

INTABIOTECH

HIDROXITIRO SOL DE EXTRACTOS DE OLIVA Y ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

*De la modulación de biomarcadores antioxidantes al
eje metabólico hidroxitirosol–DOPAC*

Revisión científica crítica de la evidencia en humanos, farmacocinética, formulación, control analítico e implicaciones regulatorias en la UE

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (Cand).

INTABIOTECH. Departamento Técnico e I+D.

© 2026 · José M. López · Todos los derechos reservados

Resumen

El hidroxitirosol (HT; 3,4-dihidroxifeniletanol, DOPET) es un compuesto fenólico característico de la oliva cuya biología en humanos es más compleja de lo que sugiere la etiqueta convencional de «antioxidante». Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo publicado en 2025 en adultos de 40–70 años con sobrepeso y prediabetes observó que 15 mg/día durante 16 semanas modificaron favorablemente LDL oxidada, carbonilos proteicos, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y determinadas variables antioxidantes/inflamatorias, mientras que los índices glucémicos convencionales, la antropometría y el perfil lipídico estándar no mejoraron de forma material. Un análisis metabolómico no dirigido de 2026 sobre la misma cohorte identificó cambios relacionados con el metabolismo del ácido araquidónico, el catabolismo de purinas y distintas clases de lípidos de membrana. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la plausibilidad biológica del HT como modulador de procesos asociados al envejecimiento cardiometabólico, pero no demuestran la prevención de la diabetes, de eventos cardiovasculares, de enfermedades neurodegenerativas ni del propio envejecimiento. [1–3]

Una cuestión traslacional central es la farmacocinética. El HT libre aparece rápidamente en plasma y se transforma de forma extensa mediante metabolismo de primer paso y sistémico. Los estudios en humanos identifican repetidamente HT sulfatado y glucuronidado, ácido homovanílico y ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) entre los principales productos de exposición. Tras la ingesta de aceitunas, el DOPAC plasmático puede aumentar mucho más que el HT libre, lo que respalda una conversión sustancial a través de la secuencia HT → 3,4-dihidroxifenilacetaldehído (DOPAL) → DOPAC. Esto convierte el «eje HT–DOPAC» en un modelo científicamente útil: el HT oral debe entenderse como el punto de entrada a una red dinámica de metabolitos y no como una única molécula circulante. [4–7]

La conclusión regulatoria es igualmente importante. En la Unión Europea, la declaración autorizada se refiere a los polifenoles del aceite de oliva y a la protección de los lípidos sanguíneos frente al estrés oxidativo, bajo condiciones definidas que exigen al menos 5 mg de hidroxitirosol y sus derivados por 20 g de aceite de oliva. No se trata de una autorización general para suplementos de HT aislado. Además, en 2025 la EFSA concluyó que no se había establecido una relación de causa y efecto entre los compuestos fenólicos presentes de forma natural en el aceite de oliva y la reducción del colesterol LDL o de la presión arterial sistólica para una propuesta de declaración de reducción del riesgo de cardiopatía coronaria. [8,9]

Conclusión esencial

La evidencia actual justifica un interés clínico y de desarrollo de producto serio en el hidroxitirosol, especialmente en poblaciones metabólicamente vulnerables. No justifica afirmar que se haya demostrado que el HT previene enfermedades asociadas a la edad. La oportunidad científica inmediata más sólida consiste en integrar una exposición estandarizada a HT con farmacocinética resuelta por metabolitos (incluido DOPAC), biomarcadores oxidativos/vasculares validados y ensayos clínicos más prolongados.

Mensajes clave para I+D, Regulación y Desarrollo de Producto

- El ensayo de 2025 en prediabetes es clínicamente relevante porque estudió una población de riesgo y utilizó un diseño controlado con placebo de 16 semanas, pero sus beneficios se situaron principalmente en el nivel de biomarcadores y no en mejoras del control glucémico o del peso corporal.
- DOPAC no es una curiosidad analítica periférica: es un metabolito humano importante de la exposición a HT y podría contribuir de manera material al fenotipo biológico atribuido a los compuestos fenólicos de la oliva.
- La unidad farmacológica de interés debería considerarse cada vez más como un perfil de exposición (HT + conjugados + DOPAC + metabolitos metilados), y no únicamente como los miligramos de HT original declarados en la etiqueta.
- La evidencia generada con aceite de oliva, extractos de fruto/hoja de oliva, HT purificado y fórmulas multingrediente no puede tratarse como intercambiable.
- Para el desarrollo industrial, la identidad, la forma química, la matriz, la dosis, la estabilidad oxidativa, el contenido de DOPAC, el perfil de secoiridoides y el potencial metabólico lote a lote son variables de calidad relevantes.

- Para la comunicación comercial en la UE, la declaración de propiedades saludables de los polifenoles del aceite de oliva es específica de la matriz y de sus condiciones de uso; la evidencia actual no establece declaraciones de reducción del riesgo de enfermedad ni de control glucémico para HT aislado.

Índice

1. Alcance y marco de la evidencia
2. Química, origen y nomenclatura
3. Por qué la prediabetes es un modelo útil de riesgo cardiometabólico asociado a la edad
4. Farmacocinética en humanos: el compuesto original es solo una parte de la historia
5. El eje hidroxitirosol–DOPAC
6. El ensayo aleatorizado de 2025 en prediabetes
7. El seguimiento metabólico de 2026
8. Qué muestra el conjunto de la evidencia en humanos
9. Interpretación mecanística
10. Efectos de la formulación y de la matriz
11. Implicaciones analíticas y de control de calidad
12. Dosis: qué puede y qué no puede inferirse
13. Posición regulatoria en la Unión Europea
14. Seguridad y evaluación del riesgo
15. Agenda de investigación para productos HT/DOPAC de nueva generación
16. Conclusiones
- Anexo A. Evidencia seleccionada en humanos
- Anexo B. Especificación analítica propuesta
- Referencias

1. Alcance y marco de la evidencia

Esta revisión evalúa si la evidencia reciente en humanos modifica de forma material el fundamento científico del hidroxitirosol como intervención nutricional relevante para las enfermedades crónicas asociadas a la edad. Se trata de una revisión narrativa dirigida y no de una revisión sistemática formal conforme a PRISMA. Se otorga prioridad a los ensayos controlados en humanos, los estudios farmacocinéticos en humanos, los dictámenes de la EFSA y la legislación vigente de la UE; la literatura mecanística y preclínica se utiliza para interpretar, no para sustituir, la evidencia clínica.

