



FICHA TÉCNICA O´LEUROL

1 ¿QUÉ ES O´LEUROL?

Es un extracto concentrado de hojas de olivo con las siguientes características:

- a) Suplemento alimenticio que aporta sustancias bioactivas sintetizadas por el árbol de olivo que han demostrado fortalecer la respuesta inmune del cuerpo humano, y se les relaciona con el estilo de vida sano de la dieta mediterránea.
- b) Producto 100% natural, elaborado cuidadosamente con hojas de olivo (*Olea europea* L) de las variedades Koroeniki, Arbosana y Arbequina de nuestras propias huertas.
- c) Extracto hidro-alcohólico por medio de un proceso desarrollado y perfeccionado en nuestro laboratorio que implica únicamente medios físicos.
- d) Producto estandarizado que le confiere homogeneidad en su composición y le da seguridad al consumidor de que siempre estará recibiendo la misma cantidad de sustancias bioactivas.
- e) Seguro en su consumo.
- f) Fácil de dosificar

Los beneficios a la salud que aportan el olivo, sus hojas y derivados, han sido motivo de amplios estudios, son muy específicos, y cada persona tendrá una reacción diferente, sin embargo, alrededor del mundo son miles quienes están buscando un estilo de vida sano a través de los alimentos y suplementos como O´Leurol, que es una forma sencilla, al alcance de cualquier persona de este maravilloso regalo de vida que nos ha brindado la naturaleza.

2 ANTECEDENTES

Durante miles de años las plantas se han usado para fines alimenticios y medicinales. Por esa razón los científicos han estudiado ampliamente sus propiedades y compuestos bioactivos. Actualmente, la medicina tradicional es utilizada por 80% de la población mundial según la OMS. Una de estas plantas medicinales tradicionales es el olivo, del cual se utilizan el aceite, la fruta y la hoja, utilizada desde la antigüedad para el tratamiento de heridas, fiebre, diabetes, gota, aterosclerosis e hipertensión. Muchas de las medicinas alopáticas que hoy se sintetizan tienen sus bases en ingredientes activos extraídos de plantas y animales.

En la naturaleza no hay coincidencias. Es necesario reconocer que hay un diseño perfecto para que la vida mantenga un equilibrio natural que ha permitido el desarrollo y evolución de las especies. La raza humana no habría llegado hasta estos tiempos modernos sin estas sustancias derivadas de la naturaleza.



El olivo es un árbol milenario que, según la tradición, fue un regalo de los dioses a la humanidad para alumbrarse, alimentarse y mantener la salud. En tiempos ancestrales, además de iluminar las casas y las ciudades, dotaba de energía y nutrición saludable, servía para remedios y emplastes para diversas dolencias y heridas.

3 PROPIEDADES NUTRACEÚTICAS DEL OLIVO

El origen del árbol de olivo, en una de las zonas más agrestes del mundo, dio origen a que, en su proceso de adaptación, en su código genético, el árbol tenga la capacidad de sintetizar más de dos centenares de sustancias que le permiten, hasta la fecha, defenderse del ataque de plagas, hongos y bacterias, además de que su naturaleza también le permite sobrevivir y fructificar frente a diversos estados de estrés provocados por la escasez de agua y las temperaturas extremas. El olivo es un árbol que puede vivir varios cientos de años, y hay especímenes a los que se les calcula miles de años.

Por otro lado, la baja prevalencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer y eventos neuronales, además de la longevidad y el cutis casi perfecto de muchas de las personas que habitan en la zona del Mar Mediterráneo, han atraído la atención de muchos investigadores, y después de muchos estudios han vinculado la dieta mediterránea, en la cual el aceite de oliva, las aceitunas y las hojas de olivo son parte importante, llegando a la conclusión de que son estas mismas sustancias bioactivas las que le dan esas propiedades nutraceuticas¹ al olivo, sus frutos – las aceitunas- el aceite, las hojas y sus demás partes, y que son responsables, en gran medida, de esta condición de salud mejorada a quienes llevan este tipo de alimentación.

Las hojas de olivo han sido utilizadas tradicionalmente como infusiones por sus cualidades beneficiosas para la salud, o como una cocción para la tos. En el siglo XIX, las infusiones se usaron para combatir la malaria. De acuerdo con la medicina popular tunecina, las hojas de olivo se recomiendan en una amplia gama de dolencias, como los trastornos inflamatorios, las infecciones bacterianas y la hipertensión, aunque los modos de preparación y administración varían. El dolor de oídos se cura usando hojas de olivo en aceite de oliva caliente con sal. El zumo de hoja de olivo, a pesar de su irritación, se recomienda para curar el tracoma. Además, masticar hojas de olivo se usa para aliviar los dolores de muelas y para tratar la irritación labial, mientras que la decocción de las hojas, utilizada como enjuague bucal líquido, se usa para tratar la estomatitis aftosa, la gingivitis y la glositis.

¹ “...los llamados productos Nutraceuticos, los cuales se definen como sustancias químicas o biológicas que pueden encontrarse como componentes naturales de los alimentos o adicionarse a los mismos y que resultan especialmente beneficiosas, tanto en la prevención de enfermedades como en la mejora de las funciones fisiológicas del organismo” tomado de <https://www.redalyc.org/pdf/2231/223120665003.pdf>



Numerosos estudios han demostrado que la hoja de olivo presenta diversas propiedades terapéuticas, atribuidas principalmente a su contenido en compuestos fenólicos y en triterpenos penta cíclicos que producen efectos beneficiosos para la salud.²

Ahora, lo más importante para el desarrollo de O'Leurol, es que es precisamente en las hojas en donde se sintetizan todas estas sustancias de importancia biológica para el hombre y otros mamíferos, por lo que no resulta extraño que ³...*muchos estudios avalan los beneficios para la salud humana que aporta la hoja de olivo y sus componentes. Los compuestos fenólicos, especialmente la oleuropeina y el hidroxitirosol, presentan una serie de actividades como ser antioxidante, antiinflamatoria, antihipertensiva, anticancerígena, hipoglucemiante, hipocolesterolemiante, cardioprotectora, neuroprotectora y antimicrobiana. Así mismo, la hoja de olivo presenta numerosas patentes para prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y del sistema nervioso, así como cáncer, trastornos de la piel, infecciones, diabetes, obesidad y problemas vasculares y circulatorios*".

Las más de 200 sustancias producidas en la hoja del olivo explican esta diversidad de efectos positivos en la salud humana. No se trata de "una sustancia milagrosa", el hecho es que la hoja de olivo se puede considerar una bio fábrica que produce una gran variedad de sustancias que trabajan en conjunto de acuerdo con lo que cada organismo requiere en alguna circunstancia indeseada.

Podemos agrupar los efectos positivos a la salud que tienen los compuestos bio activos de la hoja de olivo. Permanentemente estamos actualizando las referencias bibliográficas y los vínculos a artículos de interés sobre las extraordinarias propiedades terapéuticas de los bioactivos de olivo, así que esta lista hace referencia a algunas de ellas, de manera enunciativa mas no limitativa, ya que es inmenso el acervo sobre este tema. Incluso algunas de las referencias presentadas tendrán en su cuerpo numerosas otras referencias que pueden ser consultadas libremente; esto solo es reflejo del enorme interés que tiene la humanidad en encontrar terapias y medicinas de origen natural, y los extractos y concentrados del olivo, sus hojas, sus frutos y el aceite es uno de los más estudiados en los últimos tiempos.

² <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.0912-18>

Talhaoui N, Trabelsi N, Taamalli A, Verardo V, Gómez-Caravaca A, Fernández-Gutiérrez A et al. Olea europaea as Potential Source of Bioactive Compounds for Diseases Prevention. Studies in Natural Products Chemistry. 2018; 389-411.

