

Antonio Rodríguez¹, Laura Amaya-Pascasio¹, Margarita Moreno², Patricia Martínez-Sánchez¹

¹ Servicio de Neurología y Centro de Ictus, Hospital Universitario Torrecárdenas.

² Departamento de Psicología y CEINSA, Universidad de Almería. Almería, España.



INTRODUCCIÓN

La afectación de las funciones cognitivas, como es la disfunción ejecutiva, se presenta con elevada frecuencia tras un ictus, afectando gravemente a su calidad de vida. Las terapias actuales tienen una eficacia limitada y están centradas principalmente en la recuperación motora. Por ello, se necesitan modelos animales eficientes que reproduzcan con fiabilidad los déficits cognitivos, y así permitir la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas, como la estimulación transcraneal de corriente directa.

OBJETIVOS

- 1) Establecer un modelo animal de isquemia cerebral que reproduzca los déficits cognitivos
- 2) Evaluar la eficacia de distintos protocolos de estimulación transcraneal por corriente directa en la recuperación de las funciones cognitivas

MÉTODOS

Inducción de ictus isquémico en corteza prefrontal mediante inyección de endotelina

(Déziel and Tasker, 2015, 2017, 2018)



Sham vs ET-1

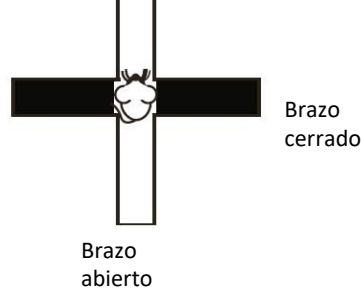
- 400 pmol/μl bilateral
- AP: +3.0 ML: ±0.7 DV: -4.5

Test de preferencia de sacarosa



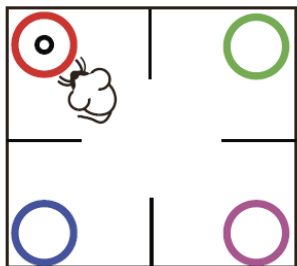
de Souza et al. 2023

Laberinto elevado en cruz



Pellow et al. 1985

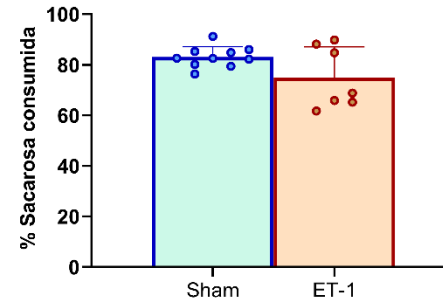
Test de discriminación de olor (4-choice)



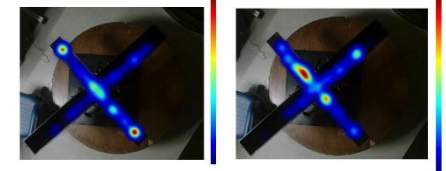
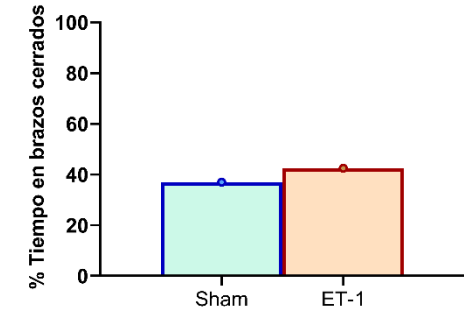
Lu et al. 2021

