



UNIVERSIDAD DE JAÉN
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

Trabajo Fin de Grado

Bases moleculares del daño isquémico y efecto del aceite de oliva sobre el mismo

Alumno: Ana María Colino Palomino

Julio, 2021



**UNIVERSIDAD
DE JAÉN**



Trabajo Fin de Grado

Bases moleculares del daño isquémico y efecto del aceite de oliva sobre el mismo

Alumno: Ana María Colino Palomino

Jaén, Julio, 2021

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Definición, tipos de ictus y aspectos epidemiológicos	2
1. 2. Sintomatología, factores de riesgo y tratamiento	4
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	7
4. CASCADA ISQUÉMICA	8
4. 1. Estrés oxidativo, inflamación y daño isquémico	11
4.2. Muerte celular y apoptosis	16
4. 3. Angiogénesis y neurogénesis	17
5. ICTUS Y COVID-19	18
6. EFECTO DEL ACEITE DE OLIVA SOBRE EL ICTUS ISQUÉMICO	20
6. 1. Aceite de oliva y factores de riesgo del ictus isquémico	21
6. 1. 1. <i>Sobrepeso y diabetes</i>	21
6. 1. 2. <i>Hipertensión</i>	23
6. 1. 3. <i>Colesterol</i>	23
6. 1. 4. <i>Función endotelial</i>	24
6. 1. 5. <i>Marcadores inflamatorios</i>	26
6. 2. Aceite de oliva tras el ictus isquémico	27
7. CONCLUSIÓN	32
8. ABREVIATURAS	32
9. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

El ictus, una de las primeras causas de muerte y discapacidad, se produce como consecuencia de la obstrucción del flujo sanguíneo en el cerebro y desencadena una cascada de mecanismos moleculares conocidos como cascada isquémica que dan lugar a la liberación de glutamato, despolarización de la membrana, producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, inflamación y finalmente muerte celular. Además, con la actual pandemia se ha observado que la COVID-19 aumenta el riesgo de desarrollar un ictus. El aceite de oliva, principal grasa de la dieta mediterránea, contiene diferentes compuestos bioactivos como los polifenoles que ejercen un efecto beneficioso en numerosas situaciones patológicas. En este TFG, mediante una revisión bibliográfica, se ha comprobado que el aceite de oliva y sus componentes no solo ayudan a minimizar el riesgo de ictus sino que también contrarrestan el daño producido por el mismo al potenciar la angiogénesis, mejorar la función endotelial y, disminuir la inflamación, el edema y la neurodegeneración. Por tanto, aunque son necesarios más estudios, se corrobora el efecto beneficioso del aceite de oliva y sus componentes en el ictus.

ABSTRACT

Stroke, one of the leading causes of death and disability, occurs as a consequence of the obstruction of blood flow in the brain and triggers a cascade of molecular mechanisms known as the ischemic cascade that lead to the release of glutamate, membrane depolarization, production of reactive oxygen and nitrogen species, inflammation and finally cell death. In addition, with the current pandemic, it has been observed that COVID-19 increases the risk of developing a stroke. Olive oil, the main fat in the Mediterranean diet, contains different bioactive compounds such as polyphenols that exert a beneficial effect in numerous pathological situations. In this TFG, through a bibliographic review, it has been found that olive oil and its components not only help to minimize the risk of stroke but also counteract the damage produced by it by enhancing angiogenesis, improving endothelial function and, decrease inflammation, edema and neurodegeneration. Therefore, although more studies are necessary, the beneficial effect of olive oil and its components in stroke is corroborated.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición, tipos de ictus y aspectos epidemiológicos

El ictus o accidente cerebrovascular ocurre cuando se produce una interrupción súbita de la circulación sanguínea en el cerebro (Barthels y Das, 2020). En función de la causa que origina el cese de la circulación existen dos tipos de ictus (Fig 1. 1.):

- Ictus isquémico o infarto cerebral: producido por la obstrucción del flujo sanguíneo de una arteria (trombosis, embolia), lo que origina una disminución del riego sanguíneo en esa parte del cerebro. Aproximadamente, el 75% de todos los ictus son isquémicos. Sus consecuencias suelen ser catastróficas, y los síntomas producidos muy incapacitantes.
- Ictus hemorrágico o derrame cerebral: provocado por la rotura de un vaso lo que origina la salida de la sangre y la compresión en la estructuras del sistema nervioso. Aunque es menos frecuente, es más mortal que el ictus isquémico.

Anatomía clínica. Accidente cerebrovascular (ACV) o ictus

El accidente cerebrovascular se clasifica en dos grupos:

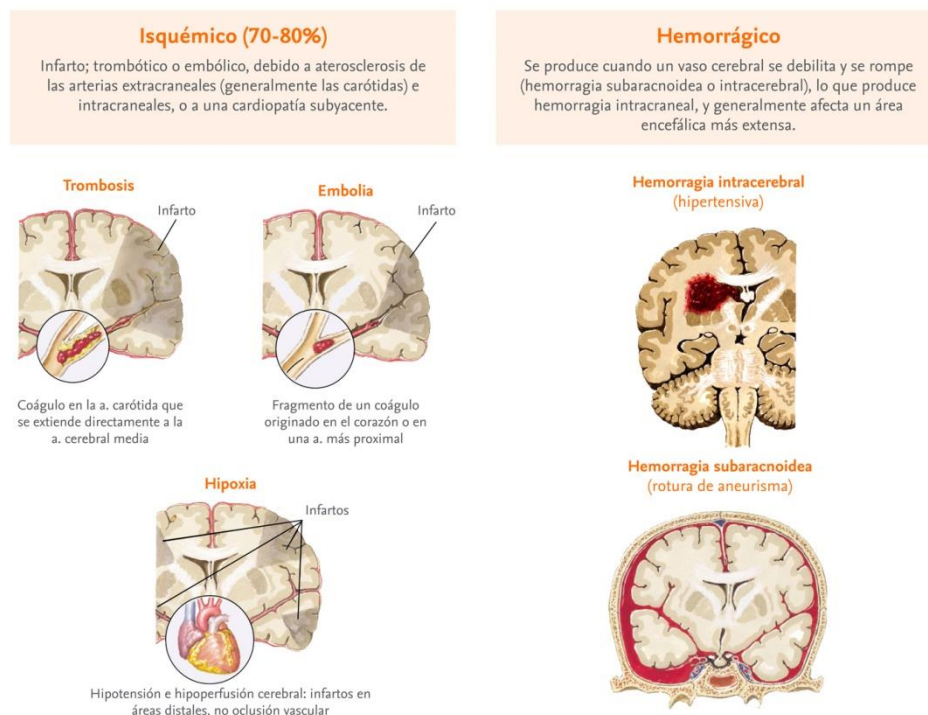


Fig. 1. 1. Tipos de ictus. (<https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-anatomia-clinica-del-accidente-cerebrovascular-acv-o-ictus>)

El accidente cerebrovascular es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo, poniendo en riesgo la salud y la vida de las personas de mediana edad y de edad avanzada. De hecho, provoca una muerte aproximadamente cada 3 a 4 minutos, es la tercera causa de mortalidad en los países industrializados y la cuarta en aquellos en vías de desarrollo (Lizano *et al.* 2020; Hao *et al.* 2020). En España, es la primera causa de mortalidad en mujeres y la tercera en hombres y, se espera que su incidencia aumente aún más en los próximos años (Masjuan *et al.*, 2011). De cada 100 AVAD (Años de vida ajustados por discapacidad) perdidos por ictus, un 62,1% lo son por mortalidad (Años de Vida Perdidos-AVP) y un 37,9% lo son por mala salud (Años Vividos con Discapacidad-AVD), lo que da idea de su gravedad (Sanidad, 2009).

Diferentes estudios como el de (Roy-O'Reilly y McCullough, 2018) han evaluado la importancia del sexo en la incidencia de ictus. Se sabe que su efecto se ve influenciado por la edad. En los primeros años de vida y la edad adulta temprana los hombres sufren más accidentes cerebrovasculares isquémicos y con peores resultados que las mujeres. Pero a medida que la edad aumenta, y se alcanza la edad mediana, la tasa de accidente cerebrovascular isquémico empieza a incrementarse en mujeres. Este hecho comienza con el inicio de la menopausia y es consecuencia de la pérdida de hormonas sexuales femeninas. Se ha visto que mujeres de edad avanzada (85 años) tienen una tasa superior en relación con los hombres de esa misma edad. Algunos factores que aumentan el riesgo de ictus en las mujeres son la toma de píldoras anticonceptivas, con altos niveles de esteroides que pueden elevar el riesgo de formación de coágulos, y los embarazos (especialmente en el último trimestre y el postparto temprano). Para comprobar el efecto del sexo en nuestra Comunidad, utilizando los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE, <https://www.ine.es/index.htm>) he analizado las defunciones por accidente cerebrovascular en 2019 en mujeres y hombres en Andalucía, Fig. 1. 2. Como se observa, ocurre lo mismo que se ha descrito en el párrafo anterior, en mujeres es más alta la mortalidad por ictus que en hombres.

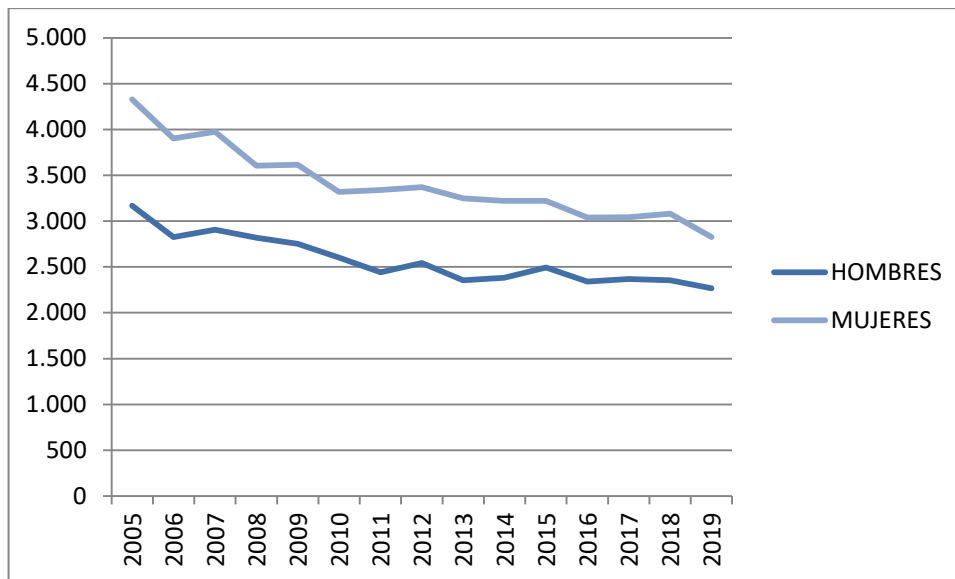


Fig. 1. 2. Evolución de las defunciones por ictus en mujeres y hombres en Andalucía. (https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175).

La carga socioeconómica del ictus, entendiéndose como el coste de la enfermedad, se estima que oscila entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en los países con rentas altas. Según el INE, casi 130.000 personas que han sufrido un ictus tienen una persona a su cuidado. La existencia de aquellas personas cuidadas por otra persona que no recibe prestación monetaria alguna por sus servicios es de casi 115.000 cuidadores principales “informales”. El 46% de los cuidadores dedican más de 60 horas semanales a los enfermos y podemos sumar otro 10% que presta entre 41 y 60 horas de cuidados semanales. Las estimaciones de la valoración monetaria del tiempo empleado por los cuidadores, la conversión del tiempo de cuidado a cifras monetarias hace que el coste estimado sea entre los 801,7 y 1.243,9 millones de euros (Sanidad, 2009).

1. 2. Sintomatología, factores de riesgo y tratamiento

Alrededor del 30% de los pacientes que sufren un ictus suelen padecer síntomas previos de corta duración definidos como “ataques isquémicos transitorios”. Los síntomas más frecuentes son la pérdida de fuerza en la mitad del cuerpo (cara, brazo y pierna del mismo lado), dificultad para hablar, pérdida de sensibilidad u hormigueos en la mitad del cuerpo, pérdida súbita de visión en un ojo o dolor de

cabeza muy intenso distinto del habitual. Si el flujo sanguíneo cerebral se recupera en un corto periodo de tiempo y el ictus dura menos de 2 horas, se considera un accidente isquémico transitorio y, en este caso, la capacidad funcional se recupera por completo.

Un estudio demostró que con 5 estilos de vida saludable se podía reducir en un 80% la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular (Spence, 2019). Los estilos de vida saludable concretos eran no fumar, un consumo moderado de alcohol, tener un peso saludable (con un índice de masa corporal menor de 25), realizar 30 minutos de ejercicio diario y tener una dieta saludable. Por el contrario, la hipertensión arterial, enfermedades cardíacas, la diabetes mellitus, el aumento del colesterol, el sedentarismo, la obesidad y el consumo de alcohol, tabaco o drogas (anfetaminas, cocaína, etc.), son factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrirlo. Tras el ictus, se suelen administrar diferentes fármacos que actúan sobre algunos de los factores previos para evitar que se repita el accidente cerebrovascular (Esenwa y Gutierrez, 2015). Estos fármacos son, por ejemplo, los antiagregantes plaquetarios que reducen el riesgo al 2% por año, la primera opción es el clopidogrel y la aspirina con dipiridamol que tiene una liberación prolongada. El tratamiento de la hipertensión con perindopril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), con o sin la adición del agente diurético tiazídico indapamida, redujo la presión arterial de los pacientes a 9/4 mmHg y en un 4% el riesgo de padecer ictus recurrente. La hipercolesterolemia es también un objetivo para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares. Un ensayo con estatinas en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores redujo bruscamente el riesgo. Además de tratamiento farmacológico, las personas que han sufrido un accidente cerebrovascular previo pueden reducir hasta un 30% el riesgo de padecer un segundo accidente cerebrovascular en los 5 años siguientes con una dieta mediterránea (DietMed) que contiene alimentos de origen vegetal, consumo bajo de sal y poco consumo de grasas saturadas y azúcares (Esenwa y Gutierrez, 2015).