³ R001 Hoja de Olivo Interés Farmacológico y Patentes de sus Ingredientes Activos, Ginka lleva Lacheva, 2019



- a. **Antioxidante**⁴. El exceso de radicales libres puede causar daño oxidativo en el DNA, lípidos y proteínas, lo que hace que aumente el riesgo de desarrollo de enfermedades como aterosclerosis, cáncer, inflamación crónica y enfermedades degenerativas, los componentes de O'Leurol previenen el estrés oxidativo por la exposición a diversos agentes, y retarda el envejecimiento de las células.
- b. **Antiinflamatorio**⁵. Interviene en los procesos inflamatorios que dan origen a enfermedades incapacitantes como el reumatismo, el asma o las alergias. Tiene un efecto antiinflamatorio similar a la actividad del ibuprofeno, inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa, como consecuencia, frenar la producción de Leucotrienos (involucrados en enfermedades como alergias y el asma) y también se han reportado personas que han sentido alivio mayor que con la medicación con celecoxib y corticoides que tienen fuertes efectos colaterales.
- c. **Antihipertensivo**⁶. Auxiliar en mantener la presión arterial en niveles adecuados gracias a sus efectos anti oxidativo y antiinflamatorio.
- d. **Anticancerígeno**. Se ha demostrado científicamente su efecto en muchos tipos de cáncer, tanto que ya se ha reconocido el uso de polifenoles de olivo como tratamiento auxiliar en quimioterapias. Entre los efectos encontrados están: la expulsión de radicales peróxido, hidroxil y aniones superóxido, inhibición de la proliferación de células cancerígenas e inducción de la apoptosis en tumores humanos; por otra parte, inhibe la acción de la adriamicina, un componente de la quimioterapia que provoca toxicidad

⁴ P. de la Fuente, P. Chamorro, M. Moreno, M.A. Poza, Propiedades antioxidantes del hidroxitirosol procedente de la hoja de olivo (*Olea europaea* L.), Revista de Fitoterapia 2004; 4(2): PI-PF

Rizzo M, Ventrice D, Giannetto F, Cirinnà S, Santagati N, Procopio A et al. Antioxidant activity of oleuropein and semisynthetic acetyl-derivatives determined by measuring malondialdehyde in rat brain. J Pharm Pharmacol. 2017;69(11):1502-1512.

⁵ Qabaha K, AL-Rimawi F, Qasem A, Naser S. Oleuropein Is Responsible for the Major Anti-Inflammatory Effects of Olive Leaf Extract. J Med Food. 2018;21(3):302-305.

⁶ Romero M, Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M et al. Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. Food Funct. 2016;7(1):584-593.



cardíaca. Las actividades anti angiogénicas, citostáticas, anti proliferativas, la inhibición de la migración e invasión, y sumado a la ausencia de efectos tóxicos, hacen de la oleuropeína y sus metabolitos excelentes candidatos para incluirlos en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer⁷.

- a. **Hipoglucemiante**⁸. Ayuda a mantener niveles adecuados de glucosa en sangre para quienes padecen diabetes tipo II
- b. **Hipocolesterolemia**⁹. La acumulación de colesterol dentro de los macrófagos en la íntima de las arterias de mediano y gran calibre y especialmente donde los vasos se dividen, induce respuesta inflamatoria desencadenando trombosis vascular aguda, además infarto del miocardio, muerte súbita, e isquemia cardíaca. Se ha demostrado que algunas sustancias activas del extracto de hojas de olivo previenen y pueden contribuir para mantener niveles adecuados de colesterol en sangre.
 - a. **Cardioprotector**. Actúan en la prevención la cardiopatía coronaria, por medio de su acción en impedir la oxidación de la membrana de lípidos, en la protección de las enzimas cardíacas, en la prevención de la muerte celular, inhibición de la agregación de plaquetas y producción de eicosanoide y en la protección de eritrocitos humanos además de que causa un incremento de la capacidad antioxidante del plasma.

⁷ Ruzzolini J, Peppicelli S, Andreucci E, Bianchini F, Scardigli A, Romani A et al. Oleuropein, the Main Polyphenol of *Olea europaea* Leaf Extract, Has an Anti-Cancer Effect on Human BRAF Melanoma Cells and Potentiates the Cytotoxicity of Current Chemotherapies. *Nutrients*. 2018;10(12):1950

⁸ Al-Attar A, Alsalmi F. Effect of *Olea europaea* leaves extract on streptozotocin induced diabetes in male albino rats. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26:118–128

⁹ Olmez E, Vural K, Gok S, Ozturk Z, Kayalar H, Ayhan S et al. Olive Leaf Extract Improves the Atherogenic Lipid Profile in Rats Fed a High Cholesterol Diet. *Phytother Res*. 2015;29(10):1652-1657.

Cheurfa M, Abdallah H, Allem R, Noui A, Picot-Allain C, Mahomoodally F. Hypocholesterolaemic and antioxidant properties of *Olea europaea* L. leaves from Chlef province, Algeria using in vitro, in vivo and in silico approaches. *Food Chem Toxicol*. 2019;123:98-105.

Romero M, Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M et al. Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct*. 2016;7(1):584-593.



- b. **Neuroprotector**¹⁰. Diversos estudios apuntan a que las especies reactivas de oxígeno (ROS) están implicados en la etiología de una serie de enfermedades degenerativas como las cardiovasculares, la diabetes, el cáncer o el Alzheimer. Estos trastornos comparten características patológicas comunes como la inducción de estrés oxidativo, agregación anormal de proteínas, homeostasis alterada del calcio, inflamación y apoptosis¹¹. Uno de los compuestos del metabolismo de la oleuropeina, y también presente en O'Leurol, el hidroxitirosol, ejerce en este caso una protección antioxidante frente al daño oxidativo inducido por diversos tipos de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en el tejido nervioso.
- a. **Protección contra la DMAE (Degeneración macular asociada a la edad)**. Ésta es una enfermedad relacionada con la edad y otros efectos nocivos como el tabaco, que causa ceguera en personas mayores de 55 años. Las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y protectoras del epitelio pigmentario de O'Leurol, minimizan su aparición y desarrollo.
- b. **Auxiliar en el control de sobrepeso**. Mejora del metabolismo de los lípidos por la inhibición de la actividad de la enzima hidroximetilglutaril-CoA, lo que se traduce en una disminución del apetito sin daños colaterales.
- c. **Antimicrobiana**¹². Actualmente es un serio problema la resistencia de muchas bacterias a la acción de los antibióticos. Numerosos estudios han

¹⁰ Leri M, Natalello A, Bruzzone E, Stefani M, Bucciattini M. Oleuropein aglycone and hydroxytyrosol interfere differently with toxic A β 1-42 aggregation. *Food Chem Toxicol*. 2019;129:1-12

Zhang W, Liu X, Li Q. Protective Effects of Oleuropein Against Cerebral Ischemia/Reperfusion by Inhibiting Neuronal Apoptosis. *Med Sci Monit*. 2018;24:6587-6598

Omar S, Scott C, Hamlin A, Obied H. Olive Biophenols Reduces Alzheimer's Pathology in SH-SY5Y Cells and APPswe Mice. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1):125.

¹¹ Angeloni C, Malaguti M, Barbalace M, Hrelia S. Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2230.

¹² Mukesi M, Iweriebor B, Obi L, Nwodo U, Moyo S, Okoh A. The activity of commercial antimicrobials, and essential oils and ethanolic extracts of *Olea europaea* on *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1). Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.

Zorić N, Kopjar N, Kraljić K, Oršolić N, Tomić S, Kosalec I. Olive leaf extract activity against *Candida albicans* and *C. dubliniensis* – the in vitro viability study. *Acta Pharm*. 2016;66(3):411-421.



demostrado que la oleuropeina es capaz de eliminar algunas bacterias que generan enfermedades.

- d. **Viricida.** De particular atención resulta su efectividad para eliminar el virus del COVID19 y otros virus de interés en la salud humana como el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), el VHS (virus del herpes simple) y el VPH (virus del papiloma humano), de los cuales existen estudios e incluso patentes¹³ de composiciones en las que intervienen extractos de hoja de olivo.

Constantemente se están publicando estudios y descubrimientos de la comunidad científica acerca de las propiedades terapéuticas de los bioactivos de las hojas de olivo. Por eso esta ficha técnica se estará actualizando periódicamente; sin embargo, el consumo cotidiano de O'Leurol, en cualquiera de sus presentaciones, seguirá beneficiando la salud de las personas.

TABLA 1 RESUMEN DE LAS PROPIEDADES TERAPEUTICAS DE LOS BIOACTIVOS EN LAS HOJAS DE OLIVO¹⁴

Resumen de las propiedades terapéuticas de los compuestos bioactivos presentes en la hoja de olivo.

Compuesto		Propiedades Terapéuticas	Mecanismo o efecto	Ref
In vivo	Estudios en animales	-Ácido oleanólico y ácido ursólico. -0,27% de mezcla 1:1 de ácido oleanólico y ácido ursólico aislados de hojas de olivo silvestre africano (AO). -0.71% de ácido oleanólico aislado de hojas de olivo griego (GO) -2.47% de ácido oleanólico aislado del cultivar de Ciudad del Cabo (CT)	Antihipertensivas, antiateroscleróticas, diuréticas, antioxidantes e hipoglucemiantes del ácido oleanólico y ursólico y los tres aislados (GO, AO y CT)	41.