RESULTADOS

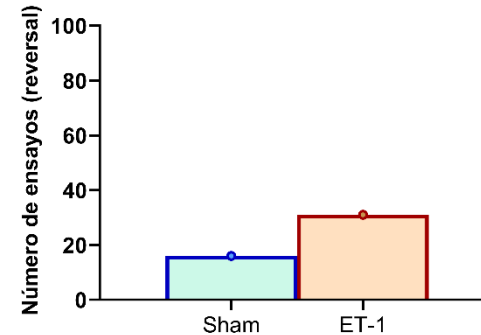
Test de preferencia de sacarosa



Laberinto elevado en cruz



Test de discriminación de olor



Volumen de infarto



25 mm³

CONCLUSIONES

- La inducción de ictus por endotelina en la corteza prefrontal produce un volumen de infarto de unos 25 mm³ y generan déficits en la flexibilidad cognitiva a través del test de discriminación de olor
- Los modelos preclínicos de ictus por endotelina en la corteza prefrontal son relativamente recientes y podrían ser muy útiles para el desarrollo de terapias que mejoren la disfunción cognitiva, como la estimulación transcraneal por corriente continua

A LA ETIOLOGÍA Y EL PRONOSTIO DEL ICTUS AGUDO. ESTUDIO OMIKSTROKE

Elena Ramírez-Yera¹, Laura Amaya-Pascasio¹, Antonio Rodríguez¹, María del Mar Berenguel Ibáñez³, Isabel del Mar Pérez Martínez³, Manuel Rodríguez Maresca⁴, Ignacio Fernández de las Nieves⁵, Ana Cristina Ralha de Abreu⁵, Ana Isabel Tristán Hernández⁵, Ana del Mar Salmerón López⁵, Patricia Martínez-Sánchez^{1, 2}.

¹Servicio de Neurología y Centro de Ictus. Hospital Universitario Torrecárdenas (UAL); ²Facultad de Ciencias de la Salud, Centro de Investigación Sanitaria (CEINSA-UAL), Universidad de Almería (UAL); ³Servicio de Anatomía Patológica. HUT; ⁴Servicio de Laboratorios. UAL; ⁵Facultad de Ciencias Experimentales, Área de Química Orgánica, UAL. Almería, España.

1. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico etiológico del ictus isquémico y la predicción de su evolución clínica sigue siendo un desafío. Los **biomarcadores en sangre y orina** se perfilan como una potencial herramienta para precisar la etiología del ictus y obtener información precoz sobre su evolución.

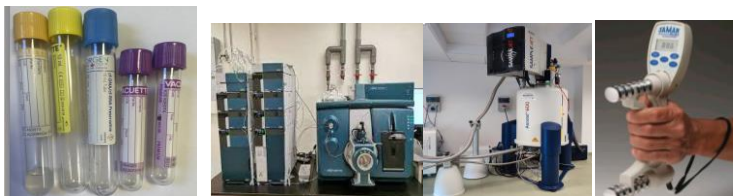
2. OBJETIVOS. General: caracterizar biomarcadores asociados a la etiología y evolución del ictus agudo, mediante análisis de ómicas.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte longitudinal, prospectivo, con inclusión secuencial de los pacientes atendidos en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Torrecárdenas durante 12 meses (**500 pacientes**). Entre las 24-72h se obtienen muestras de sangre y orina. Paralelamente, se están recogiendo datos relativos a la **actividad física** previa del paciente mediante una **encuesta validada**. Por último, se va a analizar la velocidad media de recuperación de fuerza en los miembros superiores mediante datos **dinamométricos** al ingreso y al alta.