En el párrafo anterior se ha mencionado algunas estrategias para evitar la recurrencia del ictus. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular isquémico agudo no reciben ningún tratamiento activo. El objetivo principal de la investigación en este campo es desarrollar tratamientos

eficaces para disminuir la secuelas asociadas al accidente cerebrovascular (Yang *et al.*, 2019). Si el ictus es hemorrágico, el tratamiento adecuado es la embolización del aneurisma con coils, sustancias que taponan las arterias dañadas e impiden que vuelva a romperse. En los ictus isquémicos, objeto de este TFG, los tratamientos actuales son:

- Administración intravenosa del activador tisular del plasminógeno (tPA) recombinante que debe administrarse en las 3 primeras horas posteriores al accidente cerebrovascular (existen casos que se puede administrar hasta 4,5h pero son pacientes elegibles, solo el 8% aproximadamente). Después de este tiempo si se administra el tPA puede llevar a una transformación hemorrágica y provocar daños en el cerebro (Barthels y Das, 2020).
- Trombectomía endovascular es un tratamiento estándar para pacientes con accidente cerebrovascular agudo con oclusión de vasos grandes. Mediante una angioplastia con stent se consigue extraer la placa de ateroma formada o dilatar la arteria al introducir un catéter cuya punta termina en un pequeño balón inflable que al hincharse comprime la placa contra las paredes arteriales. En referencia a las pautas seguidas, los métodos endovasculares deben hacerse en las 6h después de comenzar el accidente cerebrovascular, teniendo un poco más de tiempo a diferencia del tratamiento con tPA (Ciccone *et al.*, 2013).

El rápido tratamiento con la terapia trombolítica o la trombectomía después de la aparición de síntomas dará mayores resultados de probabilidad de supervivencia. Para realizarlo, primero los pacientes se tienen que someter a una tomografía computarizada o resonancia magnética para descartar hemorragia cerebrovascular u otra patología (Naess, 2017).

En cualquier caso, se ha demostrado con el mayor nivel de evidencia que la atención en unidades de ictus (UI) mejora la evolución de los pacientes con ictus de manera efectiva (Masjuan *et al.*, 2011).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como se ha mencionado en la introducción, el ictus es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, con un elevado coste socioeconómico y cuya incidencia se prevé que aumente aún más como consecuencia del envejecimiento de la población. Aunque se ha avanzado en su tratamiento, todavía no se cuenta con estrategias realmente eficaces para disminuir el daño asociado a esta patología. Conocer en profundidad el conjunto de cambios bioquímicos y secuenciales que acontece tras la depleción de oxígeno y glucosa es clave para establecer este tipo de terapias. El aceite de oliva, principal fuente de grasa de la dieta mediterránea, posee numerosos compuestos bioactivos que podrían actuar en este sentido. Por tanto, en este TFG se describirán las bases moleculares asociadas al daño isquémico y se hará una revisión bibliográfica para establecer si efectivamente el aceite de oliva y algunos de sus componentes, como el hidroxitirosol, ejercen un efecto beneficioso sobre las mismas.

3. METODOLOGÍA

Para la revisión he utilizado fuentes de información como páginas webs, artículos científicos, revistas científicas, biblioteca de la UJA, etc...

-Pubmed: Búsqueda de artículos científicos para casi todos los apartados en los que he tratado en este trabajo. Las palabras clave que he utilizado para buscar la información requerida han sido: ictus, riesgo de ictus, aceite de oliva, covid e ictus, cascada isquémica, inflamación, polifenoles. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

-Google scholar: Es una página de google dedicada para la búsqueda de revistas, revisiones o artículos. Esta página contiene casi todos los artículos en español exceptuando alguno que también está en inglés. Las palabras que he usado para esta página fueron: ictus, aceite de oliva, edad e ictus. <https://scholar.google.es/>

-Páginas webs: Han sido utilizadas páginas webs, sobre todo para detallar las defunción por ictus.

4. CASCADA ISQUÉMICA

Tras un ictus isquémico se puede diferenciar el núcleo de la isquemia (infarto), en la que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) prácticamente cesa, y una región que lo rodea denominada “penumbra” (peri-infarto). Dentro del núcleo isquémico, se produce en minutos una muerte celular severa restringida, excitotóxica y necrótica. En cambio en la zona de penumbra, la circulación colateral puede contrarrestar los efectos del accidente cerebrovascular, la muerte celular es más lenta que en el núcleo y está mediada por el aumento del estrés oxidativo, la apoptosis e inflamación (Rodrigo *et al.*, 2013). La evolución del paciente dependerá de la posible recuperación de la penumbra.

A raíz de producirse el accidente cerebrovascular tendrá lugar una serie de acontecimientos moleculares denominados cascada isquémica. Entre ellos se encuentran la disminución del nivel de ATP, el desequilibrio de la homeostasis iónica, la despolarización de la membrana, la salida de glutamato, la sobrecarga de Ca^{2+} , la inducción de estrés oxidativo/nitrosativo, la muerte celular e inflamación... Todos ellos, reflejados en la figura 4. 1., pueden dar lugar a una lesión cerebral irreversible (Hao *et al.*, 2020).

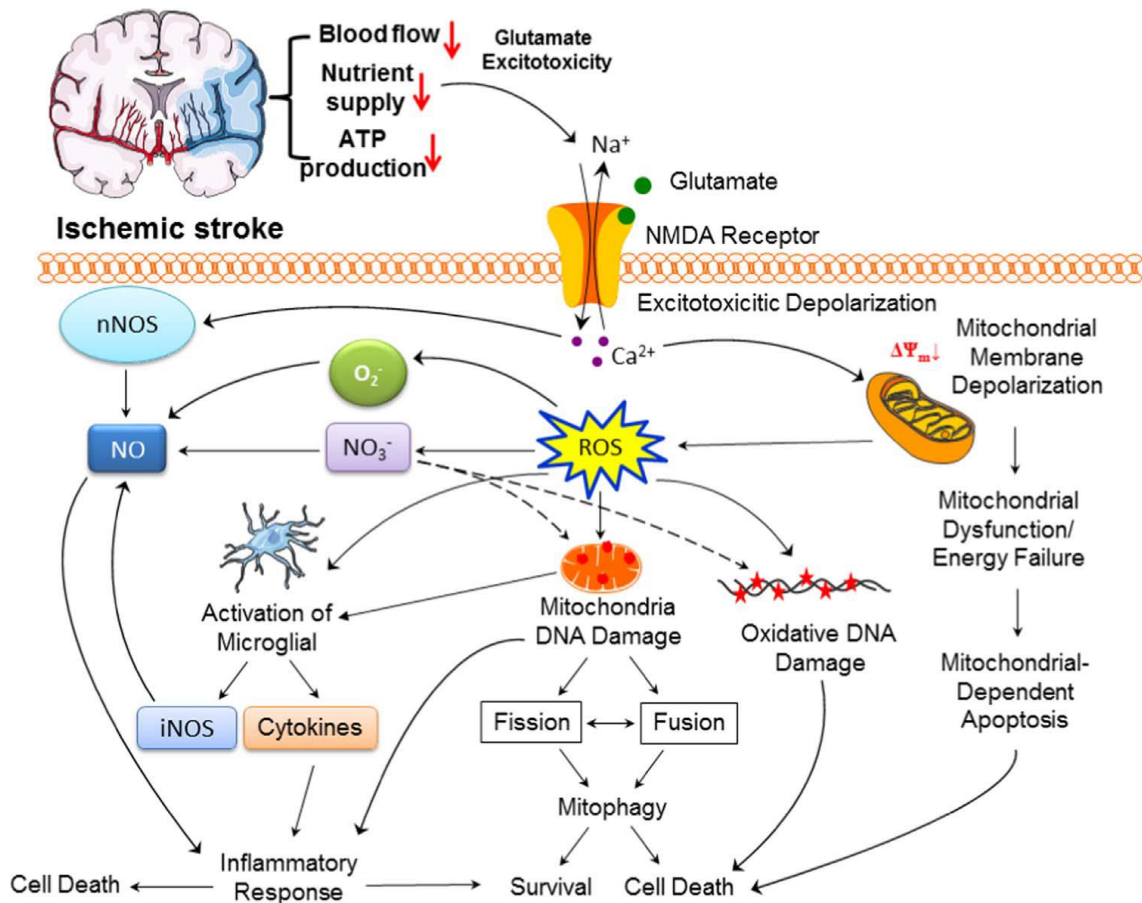


Fig. 4. 1. Representación esquemática de algunos de los procesos implicados en la cascada isquémica (Yang *et al.*, 2019).

Cuando comienza el accidente cerebrovascular, lo primero que ocurre es la disminución del flujo sanguíneo, lo que origina la disminución del aporte de oxígeno, glucosa y nutrientes necesarios para el metabolismo neuronal. La baja concentración de oxígeno provoca que el metabolismo de la glucosa se vea obligado a hacerse por vía anaerobia, aumentando la producción de ácido láctico y generando acidosis. La producción de ATP disminuye pero el tejido afectado sigue consumiendo ATP aunque se haya reducido su síntesis, lo que hace que disminuya drásticamente su concentración alterando la homeostasis de las neuronas, ya que estas consumen ATP para realizar sus funciones. La producción de ácido láctico y acidosis también provoca la inhibición de la fosforilación oxidativa potenciando aún más el agotamiento energético. La bomba Na^+/K^+ es una ATPasa y, por tanto, la depleción de ATP produce una pérdida de su función provocando el aumento del nivel de K^+ extracelular. La alteración del potencial de membrana en reposo deriva en despolarizaciones anóxicas (Lizano *et al.*, 2020). Así, el aumento del nivel de K^+

hace que se despolaricen los canales de Ca^{+2} dependientes de voltaje y tenga lugar la entrada masiva de Ca^{+2} en las neuronas. Este aumento va a dar lugar a la liberación desde los terminales presinápticos de aminoácidos excitadores como el glutamato (Glu). El glutamato es un aminoácido no esencial y principal neurotransmisor excitatorio que no atraviesa la barrera hematoencefálica y se sintetiza en la mitocondria de la neurona a partir de la glucosa y otros precursores. El glutamato se acumula en vesículas sinápticas y, tras su liberación, actúa sobre diversos receptores de la membrana postsináptica. El aumento de los niveles de glutamato extracelular tiene un papel muy importante en la citotoxicidad isquémica (Chuang *et al.* 2011; Vaarmann y *col.* 2013; Khanna *et al.* 2015; Yoo y *col.* 2017). Es el responsable de la estimulación excitotóxica que provoca la muerte neuronal (Lizano *et al.*, 2020). Los receptores del glutamato se dividen en metabotrópicos, que estimulan la activación de segundos mensajeros vía proteínas G que ayudan en la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares, y receptores ionotrópicos cuya activación permite la entrada de iones Ca^{2+} y Na^{2+} , y la salida de K^{+} . Los receptores ionotrópicos, dependiendo de su afinidad por sus agonistas pueden dividirse en tipo: NMDA (N-metil-D-Aspartato), AMPA (acidoamino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol) y ácido kaínico (KA), siendo el primero el más potente en activar la afluencia de Ca^{2+} e inducir neurotoxicidad. El Ca^{2+} intracelular ejerce un papel clave en los procesos de señalización en biología celular. El aumento citoplasmático de este ion afecta a orgánulos celulares como la mitocondria en los que se produce la entrada de Ca^{+2} . La función esencial de las mitocondrias es generar energía celular en forma de ATP que en las neuronas se consume fundamentalmente en la actividad neuronal electrogénica. La entrada de Ca^{+2} inhibe la producción de ATP que favorece la producción de radicales libres de oxígeno y la liberación del citocromo c, con la consiguiente inducción de apoptosis. De hecho, el acumulo de Ca^{+2} intramitocondrial se ha propuesto como una de las primeras causas de muerte celular. Además, el aumento de Ca^{2+} activa lipasas, proteasas, nucleasas e inhibe la síntesis proteica. La producción de óxido nítrico (NO) y radicales superóxido estimula la lipoperoxidación de la membrana citoplasmática, del retículo endoplasmático y de las mitocondrias. La generación de 4-hidroxinonenal (HNE), altera la actividad de los transportadores de la membrana y de los canales iónicos (Lizano *et al.*, 2020). Todos estos cambios provocan edema tisular y un incremento

del volumen celular, induciendo así lisis celular osmótica o muerte por necrosis temprana en el foco isquémico.

El principal regulador del Ca^{2+} dentro de la célula es el intercambiador de sodio-calcio en la membrana plasmática (NCX), que se ocupa de sacar el Ca^{2+} usando la fuerza motriz de la afluencia del Na^{2+} . Un estudio ha demostrado que la participación del receptor de NMDA y la inactivación de NCX explicarían la sobrecarga de Ca^{2+} posterior al estímulo excitotóxico y se plantea que la sustitución del NCX defectuoso por alguna isoforma no comprometida podría evitar la muerte neuronal por este mecanismo (Lai *et al.*, 2014). Como se ha mencionado, la mitocondria tiene un papel fundamental en el daño generado tras un ictus isquémico. Generan energía celular en forma de ATP (fosforilación oxidativa) y sirven como reguladoras apoptóticas (Yang *et al.*, 2018). La proteína 1 (Drp1) es una GTPasa que participa en la fisión mitocondrial, proceso por el cual una mitocondria se divide en dos unidades más pequeñas (Serasinghe y Chipuk, 2017). La fisión mitocondrial se asocia a la muerte neuronal después de la isquemia cerebral. Se ha visto que la isquemia cerebral global provoca un aumento de la fosforilación de Drp1 en la serina 616 sin afectar a la expresión de esta en las neuronas CA1 del hipocampo. Los inhibidores de Drp1 disminuyen el volumen del infarto en un modelo de isquemia cerebral, por lo que se demuestra que la mitocondria tiene un papel fundamental en la recuperación y lesión neuronal isquémica. El desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos para el ictus isquémico puede, por tanto, estar asociado a la regulación de la actividad mitocondrial (Yang *et al.*, 2018).