La expresión «puede ayudar a reducir el riesgo de enfermedades asociadas a la edad» exige un análisis cuidadoso. El riesgo puede verse influido a través de factores causales de riesgo validados, biomarcadores intermedios o procesos biológicos más amplios, pero estas categorías no son equivalentes desde el punto de vista probatorio. Una reducción de LDL oxidada o de 8-OHdG puede respaldar una hipótesis mecanística sin demostrar menos infartos de miocardio, menos diabetes o un envejecimiento más lento. Por ello, a lo largo de este documento el lenguaje de prevención de enfermedad se reserva a hipótesis salvo que se haya demostrado un criterio clínico de valoración o una vía aceptada de factor de riesgo.

Contexto corporativo

ND Pharma & Biotech Co. declara una experiencia técnica histórica en la fabricación y utilización de hidroxitirosol y DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético). Esta experiencia es relevante para el desarrollo de procesos, el control analítico y la estrategia de formulación, pero no se presenta aquí como evidencia de eficacia clínica.

2. Química, origen y nomenclatura

El hidroxitirosol es un pequeño feniletanol catecólico ($C_8H_{10}O_3$; masa molecular aproximada de 154,16 Da). Entre sus sinónimos habituales se encuentran 3,4-dihidroxifeniletanol y DOPET. Sus grupos 3,4-dihidroxiilo adyacentes confieren un motivo catecólico redox-activo capaz de donar electrones/hidrógeno, interactuar con metales y oxidarse a especies de tipo quinona. Esta química sustenta tanto su potencial antioxidante como su inestabilidad química en condiciones desfavorables de procesado o almacenamiento.

En las aceitunas y en el aceite de oliva virgen, el HT existe tanto como fenol libre como formando parte de estructuras más complejas derivadas de secoiridoides. La oleuropeína y compuestos relacionados pueden generar HT durante la maduración del fruto, el procesado, el almacenamiento y la digestión. En consecuencia, la «exposición a hidroxitirosol» tras el consumo de productos de oliva puede proceder de diversas formas precursoras y no únicamente del HT libre determinado analíticamente en la materia prima. [10–12]

DOPAC es el ácido 3,4-dihidroxifenilacético, otro catecol con una cadena lateral de ácido carboxílico. Se reconoce ampliamente como metabolito de la dopamina, pero también se genera a partir de HT exógeno. Esta superposición entre el metabolismo de los fenoles dietéticos y el metabolismo endógeno de las catecolaminas es una de las razones por las que resulta esencial un diseño analítico capaz de resolver los metabolitos.

3. Prediabetes como modelo de riesgo cardiometabólico asociado a la edad

La prediabetes no es una entidad patológica homogénea; es un estado de riesgo definido por criterios glucémicos y con frecuencia acompañado de adiposidad visceral, dislipidemia, disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación de bajo grado. Estas características se solapan con diversos procesos biológicos cuya prevalencia aumenta con la edad. Por ello, estudiar el HT en esta población resulta más informativo para la investigación preventiva que estudiar únicamente voluntarios jóvenes metabólicamente sanos, siempre que la interpretación permanezca anclada a los resultados realmente medidos.

La modificación oxidativa de LDL, la formación de carbonilos proteicos y el daño oxidativo del ADN no son biomarcadores intercambiables. Cada uno refleja un compartimento bioquímico diferente y presenta sus propias limitaciones metodológicas. Un desplazamiento coherente en varios marcadores es más convincente que el cambio de un único ensayo aislado, pero ninguno de ellos establece por sí solo una reducción de la incidencia de enfermedad.

4. Farmacocinética en humanos: el compuesto original es solo una parte de la historia

Los estudios farmacocinéticos en humanos muestran de forma consistente una rápida aparición y desaparición del HT libre. En un estudio de 2010 con HT purificado en solución acuosa (2,5 mg/kg de peso corporal), el HT plasmático alcanzó su máximo en pocos minutos y fue indetectable a las dos horas; la recuperación urinaria incluyó productos libres y conjugados relacionados con HT, entre ellos DOPAC. El estudio también observó una asociación transitoria del HT con fracciones aisladas de LDL, lo que demuestra que puede producirse distribución hacia compartimentos lipoproteicos incluso cuando la permanencia del HT libre en plasma es breve. [4]

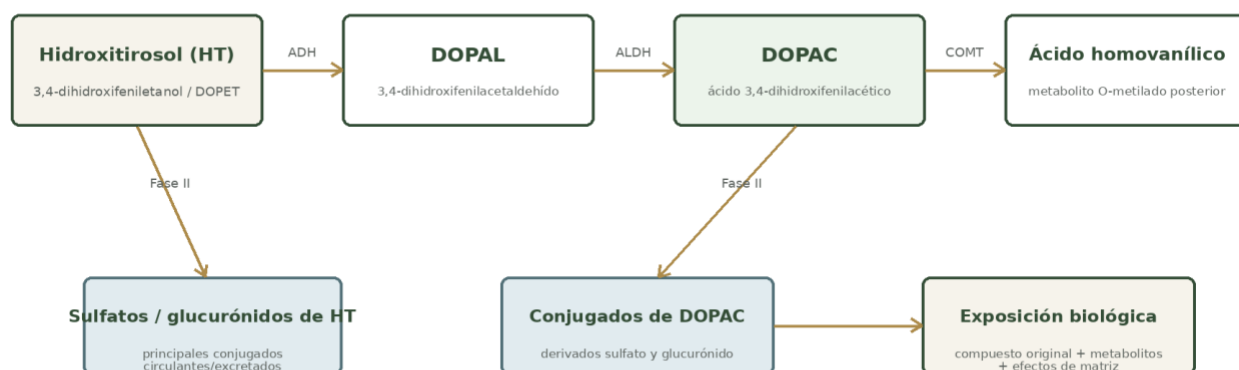
Un estudio aleatorizado cruzado con galletas enriquecidas con HT (5,25 mg de HT) observó que los metabolitos plasmáticos alcanzaban su máximo aproximadamente a las 0,5–1 horas. El sulfato de HT y el sulfato de DOPAC fueron metabolitos predominantes, seguidos de DOPAC y ácido homovanílico, y se detectaron además glucurónidos. Se trata de una observación clave para la ciencia traslacional: las especies moleculares que alcanzan los tejidos tras la ingesta oral no se limitan al compuesto original. [5]