PLASMA, ORINA, SUERO TANDEM MASA-HPLC ESPECTRÓMETRO DE RMN DINAMÓMETRO



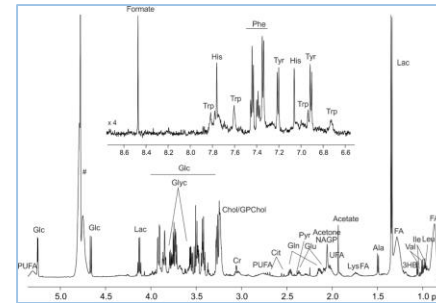
4. RESULTADOS PRELIMINARES

110 PACIENTES INCLUIDOS (tres primeros meses de 2023). 63 varones (edad media 66,5 años), 47 mujeres (72,72%)

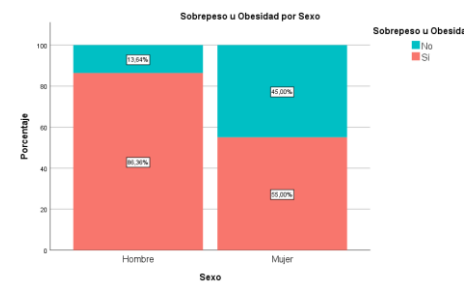
Datos basales

VARIABLES	VALOR
HTA	67.29%
DIABETES PREVIA	34.91%
DISLIPEMIA	52.34%
TABACO	22.43%
ENOLISMO	17.71%
GLUCEMIA URGENCIAS	121.8 mg/dL
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA URGENCIAS	157 mmHg
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA URGENCIAS	86.8 mmHg
NTproBNP	1184.2 pg/mL

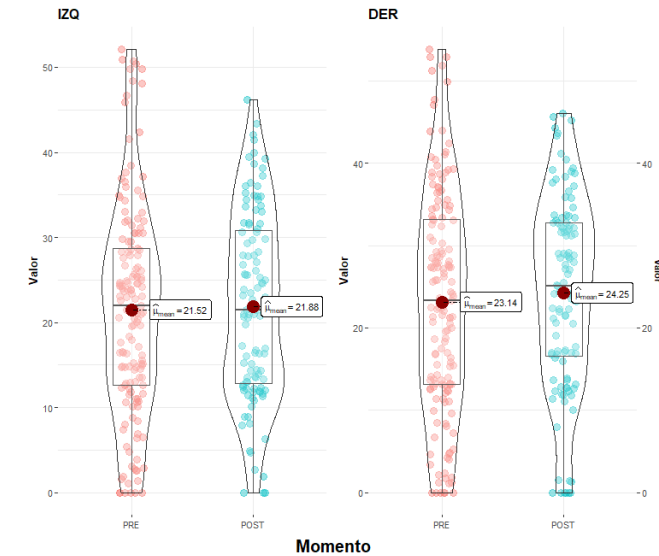
Perfil metabólico



IMC medio en pacientes con ictus



Recuperación media de la fuerza en miembros superiores tras el ictus



5. CONCLUSIÓN

Se espera que, mediante la realización de diferentes ómicas (metabolómica, proteómica, transcriptómica y genómica), pueda mejorarse la fiabilidad del diagnóstico etiológico de los pacientes con ictus. Además, esperamos identificar biomarcadores relacionados con la evolución del mismo.

Por otro lado, estamos registrando, de manera objetiva, datos sobre el incremento de fuerza en los miembros superiores tras la hospitalización por un ictus. Después, todos estos datos se correlacionarán con la evolución a los tres meses.

Asociación entre micro-RNAs y pronóstico funcional a 3 meses en pacientes con ictus isquémico

Autores: Isabel Fernández Pérez, Joan Jiménez Balado, Marta Vallverdú-Prats, Elisa Cuadrado Godia, Adrià Macias Gómez, Antoni Suárez Pérez, Àngel Ois, Ana Rodríguez Campello, Eva Giralt, Jaume Roquer, Jordi Jiménez Conde.
Neurología vascular. Hospital del Mar - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas

Introducción

Los microRNA (miRNA) son moléculas que regulan la expresión génica, participando en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, entre ellos, en la fisiopatología del ictus. El objetivo de nuestro estudio es identificar posibles miRNA asociados con el pronóstico a los 3 meses en pacientes con ictus.

Métodos

Utilizamos una cohorte inicial de 215 pacientes con ictus isquémico que cumplían los siguientes criterios: NIHSS inicial >2, llegada al hospital con <24h de evolución y Rankin previo <3. Realizamos una secuenciación masiva de miRNA en plasma extraído en las primeras 24 horas mediante técnicas de secuenciación masiva.