¹³ Tskhay A, Alibek K, Moldakozhayev A, Farmer S, Lefkowitz A, inventors; FLAASK, LLC, assignee. Compositions and methods for cognitive, immune and digestive support in patients with autism spectrum disorder. European patent. WO/2019/046440. 2019 Mar 7

Ehrenberger K, Bieberschulte W, inventors; WELUGA PHARM ANSTALT, assignee. Pharmaceutical composition with olive extract (hydroxytyrosol) and hop extract (xanthohumol) for intranasal application. Indian patent. 11407/DELNP/2012, 2014 Oct 24

Gomez-Acebo E, Alcami Pertejo J, Aunon Calles D, inventors; Seprox Biotech, S.L., assignee. Topical use of hydroxytyrosol and derivatives for the prevention of HIV infection. New Zealand patent. 600912. 2014 May 30.



Resumen de las propiedades terapéuticas de los compuestos bioactivos presentes en la hoja de olivo.

Compuesto	Propiedades Terapéuticas	Mecanismo o efecto	Ref		
4	Ácido oleanólico	Actividad antihiper glucémica	El ácido oleanólico reduce la glucosa sérica y los niveles de insulina en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y mejora la tolerancia a la glucosa.	42.	
4	Oleuropeína	Neuroprotectora	La oleuropeína puede influir en el contenido y en la homeostasis del agua del cerebro al aumentar la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB), modulando el volumen celular de las neuronas y los astrocitos directamente.	43.	
4	Oleuropeína	Anti-aterosclerótica	La administración de oleuropeína reduce los niveles séricos de lípidos.	44.	
4	Oleuropeína	Propiedades antioxidantes en el daño de la mucosa intestinal	Disminuciones significativas en la concentración de ácido tiobarbitúrico (TBARS) mediante la administración de oleuropeína en ratas tratadas con oleuropeína.	45.	
4	Hidroxitirosol y su derivado triacetilado	Reducción de lípidos y efectos antioxidantes	El hidroxitirosol acetado y el hidroxitirosol presentes en las hojas de olivo son eficientes en la protección contra la aterosclerosis al disminuir el colesterol total (TC), los triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en suero y al aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), disminuyendo así el índice aterosclerótico. Además, también mejoran el estado antioxidante al reducir la peroxidación lipídica y a potenciar a las enzimas antioxidantes.	46.	
4	Extractos de hoja de olivo compuestos por: oleuropeína (19.8%), luteolina-7-O-glucósido (0.04%), apigenina-7-O-glucósido (0.07%), quercetina (0.04%) y ácido cafeico (0.02%)	Disminución de la peroxidación lipídica en el hígado de ratas expuestas a estrés por frío	Sincronización de enzimas antioxidantes e inhibición de la peroxidación lipídica en el hígado	47.	
4	Oleuropeína (356 mg/g), tirosol (3.73 mg/g), hidroxitirosol (4.89 mg/g), y ácido cafeico (49.41 mg/g)	Mejora de la nefrotoxicidad por gentamicina	Inhibición de la peroxidación de lípidos, aumento del contenido de glutatión renal y actividad de enzimas antioxidantes	48.	
4	Estudios en humanos	Oleuropeína	Acción calmante en el tratamiento del eritema inducido por UVB	La oleuropeína exhibe efectos inhibidores sobre especies de nitrógeno reactivas, incluido el radical óxido nítrico (NO)	49.



Resumen de las propiedades terapéuticas de los compuestos bioactivos presentes en la hoja de olivo.

	Compuesto	Propiedades Terapéuticas	Mecanismo o efecto	Ref
In vitro	Estudios en humanos Oleuropeína e hidroxitirosol	Muerte celular apoptótica del cáncer de mama humano MCF-7 células	Bloqueo significativo de la transición de fase G1 a S manifestado por el aumento del número de células en la fase G0 / G1.	50.
5	Aromadendrina (dihidrokaempferol)	Actividad antiinflamatoria	Decrecimiento marcado de la expresión de moléculas de membrana (ICAM-1) y la liberación de factores inflamatorios-solubles (MCP-1 e IL-8) inducidos por IFN γ e histamina en los queratinocitos normales NCTC 2544	51.
5	Oleuropeína (19.8%), luteo-7-O-glucósido (0.04%), apigenina-7-O-glucósido (0.07%), quercetina (0.04%) y 0.02% de ácido caféico	Actividad protectora sobre los leucocitos de sangre periférica contra el daño inducido por adrenalina en el ADN	Activación sinérgica de varios mecanismos moleculares como la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el aumento de la capacidad antioxidante de las células.	52.
5	Oleuropeína, hidroxitirosol, acetato de hidroxitirosol, luteolina, luteolina-7-O-glucósido y luteolina-O-glucósido	Antiproliferativo contra el cáncer y las células endoteliales	Inhibición de la proliferación celular	53.
5	Apigenina-7-glucósido, oleuropeína	La apigenina-7-glucósido del extracto de hoja de olivo fue la principal responsable de la diferenciación de HL-60, mientras que la oleuropeína demostró ejercer una influencia sobre esta diferenciación	La inhibición de crecimiento de las células HL-60 tratadas con los extractos de hoja de olivo puede atribuirse a la detención y/o apoptosis de ciclo celular mediada por la diferenciación	54.

3.1 Referencias¹⁵

1. Cronquist A. An integrated system of classification of flowering plants. Columbia University Press, New York; 1981.
2. Bracci T, Busconi M, Fogher C, Sebastiani L. Molecular studies in olive (*Olea europaea* L.): overview on DNA markers applications and recent advances in genome analysis. *Plant Cell Rep.* 2011; 30:449–62.
3. J.M. Mateo Box. Prontuario de agricultura. Cultivos agrícolas-Olivicultura. Mundi-Prensa Libros, editor. 2005. 940 p.

¹⁵ Tomado de “Alimentos Autóctonos Iberoamericanos Subutilizados en, Beatriz Martín-García, David Arráez Román, Ana María Gómez-Caravaca, Julio Gálvez, Antonio Segura-Carretero, Fabro Editores, 2018



4. Schwabe, W.W. & Lionakis SM. Leaf attitude in olive in relation to drought resistance. *J Hortic Sci.* 1996; 71:157–66.
5. Bonghi G. The mechanism of photosynthesis in the olive tree. *Photosynthetica.* 1987;21(4):572–8.
6. Tubeileh A, Bruggeman A, Turkelboom F. Growing Olives and Other Tree Species in Marginal Arid Environments. *Natural Re. Aleppo, Syria;* 2004. 43 p.
7. Hartmann DL, David A. Short. On the use of earth radiation budget statistics for studies of clouds and climate. *J Atmos Sci.* 1980; 37:1233–50.
8. Porlingis IC, Voyiatzis D.G. Paclobutrazol decreases the harmful effect of high temperatures on fruit set in olive trees. *Acta Hortic.* 1999 ;474:241–4.
9. Denney JO and GRM. Modeling the thermal adaptability of the olive (*Olea europaea* L.) in Texas. *Agric For Meteorol.* 1985; 35:309–27.
10. Pansiot FP and HR. Improvement in olive cultivation. *FAO Agricultural Studies.* Rome, Italy; 1961. 249 p.
11. Guerrero A. Nueva olivicultura. 5° Edition. Mundi-Prensa, editor. Nueva olivicultura. Madrid; 2003.
12. Saavedra, M.M. y Pastor M. Sistemas de cultivo en el olivar. Ed. Agrico. Madrid; 2002.
13. Porras Piedra A, Cabrera de la Martín, Javier Soriano Colina, María L. Olivicultura y Elaiotecnia. *Colección Estud.* 1995; Volumen 28:174.
14. José Luis Molina de la Rosa et. al.]. Técnicas de cultivo: Plagas y enfermedades del olivo. *Consejería.* 2017. 50-54,79-88 p.
15. Andrés F. Enfermedades y plagas del olivo. 2° ed. Riq. Jaén; 1991. 646 p.
16. Miguel Ángel Castellar Sánchez. Plagas y enfermedades del olivo (*Olea europaea*) Fam. de las Oleáceas. *Protección.* E.F.A. La Malvesia, editor. 17-49 p.
17. Ibrahim EH, Abdelgaleel MA, Salama AA. Chemical and nutritional evaluation of olive leaves and selection the optimum conditions. *JAgricRes.* 2016;42(1):445–59.
18. Picolotob RS, Cichoskia AJ, Wagnera R, Ragagnin de Menezesa, C. Zepkaa LQ, Da Crocec DM, Barina JS. Olive leaves offer more than phenolic compounds – Fatty acids and mineral composition of varieties from Southern Brazil. *Ind Crops Prod.* 71:122–7.