Trabajos farmacocinéticos más recientes con suplementos identificaron igualmente el ácido homovanílico, HT-3-O-sulfato y DOPAC entre los principales metabolitos en plasma y orina tras suplementos acuosos derivados de oliva. La exposición aumentó con la dosis, aunque persistió una variabilidad interindividual sustancial. [6]

Consecuencia interpretativa

Una formulación que aporte los mismos miligramos nominales de HT puede generar una exposición biológica distinta si su matriz, cinética de liberación, perfil de precursores, procesamiento intestinal o metabolismo de primer paso modifican las proporciones de HT, DOPAC, sulfatos, glucurónidos y metabolitos metilados.

El eje hidroxitirosol-DOPAC



Mapa metabólico conceptual. Los flujos relativos dependen de la dosis, la matriz, el metabolismo de primer paso y el fenotipo individual.

Figura 1. Eje metabólico conceptual hidroxitirosol–DOPAC. ADH, alcohol deshidrogenasa; ALDH, aldehído deshidrogenasa; COMT, catecol-O-metiltransferasa. El diagrama es interpretativo y no implica flujos cuantitativos fijos.

5. El eje hidroxitirosol–DOPAC

La razón más convincente para otorgar mayor relevancia al DOPAC dentro de la investigación sobre HT es la evidencia cuantitativa en humanos. En un pequeño estudio cinético controlado tras la ingesta de diez aceitunas Kalamata, el DOPET/HT plasmático aumentó de forma sustancial respecto al basal, pero el DOPAC aumentó mucho más: el área bajo la curva de DOPAC comunicada fue aproximadamente 600 veces superior al área bajo la curva de DOPET. Dado que las propias aceitunas contenían poco DOPAC en relación con el HT, los investigadores interpretaron este resultado como evidencia de una extensa conversión in vivo del HT dietético a DOPAC. [7]

La ruta bioquímica es plausible: la oxidación del alcohol terminal del HT puede generar DOPAL, seguido de la formación de DOPAC mediada por aldehído deshidrogenasa. Posteriormente, DOPAC puede metilarse a ácido homovanílico y también puede conjugarse. Estas reacciones sitúan al DOPAC dentro de una red metabólica, y no en un punto terminal inerte.

Sigue sin resolverse si DOPAC contribuye de manera material a los resultados clínicos observados en humanos. La literatura experimental demuestra que los conjugados de HT pueden conservar actividad biológica en modelos endoteliales/inflamatorios, y trabajos más recientes continúan examinando DOPAC en contextos neurobiológicos. Estos datos respaldan la proposición general de que el metabolismo no equivale necesariamente a inactivación, pero no permiten atribuir específicamente a DOPAC los efectos clínicos del HT. [13,14]

Por tanto, un programa racional de desarrollo de nueva generación debería medir tanto el compuesto original como sus metabolitos y analizar si los respondedores clínicos presentan un perfil diferencial HT:DOPAC:conjugados. Esto permitiría distinguir la verdadera heterogeneidad farmacodinámica de la simple variación en cumplimiento o dosis.

6. El ensayo aleatorizado de 2025 en prediabetes

Moratilla-Rivera y colaboradores realizaron un ensayo paralelo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 16 semanas en adultos de 40–70 años con sobrepeso y prediabetes. Se aleatorizaron 52 participantes y 49 completaron la intervención; 24 recibieron HT y 25 placebo. La intervención activa aportó 15 mg de HT/día. LDL oxidada fue la variable principal; las variables secundarias incluyeron parámetros bioquímicos/metabólicos, marcadores de estrés oxidativo, marcadores inflamatorios y medidas relacionadas con el estilo de vida. [1]

Los hallazgos positivos más importantes no fueron cambios convencionales de glucosa o lípidos. La intervención mejoró la LDL oxidada y produjo cambios favorables en carbonilos proteicos y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, mientras que el estado antioxidante total y la actividad de la glutatión peroxidasa se conservaron mejor. El comportamiento de la interleucina-6 también difirió entre grupos. Estos efectos son coherentes con una modulación de procesos oxidativos y de determinadas vías inflamatorias.

Igualmente importantes son los resultados negativos. El estudio no demostró mejoras clínicamente relevantes en glucosa en ayunas, HbA1c, índices de resistencia a la insulina, lípidos estándar, peso corporal ni parámetros antropométricos. Por consiguiente, el ensayo respalda actividad biológica, pero no la reversión de la prediabetes, la pérdida de peso ni una reducción lipídica convencional.

Qué modifica este ensayo

Refuerza la evidencia en humanos de que 15 mg/día de HT aislado pueden modificar la biología oxidativa/inflamatoria en una población de riesgo durante 16 semanas. No establece una reducción de la incidencia de enfermedades asociadas a la edad. Esta distinción debe mantenerse explícita en la comunicación técnica y de marketing.