4. 1. Estrés oxidativo, inflamación y daño isquémico

El estrés oxidativo se genera como consecuencia de la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) o la disminución de la capacidad antioxidante (Li *et al.* 2018; Wu *et al.* 2020). El cerebro es especialmente vulnerable a las ERO y especies reactivas de nitrógeno (ERN) dado el bajo nivel de antioxidantes neuronales. Las altas concentraciones de lípidos peroxidables, el elevado consumo de O_2 y el alto nivel de hierro, actúan como pro-oxidantes en condiciones patológicas y, como ya se ha mencionado, el acumulo de Ca^{2+} en el citosol de las neuronas

promueve la activación de proteasas, lipasas y nucleasas y también de enzimas involucradas en la producción de ERO y ERN, como la óxido nítrico sintasa (NOS) (Rodrigo *et al.*; 2013; Lizano *et al.*; 2020).

El estrés oxidativo tiene un papel fundamental en el proceso de la isquemia-reperfusión cerebral (I/R) (Zalba *et al.*, 2007; Carbone *et al.*, 2015). Tras la isquemia la perfusión (Fig 4. 2.), trata de restaurar el flujo sanguíneo en el tejido donde había un déficit del mismo pudiendo así recuperar la zona de la penumbra (Rodrigo *et al.*, 2013). Todo este proceso conlleva al aumento en la producción de ERO (De Silva y Miller, 2016; Grochowski *et al.* 2018) tanto en las mitocondrias neuronales, cuya pérdida de funcionalidad favorece que los electrones puedan “escapar” de la cadena de transporte electrónico y reaccionar con el oxígeno molecular formando anión superóxido, como por la actividad de la xantina oxidasa, NADPH oxidasa y el desacoplamiento de la NOS endotelial (eNOS) (Wu *et al.*, 2020). El superóxido puede reaccionar con el NO y formar el anión peroxinitrito que altera la estructura del ADN, proteínas y lípidos: así como derivar en la formación del radical hidroxilo, muy citotóxico (Yang *et al.*, 2018). Por tanto, la potenciación de la acción antioxidante, la captación de radicales libres y en definitiva la disminución del estrés oxidativo se han convertido en posibles estrategias terapéuticas para disminuir la muerte neuronal tras la perfusión (Wu *et al.*, 2020).

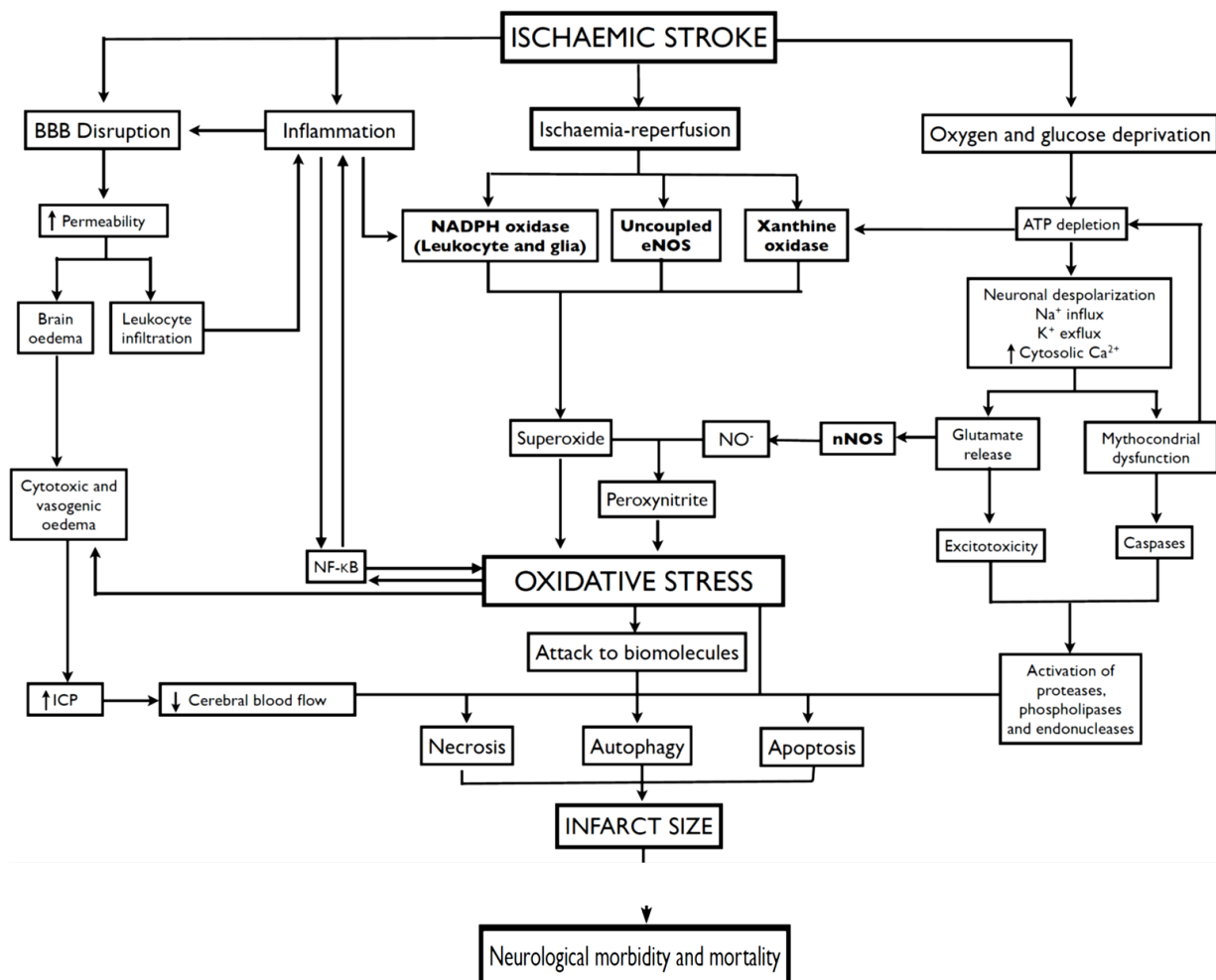


Fig. 4. 2. Esquema de los distintos procesos de la cascada isquémica. BHE (barrera hematoencefálica); ICP (presión intracraneal) (Rodrigo *et al.*, 2013).

El óxido nítrico actúa como segundo mensajero retrógrado y aumenta el efecto excitotóxico del glutamato desde las terminales presinápticas (Rodrigo *et al.*, 2013). Además es el principal vasodilatador derivado del endotelio (Fernández *et al.*, 2019). Como se ha mencionado, una de las vías de daño celular mediado por el NO es la formación de peroxinitrito al reaccionar con el superóxido y provocar, entre otros, la activación de la proteína PARP-1 como respuesta al daño del ADN generado por los radicales libres (Lizano *et al.*, 2020). Hay descritas varias enzimas productoras de óxido nítrico (Rodrigo *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2017; Fernández *et al.*, 2019): la nNOS y la iNOS tienen un papel principal en la lesión neuronal en las etapas temprana y tardía del ictus, mientras que la eNOS tiene un efecto neuroprotector: favorece la vasodilatación, inhibe la expresión de moléculas de adhesión al endotelio y, la activación de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que la inhibición de nNOS puede ejercer un efecto protector que se refleja en la disminución del área de penumbra y de necrosis neuronal (Fernández *et al.*, 2019).

El incremento del estrés oxidativo como consecuencia del aumento en la producción de especies reactivas, que tiene lugar en varios estadios de la isquemia cerebral, ocasiona la pérdida de permeabilidad en la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de sustancias tóxicas al sistema nervioso central. Así, inicialmente, las ERO se generan por el metabolismo del ácido araquidónico y la actividad de la nNOS. En estadios intermedios los radicales libres de oxígeno proceden de la infiltración de los neutrófilos en el área isquémica y en estadios tardíos, se producen por la actividad de la iNOS y la ciclooxygenasa-2 (COX-2) (Lizano *et al.*, 2020).

Antioxidantes como el glutatión reducido (GSH), la vitamina C y la vitamina E, participan en la defensa antioxidante de las células. Enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), GSH peroxidasa (GSH-Px), hemo-oxigenasa (HO) y glutatión reductasa (GR) también son claves para la defensa contra las ERO. El sistema HO-1 es uno de los principales mecanismos de defensa antioxidante endógenos contra el daño tisular postisquémico y posee tres funciones importantes en la lesión por isquemia/reperfusión: tiene efectos antioxidantes, mantiene la microcirculación y modula los efectos sobre el ciclo celular (Rodrigo *et al.*, 2013).

La neuroinflamación, tiene una función esencial en el daño y reparación cerebral, las primeras células que se activan en la lesión isquémica son las células de la microglía (células que tienen función inmunológica en el cerebro). Las neuronas necesitan para su funcionamiento altos niveles de energía y glucosa, al no haberlos por el déficit de flujo sanguíneo se produce la disfunción y muerte neuronal liberando patrones moleculares de daño (DAMPs, por sus siglas en inglés, *damage-associated molecular patterns*). La microglía expresa receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés, *Toll-like receptors*) que se activan en respuestas a los DAMPs (Kim *et al.* 2015; Puig *et al.* 2018). Una función neuroprotectora después de la isquemia es la fagocitación de neuronas dañadas por parte de la microglía (Xu *et al.*, 2020) pero, como veremos más adelante, la activación de la microglía y los astrocitos también aumenta la liberación de mediadores inflamatorios que originan la expresión de moléculas de adhesión y la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). Así, la activación de la microglía permite el paso de células circulantes como neutrófilos, monocitos/macrófagos y células T que inducen la muerte celular, Fig 4. 3. (Yang *et al.*, 2018).

Últimamente se está empezando a conocer interacciones íntimas entre todas las células cerebrales, como son las células gliales, las neuronas y los vasos sanguíneos en la denominada unidad neurovascular (NUV), que regula el flujo sanguíneo cerebral y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica (Puig *et al.*, 2018). Se ha encontrado evidencias de que en el núcleo de la isquemia el cambio de la microglía es mayor que en la periferia, pasando de ser una microglía reactiva a una distrofica (Xu *et al.*, 2020). En condiciones fisiológicas o patológicas las neuronas controlan la activación de las microglias por señales de “encendido” y “apagado”.

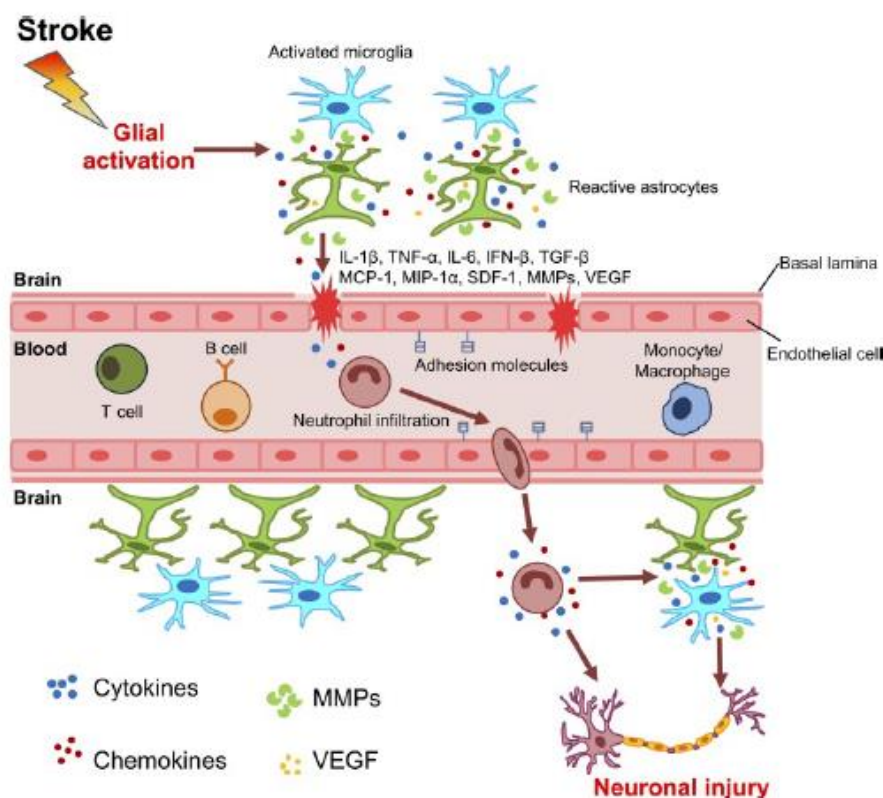


Fig. 4. 3. Acción inflamatoria de la microglía y los astrocitos tras un ictus. MMPs (metaloproteinasas de matriz); VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular); IL, interleucina; TGF- β , factor de crecimiento transformante β ; IFN- β , interferón- β ; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1; SDF-1, factor 1 derivado de células estromales; MIP-1 α , proteína inflamatoria de macrófagos-1 α (Yang *et al.*, 2018).