19. Boudhrioua N, Bahloul N, Ben Slimen I, Kechaou N. Comparison on the total phenol contents and the color of fresh and infrared dried olive leaves. *Ind Crops Prod.* 2009;29(2-3):412–9.
20. Erbay Z, Icier F. Optimization of drying of olive leaves in a pilot-scale heat pump dryer. *Dry Technol.* 2009; 27:716–427.
21. Benavente-García O, Castillo J, Lorente J, Ortuño A, Del Rio JA. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.* 2000; 68:457–62.
22. Kontogianni VG, Gerothanassis IP. Phenolic compounds and antioxidant activity of olive leaf extracts. *Nat Prod Res.* 2012;26(2):186–9.
23. Omar SH. Cardioprotective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharm J.* 2010;18(3):111–21.
24. Dilis, V.; Trichopoulou, A. Boskou D. Mediterranean diet and olive oil consumption-estimations of daily intake of antioxidants from virgin olive oil and olives. In *olive oil: minor constituents and health.* CRC Press. 2008. 201-210 p.
25. Lee OH, Lee BY, Lee J, Lee HB, Son JY, Park CS, et al. Assessment of phenolics-enriched extract and fractions of olive leaves and their antioxidant activities. *Bioresour Technol.* 2009;100(23):6107–13.
26. Gómez-Caravaca AM, Verardo V, Caboni MF. Chromatographic techniques for the determination of alkyl-phenols, tocopherols and other minor polar compounds in raw and roasted cold pressed cashew nut oils. *J Chromatogr A.* 2010;1217(47):7411–7.
27. Guinda Á, Rada M, Delgado T, Gutiérrez-Adán P, Castellano JM. Pentacyclic Triterpenoids from Olive Fruit and Leaf. *J Agric Food Chem.* 2010;58:9685–91.
28. Crozier A, Clifford MN, Ashihara H. Plant secondary metabolites: Occurrence, structure and role in the human diet. Backwell. Crozier A, Clifford MN, editors. Oxford,UK; 2006. 47-101 p.
29. Tsimidou, M. Z.; Papoti VT; Bioactive ingredients in olive leaves. In *olives and olive oil in health and disease prevention.* 2010;349–56.
30. Yin MC, Chan KC. Nonenzymatic antioxidative and antiglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid. *J Agric Food Chem.* 2007;55(17):7177–81.
31. Guinda Á, Castellano JM, Santos-Lozano JM, Delgado-Hervás T, Gutiérrez-Adán P, Rada M. Determination of major bioactive compounds from olive leaf. *Food Sci Technol.* 2015; 64:431–8.



32. Sánchez Ávila N, Priego Capote F, Luque de Castro MD. Ultrasound-assisted extraction and silylation prior to gas chromatography-mass spectrometry for the characterization of the triterpenic fraction in olive leaves. *J Chromatogr A*. 2007; 1165:158–65.
33. Wrolstad RE. Anthocyanin pigments-bioactivity and coloring properties. *J Food Sci*. 2004;69(5):C419–25.
34. Uinda ÄNG, Odr ALRUIZ, Ns Ä, Ba ELI, Lbi ÄSA. Countercurrent supercritical fluid extraction and fractionation of high-added-value compounds from a hexane extract of olive leaves. *J Agric Food Chem*. 2004; 52:4774–9.
35. Taamalli A. Characterization of polyphenols in Tunisian olive with anticancer capacity using liquid chromatography coupled to mass spectrometry, University of Granada, 2012. Univ Granada. 2012;
36. Brahmi F, Flamini G, Issaoui M, Dhibi M, Dabbou S, Mastouri M, et al. Chemical composition and biological activities of volatile fractions from three Tunisian cultivars of olive leaves. *Med Chem Res*. 2012;21(10):2863–72.
37. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: Food Sources and Bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727–47.
38. Talhaoui N, Taamalli A, Gómez-caravaca AM, Fernández-gutiérrez A, Segura-carretero A. Phenolic compounds in olive leaves: Analytical determination, biotic and abiotic influence, and health benefits. *Food Res Int*. 2015; 77:92–108.
39. Talhaoui N, Gómez-caravaca AM, León L, De R, Segura-carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Determination of phenolic compounds of “Sikitita” olive leaves by HPLC-DAD-TOF-MS. Comparison with its parents “Arbequina” and “Picual” olive leaves. *LWT - Food Sci Technol*. 2014;58(1):28–34.
40. El SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev*. 2009;67(11):632–8.
41. Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies africana leaves. *J Ethnopharmacol*. 2003;84(2-3):299–305.
42. Sato H, Genet C, Strehle A, Thomas C, Lobstein A, Wagner A, et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;362(4):793–8.
43. Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasoulilian B, Hashemi P, Pour MR. The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and



- brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine*. 2011;18(2-3):170–5.
44. Wang L, Geng C, Jiang L, Gong D, Liu D, Yoshimura H, et al. The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *Eur J Nutr*. 2008;47(5):235–43.
45. Alirezaei M, Dezfoulian O, Sookhtehzari A, Asadian P, Khoshdel Z. Antioxidant effects of oleuropein versus oxidative stress induced by ethanol in the rat intestine. *Comp Clin Path*. 2014;23(5):1359–65.
46. Jemai H, Fki I, Bouaziz M, Bouallagui Z, El Feki A, Isoda H, et al. Lipid-lowering and antioxidant effects of hydroxytyrosol and its triacetylated derivative recovered from olive tree leaves in cholesterol-fed rats. *J Agric Food Chem*. 2008;56(8):2630–6.
47. Dekanski D, Ristić S, Radonjić N V., Petronijević ND, Dekanski A, Mitrović DM. Olive leaf extract modulates cold restraint stress-induced oxidative changes in rat liver. *J Serbian Chem Soc*. 2011;76(9):1207–18.
48. Tavafi M, Ahmadvand H, Toolabi P. Inhibitory effect of olive leaf extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(1):25–32.
49. Perugini P, Vettor M, Rona C, Troisi L, Villanova L, Genta I, et al. Efficacy of oleuropein against UVB irradiation: Preliminary evaluation. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(2):113–20.
50. Han J, Talorete TN, Yamada P, Isoda H. Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology* [Internet]. 2009;59(1):45–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10616-009-9191-2>
51. Venditti A, Serrilli AM, Rizza L, Frasca G, Cardile V, Bonina FP, et al. Aromadendrine, a new component of the flavonoid pattern of *Olea europaea* L. and its anti-inflammatory activity. *Nat Prod Res*. 2013;27(4-5):340–9.
52. Čabarkapa A, Živković L, Žukovec D, Djelić N, Bajić V, Dekanski D, et al. Protective effect of dry olive leaf extract in adrenaline induced DNA damage evaluated using in vitro comet assay with human peripheral leukocytes. *Toxicol Vitr*. 2014;28(3):451–6.
53. Goulas V, Exarchou V, Troganis AN, Psomiadou E, Fotsis T, Briasoulis E, et al. Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(5):600–8.
54. Abaza L, Talorete TPN, Yamada P, Kurita Y, Zarrouk M, Isoda H. Induction of growth inhibition and differentiation of human leukemia HL-60 cells by a tunisian gerboui olive leaf extract. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(5):1306–12.



-
-
55. Mikaili P, Shayegh J, Sarahroodi S, Sharifi M. Pharmacological properties of herbal oil extracts used in Iranian traditional medicine. *Adv Environ Biol.* 2012;6(1):153–8.
 56. Barrett L. Olive leaf extract: the Mediterranean healing herb. In: Stepaniak J, editor. *Healthy living public.* 2015.
 57. Kuete V. Medicinal plant research in Africa. *Pharmacology and Chemistry.* Victor Kuete, editor. London: Elsevier; 2013. 794 p.

4 COMPOSICIÓN DE LA HOJA DE OLIVO

Los metabolitos secundarios presentes en la hoja del olivo se pueden agrupar en fenoles simples (hidroxitirosol, tirosol y sus glucosidos); ácidos benzoicos (gálico, vanillico, salicilico, hidroxibenzoico, protocatetico, vanillina); ácidos cinamicos (cinamico, cafeico, cumarinico, ferulico, clorogenico, homovanillico); seco-iridoides (demetiloleuropeína, 3,4- dihidroxifeniletil 4-formil-3-formilmetil-4-hexenoato, oleuropeína, oleuropeína aglicona, oleurosido, ligstrosido, ligstrosido aglicona); flavonoides (apigenina, hesperidina, luteolina, quercetina, quercitrina, rutina), ácido elenólico, verbascosido y otros compuestos bioactivos (amirina, beta-caroteno, eritrodiol, ácido maslínico, ácido oleanólico, beta-sitosterol, esqualeno, stigmasterol, tocoferol, ácido ursólico, uvaol). Se han encontrado mas de 200 compuestos con potencial de actividad biológica; sin embargo, el más abundante, por mucho, es la oleuropeina.