7. El seguimiento metabolómico de 2026

Posteriormente se realizó un análisis metabolómico no dirigido mediante LC–MS en suero de los mismos 49 participantes. En comparación con placebo, la suplementación con HT se asoció a un perfil metabólico diferencial caracterizado por una reducción de derivados de bases nitrogenadas y de ácido araquidónico, junto con aumentos de determinadas fosfatidilcolinas, lisofosfatidilcolinas y esfingomielinas. El análisis de vías destacó la degradación de purinas y el metabolismo del ácido araquidónico. [2]

Este hallazgo es mecanísticamente interesante porque el metabolismo del ácido araquidónico se cruza con la señalización por eicosanoides y la inflamación, mientras que el catabolismo de purinas integra el recambio de nucleótidos y la biología del ácido úrico/redox. Los cambios en clases de fosfolípidos podrían reflejar remodelado de membranas y lipoproteínas. Sin embargo, la metabolómica no dirigida genera asociaciones que requieren validación dirigida, y el estudio no constituye una replicación clínica independiente porque reutiliza la cohorte aleatorizada original.

Por tanto, el estudio metabolómico debe leerse como una extensión generadora de mecanismos del ensayo de 2025: añade resolución bioquímica a una señal clínica, pero no aporta una segunda población independiente.

8. Qué muestra el conjunto de la evidencia en humanos

La literatura global en humanos es alentadora, pero heterogénea. Las diferencias en población, matriz, duración, dosis y coingredientes son suficientemente grandes como para que una agregación simple basada en «miligramos de hidroxitirosol» pueda resultar engañosa.

Un ensayo cruzado, aleatorizado y doble ciego de 2017 en 28 adultos generalmente sanos utilizó 15 mg/día de HT durante tres semanas y comunicó cambios en diversas variables de estrés oxidativo y en parámetros relacionados de expresión génica. Su corta duración, la multiplicidad de variables y la población sana limitan la extrapolación directa a prevención de enfermedad, pero el estudio respalda actividad biológica a la misma dosis nominal diaria empleada posteriormente en el ensayo de prediabetes. [15]

Un estudio aleatorizado de seis meses en 29 mujeres con sobrepeso/obesidad comparó 15 mg/día, 5 mg/día y placebo. Exploró peso, masa grasa y metabolómica urinaria. El estudio es útil por su duración y comparación de dosis, pero fue pequeño y no se diseñó como un ensayo definitivo de resultados cardiometabólicos. [16]

En síndrome coronario crónico, un ensayo cruzado aleatorizado de 2023 evaluó aceite de oliva enriquecido con hidroxitirosol que aportaba 10 mg/día de HT durante un mes. Se comunicaron mejoras en dilatación mediada por flujo, rigidez arterial, reserva de flujo coronario y varios marcadores oxidativos/inflamatorios, sin efecto sobre la presión arterial. Dado que la matriz de intervención fue aceite de oliva enriquecido con HT y no HT purificado, los resultados respaldan el concepto de los fenoles de la oliva, pero no pueden atribuirse exclusivamente al HT libre. [17]

Las fórmulas combinadas añaden otra capa probatoria. Un ensayo cruzado de 2019 con HT más punicalagina (9,9 mg de HT + 195 mg de punicalagina) comunicó mejoras en determinados marcadores precoces de aterosclerosis, mientras que un análisis de 2022 de un suplemento HT/punicalagina observó cambios favorables en subgrupos con dislipidemia. Estos estudios son relevantes para la estrategia de formulación, pero la atribución al HT por sí solo es imposible porque la punicalagina es también bioactiva. [18,19]

En consecuencia, el resumen más defendible es que la evidencia en humanos converge de forma más consistente en la biología oxidativa de los lípidos y en determinados marcadores vasculares/inflamatorios, mientras que los efectos sobre el peso corporal, la regulación de la glucosa, LDL-C y la presión arterial son menos consistentes y dependen en gran medida del contexto. La revisión narrativa de 2026 de Moratilla-Rivera et al. alcanza una conclusión similar: la evidencia clínica sigue siendo limitada y heterogénea, y se necesitan ensayos más prolongados que incorporen ómicas y variabilidad interindividual. [3]

9. Interpretación mecanística

9.1 Modificación oxidativa de las lipoproteínas

La señal en humanos más madura se refiere a la oxidación, no a la concentración de LDL. Esta distinción es fundamental. Un compuesto puede modificar la susceptibilidad de las lipoproteínas a la modificación oxidativa sin reducir de forma material LDL-C. La propia declaración autorizada por la EFSA para los polifenoles del aceite de oliva se formula en torno a la protección de los lípidos sanguíneos frente al estrés oxidativo, no a la reducción de LDL-C.

9.2 Defensa antioxidante endógena

Los cambios en glutatión peroxidasa, estado antioxidante total y vías sensibles al estado redox son compatibles con una modulación de las defensas endógenas más que con una simple neutralización estequiométrica de radicales. Esto es biológicamente plausible porque las concentraciones circulantes de fenoles dietéticos suelen ser demasiado bajas para explicar efectos sistémicos exclusivamente por neutralización química directa.

9.3 Señalización inflamatoria

HT y sus metabolitos se han investigado en vías asociadas a NF- κ B, moléculas de adhesión y respuestas relacionadas con citocinas. Los ensayos en humanos muestran cambios selectivos y no una supresión uniforme de la inflamación. La interpretación adecuada es modulación de vías, no un efecto farmacológico antiinflamatorio generalizado.

9.4 Función vascular

La función endotelial, la rigidez arterial y las medidas relacionadas con el glucocálix son variables traslacionales atractivas porque integran carga oxidativa e inflamatoria. El ensayo cruzado de 2023 en enfermedad coronaria aporta apoyo, pero la replicación con HT aislado estandarizado y una duración mayor reforzaría de forma material la inferencia.

9.5 Homeostasis de la glucosa

Los mecanismos antidiabéticos preclínicos no pueden tratarse como eficacia en humanos. El ensayo de 2025 en prediabetes no mostró mejoría en las principales variables glucémicas pese a los cambios oxidativos/inflamatorios. Esto puede significar que la dosis/duración fue insuficiente, que la vía no se traduce en descenso de glucosa o que el HT actúa en etapas previas sin producir efectos glucémicos a corto plazo.

