO	Texto en Japonés

Effects of hot-water extract of Chlorella on mental fatigue in healthy volunteers. [Japanese]. Japanese Pharmacology and Therapeutics. 2013;41(2):145-53		
(30) Lee IT, Lee WJ, Tsai CM, Su IJ, Yen HT, Sheu WH. Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome. Nutr Res 2012 Feb;32(2):85-92.	NO	Combinación de Chlorella con otros extractos para formación del complemento alimenticio
(31) Ryu NH, Kim SM, Park JE, Lee YJ, Kim JY, Kwon O. Effect of Chlorella vulgaris on serum cholesterol-regulation in healthy subjects and hypercholesterolemia. FASEB journal.2012;26	NO	No hay texto completo
(32) Panahi Y, Ghamarchehreh ME, Beiraghdar F, Zare M, Jalalian HR, Sahebkar A. Investigation of the effects of Chlorella vulgaris supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. Hepato-Gastroenterology 2012;59(119):2099-2103.	SÍ	
(33) Panahi Y, Sahebkar A, Dadjo Y, Pishgoo B. Investigation of the lipid-lowering effects of chlorella vulgaris extract as an adjunct to low dose atorvastatin and gemfibrozil. Circulation.2012;125(19)e912	NO	Actas de congreso
(34) Toyomasu K, Iwanaga N, Hamada K, Tokuda T, Kumamoto S. Influence of a "Reset Bikatsu" supplement administration on female students who complain of disorder of gastrointestinal QOL. Japanese Pharmacology and Therapeutics.2008;36(11):1051-9	NO	Suplementación de chlorella con más compuestos, texto en japonés

(35) Drewery ML, Sawyer JE, Pinchak WE, Wickersham TA. Effect of increasing amounts of postextraction algal residue on straw utilization in steers. J Anim Sci. 2014 Oct;92(10):4642-9.	NO	No tema
(36) Panahi Y, Badeli R, Karami G-, Badeli Z, Sahebkar A. A randomized controlled trial of 6-week <i>Chlorella vulgaris</i> supplementation in patients with major depressive disorder. Complement Ther Med 2015;23(4):598-602.	SÍ	
(37) Ebrahimi-Mameghani M, Aliashrafi S, Javadzadeh Y, AsghariJafarabadi M. The Effect of <i>Chlorella vulgaris</i> Supplementation on Liver En-zymes, Serum Glucose and Lipid Profile in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Health Promot Perspect 2014 Jul 12;4(1):107-115.	NO	Efecto producido por la unión de <i>Chlorella vulgaris</i> a la vitamina E
(38) Genuis SJ, Curtis L, Birkholz D. Gastrointestinal Elimination of Perfluorinated Compounds Using Cholestyramine and <i>Chlorella pyrenoidosa</i> . ISRN Toxicol 2013 Sep 9;2013:657849	NO	Eliminación por heces de los tóxicos
(39) Ryu N.H; Lim Y.,Park J.E; Kim J.Y, Kwon S.W, Kwon O. Impact of daily <i>Chlorella</i> consumption on serum lipid and carotenoid profiles in mildly hypercholesterolemic adults: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. Nutr J.,2014,13,57-2891-13-57	SÍ	
(40) Rzymiski P, Jaskiewicz M. Microalgal food supplements from the perspective of Polish consumers: patterns of use, adverse events, and beneficial effects. J Appl Phycol 2017:1-10.	NO	Encuesta

(41) Umemoto S, Otsuki T. Chlorella-derived multicomponent supplementation increases aerobic endurance capacity in young individuals. <i>J Clin Biochem Nutr</i> 2014;55(2):143-146.	SÍ	
(42) Otsuki T, Shimizu K, Iemitsu M, Kono I. Multicomponent supplement containing Chlorella decreases arterial stiffness in healthy young men. <i>J Clin Biochem Nutr</i> 2013;53(3):166-169.	SÍ	
(43) Ebrahimi-Mameghani M, Sadeghi Z, Abbasalizad Farhangi M, Vaghef-Mehrabany E, Aliashrafi S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae Chlorella vulgaris: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. <i>Clin Nutr</i> 2017;36(4):1001-1006.	SÍ	
(44) Panahi Y, Tavana S, Sahebkar A, Masoudi H, Madanchi N. Impact of adjunctive therapy with Chlorella vulgaris extract on antioxidant status, pulmonary function, and clinical symptoms of patients with obstructive pulmonary diseases. <i>Sci Pharm</i> 2012;80(3):719-730.	SÍ	
(45) Panahi Y, Pishgoo B, Jalalian HR, Mohammadi E, Taghipour HR, Sahebkar A, et al. Investigation of the effects of Chlorella vulgaris as an adjunctive therapy for dyslipidemia: Results of a randomised open-label clinical trial. <i>Nutr Diet</i> 2012;69(1):13-19.	SÍ	
(46) Itakura H, Kobayashi M, Nakamura S. Chlorella ingestion suppresses resistin gene	SÍ	

expression in peripheral blood cells of borderline diabetics. Clin Nutr ESPEN 2015;10(3):e95-e101.		
--	--	--

Anexo III: Niveles de evidencia y grados de recomendación.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles. Estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos-controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	<p>Extremadamente recomendable.</p> <p>Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto.</p> <p>Una revisión sistemática de ensayos clínicos o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.</p>
B	<p>Recomendación favorable.</p> <p>Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.</p> <p>Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.</p>
C	<p>Recomendación favorable, pero no concluyente.</p> <p>Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.</p> <p>Extrapolación de estudios calificados como 2++.</p>
D	<p>No se recomienda ni se desaprueba.</p> <p>Niveles de evidencia 3 ó 4.</p> <p>Extrapolación de estudios calificados como 2+.</p>

Niveles de evidencia según la Scottish Intercollegiate Guidelines Network, revisada por Harbour y Millar (2001).

(1) Harbour, R., Miller, J. (2001). For the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. BMJ, 323, 334-336.]