Ajustamos el análisis de expresión diferencial por edad, Rankin previo, NIHSS a las 24h (todas variables

asociadas con pronóstico en el análisis bivariado), sexo y rTPA. Con los miRNA diferencialmente expresados realizamos un análisis de enriquecimiento de vías metabólicas. En base a estos resultados y a los valores de fold-change, seleccionamos 41 miRNA candidatos para su replicación mediante RT-PCR en una cohorte de validación, compuesta por 229 pacientes, procedentes de nuestro centro y de otros 3 centros de la red (Hospital Universitario de Albacete, Hospital Son Espases y Hospital Arnau de Vilanova), que cumplían los mismos criterios de inclusión que la cohorte inicial, excepto que el NIHSS a las 24h era >3.

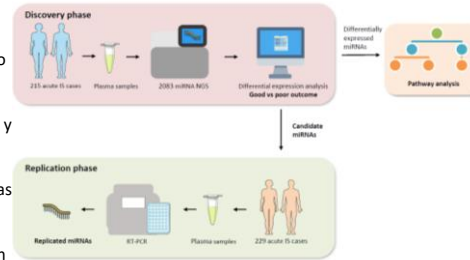


Figura 1. Diseño del estudio

La figura 1 resume el diseño del estudio.

Resultados

En la cohorte exploratoria obtuvimos 74 miRNAs asociados de forma significativa con el pronóstico a 3 meses (p ajustada por FDR <0.05), todos ellos sobreexpresados en pacientes con mal pronóstico funcional (Rankin > 2) (Figura 2). En el análisis de vías metabólicas encontramos asociación con vías relacionadas con angiogénesis, morfogénesis neuronal, transforming growth factor beta, desarrollo endotelial y cognición, entre otras.

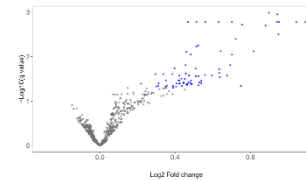


Figura 2. Vulcano plot (cohorte exploratoria). Los puntos azules corresponden a los miRNA significativos

Actualmente estamos finalizando los análisis de validación externa. Los análisis preliminares sugieren una tendencia similar a la encontrada en la cohorte inicial (sobrexpresión de los 41 miRNA en pacientes con mal pronóstico).

Conclusión

Encontramos un perfil de expresión de miRNA diferente en los pacientes con mal pronóstico funcional a los 3 meses de un ictus isquémico, lo que podría estar implicado en los procesos de recuperación neurológica.

INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL RIESGO DE ICTUS ISQUÉMICO Y EN SU EVOLUCIÓN

Miquel Lledós, Natalia Cullell, Jara Cárcel-Márquez, Elena Muiño, Cristina Gallego-Fabrega, Laia Lluçà-Carol, Jesús Martín-Campos, Ana Aguilera-Simón, Rebeca Marín, Pol Camps-Renom, Joan Martí-Fabregas, Luis Prats-Sanchez, Israel Fernández-Cadenas

Stroke Pharmacogenomics and Genetics Laboratory, Sant Pau Research Institute, Barcelona, Spain



Antecedentes y objetivos

La composición de la microbiota intestinal es un factor modificable asociado con el riesgo de ictus y con el resultado neurológico después de un ictus. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en modelos animales mediante secuenciación del gen del ARNr 16S^{1,2}. Nuestro objetivo es identificar aquellas bacterias y vías metabólicas asociadas con el resultado neurológico en la fase aguda (inicio y 24 horas después del ictus) y el resultado funcional a los 3 meses después de un ictus isquémico (IS).

Métodos

Estudio observacional en un centro terciario de ictus (enero 2020 - abril 2022). Hemos analizado, mediante secuenciación metagenómica, la primera muestra fecal tras el ictus isquémico en 156 pacientes y 19 controles. Estimamos la diversidad α y β , y comprobamos la abundancia relativa diferencial de los taxones y de las vías metabólicas en diferentes comparaciones: caso/control, ictus leve (NIHSS < 5)/moderado (NIHSS = 5-15)/grave (NIHSS > 15), deterioro neurológico durante las primeras 24h (empeoramiento si Δ NIHSS \geq 4), y resultado funcional a 3 meses (malo si mRS \geq 3). Los análisis se ajustaron por edad, sexo, NIHSS basal y subtipo de ictus (clasificación TOAST). Realizamos análisis de Randomización Mendeliana (MR) para evaluar la causalidad entre las diferentes bacterias con el riesgo de ictus y su evolución.