9.6 Neurodegeneración y envejecimiento cerebral

Los fenoles de la oliva se estudian activamente en la biología del amiloide y de la α -sinucleína, y DOPAC presenta especial relevancia por su relación con el metabolismo de la dopamina. La evidencia actual en este ámbito es predominantemente preclínica. Es científicamente razonable discutir la investigación mecanística; no lo es sugerir una prevención o tratamiento demostrados de la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer.

9.7 Microbioma y epigenética

La literatura emergente sugiere interacciones entre los fenoles de la oliva, el metabolismo microbiano y la regulación epigenética. Son áreas prometedoras, pero todavía no suficientemente maduras para sustentar conclusiones clínicas específicas de producto. Resultan más útiles para diseñar futuros programas de biomarcadores que para justificar declaraciones actuales.

10. Efectos de la formulación y de la matriz

El problema de la formulación se subestima con frecuencia. El HT es polar y químicamente reactivo; su absorción es rápida, mientras que el metabolismo de primer paso es extenso. La matriz alimentaria puede

modificar la liberación, la coabsorción, la conversión metabólica y la exposición relativa al compuesto original frente a sus conjugados.

- Concentración de HT libre y pureza química.
- Contribución de precursores de oleuropeína/secoiridoides que pueden liberar HT durante la digestión.
- DOPAC ya presente en la materia prima frente a DOPAC generado metabólicamente tras la ingesta.
- Actividad de agua, pH, exposición al oxígeno, metales y envase, factores todos ellos capaces de influir en la estabilidad de los catecoles.
- Matriz lipídica frente a acuosa y posibilidad de diferentes cinéticas de distribución/absorción.
- Perfil de liberación de cápsulas, sistemas gastrorresistentes o microencapsulación.
- Cofenoles y otros activos que pueden generar sinergias, pero complican la interpretación causal.

Para el desarrollo de producto, el objetivo práctico debería ser una exposición biológica reproducible, y no simplemente alcanzar un valor analítico en el momento de liberación del lote. Los estudios de estabilidad deberían monitorizar el perfil fenólico durante toda la vida útil y bajo condiciones aceleradas realistas, con límites de aceptación predefinidos para la pérdida de HT y la formación de productos de degradación relevantes.

11. Implicaciones analíticas y de control de calidad

Para un ingrediente HT o HT/DOPAC de alta calidad, una especificación basada únicamente en «hidroxitirosol total» es insuficiente. El paquete analítico debe construirse en torno a identidad, potencia, catecoles relacionados, fenoles precursores, impurezas, estabilidad y contaminantes.

Un método HPLC o UHPLC adecuado al uso previsto con detección UV/array de diodos puede ser apropiado para el control rutinario de potencia si se demuestra su especificidad. LC–MS/MS resulta especialmente valiosa durante el desarrollo del método, la confirmación de metabolitos, el análisis de matrices complejas y la investigación de vías de degradación. Los patrones de referencia y factores de respuesta deben ser adecuados para cada analito; los «equivalentes de HT» no deben confundirse con la cuantificación directa de especies químicamente distintas.

Concepto de desarrollo recomendado

Definir dos especificaciones vinculadas: (1) una especificación de liberación para identidad, valoración, DOPAC/fenoles relacionados y contaminantes; y (2) un perfil indicativo de estabilidad que monitorice la pérdida de HT y el crecimiento de marcadores predefinidos relacionados con oxidación/metabolismo. Para lotes clínicos, añadir una huella fenólica ampliada que permita establecer comparabilidad entre lotes.

12. Dosis: qué puede y qué no puede inferirse

La literatura reciente en humanos utiliza repetidamente dosis en el intervalo aproximado de 5–20 mg/día, pero ello no debe convertirse en una «dosis efectiva» universal. La inferencia dosis-respuesta se ve limitada por cohortes pequeñas, poblaciones, matrices y variables de evaluación diferentes. La dosis de 15 mg/día aparece ya tanto en trabajos breves con voluntarios sanos como en el ECA de 16 semanas en prediabetes, lo que la convierte en una referencia útil para investigación, no en un óptimo universalmente establecido.

De forma similar, la condición de la UE de al menos 5 mg de HT y derivados por 20 g de aceite de oliva es una condición regulatoria vinculada a una declaración específica relativa a los polifenoles del aceite de oliva. No constituye una dosis clínica mínima efectiva para HT aislado ni una recomendación automática de dosis para complementos alimenticios. [8]

Un programa de dosis basado en evidencia debería comparar idealmente al menos dos niveles de exposición, medir cumplimiento y metabolitos circulantes/urinarios y preespecificar un conjunto de biomarcadores mecanísticos. Sin fenotipado farmacocinético, una aparente falta de respuesta a la dosis podría reflejar simplemente diferencias en absorción o conversión de primer paso.

13. Posición regulatoria en la Unión Europea

El Reglamento (CE) n.º 1924/2006 regula las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en la UE, mientras que el Reglamento (UE) n.º 432/2012 de la Comisión establece la lista de declaraciones autorizadas con arreglo al artículo 13.1. Para los polifenoles del aceite de oliva, la declaración autorizada establece que contribuyen a la protección de los lípidos sanguíneos frente al estrés oxidativo. La declaración solo puede utilizarse para aceite de oliva que contenga al menos 5 mg de hidroxitirosol y sus derivados (por ejemplo, complejo de oleuropeína y tirosol) por 20 g de aceite de oliva, y debe informarse al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 20 g de aceite de oliva. [8]

La redacción y las condiciones son determinantes. No crean una declaración genérica para HT aislado, extractos de hoja de olivo, cápsulas o alimentos enriquecidos por el mero hecho de contener 5 mg o más de HT. Deben evaluarse conjuntamente la categoría de producto, el estatus del ingrediente, la redacción autorizada y las condiciones de uso.

En mayo de 2025, la EFSA evaluó una propuesta de declaración de reducción del riesgo de enfermedad con arreglo al artículo 14 para compuestos fenólicos presentes de forma natural en el aceite de oliva, relacionada con la reducción de LDL-C y de la presión arterial sistólica y, con ello, del riesgo de cardiopatía coronaria. La EFSA concluyó que no se había establecido una relación de causa y efecto para la reducción de LDL-C ni de la presión arterial sistólica. [9]

Este reciente dictamen negativo es muy relevante para la estrategia de comunicación: la evidencia de protección frente a la oxidación no debe inflarse hasta convertirla en declaraciones de reducción de LDL, efecto antihipertensivo o reducción del riesgo de cardiopatía coronaria sin una base autorizada independiente.