La microglía y los macrófagos activados pueden ejercer diferentes funciones dependiendo de su fenotipo. El fenotipo M1 induce muerte neuronal e inflamación al generar mediadores proinflamatorios, que provocan la alteración de la BHE, activando la metaloproteinasa de matriz (MMP)-9 e induciendo la regulación positiva

de moléculas de adhesión (Fernández *et al.*, 2019). Un estudio ha demostrado que la activación de MMP intensifica una respuesta inflamatoria que conduce a la interrupción de la BHE, edema cerebral, muerte neuronal y transformación hemorrágica por activación excesiva de proteasas y células inmunes residentes, y la intensificación de la infiltración de leucocitos. De hecho, la MMP-9 actúa como proinflamatoria en el daño cerebral isquémico temprano (Jayaraj *et al.*, 2019). La disfunción de la BHE, provoca una lesión grave e irreversible en el núcleo isquémico, pero en la zona de la penumbra el endotelio vascular esta menos dañado y se puede recuperar (Nagaraja *et al.*, 2008). Debido a que la BHE está dañada se produce la entrada de células sanguíneas, sustancias químicas y líquido en el parénquima cerebral y da lugar a que ocurra una lesión del endotelio (Keaney y Campbell, 2015). La alteración de la homeostasis del agua e iones provoca un edema cerebral (Rosenberg, 1999). El paso de leucocitos aumenta la respuesta inflamatoria y la lesión cerebral. El edema citotóxico se produce después del inicio de la isquemia y, a continuación se produce un edema vasogénico que da lugar a la degradación de la BHE (Dharmasaroja y Muengtaweepongsa 2016; Stokum *et al.* 2016). El fenotipo M2 mejora la supervivencia neuronal y reparación celular, todo esto producido por mediadores antiinflamatorios (Fernández *et al.*, 2020).

4.2. Muerte celular y apoptosis

En la isquemia existen dos mecanismos principales de muerte celular (figura 4. 4) la necrosis y la apoptosis cuya inducción está muy relacionada con el aumento de Ca^{2+} (Lizano *et al.*, 2020). Además, el aumento de estrés oxidativo también puede inducir autofagia. La muerte celular por necrosis es un proceso pasivo dependiente de las alteraciones bioquímicas inducidas por el déficit energético y por la activación de las enzimas líticas que se encargan de la lisis de las membranas y la pérdida de la diferenciación de los compartimentos celulares. La lisis celular y la liberación del contenido del citoplasma inducen una respuesta inflamatoria con infiltración de macrófagos y neutrófilos. El ADN de las células necróticas se destruye por acción de las endonucleasas en fragmentos irregulares. Por otra parte, la muerte por apoptosis o muerte celular se asocia a la activación de unas enzimas con actividad proteolítica denominadas caspasas y, para que tenga lugar se necesita una

cierta reserva de energía. La membrana plasmática no sufre lisis, sino que las células se fragmentan en pequeñas y numerosas vesículas llamadas cuerpos apoptóticos y no se desencadena una respuesta inflamatoria pero si hay una fagocitosis posterior por parte de los macrófagos. En el estudio de (Lizano *et al.*, 2020) se menciona la presencia tanto de factores y genes pro-apoptóticos, tales como receptores de muerte, como la expresión de factores anti-apoptóticos tales como la proteína BCL2, y el factor de crecimiento similar a la insulina (*Insulin-like growth factor*, IGF-I).

4. 3. Angiogénesis y neurogénesis

Una de las consecuencias de la activación de la microglía y los astrocitos es la liberación de factores que inducen la angiogénesis, como por ejemplo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Para que tenga lugar la reparación cerebral después de producirse el ictus debe haber una angiogénesis cerebral y una neurogénesis. La angiogénesis cerebral comienza en las zonas periféricas del infarto en las primeras semanas y sigue varios meses después del ictus. En las regiones donde se ha producido el ictus se produce un aumento transitorio de la permeabilidad vascular de 2 a 3 semanas después del ictus. Se ha comprobado en modelos animales que la inhalación de NO después de la aparición del ictus isquémico ayuda a disminuir el área del infarto cerebral y a mejorar la función neurológica, y también a disminuir el área de penumbra hasta un 50%. Todo esto se debe a que el NO tiene propiedades angiogénicas y tiene efectos potencialmente vasodilatadores. En cuanto a la neurogénesis, se ha visto que la administración de NO 24 horas después del comienzo del ictus aumenta significativamente la neurogénesis (Fernández *et al.*, 2019). En este mismo estudio se vio la presencia de una neurotrofina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), regulada por el NO endotelial e importante en la inducción de neurogénesis y en la regeneración para la recuperación de las habilidades cerebrales. Ratones con disminución en la concentración de esta molécula se recuperan peor.

5. ICTUS Y COVID-19

Ha habido 3 tipos de coronavirus que han producido epidemias de enfermedad respiratoria con alta tasa mortalidad y complicaciones neurológicas. En la epidemia de 2003 provocada por el coronavirus SARS, en Singapur hubo 5 casos de infartos de arteria intracraneal entre 206 ingresados, y en Taiwan otros 5 entre 664 ingresados. En las autopsias se encontró trombosis venosa, inflamación y necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos pequeños de muchos órganos, incluyendo pulmones, corazón y cerebro. En 2012, pacientes que presentaban el virus MERS-CoV sufrieron ictus, hemorragias intracraneales, encefalomiелitis aguda diseminada y encefalitis. Por último, el SARS-CoV-2 de 2019, también podría provocar ictus por mecanismos como la invasión de la pared vascular. Las células endoteliales tienen en su superficie el receptor ACE2 y podría utilizarlo para entrar por ellas, producir inflamación en el endotelio y aumentar el riesgo de trombosis y accidente cerebrovascular (Nannoni *et al.*, 2020). De hecho, se ha descrito coagulopatías asociadas a la COVID-19, daño miocárdico con embolismo cerebral o desestabilización de una placa de ateroma preexistente (Trejo-Gabriel-Galán, 2020). En definitiva, dada la temática de este TFG y la situación sociosanitaria actual, parece interesante analizar la relación entre la incidencia de ictus y la Covid-19.

En un estudio realizado por (Ntaios *et al.*, 2020) con 20 pacientes de COVID-19 se observó que el 11,5%, (Fig 5. 1), sufrieron accidente cerebrovascular, siendo la media de inicio entre los síntomas por COVID-19 y el inicio del accidente cerebrovascular de 7 días. Los síntomas de estos pacientes por COVID fueron fiebre (55,2%), tos (53,5%) y disnea (43,7%). Los síntomas principales del ictus fueron motores (67,8%), disartria (46%) y sensoriales (42%). La figura 5. 1 (imagen superior, A) muestra la distribución de la Escala de Rankin modificada y la inferior presenta el histograma y las estimaciones de densidad kernel de las puntuaciones de la escala de accidentes cerebrovasculares del Instituto Nacional de Salud. Se puede ver que en la gráfica (A), los pacientes con COVID-19 tienen más probabilidad de padecer un ictus que los que no están infectados por COVID-19. En la gráfica (B) se observa como hasta el día 22 el porcentaje de sufrir ictus por el COVID-19 es mucho mayor que si no padecieran esta enfermedad.

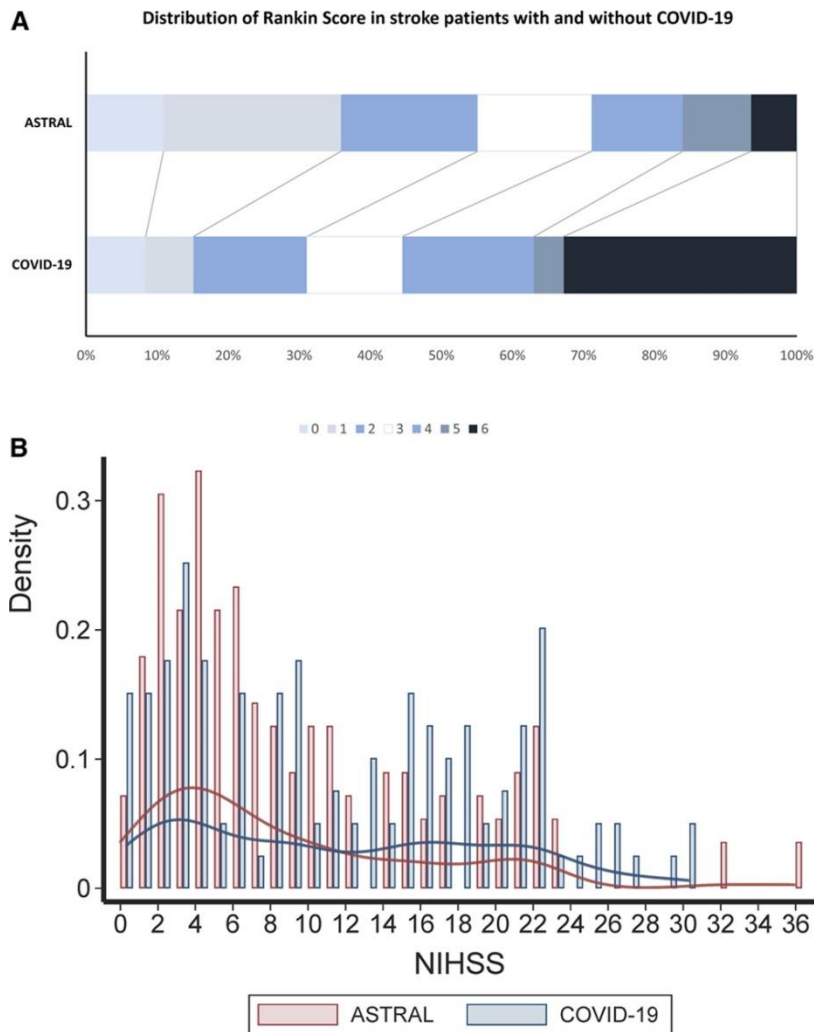


Fig. 5. 1. Registro de pacientes con accidentes cerebrovasculares con COVID-19 y sin COVID-19 (Ntaios *et al.*, 2020). A) Distribución de la Escala de Rankin modificada. B) Histograma y estimaciones de densidad kernel de las puntuaciones de la escala de accidentes cerebrovasculares.

Según (Li *et al.*, 2020), la probabilidad de sufrir ictus en pacientes con COVID-19 era del 5% en una media edad de 71,6 años. Estos pacientes presentaban enfermedad grave y mayor incidencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular. El tiempo medio del desarrollo del accidente cerebrovascular después de que estos pacientes fuesen diagnosticados con COVID-19 fue de 12 días (Avula *et al.*, 2020). En otro estudio (Vogrig *et al.*, 2021), se ha visto que el ictus apareció 10 días después de que los pacientes desarrollaran síntomas de la COVID-19 tales como dificultad respiratoria o fiebre. La raza/etnia puede ser un factor de riesgo importante para el COVID-19 que determinará la gravedad y un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular. Como podemos observar, los días que tarda en desarrollarse un accidente cerebrovascular en

pacientes con COVID-19 tiene un valor de entre 7 a 10 días. Se plantea la posibilidad de que el virus invada el parénquima cerebral, endotelio, corazón y altere la coagulación, con capacidad para provocar ictus (Trejo-Gabriel-Galán, 2020).

6. EFECTO DEL ACEITE DE OLIVA SOBRE EL ICTUS ISQUÉMICO

El aceite de oliva virgen extra (AOVE) es un componente fundamental en la DietMed y países como España, Italia y Grecia son los principales productores mundiales de este aceite. Estos países son consumidores de la DietMed, la cual consiste en un aporte alto de AOVE, verduras, frutas, cereales, frutos secos, legumbres, un consumo moderado de proteínas del pescado, productos lácteos y vino tinto y, un consumo bajo de huevos, carne y dulces. Esta dieta, que se ha relacionado con un aumento de la longevidad y con una menor incidencia de enfermedades crónicas (De Santis *et al.*, 2019), fue incorporada en 2013 por la UNESCO en la lista representativa del Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad.

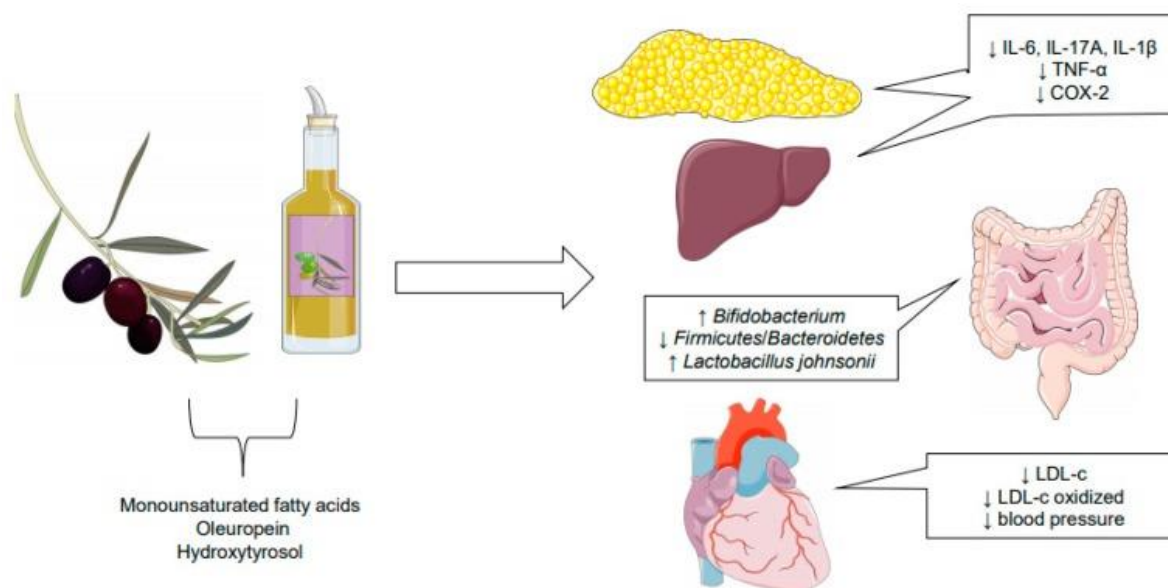


Figura 6. 1. Efecto del AOVE en varios órganos (Marcelino *et al.*, 2019).