Resultados

Hemos identificado nuevas bacterias asociadas con el riesgo de IS (*Fusobacterium*, $p=1.4 \times 10^{-6}$), así como también hemos confirmado algunas previamente ya identificadas (*Lactobacillus*, $p=4.3 \times 10^{-11}$)³. Los análisis de MR han confirmado la causalidad entre la abundancia de *Fusobacteriaceae* y un mayor riesgo de ictus isquémico ($p=0.02$). Además, hemos identificado nuevas bacterias asociadas con una mayor severidad del ictus en el momento del infarto (*Negativibacillus*, $p=5.3 \times 10^{-5}$) y a las 24h (*Lentisphaeria*, $p=1.9 \times 10^{-5}$). También hemos identificado múltiples bacterias (*Pseudomonas*, $p=7.5 \times 10^{-6}$; *Enterococcus*, $p=1.9 \times 10^{-4}$) y vías metabólicas (EC 2.1.1.193, $p=4.1 \times 10^{-5}$) asociadas con una peor evolución funcional a los 3 meses del ictus isquémico.

- Referencias:
- Zeng, X., et al. (2019). Higher Risk of Stroke Is Correlated With Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*
 - Yin, J., et al. (2015). Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc*
 - Yamashiro, K., et al. (2017). Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One*

Resultados: microbiota y evolución funcional a los 3 meses

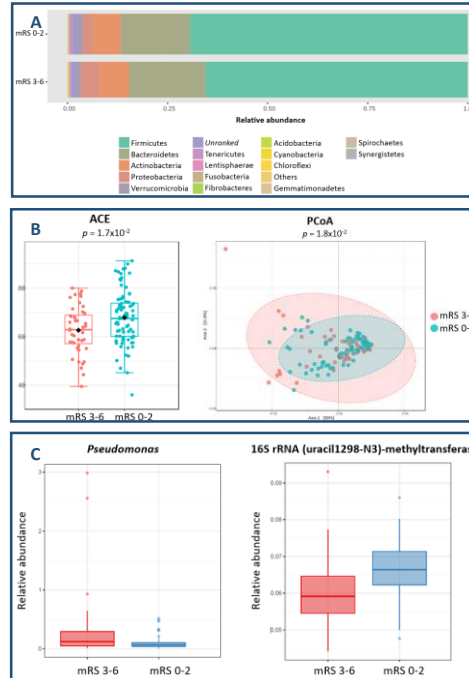


Figure 1. (A) Abundancia relativa de filos bacterianos. (B) Diferencias en la diversidad α y β entre los dos grupos. (C) Abundancias relativas de *Pseudomonas* y de la actividad de la enzima 16S rRNA (uracil1298-N3)-metiltransferasa.

Conclusiones

Hemos encontrado múltiples bacterias y vías metabólicas nuevas asociadas con el ictus isquémico y su evolución en la fase aguda y a los 3 meses post-ictus.

OBJETIVOS: El desarrollo de terapias protectoras para la fase aguda del ictus sigue siendo una de las principales tareas pendientes en el estudio de esta patología. Resultados recientes de nuestro grupo han proporcionado pruebas bastante sólidas que sugieren que la enzima glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) residente en la sangre puede actuar como un candidato seguro y eficaz en esta patología.

MÉTODOS: para demostrar la eficacia de la GOT como una nueva terapia frente a la isquemia cerebral, sintetizamos una nueva forma humana recombinante de GOT (rGOT). Su biocompatibilidad y farmacocinética se probaron en modelos de ratas y primates. Posteriormente, su eficacia protectora se demostró en diferentes situaciones experimentales que reflejan las condiciones clínicas tras un ictus y después de la reperfusión arterial, incluyendo duración de la isquemia y análisis de la ventana terapéutica del tratamiento.