14. Seguridad y evaluación del riesgo

El dictamen de la EFSA de 2017 sobre nuevos alimentos evaluó hidroxitirosol sintetizado químicamente para usos específicos en aceites y grasas. El Panel identificó un NOAEL de 50 mg/kg de peso corporal/día a partir de un estudio de 90 días en ratas y concluyó que el nuevo alimento era seguro en las condiciones de uso y niveles de utilización propuestos, teniendo en cuenta los márgenes de exposición y la ingesta dietética prevista. La población diana de dicha evaluación excluía a niños menores de 36 meses, mujeres embarazadas y mujeres en periodo de lactancia. [20]

Ese dictamen no debe interpretarse como una garantía de seguridad ilimitada para cualquier fuente, dosis o matriz. Las especificaciones de nuevos alimentos son específicas del ingrediente, y las conclusiones de seguridad se vinculan al material evaluado y a sus condiciones de uso. Puede ser necesaria una consideración independiente para extractos concentrados con perfiles de impurezas diferentes, nuevas rutas de fabricación, exposiciones sustancialmente distintas o combinaciones deliberadas de HT/DOPAC.

El propio DOPAC requiere asimismo una evaluación regulatoria y toxicológica específica del ingrediente si se añade intencionadamente, en lugar de estar simplemente presente como metabolito o constituyente natural. La familiaridad metabólica no constituye, por sí sola, una autorización regulatoria.

15. Agenda de investigación para productos HT/DOPAC de nueva generación

El campo ha alcanzado ya la madurez suficiente para ir más allá de los estudios antioxidantes genéricos. Un programa de desarrollo técnicamente sólido integraría química, farmacocinética, biología de sistemas y resultados clínicos.

- Cartografía farmacocinética de HT, DOPAC, sulfatos de HT, glucurónidos de HT, conjugados de DOPAC y ácido homovanílico tras formulaciones estandarizadas.
- Comparación directa de HT purificado frente a una matriz de oliva rica en HT a dosis equivalentes de HT emparejadas.

- Estudios de escalado de dosis con modelización exposición-respuesta preespecificada en lugar de interpretación post hoc de subgrupos.
- Ensayos más prolongados en prediabetes o síndrome metabólico con resultados relacionados con progresión y variables vasculares.
- Validación dirigida de las señales metabólicas de 2026 en las vías del ácido araquidónico y de las purinas.
- Integración de lipidómica, metabolómica y proteómica inflamatoria para identificar fenotipos respondedores.
- Caracterización de la contribución del microbioma intestinal a la disposición de HT/DOPAC y a la variabilidad interindividual.
- Trabajo de formulación indicativo de estabilidad que vincule la química de la vida útil con la exposición en humanos.
- Cuando resulte científica y regulatoriamente apropiado, evaluación factorial de HT y DOPAC para determinar si la coexposición deliberada modifica la farmacocinética o la farmacodinámica.

Hipótesis de alto valor

La pregunta de investigación más diferenciadora no es simplemente si más HT es mejor. Es si un perfil reproducible de metabolitos HT–DOPAC predice la respuesta biológica mejor que la dosis administrada del compuesto original. Esta hipótesis es verificable y podría mejorar de forma material tanto la ciencia de formulación como la estratificación clínica.

16. Conclusiones

El hidroxitirosol ha superado la etapa en la que su relevancia podía justificarse únicamente mediante ensayos in vitro de captación de radicales. Los estudios controlados en humanos demuestran absorción, metabolismo extenso y efectos sobre varios biomarcadores oxidativos, inflamatorios y vasculares. El ensayo aleatorizado de 2025 en prediabetes es especialmente importante porque examinó durante 16 semanas una población de riesgo y demostró cambios favorables en múltiples marcadores de estrés oxidativo con 15 mg/día.

El mismo estudio establece también límites necesarios: la homeostasis de la glucosa, la antropometría y los parámetros lipídicos convencionales no mejoraron de forma material. Por consiguiente, la evidencia respalda modulación biológica, no prevención o reversión demostradas de enfermedades crónicas asociadas a la edad. La extensión metabolómica de 2026 añade vías plausibles, pero constituye un seguimiento mecanístico de la misma cohorte y no una replicación independiente.

La farmacocinética aporta la segunda gran conclusión. La exposición humana tras HT oral incluye DOPAC y múltiples metabolitos de fase II, y DOPAC puede adquirir una importancia cuantitativa tras la ingesta de aceitunas. Por ello, la unidad científicamente útil es una red de metabolitos del hidroxitirosol. Los futuros productos y ensayos que cuantifiquen esta red probablemente serán más informativos que aquellos que comuniquen únicamente los miligramos nominales de HT administrados.

Para INTABIOTECH, la experiencia técnica histórica con HT y DOPAC proporciona una plataforma creíble para este siguiente paso, especialmente en control de fabricación, huella analítica y diseño de formulación. El posicionamiento más sólido no consiste en sobredimensionar la evidencia clínica disponible, sino en desarrollar una plataforma diferenciada, consciente del metabolismo, capaz de generar la evidencia de la que actualmente carece el sector.