Los tocoferoles (Vitamina E) constituyen a un grupo químicamente caracterizado como derivados de 6-hydroxychromano conteniendo una unidad isoprenoide. El grupo se divide en dos grupos fundamentales, cuatro tocoferoles (α -, β -, γ - y δ -) y cuatro tocotrienoles (α -, β -, γ - y δ -) que se diferencian entre sí en la saturación de la cadena lateral (24), los primeros tienen una cadena saturada y los segundos una insaturada con tres dobles enlaces. El α -tocoferol es considerado como el principal representante de los tocoferoles presentes en la hoja de olivo (25), ya que exhibe un papel protector en la peroxidación lipídica de lípidos de membrana, lipoproteínas y grasas de depósito, protegiendo así contra la aterosclerosis, induciendo la apoptosis en células tumorales y modulando oncogenes (26).

Los **triterpenos pentacíclicos** son moléculas constituidas por 30 carbonos que están agrupados en cinco ciclos de seis carbonos con diferentes sustituyentes. Estas moléculas se biosintetizan mediante la ruta citosólica acetato/mevalonato que produce (3S)-2,3-oxidoesqualeno (OS). Los principales triterpenoides encontrados en el reino vegetal son ácido oleanólico, ácido maslínico, ácido ursólico, eritrodiol y uvaol. El contenido de ácido oleanólico prevalece con respecto a los ácidos eritrodiol, uvaol, ursólico y maslínico en las hojas de olivo. Se ha descubierto que las actividades antioxidantes no enzimáticas del ácido oleanólico y del ácido ursólico en un sistema de liposomas superan incluso la actividad de α -tocoferol en ciertas condiciones. Los ácidos como el eritrodiol, el uvaol y el ácido maslínico poseen propiedades beneficiosas para la salud humana,



ya que tienen propiedades antihipertensivas, anti ateroscleróticas, antioxidantes, cardiotónicas o antidiabéticas (31,32).

De entre los **pigmentos**, la clorofila y los carotenoides, son abundantes en las hojas de olivo y están directamente involucrados en los procesos de recolección de luz en la fotosíntesis. Existe evidencia acerca de las propiedades funcionales de los productos derivados de la clorofila a partir de sus efectos beneficiosos sobre la supresión del olor y la curación de heridas. El β -caroteno, es conocido por tener actividad antioxidante en la aterogénesis y en el cáncer.

La composición química de las fracciones volátiles de las hojas incluye principalmente aldehídos, 2-decenal- (E), acetaldehído de benceno, 2-undecenal, valenceno y oleato de etilo, (E) -2-hexenal, (E, E) - α -farneseno, b-cariofileno, (E) - β -damascenona, (E,Z)-2,4-hexadienal, nonanal y (E)- β -damascone (35). Las actividades antibacterianas y antifúngicas de las fracciones volátiles de hojas frescas y secas han sido reportadas por Brahmi et al. (36).

Entre los **hidratos de carbono**, el manitol es el principal azúcar característico de las hojas de olivo y su biosíntesis es generalmente conocida en toda la familia Oleaceae. El manitol ofrece a las hojas de olivo una serie de propiedades con aplicaciones ventajosas en la industria alimentaria y farmacéutica. Gracias a su potencia como edulcorante (equivalente al 70% de la sacarosa) con bajo valor calórico (2 kcal/g), no causa caries y su metabolismo en humanos no depende de la insulina, por lo que es apta para el consumo de personas diabéticas. Además, tiene efectos saludables como antioxidante.

Los **compuestos fenólicos** se pueden clasificar con base en el número de unidades fenólicas que presenta la molécula, clasificándolos así en compuestos fenólicos simples y en polifenoles. La hoja de olivo contiene diferentes compuestos fenólicos que se clasifican por familias en compuestos fenólicos simples (ácidos hidroxicinámicos, ácidos hidroxibenzoicos y feniletanoides), secoiridoides y flavonoides (flavanoles, flavonoles y flavonas). Los secoiridoides son la principal familia fenólica presente en las hojas de olivo, y la oleuropeína es el componente principal de la fracción fenólica con una concentración que oscila entre $24.7-143.2 \times 10^3$ mg/kg de hoja seca, seguido de hidroxitirosoles, la flavona-7- glucósidos de luteolina, apigenina, y verbascósido. El hidroxitirosoles es un precursor de la oleuropeína y el verbascósido es un glucósido conjugado de hidroxitirosoles y del ácido cafeico.

Gc=glucosa, Rut=Rutinósido

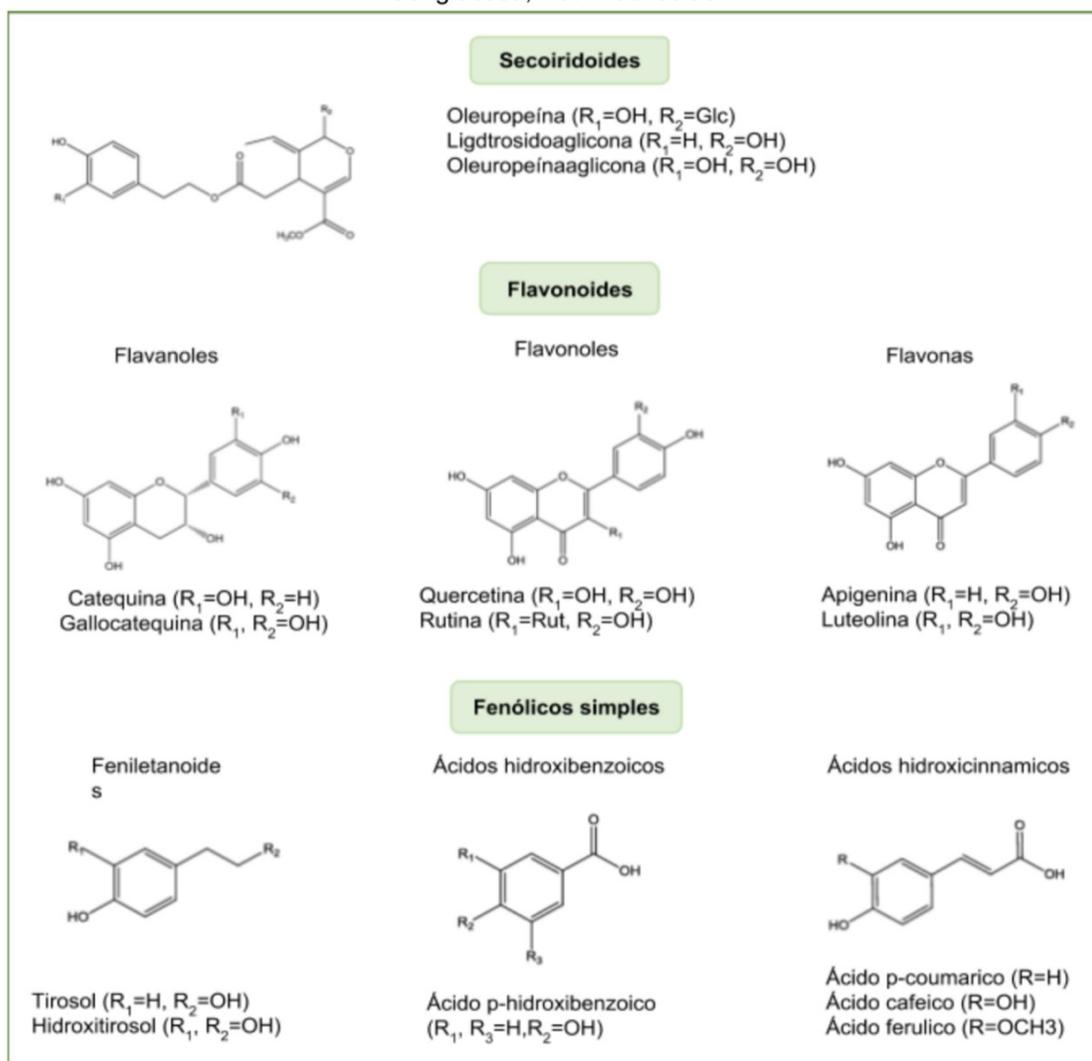


ILUSTRACIÓN 1 EJEMPLO DE COMPUESTOS FENOLICOS PRESENTEN EN LAS HOJAS DE OLIVO

Los principios activos mayoritarios en la hoja de olivo son los seco-iridoides. Estos compuestos proceden del metabolismo secundario de los terpenos y el compuesto más característico es la oleuropeína. Químicamente, la oleuropeína es un glucósido secoiridoide, β -D-glucósido, éster metílico, catecol, diéster y miembro de piranos. Otro compuesto importante desde el punto de vista farmacológico es el hidroxitirozol. Este último estructuralmente es un miembro de la clase de catecoles, y más concreto, es benceno-1,2-diol sustituido con un grupo 2-hidroxietilo en la posición 4.



La composición cuantitativa y cualitativa de los compuestos bioactivos en las hojas de olivo depende de estado de madurez, variedad, temporada, fertilización empleada, irrigación, procesos de producción, que además difieren entre las distintas variedades debido a su perfil genético.