El AOVE (figura 6. 1.) mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta la estabilidad oxidativa, mejora los marcadores inflamatorios y el control de la presión arterial. Además, se ha visto que el consumo de AOVE influye en la microbiota intestinal favoreciendo una mayor biodiversidad de bacterias intestinales como los filos *Firmicutes/Bacteroidetes*. También se ha visto que hay un aumento del género

Clostridium XIVa, que es uno de los fundamentales grupos anaeróbicos estrictos en el intestino y responsable de la producción de butirato, ácido graso de cadena corta, que tiene un papel reductor del colesterol y actividad antiinflamatoria (Marcelino *et al.*, 2019). El AOVE contiene ácidos grasos monoinsaturados (MUFA, por sus siglas en inglés, *mono-unsaturated fatty acids*), como el ácido oleico (C18:1), que representa del 55% al 83% de su composición; ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés, *polyunsaturated fatty acid*), como el linolénico (C18:2) y el α -linolénico (C18:3) que representan del 4% al 20%; y ácidos grasos saturados (SFA, por sus siglas en inglés, *saturated fatty acid*), como el palmítico (C16:0) y el ácido esteárico (C18:0), que constituyen del 4% al 14% (Marcelino *et al.*, 2019). Además, en el aceite de oliva se han detectado muchos otros compuestos químicos diferentes (más de 200) como esteroides, carotenoides, alcoholes triterpénicos y compuestos fenólicos (Angeloni *et al.*, 2017). Los compuestos fenólicos tienen funciones antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas (Ditano-Vázquez *et al.*, 2019).

Las principales subclases fenólicas presentes en el AOVE son los alcoholes fenólicos, ácidos fenólicos, flavonoides, lignanos y secoiridoides. Los secoiridoides derivan del ciclopentanopirano y, como consecuencia de los procesos de envejecimiento, pueden hidrolizarse fácilmente y elevar el nivel de hidroxitirosol (HT) y tirosol libre en el aceite (Angeloni *et al.*, 2017).

6. 1. Aceite de oliva y factores de riesgo del ictus isquémico

Diferentes estudios han demostrado que la ingesta de aceite de oliva reduce el riesgo de accidente cerebrovascular (Sofi *et al.* 2010; Samieri *et al.* 2011; Martínez-González *et al.* 2014; Sala-Vila *et al.* 2016; Estruch *et al.* 2018).

En los siguientes subapartados se describen cómo diferentes factores de riesgo que aumentan la incidencia de ictus (por ejemplo, sobrepeso y diabetes, hipertensión, colesterol, alteración de la función endotelial e inflamación) se reducen por la ingesta de aceite de oliva (Revisado en Tuttolomondo *et al.* 2019).

6. 1. 1. Sobrepeso y diabetes

El sobrepeso se asocia con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y concretamente de diabetes. Varios estudios han demostrado que una DietMed reduce significativamente el peso corporal en individuos con alto índice glucémico (Revisado en Cani y Delzenne; 2009). Así, un ensayo aleatorizado demostró que, en mujeres, el consumo de una DietMed durante 5 meses conlleva a la reducción (en 4 kg) del peso y, del nivel de glucosa en sangre (Cani y Delzenne, 2009). La DietMed conlleva una ingesta baja de metionina y en un estudio con roedores se evidenció que la reducción de la ingesta de metionina mejora el perfil de la glucosa y riesgo de sufrir obesidad. Si se consigue reducir estos factores desencadenantes de ictus podremos reducir el riesgo del mismo ya que la obesidad se traduce en un alto nivel de grasa en el cuerpo y desencadena la producción de placas de ateroma, posible causante de ictus.

En el metanálisis llevado a cabo por Schwingshackl *et al.* (2017) para estudiar el efecto del aceite de oliva sobre la diabetes tipo 2 (DT2), se midió el riesgo a padecer DT2, así como el nivel de HbA1c y de glucosa en ayunas (tabla 6. 1.). Se comparó la dieta rica en aceite de oliva con una ingesta menor de este mismo y se encontró que el RR (Riesgo relativo) de padecer diabetes era menor en el primer caso. Se observó que el aumento de la dosis de aceite de oliva a 10 g cada día tenía un efecto reductor del 9% sobre el riesgo de sufrir DT2. El resultado fue positivo hasta 15-20 g diarios. El nivel de HbA1c se redujo en el grupo de aceite de oliva en comparación con el grupo control. En el grupo que tomaba aceite de pescado rico en PUFA no se encontró efecto significativo alguno de reducción en comparación con el aceite de oliva. Los valores de glucosa plasmática en ayunas se redujeron de forma muy significativa en los pacientes con DT2 tratados con aceite de oliva en comparación con el grupo control. Estos resultados se estratificaron por edad y se observó que los pacientes menores de 60 años con DT2 y con suplemento de AOVE mostraron mayor disminución en HbA1c.

Tabla 6.1. Efecto de aceite de oliva sobre el riesgo a padecer DT2, el nivel de HbA1c y de glucosa en ayunas. RR (Riesgo relativo); CI (Intervalo de confianza); MD (Diferencias de medias) Schwingshackl *et al.* (2017)

Comparison	No. of studies	No. of cases	RR	95% CI	I ² (%) (95% CI)	Quality of meta-evidence (NutriGrade)
Risk of diabetes						
High vs low olive oil	5	19 081	0.84	0.77, 0.92	22 (0–67)	Low
Per 10 g daily increase	4	18 900	0.91	0.87, 0.95	0 (0–79)	
Comparison	No of studies	Sample size	MD	95% CI	I ² (%) (95% CI)	
HbA1c (%)						
Olive oil vs control	22	1428	−0.27	−0.37, −0.17	0 (0, 45)	Moderate
Low risk of bias trials	16	1186	−0.28	−0.39, −0.17	0	
Olive oil vs LF	8	480	−0.35	−0.48, −0.23	0	
Olive oil vs fish oil	13	908	−0.08	−0.26, 0.10	0	
Olive oil vs PUFA-rich oils	2	40	−0.20	−0.92, 0.51	0	
Fasting glucose (mmol l ^{−1})						
Olive oil vs control	25	1724	−0.44	−0.66, −0.22	26 (0, 54)	Moderate
Low risk of bias trials	17	1444	−0.34	−0.63, −0.05	35	
Olive oil vs LF	8	602	−0.38	−0.84, 0.08	55	
Olive oil vs fish oil	14	1048	−0.29	−0.54, −0.04	0	
Olive oil vs PUFA-rich oils	4	74	−0.85	−1.35, −0.35	0	

6. 1. 2. Hipertensión

En un ensayo simple ciego y controlado con un seguimiento de 4 años se observó que la ingesta de AOVE disminuía de forma significativa la presión arterial diastólica pero no la sistólica (Cheng *et al.*, 2017). Un estudio realizado por De Pergola y D'Alessandro (2018) comparará la DietMed con una dieta control baja en grasa en una población de 7447 hombres (de 55 a 80 años) y mujeres (de 60 a 80 años) el 80% de los cuales sufrían hipertensión. Después de un seguimiento de 4 años no se observaron cambios en ambos grupos de la presión sistólica pero si de la presión diastólica obteniendo una reducción de 1,5 mmHg en la dieta con AOVE y 0,7 mmHg en la dieta de frutos secos. Sin embargo, cabe destacar que otros autores Fitó *et al.* (2005) han descrito que la ingesta de aceite con gran contenido en compuestos fenólicos si es capaz de reducir la presión arterial sistólica. En este mismo sentido, Mazzocchi *et al.* (2019) también demostraron que la ingesta de AOVE reduce los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica. Como sabemos, el ictus isquémico se produce por la obstrucción en una vena o arteria cerebral. En un estudio realizado por Medina-Remón *et al.* (2017) con suplementación oral de HT en adultos sanos de mediana edad, se midieron marcadores de aterosclerosis y se confirmó que el HT tiene propiedades anti-ateroscleróticas, mejora la función endotelial, disminuye la presión arterial diastólica y los niveles circulantes de LDL oxidado (Ditano-Vázquez *et al.*, 2019).

6. 1. 3. Colesterol

En los accidentes cerebrovasculares, la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL (LDL-C) hace que el riesgo de que se produzca un ictus sea menor (Esposito *et al.*, 2010). Este efecto se consigue reemplazando en la dieta ácidos grasos saturados por ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados. Un estudio retrospectivo relacionó la adherencia de la DietMed con el desarrollo de accidente cerebrovascular, y se demostró que los pacientes que desarrollaron ictus isquémico no tomaban apenas DietMed (Tuttolomondo *et al.*, 2019). Sustituir el aceite de girasol por el aceite de oliva ayuda a reducir el LDL-C y aumenta la concentración de HDL (HDL-C) (Mata *et al.*, 1992). Un ensayo doble ciego, cruzado y controlado con pacientes hipercolesterolémicos evaluó el efecto de la ingesta de aceite de oliva virgen natural y de dos aceites de oliva vírgenes enriquecidos con compuestos fenólicos (500 o 250 ppm) sobre la concentración de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, Very Low Density Lipoproteins), LDL y HDL (Ditano-Vázquez *et al.*, 2019). Se observó que la ingesta de fenoles disminuye la concentración de lipoproteínas aterogénicas. Sin embargo, el tratamiento con fármacos que aumentan el HDL-C no redujo significativamente el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares. Este resultado implica que aumentar de forma natural el HDL-C es más efectivo que el tratamiento farmacológico, aunque para evidenciar esto necesitaríamos más ensayos con estas dos comparativas. Covas *et al.* (2006) realizaron otro estudio con 200 individuos, dividido en tres grupos experimentales que ingirieron 25 ml de aceite de oliva con contenido fenólico bajo, medio o alto. En todos los grupos se produjo una disminución de los niveles totales de colesterol en HDL y en el grupo que ingirió el aceite con contenido fenólico medio y alto se obtuvo una reducción de los niveles de LDL-C.

La lesión endotelial, a la que se dedicará el siguiente subapartado, es producida principalmente por las lipoproteínas oxidadas de baja densidad (LDL-ox). Castañer *et al.* (2011) confirmaron que la ingesta de polifenoles del aceite de oliva favorece la producción de autoanticuerpos (OLAB) con función protectora y reductora de los niveles de esta lipoproteína aterogénica.

6. 1. 4. Función endotelial

Los compuestos fenólicos del aceite de oliva pueden disminuir la acción aterogénica inhibiendo el daño oxidativo y restaurando la función endotelial. El endotelio es una

monocapa que recubre la pared de los vasos sanguíneos, que actúa como una barrera que separa la luz vascular del resto de las estructuras y que tiene función endocrina, autocrina y paracrina. La disfunción endotelial da lugar a inflamación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, agregación de plaquetas, trombosis y arteriosclerosis (Aird, 2007). En un estudio con 21 personas hipercolesterolémicas, cuando el nivel de contenido de ácidos fenólicos se vio reducido de 400 ppm a 80 ppm, la función endotelial se vio deteriorada Ruano *et al.* (2005). Los fenoles del aceite de oliva virgen pueden mejorar esta función tanto en grandes, medianos y pequeños vasos sanguíneos gracias a que potencian procesos antioxidantes y reducen las sustancias prooxidantes (Ditano-Vázquez *et al.*, 2019). En un estudio realizado por Yubero-Serrano *et al.* (2020) para valorar la función endotelial participaron 805 personas que siguieron una DietMed (35% de grasa, 22% de ácidos grasos monoinsaturados y <50% de carbohidratos) o una dieta baja en grasas (28% de grasas, 12% de MUFA y >55% de carbohidratos). Al cabo del año se volvió a medir la función del endotelio, los vasos de los pacientes que habían consumido una DietMed tenían una mayor capacidad de dilatación que los pacientes que habían consumido una dieta baja en grasas. Además, en los primeros también se observó menor producción de ERO, apoptosis celular, senescencia e inducción de angiogénesis.

Abate *et al.* (2020) estudiaron las diferentes funciones que puede llegar a ejercer el HT cuando se produce el ictus. Se comprobó la función migratoria del HT en células endoteliales de la vena umbilical humana, este resultado fue positivo y se vio que estimulaba la migración de las células por debajo de la membrana por un estímulo proangiogénico y, había activación de la expresión de la adhesión celular, remodelación del citoesqueleto para la participación en la angiogénesis y degradación de la matriz extracelular. Para demostrar esto realizaron un ensayo donde se practicaba una herida por raspado en una monocapa de células confluentes y, se controlaba el tiempo de recuperación de la herida. A las 6 horas de tratamiento con HT se observó una recuperación en la cicatriz de la herida, con ambas dosis probadas (1 μ M y 5 μ M, * p <0.05). También se demostró que el HT tiene función quimiotáctica pro-migratoria en las células endoteliales. Se contó el número de células que migraron por debajo de la membrana debido a un estímulo proangiogénico y factores de crecimiento angiogénicos, y se obtuvo como resultado un efecto estadísticamente significativo con las dos dosis ensayadas (** p <0.01).

6. 1. 5. Marcadores inflamatorios

Como hemos visto en la cascada isquémica, la inflamación desempeña un rol importante en el daño cerebral dañando el endotelio vascular. Citoquinas y moléculas de adhesión expresadas en células endoteliales y en glóbulos blancos participan en el desarrollo de la placa aterosclerótica. En estudios experimentales y clínicos se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la ingesta de aceite de oliva, la disminución en la expresión de la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la reducción de la expresión de E-selectina en células endoteliales (Dell'Agli *et al.*, 2006).