Anexo A. Matriz de evidencia seleccionada en humanos

Estudio	Población / diseño	Intervención	Duración	Señal principal	Limitación principal
González-Santiago et al., 2010 [4]	Voluntarios sanos; PK, n=10	HT purificado 2,5 mg/kg de peso corporal	Dosis única	Rápida aparición plasmática; HT/HVA/DOPAC urinarios y conjugados; asociación transitoria con LDL	Dosis única elevada; estudio PK, no ensayo de eficacia
Mateos et al., 2016 [5]	Adultos sanos; cruzado, aleatorizado, doble ciego, n=13	Galletas enriquecidas con HT, 5,25 mg	Agudo	Sulfato de HT y sulfato de DOPAC predominantes; menor oxLDL posprandial	Intervención aguda; matriz alimentaria
Colica et al., 2017 [15]	Adultos sanos; cruzado, aleatorizado, doble ciego, n=28	HT 15 mg/día	3 semanas	Cambios en biomarcadores oxidativos y expresión génica redox/inflamatoria	Duración corta; múltiples variables; población sana
Quirós-Fernández et al., 2019 [18]	Adultos de mediana edad; cruzado aleatorizado con placebo, n=84	HT 9,9 mg + punicalagina 195 mg	8 semanas/periodo	Mejoras de FMD/oxLDL/PA en determinados subgrupos alterados	Producto combinado; los hallazgos de subgrupos no pueden atribuirse solo al HT
Fytli et al., 2022 [16]	Mujeres con sobrepeso/obesidad; aleatorizado doble ciego, n=29	HT 15 mg/día, 5 mg/día o placebo	6 meses	Efectos exploratorios sobre composición corporal y metabolómica urinaria	Muestra pequeña; sin potencia para resultados cardiometabólicos duros
Bender et al., 2023 [6]	Voluntarios sanos; PK cruzado y ciego, n=12	Suplementos derivados de oliva ~30,6 o 61,5 mg HT; aceite fortificado comparador	Dosis única	Biodisponibilidad dependiente de la dosis; HVA, HT-3-sulfato y DOPAC como metabolitos principales	Solo PK; dosis agudas relativamente altas
Ikonomidis et al., 2023 [17]	Síndrome coronario crónico; cruzado aleatorizado doble ciego, n=30	Aceite de oliva enriquecido con HT, 10 mg HT/día	1 mes/periodo	Mejora de FMD, PWV y reserva de flujo coronario; reducción de oxLDL/MDA/CRP	Matriz de aceite de oliva; corta duración; cohorte pequeña
Moratilla-Rivera et al., 2025 [1]	Sobrepeso + prediabetes; paralelo aleatorizado doble ciego, 52 aleatorizados/49 completaron	HT 15 mg/día	16 semanas	Mejora de oxLDL, carbonilos proteicos y 8-OHdG; preservación del estado antioxidante; efecto selectivo sobre IL-6	Sin mejora material de índices glucémicos, lípidos estándar o antropometría
Moratilla-Rivera et al., 2026 [2]	Mismos 49 participantes; metabolómica sérica no dirigida	Misma intervención con HT 15 mg/día	16 semanas	Señales en metabolismo del ácido araquidónico, degradación de purinas y clases de fosfolípidos	Reanálisis mecanístico de la misma cohorte; no es una replicación independiente

Anexo B. Marco propuesto de especificación analítica

Parámetro	Fundamento	Enfoque habitual	Nota de desarrollo
Identidad / valoración de HT	Confirmar el activo principal y su potencia	HPLC/UHPLC-DAD; confirmación por LC-MS	Utilizar patrón de referencia cualificado y separación indicativa de estabilidad
DOPAC	Metabolito/catecol relacionado relevante; elemento diferenciador de una plataforma HT-DOPAC	HPLC/UHPLC; LC-MS/MS para especificidad	Definir si el DOPAC nativo del ingrediente es constituyente controlado, impureza o componente intencionado
Perfil de oleuropeína / secoiridoides	Los precursores pueden contribuir a la exposición in vivo a HT	Huella HPLC-DAD/MS	Importante al comparar extractos de oliva con HT purificado
Tirosol / HVA / fenoles relacionados	Caracterizar cofenoles y productos de transformación	HPLC/LC-MS dirigida	Establecer límites de información o aceptación según el proceso
Agua / actividad de agua	Estabilidad y relevancia microbiológica	Karl Fischer / medidor de aw	Vincular con estabilidad acelerada y en tiempo real
Perfil de degradación oxidativa	Los compuestos catecólicos son sensibles a la oxidación	Método LC indicativo de estabilidad	Monitorizar el crecimiento de picos críticos de degradación
Disolventes residuales	Control de proceso	GC-FID/GC-MS	En función de la ruta de fabricación y de los requisitos ICH/alimentarios
Metales pesados	Seguridad / calidad regulatoria	ICP-MS/OES	Definir límites de Pb, Cd, Hg y As adecuados al mercado
Plaguicidas	Control de materia prima botánica	LC/GC-MS multiresiduo	Panel basado en riesgo según origen y mercado
Microbiología	Calidad alimentaria/del complemento	Microbiología alimentaria compendial	Establecer límites adecuados a la categoría
Huella de lote	Comparabilidad clínica y comercial	Huella cromatográfica + relaciones clave	Conservar para comparabilidad entre lotes e investigación de desviaciones

Anexo C. Límites de comunicación regulatoria (UE)

Científicamente defendible en una revisión

Discutir los cambios observados en humanos en oxLDL, marcadores oxidativos de ADN/proteínas, determinadas variables inflamatorias, medidas vasculares y vías metabólicas, indicando expresamente las limitaciones del diseño.

Requiere cautela

Expresiones como «favorece un envejecimiento saludable», «favorece la resiliencia vascular» o «ayuda a mantener la salud metabólica» pueden seguir constituyendo una declaración de propiedades saludables según el contexto y deben contrastarse con el marco de declaraciones autorizadas antes de su uso comercial.

No respaldado actualmente como declaración para HT aislado

«Previene la diabetes», «reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular», «reduce el colesterol LDL», «reduce la presión arterial», «previene la neurodegeneración» o redacciones equivalentes de tratamiento/prevención de enfermedad.

Contexto autorizado del aceite de oliva

«Los polifenoles del aceite de oliva contribuyen a la protección de los lípidos sanguíneos frente al estrés oxidativo» únicamente bajo las condiciones del Reglamento (UE) n.º 432/2012, incluido ≥ 5 mg de HT y derivados por 20 g de aceite de oliva y la información de ingesta exigida.