4.1 Polifenoles del Olivo

Este grupo de sustancias químicas se encuentran en todas las partes de la planta: frutos, hojas y semillas, y por supuesto se encuentran presentes en el aceite extra virgen y en las aceitunas en conserva en menos proporción. Si bien su concentración varía en cada una de ellas, se encuentra presente en diversas cantidades, que dependerá de la variedad, el clima y la forma en el que el olivo es cultivado. El olivo en general presenta tres tipos diferentes de polifenoles: el tirosol (T), el hidroxitirosol (HT) y la oleuropeína (O).

Juntos poseen propiedades antioxidantes **más potentes** que, por ejemplo, la vitamina E. Las máximas autoridades mundiales en alimentación lo reconocen. La [EFSA](#) (la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria) dictaminó en 2011 la gran capacidad antioxidante de los polifenoles presentes en el olivo, así como la capacidad de ejercer una función positiva sobre el sistema sanguíneo.

La oleuropeína es generalmente el fenol más prominente del olivo, sobre todo en los frutos más tiernos, si bien el proceso bioquímico que se desarrolla en su interior acaba transformando este glucósido en hidroxitirosol. Donde sí permanece como componente principal es en las hojas, la parte del olivo más utilizada por la medicina tradicional para elaborar remedios y que es la materia prima principal en la producción de O'Leurol, razón por la cual para estandarizar el extracto utilizamos como patrón de referencia el contenido de este polifenol.

Polifenol	Aceituna mg/g ^a	Aceite de oliva mg/Kg ^b	Hojas de Olivo mg/g ^c
Oleuropeína	2.40	7.70*	140.00
Hidroxitirosol	0.50	1.30	N.D.
Tirosol	0.10	2.10	N.D.
Verbascosido	3.20	N.D.	5.00
Dimetil oleuropeína	0.14	N.D.	N.D.
Apigenina-7-glucosido	0.40	N.D.	0.50
Luteolina-7-glucosido	0.13	N.D.	4.40
Oleosido-11-metilester	0.50	4.00	4.80

TABLA 2 COMPILADO DE AROMANI ET AL., 1999; BGOMEZ-ALONSO ET AL., 2002; CSAVOURNIN ET AL., 2001; N.D.
= NO DETECTADO; * VALOR PARA OLEUROPEINA AGLICONA



Como ya hemos mencionado, los polifenoles de la hoja de olivo han sido ampliamente estudiados por la ciencia médica, y aunque O'Leurol es considerado como un complemento alimenticio, las evidencias científicas sobre su participación en el alivio de diversas condiciones médicas o desórdenes metabólicos que dan lugar a enfermedades comunes en el ser humano, existen y están plenamente demostradas, en la siguiente tabla presentamos algunos ejemplos de estos efectos.

Polifenol	Enfermedad	Objetivo metabólico	Referencias
Oleuropeina y sus derivados	Cardiopatía coronaria	Prevención de la oxidación de la membrana de lípidos. Protección de las enzimas y prevención de la muerte celular.	Salami et al., 1995, Saija et al., 1998; Visioli et al., 2002; Caturia et al., 2005
	Cáncer	Expulsión de radicales peróxido, hidroxil y aniones superóxido.	Visiola y Galli, 1994; et al, 1198; Owen et al., 2004
	Obesidad	Mejora del metabolismo de los lípidos por la inhibición de la actividad de la enzima hidroximetilglutaril-CoA	Bellosta et al., 2000
Productos de la hidrólisis de la oleuropeina	Cardiopatía coronaria	Inhibición de la agregación de plaquetas y producción de eicosanoide. Protección de eritrocitos humanos. Incremento de la capacidad antioxidante del plasma	Petroni et al., 1993; 1994
	Cáncer	Inhibición de la proliferación de células cancerígenas. Inducción de la apoptosis en tumores humanos.	Visioli et al., 2000
Oleocantal	Inflamación	Efecto antiinflamatorio similar a la actividad del ibuprofeno, inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa.	Beauchamp et al., 2005



Polifenol	Enfermedad	Objetivo Metabolico	Referencias
Otros polifenoles	Cardiopatía coronaria	Inhibición de la oxidación de lipoproteínas.	Visioli et al., 1995; Visioli y Galli, 2002

Tabla 3 Posible participación de los polifenoles del olivo en desordenes metabólicos humanos (adaptado de Luque de Castro y Japón-Lujan, 2006)

4.2 ¿Qué son los antioxidantes?

Son compuestos que se caracterizan por impedir o retrasar la oxidación de diversas sustancias, principalmente de ácidos grasos insaturados. Las reacciones de oxidación que se producen en el organismo humano pueden provocar alteraciones fisiológicas importantes, desencadenando diversas enfermedades. A nivel celular, los antioxidantes facilitan el uso fisiológico del oxígeno por parte de las mitocondrias celulares, ayudando a reducir los efectos del estrés oxidativo.

Los compuestos antioxidantes forman complejos que mitigan las reacciones productoras de radicales libres (moléculas inestables de alta energía con electrones desapareados en sus niveles externos, que reaccionan con otros compuestos) y por consiguiente desempeñan una función fundamental en la prevención de las enfermedades crónicas no trasmisibles (Zamora, 2007). La protección que otorga el consumo de frutas y verduras se atribuye a la presencia de diversos compuestos con actividad antioxidante como vitamina C, vitamina E, tocoles y polifenoles (Moure et al., 2000).

En alimentos, el deterioro oxidativo de grasas y aceites es responsable de la aparición de olores y sabores rancios, con la consecuente pérdida de calidad nutricional e inocuidad alimentaria por formación de metabolitos secundarios potencialmente tóxicos. La adición de antioxidantes es necesaria para la preservación de las características sensoriales y nutricionales de los alimentos, aumentando así su vida útil (Moure et al., 2000). Los polifenoles, principal grupo de antioxidantes, son efectivos donadores de hidrógeno. Su potencial antioxidante depende del número y de la posición de los grupos hidroxilos y su conjugación, así como de la presencia de sustituyentes dadores de electrones en el anillo estructural.

La capacidad de desplazamiento de 4 electrones en el grupo aromático (resonancia), define su efectividad (Kuskoski et al, 2004), en este sentido, extractos de hoja de olivo, debidamente purificados y procesados tienen el potencial de sustituir a antioxidantes sintéticos como el THBQ que se utiliza en aceites vegetales, margarinas y



frituras pero que por su potencial toxicidad crónica ya es prohibido, por ejemplo, en Europa y Japón.

4.3 Propiedades de la oleuropeína

Las dos moléculas más importantes para la salud humana que se encuentran en las hojas de olivo son el hidroxitirosol (HT) y la oleuropeína (OP). Ambas están relacionadas y, de hecho, la primera deriva de la segunda. Las dos moléculas tienen propiedades similares si bien deben distinguirse por separado ya que varían en capacidad.

La oleuropeína es el principal compuesto bioactivo presente en las hojas del árbol de olivo, *Olea Europaea* L. La molécula consiste en tres subunidades estructurales: polifenol (hidroxitirosol), secoiridoide (ácido elenólico) y azúcar (glucosa). El hidroxitirosol es considerado uno de los antioxidantes más poderosos de la naturaleza, mientras que el ácido elenólico ha mostrado fuertes propiedades antivirales. A la oleuropeína se le atribuyen efectos beneficiosos sobre la salud humana, gracias a sus propiedades antioxidantes, que previenen la oxidación de las lipoproteínas evitando la formación de placas de ateroma. Además, presenta propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas y antimicrobianas (Gikas et al., 2007).

En cuanto a la oleuropeína, los numerosos estudios in vivo e in vitro que existen sobre el tema destacan su gran efectividad como **agente antimicrobiano**. En concreto contra las bacterias Gram positivas, Gram negativas y los micoplasmas. También actúa junto a otras moléculas contra las especies de bacterias *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis* y *Bacillus cereus*. Y según algunos estudios, puede inhibir completamente el desarrollo de los bacilos *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* si actúa con otros fenoles.

En cuanto a su **función antioxidante**, la oleuropeína actúa directamente sobre la piel, destruyendo los radicales libres – e inhibiendo la consecuente propagación de reacciones oxidativas en cadena – causados por los rayos UV y la contaminación ambiental. Por tanto, ayuda a frenar los signos externos de envejecimiento celular: arrugas, flacidez y manchas. También actúa, pero de manera menos directa, contra otros tipos de envejecimiento celular como el neurodegenerativo, responsable de enfermedades como el Alzheimer.

La oleuropeína también es reconocida por su **función antiinflamatoria**. En concreto por impedir la actividad de la enzima Lipoxigenasa y, como consecuencia, frenar la producción de leucotrienos (involucrados en enfermedades como alergias y el asma).