Se piensa que el HT podría eliminar la actividad y expresión de MMP-9 y COX-2 en monocitos humanos activos debido a la inhibición de PKC α y PKC β 1 Scoditti *et al.* (2014). Ford *et al.* (2016) demostraron que la administración de 31 polifenoles de forma independiente o combinada tenía efectos antiinflamatorios, como reducir la liberación de citoquinas de los linfocitos T. Esto nos demuestra que los polifenoles pueden llegar a disminuir la inflamación crónica.

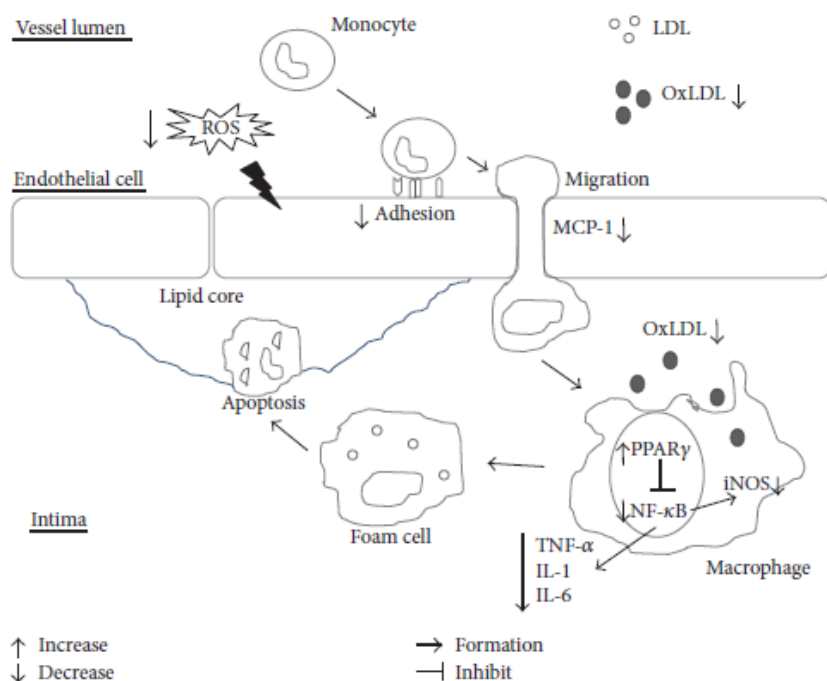


Figura 6. 2. Efecto de los polifenoles en la inflamación. IL-1 (Interleucina-1); IL-6 (Interleucina-6); PPARγ (receptor proliferador de peroxisoma γ) Cheng *et al.* (2017)

Figura 6. 2., la activación de PPAR γ por parte de los polifenoles inhibe la inflamación estimulada por Angiotensina II y la producción de ERO intercelular Cheng *et al.* (2017).

Perrone *et al.* (2019) en un ensayo clínico con voluntarios sanos midieron el efecto de la inflamación y el estrés oxidativo tras la toma de 25 g de AOVE rico en HT. Los resultados mostraron una reducción significativa de LDL-ox, malondialdehído, triglicéridos, índice de adiposidad visceral y de la expresión de genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo. Además, hubo un aumento significativo de superóxido dismutasa 1 y catalasa. En pacientes con síndrome metabólico se le implantó una DietMed suplementada con AOVE y, se observó una reducción significativa de los marcadores de la inflamación vascular sistémica (IL-6, IL-7, IL-aa18 y hs-CRP; (Mazzocchi *et al.*, 2019).

6. 2. Aceite de oliva tras el ictus isquémico

La EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) ha confirmado que la ingesta de polifenoles de 5 mg/kg/día, equivalente a 23 gr de AOVE, protegen de la peroxidación lipídica De Santis *et al.* (2019). En un metanálisis de Schwingshackl y Hoffmann (2014) se evidenció que la combinación de una dieta enriquecida en MUFA, aceite de oliva, ácido oleico y MUFA-SFA reducía la probabilidad de morir por una enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria o un accidente cerebrovascular al 17%. Varios estudios (Mitjavila *et al.* 2013; Carnevale *et al.* 2014); han demostrado que el AOVE posee una mejora en la capacidad antioxidante y una reducción de los marcadores de estrés oxidativo.

En el estudio llevado a cabo por Gonzalo-Gobernado *et al.* (2019), se le provocó a ratones una isquemia cerebral transitoria que desencadenó en una lesión cortical. Tras la inducción del ictus, los animales se dividieron en 4 grupos experimentales a los que se les suministró: dieta baja en grasas (LFD, por sus siglas en inglés, *low-fat diet*), dieta rica en ácidos grasos saturados (HFD-SFA, por sus siglas en inglés, *high-fat diet rich in saturated fatty acids*), dieta rica en aceite de oliva (HFD-OO, por sus siglas en inglés, *high-fat diet from olive oil*) y dieta enriquecida de aceite de oliva con ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) ambos con grasa

marina con omega-3 (HFD-OO- ω 3). El área isquémica en los ratones que habían ingerido una dieta rica HFD-OO- ω 3 era de menor tamaño que los del grupo de ratones con HFD-SFA y LFD. Además, determinaron que una dieta rica en DHA/EPA y MUFA ejerce un efecto neuroprotector (Fig 6. 3). Los ratones con dietas HFD-OO y HFD-OO- ω 3 (Fig 6. 3. A) consiguen una recuperación más rápida del flujo sanguíneo después de la isquemia y es menor el área del infarto cuando se produce la isquemia (6. 3. B), el área después del infarto (Fig 6. 3. C) y el edema que se produce después del ictus (Fig 6. 3. D) para estos ratones, aunque sin diferencia estadísticamente significativa para FSC en ninguno de los grupos.

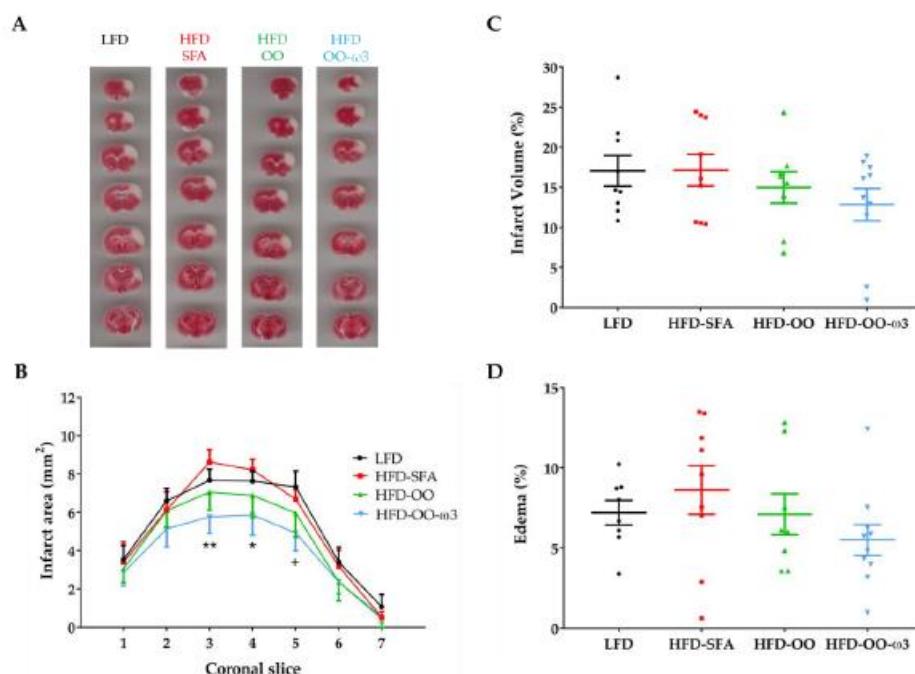


Fig. 6. 3. Efecto de la dieta sobre el daño generado tras un ictus isquémico (A), Siete cortes coronales en el eje rostro-caudal. (B), Volumen del infarto. (C), Área del infarto de los distintos grupos. (D), Porcentaje de edema en cada grupo. *p<0.05, **p<0.01 frente a HFD-SFA y +p<0.05 frente a LFD (Gonzalo-Gobernado *et al.*, 2019).

Uno de los compuestos más importantes del contenido polifenólicos del AOVE es el HT que, como se ha mencionado, tiene actividad antiinflamatoria y antiteratogénica, reduce el estrés oxidativo y participa en la reducción del tamaño de los adipocitos.

“De acuerdo con el Reglamento de la Comisión (UE) n° 432/2012, para que los polifenoles se consideren protectores contra los eventos oxidativos, el aceite de oliva

debe contener al menos 5 mg de HT por 20 g de aceite de oliva.” Marcelino *et al.* (2019).

En un estudio llevado a cabo por Calahorra *et al.* (2019), se provocó a los ratones un ictus isquémico a través de la obstrucción de la arteria cerebral media derecha (tMCAo) y tras la operación se le administró una dieta distinta a cada grupo experimental: un grupo consumió una dieta enriquecida en HT (0.03% HT) que implica el consumo aproximadamente de 45 mg/HT por Kg de peso y día, mientras que el grupo control consumió la misma dieta pero sin enriquecer con HT. En este estudio se analiza la recuperación del funcionamiento motor y cognitivo con la ingesta de HT. Los ratones que ingirieron HT tenían un agarre mayor en las patas delanteras (Fig 6. 4), mayor memoria a corto plazo debido a una mejor conectividad funcional, mayor FSC (Fig 6. 5) y mayor expresión del BDNF (Fig 6. 6).

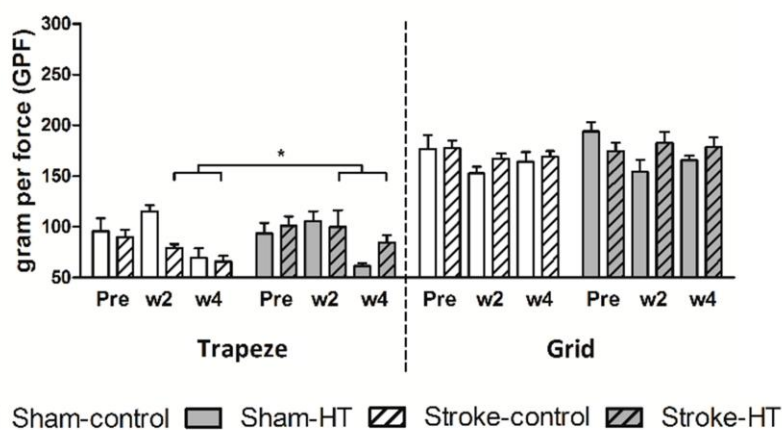


Fig 6. 4. Efecto de la ingesta de HT sobre la fuerza de agarre de las patas delanteras tras un ictus isquémico. Pre: antes del ictus; w2 y w4, dos y cuatro semanas tras el ictus, respectivamente. *p<0.05 (Calahorra *et al.*, 2019).

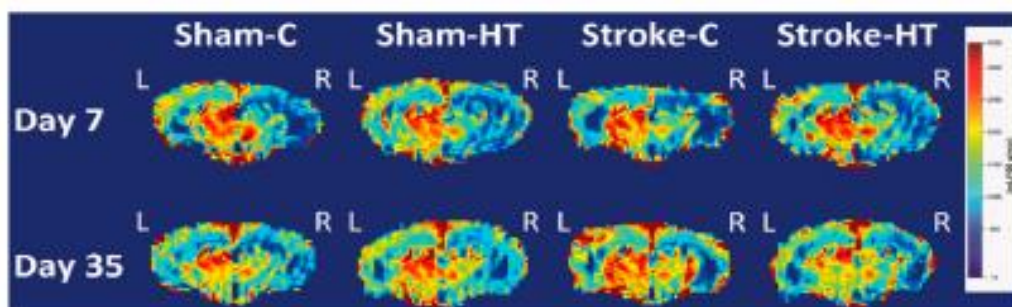


Fig. 6. 5. Imágenes analizadas por voxel de FSC con alta resolución a los 7 y 35 días después del accidente cerebrovascular (Calahorra *et al.*, 2019).

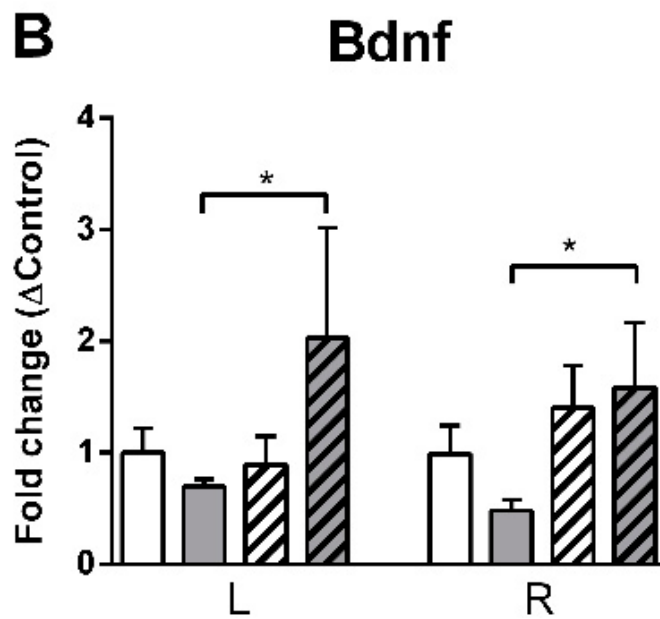


Fig. 6. 6. Efecto de la ingesta de HT sobre la expresión de BDNF (ARNm). * $p < 0.05$ (Calahorra *et al.*, 2019).

En el estudio realizado por Barca *et al.* (2021) utilizando el mismo diseño experimental de Calahorra *et al.* (2019), con ratones se demostró el efecto antiinflamatorio del HT. Se observó mediante técnicas inmunohistoquímicas que los ratones alimentados con HT obtuvieron mayor población de células Iba-1 y marcadores antiinflamatorios (Cd163) 35 días después de la isquemia (Fig 6. 7). También se corroboró que los ratones alimentados con HT mostraban mayor fuerza de agarre en las patas delanteras en el día 14 post-isquemia.