Referencias

1. Moratilla-Rivera I, Pérez-Jiménez J, Ramos S, Portillo MP, Martín MÁ, Mateos R. Hydroxytyrosol supplementation improves antioxidant and anti-inflammatory status in individuals with overweight and prediabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel trial. *Clinical Nutrition*. 2025;52:17–26. doi:10.1016/j.clnu.2025.07.006. PMID: 40690822.
2. Moratilla-Rivera I, et al. Hydroxytyrosol Modulates Arachidonic Acid Metabolism and Purine Catabolism in Individuals with Prediabetes: An Untargeted Metabolomics Study in a Randomized Controlled Trial. *Antioxidants*. 2026;15(3):317. doi:10.3390/antiox15030317.
3. Moratilla-Rivera I, Pérez-Jiménez J, Martín MÁ, Mateos R. Does hydroxytyrosol deserve a health claim? Effects of its supplementation on aging mechanism from preclinical to human intervention studies. *Food Research International*. 2026;231(Pt 1):118578. doi:10.1016/j.foodres.2026.118578.
4. González-Santiago M, Fonollá J, Lopez-Huertas E. Human absorption of a supplement containing purified hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil, and evidence for its transient association with low-density lipoproteins. *Pharmacological Research*. 2010;61(4):364–370. doi:10.1016/j.phrs.2009.12.016.
5. Mateos R, Martínez-López S, Baeza Arévalo G, Amigo-Benavent M, Sarriá B, Bravo-Clemente L. Hydroxytyrosol in functional hydroxytyrosol-enriched biscuits is highly bioavailable and decreases oxidised low density lipoprotein levels in humans. *Food Chemistry*. 2016;205:248–256. doi:10.1016/j.foodchem.2016.03.011.
6. Bender C, Strassmann S, Golz C. Oral Bioavailability and Metabolism of Hydroxytyrosol from Food Supplements. *Nutrients*. 2023;15(2):325. doi:10.3390/nu15020325.
7. Goldstein DS, Holmes C, Cherup J, Sharabi Y. Plasma Catechols After Eating Olives. *Clinical and Translational Science*. 2018;11(1):32–37. doi:10.1111/cts.12489. PMID: 28898548.
8. European Commission. Commission Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, as consolidated. Olive oil polyphenols: protection of blood lipids from oxidative stress; conditions include at least 5 mg hydroxytyrosol and derivatives per 20 g olive oil.
9. EFSA NDA Panel. Phenolic compounds naturally present in olive oil and lowering of blood LDL-cholesterol and systolic blood pressure, therefore reducing the risk of coronary heart disease: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2025;23:e9470. doi:10.2903/j.efsa.2025.9470.
10. Nikou T, Sakavitsi ME, Kalampokis E, Halabalaki M. Metabolism and Bioavailability of Olive Bioactive Constituents Based on In Vitro, In Vivo and Human Studies. *Nutrients*. 2022;14(18):3773. doi:10.3390/nu14183773. PMID: 36145149.
11. Visioli F, Davalos A, López de Las Hazas M-C, Crespo MC, Tomé-Carneiro J. An overview of the pharmacology of olive oil and its active ingredients. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(6):1316–1330. doi:10.1111/bph.14782. PMID: 31270815.
12. D'Angelo S, et al. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2002;13(11):636–644.
13. Lopez S, Montserrat-de la Paz S, Lucas R, Bermudez B, Abia R, Morales JC, Muriana FJG. Effect of metabolites of hydroxytyrosol on protection against oxidative stress and inflammation in human endothelial cells. *Journal of Functional Foods*. 2017;29:238–247. doi:10.1016/j.jff.2016.12.033.
14. Leri M, Trolese P, Inciardi I, Polverino de Laureto P, Bucciantini M. Differential roles of proteasome and autophagy in α -synuclein and E46K oligomer clearance: insight into the modulatory effects of the dopamine metabolite DOPAC. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2026;341(Pt 1):150224. doi:10.1016/j.ijbiomac.2026.150224. PMID: 41539523.
15. Colica C, et al. Antioxidant Effects of a Hydroxytyrosol-Based Pharmaceutical Formulation on Body Composition, Metabolic State, and Gene Expression: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017:2473495. doi:10.1155/2017/2473495. PMID: 28855976.

16. Fytili C, Nikou T, Tentolouris N, Tseti IK, Katsilambros N, Halabalaki M. *Effect of Long-Term Hydroxytyrosol Administration on Body Weight, Fat Mass and Urine Metabolomics: A Randomized Double-Blind Prospective Human Study*. *Nutrients*. 2022;14(7):1525. doi:10.3390/nu14071525.
17. Ikonomidis I, Katogiannis K, et al. *Association of hydroxytyrosol enriched olive oil with vascular function in chronic coronary disease*. *European Journal of Clinical Investigation*. 2023;53:e13983. doi:10.1111/eci.13983.
18. Quirós-Fernández R, López-Plaza B, Bermejo LM, Palma-Milla S, Gómez-Candela C. *Supplementation with Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Early Atherosclerosis Markers Involved in the Asymptomatic Phase of Atherosclerosis in the Adult Population: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial*. *Nutrients*. 2019;11(3):640. doi:10.3390/nu11030640.
19. *Oral Supplement Containing Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Dyslipidemia in an Adult Population without Co-Adjuvant Treatment: A Randomized, Double-Blind, Controlled and Crossover Trial*. *Nutrients*. 2022;14(9):1879. doi:10.3390/nu14091879. PMID: 35565844.
20. EFSA NDA Panel. *Safety of hydroxytyrosol as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97*. *EFSA Journal*. 2017;15(3):4728. doi:10.2903/j.efsa.2017.4728.

Nota científica y regulatoria

Este documento es una revisión técnico-científica y no constituye consejo médico, un dossier de eficacia clínica ni una autorización para efectuar declaraciones comerciales de propiedades saludables. La evaluación regulatoria específica de cada producto debe considerar la identidad del ingrediente, su origen, proceso de fabricación, uso previsto, población diana, dosis, estatus aplicable como nuevo alimento y la redacción comercial exacta propuesta en cada jurisdicción.