A nivel cardíaco, destacamos los estudios que muestran sus efectos positivos en enfermedades como la aterosclerosis (creación de placas dentro de las arterias que con el tiempo limitan el flujo sanguíneo). También ayuda a combatir la hipertensión arterial y la isquemia (el bloqueo parcial o completo de las arterias que suministran sangre al corazón), e inhibe la acción de la adriamicina, un componente de la quimioterapia que provoca toxicidad cardíaca.



Ahora bien, ¿cómo pueden el sistema cardíaco e inmunitario beneficiarse de la Oleuropeína? Tradicionalmente, a través de fuentes exógenas y comestibles, es decir, mediante el consumo de aceitunas y aceite de oliva. Mientras que los remedios caseros pasan por infundir las hojas o usarlas en cataplasmas.

Actualmente, hay formas más eficaces de poder aprovechar todas las propiedades de la oleuropeína. La ciencia, y en concreto los procesos de extracción, permiten obtener los componentes deseados y concentrarlos a niveles muy superiores a la cantidad que presenta originalmente la planta. Por ejemplo, consumiendo el concentrado de hoja de olivo, proveniente de las hojas de nuestras propias huertas, bajo la marca O'Leurol®.

Estos extractos tienen, además, una aplicación muy diversa: pueden servir para enriquecer alimentos y bebidas, tomarse en comprimidos nutraceuticos y formar parte de productos cosméticos.

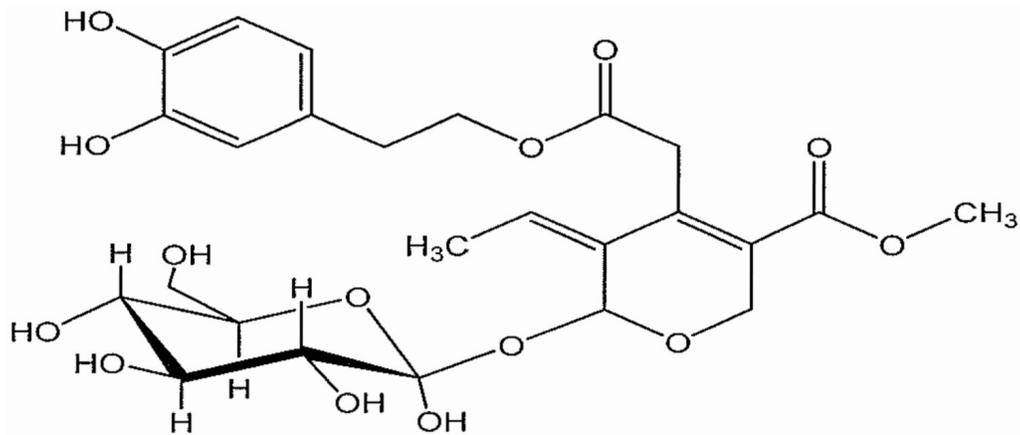


Ilustración 2 Estructura molecular de la oleuropeina

Nombre IUPAC: Ácido metil éster (4S,5E,6S)-4-[2-[2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi]-2-oxoetil]-5-etilideno-6-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-2-tetrahidropiranyl]oxy]-4H-pirano-3-carboxílico.

4.4 Propiedades del hidroxitirosol

El hidroxitirosol es el principal antioxidante del aceite de oliva virgen y, por tanto, un potente agente captador de radicales libres, los cuales son los precursores de muchos problemas de salud. Numerosos estudios científicos demuestran que el consumo de polifenoles de oliva, y especialmente de hidroxitirosol (HT), promueve efectos positivos para la salud.

Para poder comprender mejor el alcance del hidroxitirosol, vamos a explicar primero que son los antioxidantes y los radicales libres.

Los radicales libres son unas especies químicas muy reactivas y perjudiciales para el organismo cuando se encuentran en una situación de desequilibrio, es decir, cuando su número aumenta por encima del que nuestro cuerpo es capaz de eliminar con sus antioxidantes endógenos.

Un exceso de oxidantes frente a antioxidantes provoca la aparición del estrés oxidativo y el daño celular, situación que se agrava bajo determinadas circunstancias como la realización de ejercicio físico intenso, estrés, contaminación, tabaquismo, alcoholismo, mala alimentación y exposición a la radiación solar. Muchas de las enfermedades humanas más comunes son el resultado de la acción de los radicales libres frente a las células, las proteínas, etc.

Por su parte, los antioxidantes son compuestos que inhiben o retrasan la oxidación de determinadas moléculas, impidiendo la iniciación o propagación de reacciones oxidativas en cadena causadas por los radicales libres. El aporte de antioxidantes al organismo es, por tanto, fundamental para proteger a las células contra el estrés oxidativo.

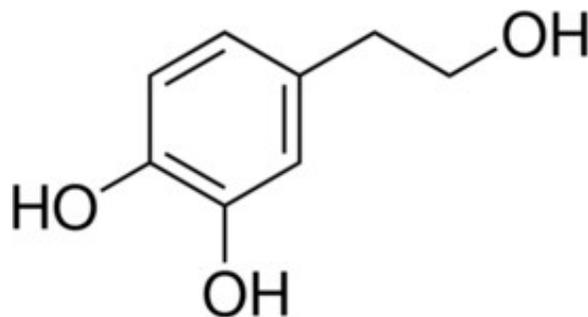


Ilustración 3 Representación esquemática de la molécula hidroxitirosol

La evidencia experimental obtenida a partir de estudios en humanos y animales (tanto *in vivo* como *in vitro*) demuestra que el hidroxitirosol y otros compuestos fenólicos del aceite de oliva tienen actividades biológicas antioxidantes.

El hidroxitirosol, en concreto, es un fitoquímico altamente biodisponible con una elevada capacidad antioxidante, siendo el responsable de la mayoría de los beneficios de los polifenoles del olivo en la salud.

Acorde a los numerosos estudios científicos publicados por grupos de investigación de todo el mundo, las principales propiedades que se le atribuyen son:

1. **Prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV).** La capacidad cardioprotectora del hidroxitirosol está avalada por la EFSA con un reclamo de salud por su actividad inhibitoria sobre la oxidación de las lipoproteínas LDL, la cual conduce a enfermedades como la aterosclerosis. El HT también inhibe la agregación plaquetaria que tiene lugar en la trombosis, y protege las células de la muerte celular inducida por intermediarios reactivos de oxígeno, como ocurre en situaciones de isquemia.
2. **Antinflamatorio.** Se ha comprobado que el HT inhibe la producción de compuestos pro-inflamatorios causados por leucocitos humanos como los leucotrienos.



3. **Antienvejecimiento.** La capacidad antioxidante del hidroxitirosol es muy superior a la de otros antioxidantes como la vitamina C y E. Juega un papel importante en el retraso de los procesos de envejecimiento celular al bloquear la aparición de signos externos como arrugas, flacidez y manchas. Si a ello unimos sus propiedades lipófilas e hidrófilas, el hidroxitirosol es una molécula muy adecuada para uso cosmético.
4. **Antimicrobiano.** Posee potentes propiedades antimicrobianas frente a diversos tipos de bacterias, virus y hongos.
5. **Anticancerígeno.** Por sus propiedades quimiopreventivas (tratar de reducir el riesgo, retardar el cáncer o evitar que retorne). Esto se debe a que el HT es capaz de inhibir las fases de iniciación y promoción de la carcinogénesis. Con ello previene el daño en el ADN inducido por diferentes especies genotóxicas e induce la apoptosis (la muerte celular) en diferentes líneas de tumores, como el cáncer de mama y colon.
6. **Protección frente a la radiación UV.** El hidroxitirosol es capaz de prevenir el daño causado a las células del melanoma cuando se expone a la radiación UV dañina. Esto se debe a que el HT reduce significativamente la rotura de las cadenas de ADN causadas por radiación UVB al inhibir la proliferación de las especies reactivas provocadas por la radiación incidente.
7. **Prevención de enfermedades neurodegenerativas.** Diversos estudios apuntan a que las especies reactivas de oxígeno (ROS) están implicados en la etiología de una serie de enfermedades degenerativas como las cardiovasculares, la diabetes, el cáncer o el Alzheimer. El hidroxitirosol ejerce en este caso una protección antioxidante frente al daño oxidativo inducido por diversos tipos de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en el tejido nervioso.
8. **Protección frente a la DMAE (Degeneración macular asociada con la edad).** Enfermedad relacionada con la edad y otros efectos nocivos como el tabaco, que causa ceguera en personas mayores de 55 años. El hidroxitirosol posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y protectoras del epitelio pigmentario, las cuales minimizan su aparición y desarrollo.

En resumen:



Es importante recordar que el hidroxitirosol se produce con el metabolismo de la oleuropeina, de ahí que O'Leurol sea una fuente importante de este antioxidante natural.