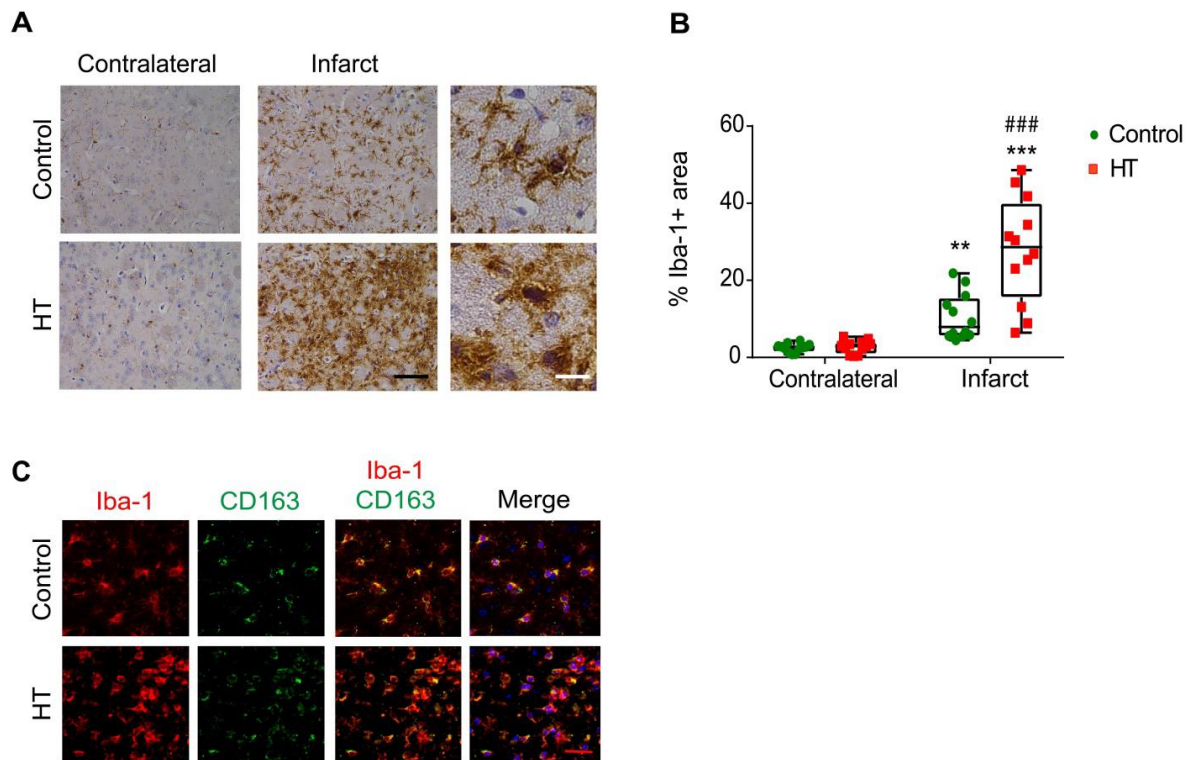


Fig. 6. 7. El HT aumenta la expresión de células Iba-1 positivas. A. Inmunohistoquímica representativa la expresión de Iba-1. B. Efecto de la ingesta de HT sobre el número de células Iba-1 positivas $**p<0.01$, $***p<0.005$. C. Colocalización del marcador antiinflamatorio CD 163 en las células Iba-1 positivas (Barca et al., 2021).

La oleuropeína, otro antioxidante que se encuentra en las hojas del olivo y en los frutos del olivo inmaduro, produce mejoras en los parámetros inflamatorios en varios modelos de inflamación. En estudios con ratones que tienen deterioro cognitivo posterior al accidente cerebrovascular se observó que la oleuropeína mejoraba la memoria y la cognición conforme se aumentaba la dosis y aumentó la expresión de la colina-acetiltransferasa (ChAT) y de la acetilcolina (ACH) en el hipocampo, en las regiones de la corteza y en el proencéfalo basal del cerebro. Por tanto, se sugirió que la oleuropeína podría regular la expresión génica a través de la acetilación de histonas y la fosforilación del factor de transcripción CREB (Gao et al., 2020).

Un estudio determinó cómo dos dietas, DietMed y Dash (dieta baja en sal y alta en frutas, vegetales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras; dieta enfocada en alimentos para disminuir la hipertensión), retrasaban la neurodegeneración en

pacientes que han pasado un ictus. Quien había tenido resultados más positivos en este estudio eran casi todas mujeres, pacientes que no habían fumado nunca y habían realizado actividades cognitivas y físicas más frecuentemente (Cherian *et al.*, 2019). Todos los estudios realizados con aceite de oliva obtienen mayor significancia que los grupos comparativos aunque se necesitan más pruebas que lo confirmen.

7. CONCLUSIÓN

El ictus isquémico, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad se asocia a diferentes factores de riesgo (hipertensión arterial, enfermedades cardiacas, diabetes mellitus, aumento del colesterol, sedentarismo, obesidad y consumo de alcohol, tabaco o drogas) muchos de los cuales pueden ser minimizados por acción del aceite de oliva y sus componentes. Además, el daño ocasionado tras un ictus isquémico, y producido como consecuencia de la cascada isquémica puede ser minimizado por la administración de aceite de oliva y de algunos de sus componentes disminuyendo la inflamación, la neurodegeneración, y aumentar la angiogénesis, la función endotelial, la memoria a corto plazo...

Sin embargo, hacen falta más estudios que confirmen estos efectos positivos que podrían contribuir a mejorar los actuales tratamientos frente al ictus, muy limitados por la estrecha ventana terapéutica.

8. ABREVIATURAS

ACH (Acetilcolina)

AGCC (Ácido graso de cadena corta)

AMPA (acidoamino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol)

AOVE (Aceite de oliva virgen extra)

AVAD (Años de vida ajustados por discapacidad)

AVD (Años Vividos con Discapacidad)

AVP (Años de Vida Perdidos)

BDNF (Factor neurotrópico derivado del cerebro)

BHE (Barrera hematoencefálica)

CAT (Catalasa)

ChAT (Acetiltransferasa-colina)
CI (Intervalo de confianza)
COX-2 (Ciclooxygenasa-2)
DAMPs (Patrones moleculares asociados de daño)
DHA (Ácido docosahexaenoico)
DietMed (Dieta mediterránea)
Drp1 (proteína 1)
DT2 (Diabetes tipo 2)
eNOS (NOS endotelial)
EPA (Ácido eicosapentaenoico)
ERN (Especies reactivas de nitrógeno)
ERO (Especies reactivas de oxígeno)
Glu (Glutamato)
GR (Glutación reductasa)
GSH (Glutación reducido)
GSH-Px (GSH peroxidasa)
HFD-OO (Dieta rica en grasas con aceite de oliva)
HFD-OO ω 3 (Aceite de oliva refinado en ésteres etílicos)
HFD-SFA (Dieta rica en grasas con ácidos grasos saturados)
HNE (4-hidroxinonenal)
HO (Hemo-oxigenasa)
HT (Hidroxitirosol)
I/R (Isquemia-reperfusión cerebral)
ICAM-1 (Molécula de adhesión intercelular-1)
ICP (Presión intracraneal)
IFN- β (Interferón- β)
IGF-I (Factor de crecimiento similar a la insulina)
IL (Interleucina)
INE (Instituto Nacional de Estadística)
KA (Ácido kaínico)
LDLox (LDL oxidado)
LFD (Dieta baja en grasas)
MCP-1 (Monocito proteína quimioatrayente-1)
MD (Diferencias de medias)

MIP-1 α (Proteína inflamatoria de macrófagos-1 α)
MMPs (Metaloproteinasas de matriz)
MUFA (Ácidos grasos monoinsaturados)
NCX (Intercambiador de sodio-calcio en la membrana plasmática)
NF-kB (Inhibición del factor nuclear kB)
NMDA (N-metil-D-Aspartato)
NO (Óxido nítrico)
NOS (Óxido nítrico sintasa)
PUFA (Ácidos grasos poliinsaturados)
RR (Riesgo relativo)
SDF-1 (Factor 1 derivado de células estromales)
SOD (Superóxido dismutasa)
TGF- β (Factor de crecimiento transformante β)
TLR (Receptores tipo Toll) NUV (Unidad neurovascular)
TNF- α (Factor de necrosis tumoral alfa)
tPA (Activador tisular del plasminógeno)
UI (Unidades de ictus)
VCAM-1 (Moléculas vasculares de adhesión celular-1)
VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular)
VLDL (Lipoproteínas de baja densidad)

9. BIBLIOGRAFÍA

Abate, M., Pisanti, S., Caputo, M., Citro, M., Vecchione, C., & Martinelli, R. (2020). 3-Hydroxytyrosol Promotes Angiogenesis In Vitro by Stimulating Endothelial Cell Migration. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3657. <https://doi.org/10.3390/ijms21103657>

Aird W. C. (2007). Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation research*, 100(2), 158–173. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a>

Angeloni, C., Malaguti, M., Barbalace, M. C., & Hrelia, S. (2017). Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2230. <https://doi.org/10.3390/ijms18112230>

Avula, A., Nalleballe, K., Narula, N., Sapozhnikov, S., Dandu, V., Toom, S., Glaser, A., & Elsayegh, D. (2020). COVID-19 presenting as stroke. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>

Barca, C., Wiesmann, M., Calahorra, J., Wachsmuth, L., Döring, C., Foray, C., Heiradi, A., Hermann, S., Peinado, M. Á., Siles, E., Faber, C., Schäfers, M., Kiliaan, A. J., Jacobs, A. H., & Zinnhardt, B. (2021). Impact of hydroxytyrosol on stroke: tracking therapy response on neuroinflammation and cerebrovascular parameters using PET-MR imaging and on functional outcomes. *Theranostics*, 11(9), 4030–4049. <https://doi.org/10.7150/thno.48110>

Barthels, D., & Das, H. (2020). Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(4), 165260. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.012>

Calahorra, J., Shenk, J., Wielenga, V. H., Verweij, V., Geenen, B., Dederen, P. J., Peinado, M. Á., Siles, E., Wiesmann, M., & Kiliaan, A. J. (2019). Hydroxytyrosol, the Major Phenolic Compound of Olive Oil, as an Acute Therapeutic Strategy after Ischemic Stroke. *Nutrients*, 11(10), 2430. <https://doi.org/10.3390/nu11102430>

Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current pharmaceutical design*, 15(13), 1546–1558. <https://doi.org/10.2174/138161209788168164>

Carbone, F., Teixeira, P. C., Braunersreuther, V., Mach, F., Vuilleumier, N., & Montecucco, F. (2015). Pathophysiology and Treatments of Oxidative Injury in Ischemic Stroke: Focus on the Phagocytic NADPH Oxidase 2. *Antioxidants & redox signaling*, 23(5), 460–489. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5778>

Carnevale, R., Pignatelli, P., Nocella, C., Loffredo, L., Pastori, D., Vicario, T., Petruccioli, A., Bartimoccia, S., & Violi, F. (2014). Extra virgin olive oil blunt post-prandial oxidative stress via NOX2 down-regulation. *Atherosclerosis*, 235(2), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.954>

Castañer, O., Fitó, M., López-Sabater, M. C., Poulsen, H. E., Nyyssönen, K., Schröder, H., Salonen, J. T., De la Torre-Carbot, K., Zunft, H. F., De la Torre, R., Bäumlér, H., Gaddi, A. V., Saez, G. T., Tomás, M., Covas, M. I., & EUROLIVE Study Group (2011). The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL. A randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 30(4), 490–493. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.01.013>

Chen, Z. Q., Mou, R. T., Feng, D. X., Wang, Z., & Chen, G. (2017). The role of nitric oxide in stroke. *Medical gas research*, 7(3), 194–203. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215750>

Cheng, Y. C., Sheen, J. M., Hu, W. L., & Hung, Y. C. (2017). Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-Related Ischemic Heart Disease and Stroke. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8526438. <https://doi.org/10.1155/2017/8526438>

Cherian, L., Wang, Y., Fakuda, K., Leurgans, S., Aggarwal, N., & Morris, M. (2019). Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet Slows Cognitive Decline After Stroke. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6(4), 267–273. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.28>

Chuang, D. M., Wang, Z., & Chiu, C. T. (2011). GSK-3 as a Target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Cultures and Animal Models of Ischemic Stroke. *Frontiers in molecular neuroscience*, 4, 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00015>

Ciccone, A., Valvassori, L., Nichelatti, M., Sgoifo, A., Ponzio, M., Sterzi, R., Boccardi, E., & SYNTHESIS Expansion Investigators (2013). Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*, 368(10), 904–913. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213701>

Covas, M. I., Nyyssönen, K., Poulsen, H. E., Kaikkonen, J., Zunft, H. J., Kiesewetter, H., Gaddi, A., de la Torre, R., Mursu, J., Bäumlér, H., Nascetti, S., Salonen, J. T., Fitó, M., Virtanen, J., Marrugat, J., & EUROLIVE Study Group (2006). The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 145(5), 333–341. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-5-200609050-00006>

De Pergola, G., & D'Alessandro, A. (2018). Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. *Nutrients*, 10(11), 1700. <https://doi.org/10.3390/nu10111700>

De Santis, S., Cariello, M., Piccinin, E., Sabbà, C., & Moschetta, A. (2019). Extra Virgin Olive Oil: Lesson from Nutrigenomics. *Nutrients*, 11(9), 2085. <https://doi.org/10.3390/nu11092085>

De Silva, T. M., & Miller, A. A. (2016). Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy?. *Frontiers in pharmacology*, 7, 61. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00061>

Dell'Agli, M., Fagnani, R., Mitro, N., Scurati, S., Masciadri, M., Mussoni, L., Galli, G. V., Bosisio, E., Crestani, M., De Fabiani, E., Tremoli, E., & Caruso, D. (2006). Minor components of olive oil modulate proatherogenic adhesion molecules involved in endothelial activation. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(9), 3259–3264. <https://doi.org/10.1021/jf0529161>

Dharmasaroja, P. A., & Muengtawepong, S. (2016). Outcomes of patients with large middle cerebral artery infarct treated with and without intravenous thrombolysis. *Journal of neurosciences in rural practice*, 7(1), 36–39. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.172149>

Ditano-Vázquez, P., Torres-Peña, J. D., Galeano-Valle, F., Pérez-Caballero, A. I., Demelo-Rodríguez, P., Lopez-Miranda, J., Katsiki, N., Delgado-Lista, J., & Alvarez-Sala-Walther, L. A. (2019). The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients*, 11(11), 2833. <https://doi.org/10.3390/nu11112833>

Esenwa C. & Gutierrez J. (2015). Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 11: 437-450. [10.2147/VHRM.S63791](https://doi.org/10.2147/VHRM.S63791)

Esposito, K., Maiorino, M. I., Ceriello, A., & Giugliano, D. (2010). Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*, 89(2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.04.019>

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M., Gea, A., Hernán, M. A., ... PREDIMED Study Investigators (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England journal of medicine*, 378(25), e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>

Fernández Agudelo, S., Zeledón Corrales, N. ., & Rojas Jara, A. (2020). Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral. *Revista Medica Sinergia*, 5(1), e339. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.339>

Fig. 1. 1. Recuperado de (<https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-anatomia-clinica-del-accidente-cerebrovascular-acv-o-ictus>)

Fitó, M., Cladellas, M., de la Torre, R., Martí, J., Alcántara, M., Pujadas-Bastardes, M., Marrugat, J., Bruguera, J., López-Sabater, M. C., Vila, J., Covas, M. I., & members of the SOLOS Investigators (2005). Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*, 181(1), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.036>

Ford, C. T., Richardson, S., McArdle, F., Lotito, S. B., Crozier, A., McArdle, A., & Jackson, M. J. (2016). Identification of (poly)phenol treatments that modulate the release of pro-inflammatory cytokines by human lymphocytes. *The British journal of nutrition*, 115(10), 1699–1710. <https://doi.org/10.1017/S0007114516000805>

Gao, Y., Li, X., Xu, R., Guo, Y., Yin, H., Tan, R., Qi, Z., Liu, G., Liang, J., & Ya, B. (2020). Oleuropein Improved Post Cerebral Stroke Cognitive Function by Promoting Histone Acetylation and Phosphorylation of cAMP Response Element-Binding Protein in MCAO Rats. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 18(3), 1559325820950102. <https://doi.org/10.1177/1559325820950102>

Gonzalo-Gobernado, R., Ayuso, M. I., Sansone, L., Bernal-Jiménez, J. J., Ramos-Herrero, V. D., Sánchez-García, E., Ramos, T. L., Abia, R., Muriana, F., Bermúdez, B., & Montaner, J. (2019). Neuroprotective Effects of Diets Containing Olive Oil and DHA/EPA in a Mouse Model of Cerebral Ischemia. *Nutrients*, 11(5), 1109. <https://doi.org/10.3390/nu11051109>

Grochowski, C., Litak, J., Kamieniak, P., & Maciejewski, R. (2018). Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species. *Free radical research*, 52(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1402304>

Hao, Y., Xin, M., Feng, L., Wang, X., Wang, X., Ma, D., & Feng, J. (2020). Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges. *Frontiers in neurology*, 11, 812. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00812>

Instituto Nacional de Estadística (2019-2020). *Defunciones por enfermedades cerebrovasculares*. Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175

Ischemic brain edema. Rosenberg GA. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999 Nov-Dec;42(3):209-16. doi: 10.1016/s0033-0620(99)70003-4. PMID: 10598921 Review.

Jayaraj, R. L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F. Y., & Rosenberg, G. A. (2019). Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>

Keaney, J., & Campbell, M. (2015). The dynamic blood-brain barrier. *The FEBS journal*, 282(21), 4067–4079. <https://doi.org/10.1111/febs.13412>

Khanna, S., Briggs, Z., & Rink, C. (2015). Inducible glutamate oxaloacetate transaminase as a therapeutic target against ischemic stroke. *Antioxidants & redox signaling*, 22(2), 175–186. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6106>

Kim, J. Y., Kim, N., & Yenari, M. A. (2015). Mechanisms and potential therapeutic applications of microglial activation after brain injury. *CNS neuroscience & therapeutics*, 21(4), 309–319. <https://doi.org/10.1111/cns.12360>

Lai, T. W., Zhang, S., & Wang, Y. T. (2014). Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in neurobiology*, 115, 157–188. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>

Li, P., Stetler, R. A., Leak, R. K., Shi, Y., Li, Y., Yu, W., Bennett, M., & Chen, J. (2018). Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential

therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology*, 134(Pt B), 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.011>

Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H., & Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and vascular neurology*, 5(3), 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>

Lizano Salas , M., Mc Donald Molina , C., & Tully Sancho , S. (2020). Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Revista Medica Sinergia*, 5(8), e555. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i8.555>

Marcelino, G., Hiane, P. A., Freitas, K. C., Santana, L. F., Pott, A., Donadon, J. R., & Guimarães, R. (2019). Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(8), 1826. <https://doi.org/10.3390/nu11081826>

Martínez-González MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: A meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr*. 2014; 112: 248-59.

Masjuan, J., Alvarez-Sabín, J., Arenillas, J., Calleja, S., Castillo, J., Dávalos, A., Díez Tejedor, E., Freijo, M., Gil-Núñez, A., Fernández, J. C., Maestre, J. F., Martínez-Vila, E., Morales, A., Purroy, F., Ramírez, J. M., Segura, T., Serena, J., Tejada, J., & Tejero, C. (2011). Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010 [Stroke health care plan (ICTUS II. 2010)]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 26(7), 383–396. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.05.008>

Mata, P., Garrido, J. A., Ordovas, J. M., Blazquez, E., Alvarez-Sala, L. A., Rubio, M. J., Alonso, R., & de Oya, M. (1992). Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *The American journal of clinical nutrition*, 56(1), 77–83. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.1.77>

Mazzocchi, A., Leone, L., Agostoni, C., & Pali-Schöll, I. (2019). The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter?. *Nutrients*, 11(12), 2941. <https://doi.org/10.3390/nu11122941>

Medina-Remón, A., Casas, R., Tresserra-Rimbau, A., Ros, E., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Lamuela-Raventós, R. M., Estruch, R., & PREDIMED Study Investigators (2017). Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *British journal of clinical pharmacology*, 83(1), 114–128. <https://doi.org/10.1111/bcp.12986>

Mitjavila, M. T., Fandos, M., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Borrego, S., Estruch, R., Lamuela-Raventós, R., Corella, D., Martínez-González, M. Á., Sánchez, J. M., Bulló, M., Fitó, M., Tormos, C., Cerdá, C., Casillas, R., Moreno, J. J., Iradi, A., Zaragoza, C., Chaves, J., & Sáez, G. T. (2013). The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 32(2), 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.002>

Næss H. (2017). Treatment of stroke. Behandling av hjerneslag. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 137(11), 778. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0434>

Nagaraja, T. N., Keenan, K. A., Fenstermacher, J. D., & Knight, R. A. (2008). Acute leakage patterns of fluorescent plasma flow markers after transient focal cerebral ischemia suggest large openings in blood-brain barrier. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 15(1), 1–14. <https://doi.org/10.1080/10739680701409811>

Nannoni, S., de Groot, R., Bell, S., & Markus, H. S. (2021). Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 16(2), 137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>

Ntaios, G., Michel, P., Georgiopoulos, G., Guo, Y., Li, W., Xiong, J., Calleja, P., Ostos, F., González-Ortega, G., Fuentes, B., Alonso de Leciñana, M., Díez-Tejedor, E., García-Madróna, S., Masjuan, J., DeFelipe, A., Turc, G., Gonçalves, B., Domínguez, V., Dan, G. A., Vezeteu, R., ... Lip, G. (2020). Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*, 51(9), e254–e258. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031208>

Perrone, M. A., Gualtieri, P., Gratteri, S., Ali, W., Sergi, D., Muscoli, S., Cammarano, A., Bernardini, S., Di Renzo, L., & Romeo, F. (2019). Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivatives on oxidation of LDL, cardiometabolic state and gene expression: a nutrigenomic approach for cardiovascular prevention. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 20(7), 419–426. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000816>

Puig, B., Brenna, S., & Magnus, T. (2018). Molecular Communication of a Dying Neuron in Stroke. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2834. <https://doi.org/10.3390/ijms19092834>

Rodrigo, R., Fernández-Gajardo, R., Gutiérrez, R., Matamala, J. M., Carrasco, R., Miranda-Merchak, A., & Feuerhake, W. (2013). Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS & neurological disorders drug targets*, 12(5), 698–714. <https://doi.org/10.2174/1871527311312050015>

Roy-O'Reilly, M., & McCullough, L. D. (2018). Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*, 159(8), 3120–3131. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00465>

Ruano, J., Lopez-Miranda, J., Fuentes, F., Moreno, J. A., Bellido, C., Perez-Martinez, P., Lozano, A., Gómez, P., Jiménez, Y., & Pérez Jiménez, F. (2005). Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(10), 1864–1868. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.078>

Sala-Vila, A., Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Sánchez-Tainta, A., Bulló, M., Serra-Mir, M., López-Sabater, C., Sorlí, J. V., Arós, F., Fiol, M., Muñoz, M. A., Serra-Majem, L., Martínez, J. A., Corella, D., Fitó, M., Salas-Salvadó, J., Martínez-González, M. A., Estruch, R., Ros, E., PREDIMED Investigators, ... B (2016). Dietary α -Linolenic Acid, Marine ω -3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption: Findings From the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Study. *Journal of the American Heart Association*, 5(1), e002543. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002543>

Samieri, C., Féart, C., Proust-Lima, C., Peuchant, E., Tzourio, C., Stapf, C., Berr, C., & Barberger-Gateau, P. (2011). Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke

incidence: the Three-City Study. *Neurology*, 77(5), 418–425.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318220abeb>

Sanidad (2009). *Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud*. Ministerio de Sanidad y Política Social.
<https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>

Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2014). Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids in health and disease*, 13, 154. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-154>

Schwingshackl, L., Lampousi, A. M., Portillo, M. P., Romaguera, D., Hoffmann, G., & Boeing, H. (2017). Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutrition & diabetes*, 7(4), e262. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.12>

Scoditti, E., Nestola, A., Massaro, M., Calabriso, N., Storelli, C., De Caterina, R., & Carluccio, M. A. (2014). Hydroxytyrosol suppresses MMP-9 and COX-2 activity and expression in activated human monocytes via PKC α and PKC β 1 inhibition. *Atherosclerosis*, 232(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.017>

Serasinghe, M. N., & Chipuk, J. E. (2017). Mitochondrial Fission in Human Diseases. *Handbook of experimental pharmacology*, 240, 159–188.
https://doi.org/10.1007/164_2016_38

Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1189–1196. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>

Spence J. D. (2019). Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*, 11(3), 647.
<https://doi.org/10.3390/nu11030647>

Stokum, J. A., Gerzanich, V., & Simard, J. M. (2016). Molecular pathophysiology of cerebral edema. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(3), 513–538.
<https://doi.org/10.1177/0271678X15617172>

Trejo-Gabriel- Galán, J.M. (2020). Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos*, 35(5), 318-322. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>

Tuttolomondo, A., Simonetta, I., Daidone, M., Mogavero, A., Ortello, A., & Pinto, A. (2019). Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4716. <https://doi.org/10.3390/ijms20194716>

Vaarmann, A., Kovac, S., Holmström, K. M., Gandhi, S., & Abramov, A. Y. (2013). Dopamine protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity. *Cell death & disease*, 4(1), e455. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.194>

Vogrig, A., Gigli, G. L., Bnà, C., & Morassi, M. (2021). Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience letters*, 743, 135564. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135564>

Wu, L., Xiong, X., Wu, X., Ye, Y., Jian, Z., Zhi, Z., & Gu, L. (2020). Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 28. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00028>

Xu, S., Lu, J., Shao, A., Zhang, J. H., & Zhang, J. (2020). Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Frontiers in immunology*, 11, 294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00294>

Yang, J. L., Mukda, S., & Chen, S. D. (2018). Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox biology*, 16, 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.03.002>

Yang, Q., Huang, Q., Hu, Z., & Tang, X. (2019). Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1036. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01036>

Yoo, S. J., Cho, B., Lee, D., Son, G., Lee, Y. B., Soo Han, H., Kim, E., Moon, C., & Moon, C. (2017). The erythropoietin-derived peptide MK-X and erythropoietin have neuroprotective effects against ischemic brain damage. *Cell death & disease*, 8(8), e3003. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.381>

Yubero-Serrano, E. M., Fernandez-Gandara, C., Garcia-Rios, A., Rangel-Zuñiga, O. A., Gutierrez-Mariscal, F. M., Torres-Peña, J. D., Marin, C., Lopez-Moreno, J.,

Castañó, J. P., Delgado-Lista, J., Ordovas, J. M., Perez-Martinez, P., & Lopez-Miranda, J. (2020). Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. *PLoS medicine*, 17(9), e1003282. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003282>

Zalba, G., Fortuño, A., San José, G., Moreno, M. U., Beloqui, O., & Díez, J. (2007). Oxidative stress, endothelial dysfunction and cerebrovascular disease. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 24 Suppl 1, 24–29. <https://doi.org/10.1159/000107376>

Zhu, Z., Li, J., & Zhang, X. (2019). Salidroside protects against ox-LDL-induced endothelial injury by enhancing autophagy mediated by SIRT1-FoxO1 pathway. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2526-4>