5 MÉTODO DE EXTRACCIÓN

El método de extracción también es importante a la hora de obtener los compuestos activos de cualquier planta, y lo es aún más en el caso de la hoja de olivo ya que se ha encontrado una dependencia de diversos factores como:

- a. La variedad del olivo.
- b. El ambiente agroecológico en el que se cultivan.
- c. El manejo agronómico, con particular énfasis en el riego, fertilización y poda de los arboles.
- d. La época de cosecha de las hojas.
- e. El método de secado de las hojas.
- f. Los solventes orgánicos utilizados, es de remarcar que para el caso de extractos para uso humano estos deben ser no tóxicos y seguros en su uso.
- g. La proporción solvente:agua empleada.
- h. La temperatura y tiempo de extracción utilizados.

A pesar de que ya existen muchos productos similares en el mercado, y existen decenas de artículos científicos que estudian la extracción de bio activos de las hojas de olivo. Nuestra empresa ha desarrollado su propia tecnología, para lo cual realizamos un proceso de I+D+I que nos ha llevado a diseñar nuestra propia metodología de extracción que ha garantizado la mejor eficiencia, calidad y costo de producción.

5.1 Producción de hoja

Todo el proceso inicia en nuestras huertas propias de olivo, más de 700 Has de árboles de las variedades koroeniki, arbequina y arbosana, sembrados en suelos fértiles en zonas desérticas son el origen de O'Leurol. Para la producción de aceite las aceitunas son cosechadas entre septiembre y diciembre, después de lo cual los árboles deben ser podados para garantizar su productividad, y en este momento realizamos una selección muy cuidadosa de las mejores hojas para ser procesadas, sin embargo el mayor contenido de polifenoles se puede encontrar en condiciones de estrés, como las que se presentan en el verano, por lo que hemos planteado un manejo agronómico para la producción de hoja de corte de verano, que no es parte del proceso de producción de aceite, pero que garantiza las mejores hojas para su procesado.

Hemos adoptado un modelo de producción agroecológica para evitar aplicar agrotóxicos de alto impacto a los árboles y garantizar que no tenemos residuos de químicos que puedan poner en riesgo la salud humana, no se trata de huertas orgánicas, pero sí libres de venenos.



5.2 Recolección y secado

Una vez cosechadas las hojas, no es una simple poda, no usamos residuos o desechos de poda. Las hojas pasan por tres procesos de selección, son cuidadosamente desinfectadas y secadas a la sombra, con paciencia y cuidado durante 8 a 12 semanas, dependiendo de las condiciones del clima.

Ya secas las hojas son desprendidas de los tallos por la mano de obra de mujeres que han sido entrenadas, y son separadas aquellas hojas que no cubran con los estándares de calidad, se requieren aproximadamente 4 Kg de hoja verde para obtener 1 Kg de hoja seca de olivo.

6 EXTRACCIÓN

Hemos diseñado un método de extracción que utiliza dos técnicas, que, en conjunto, nos arrojaron los mejores resultados en rendimiento y calidad, aprovechando las ventajas de los métodos tradicionales y los más modernos. Utilizamos como solvente el etanol ya que los extractos alcohólicos de hoja de olivo resultan ser más ricos en compuestos fenólicos que los extractos acuosos. Por ejemplo, en un artículo reportan que los fenoles totales expresados en mg GAE/g de extracto tienen un valor de 24.58 en el extracto etanólico frente a 1.4 en el extracto acuoso, mientras que los flavonoides totales son de 1.06 en el etanólico y 0.98 mg QE/g de extracto en el acuoso. Dentro de los extractos alcohólicos, el etanólico consigue mejor extracción de los compuestos fenólicos, y aunque si es dependiente de la proporción etanol/agua, Oleurol presenta una de las mayores concentración de polifenoles del mercado gracias al descubrimiento de una proporción propietaria para la extracción y posteriormente realizamos una reducción para lograr la concentración estandarizada que se requiere.

7 ESTANDARIZACIÓN

Como ya hemos anotado, el contenido de sustancias bioactivas en la hoja de olivo es variante y que depende de muchos factores, empezando con las diferencias genéticas entre las diferentes variedades, el clima en donde se desarrollan las plantas, la época del año en la que se recolectan las hojas y las practicas agronómicas de manejo del cultivar. Así, diversos autores han reportado contenidos de oleuropeina que van desde 67 hasta 240 mg/g de hoja seca, y para poder ofertar un producto que sea confiable en sus propiedades es necesario estandarizarlo, en el caso de



O'Leurol y derivado del proceso de fabricación desarrollado por la empresa, fijamos una concentración estandarizada de 15 mg de Oleuropeina/ ml de O'Leurol tal como se muestra en la etiqueta comercial.



ILUSTRACIÓN 4 ETIQUETA DE LA PRESENTACION DE 50 ML DE O'LEUROL

La importancia de esta concentración es que permite sugerir el consumo de pequeñas cantidades del producto para obtener una ingesta de polifenoles acorde a las dosis con acción terapéutica que se han encontrado en los diversos estudios realizados.

Si nos remitimos a la Tabla 2 podemos advertir que para ingerir los 30 mg de Oleuropeina que aportan los 2 ml de O'Leurol sería necesario consumir más de 2 litros de aceite de oliva extra virgen (AOVE) que en este caso han medido 7.2 mg de O/Kg de AOVE, y recordemos que 1 Kg de aceite es más de 1 litro por que el este es menos denso que el agua.

8 ANÁLISIS

Derivado del gran interés que ha despertado en la comunidad científica la investigación sobre los compuestos bioactivos del olivo, en los últimos años ha habido grandes avances en las técnicas analíticas para la determinación cualitativa y cuantitativa de los principales compuestos presentes en las hojas de olivo. Afortunadamente ya están desarrolladas, descritas y liberadas las técnicas de cromatografía líquida para oleuropeina, hidroxitirosol, ácido elenólico y otros, en nuestro caso solamente podemos estandarizar sobre una sustancia: la oleuropeina.

8.1 HPLC



La técnica analítica seleccionada por la empresa es el HPLC (High performance liquid chromatography) o Cromatografía líquida de alto desempeño, para lo cual es necesario contar con el equipo especializado, los estándares analíticos y el personal capacitado para su operación, esta es una de las piezas más importantes de la empresa ya que nos permite garantizar a nuestros consumidores la calidad de nuestros productos, y también es pieza clave para nuestro permanente programa de Investigación y Desarrollo.

9 ENVASADO

Por el momento O'Leurol® se ofrece en dos presentaciones, ambas embaladas en cajas de cartón para proteger el envase

- a. Frasco-gotero de 50 ml
- b. Frasco de 250 ml

10 INFORMACIÓN SOBRE NUTRICIÓN

Al tratarse de un suplemento alimenticio que proporciona sustancias para las cuales no se ha fijado ningún estándar de consumo diario recomendado, el producto solo aporta la energía que provee el etanol que contiene.

INFORMACIÓN NUTRIMENTAL	
Tamaño de la Porción	1.0 ml (aprox 22 gotas)
Porciones por envase	50
Contenido	Por porción
Energía	3.6 Kcal
Grasas	0g
Carbohidratos	0.5g
De los cuales	Azúcares 0g
	Fibra 0g
Proteínas	0g
Extracto de hoja de olivo (olea europea)	650 mg
(Estandarizado, contine un mínimo de 15 mg de Oleuropeina)	

TABLA 4 INFORMACION NUTRIMENTAL O'LEUROL®



El contenido equivalente de hoja de olivo se refiere a su estado fresco, es decir que el consumo de 1 ml de O'Leurol® es equivalente a la ingesta de 650 mg de hojas de olivo verdes.

11 CARACTERÍSTICAS

Olor: Predomina el olor a alcohol etílico con un toque herbáceo.

Color: Verde intenso

Sabor: Amargo

Densidad: 0.96 g/ml

12 RECOMENDACIONES DE USO

Como se trata de un suplemento alimenticio sugerimos que se ingieran diariamente dos dosis de 1 ml cada una de preferencia por la mañana y por la noche.

Como O'Leurol® presenta un sabor amargo muy intenso, recomendamos servir la dosis recomendada en una pequeña porción del jugo de su fruta preferida, aunque dependiendo del gusto de cada persona inclusive se puede diluir en agua potable.

13 PRECAUCIONES

No se han reportado casos de reacciones negativas a la ingesta de hojas de olivo, extractos o derivados. Durante el periodo de pruebas del producto ninguna de las más de 70 personas que lo consumieron de manera regular nos reportaron alguna condición adversa al ingerirlo.

A manera de precaución recomendamos a las personas que toman medicamentos para controlar la hipertensión que antes de consumir el producto consulte a su médico especialista, ya que se han reportado efectos de control de alta presión en algunas personas, lo que no significa que O'Leurol® sea recomendado con este fin.