RESULTADOS: Los estudios de eficacia en modelos experimentales indican que la rGOT induce un efecto protector evaluado mediante reducción de volumen de infarto y mejora funcional. Los resultados de biocompatibilidad y farmacocinética con la forma recombinante de la GOT (rGOT) en primates nos sugieren que es un fármaco seguro que podría usarse de forma inmediata en pacientes con sospecha de ictus.

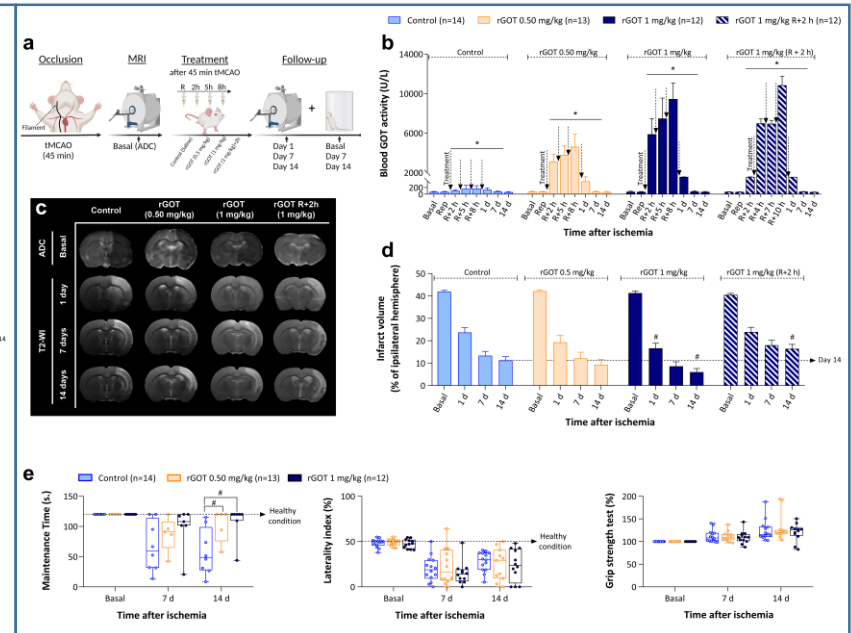
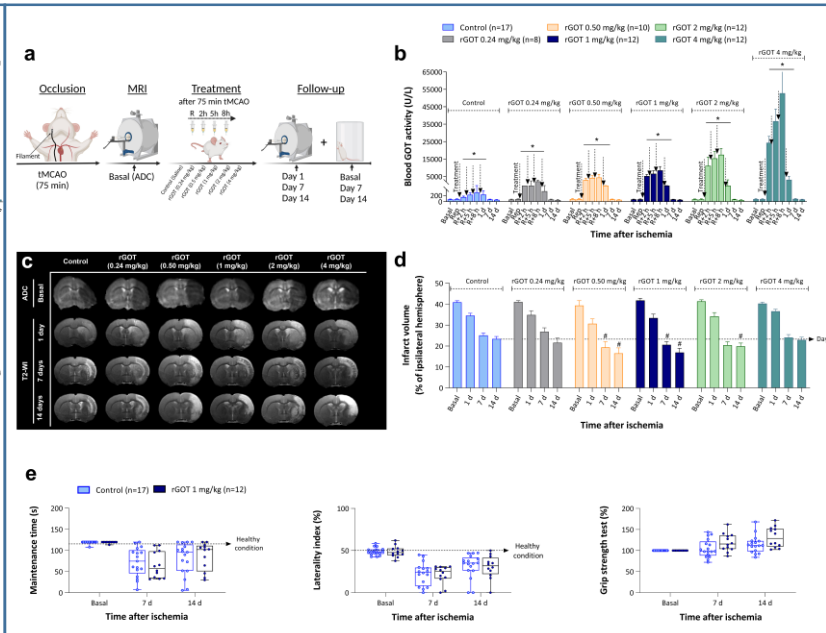
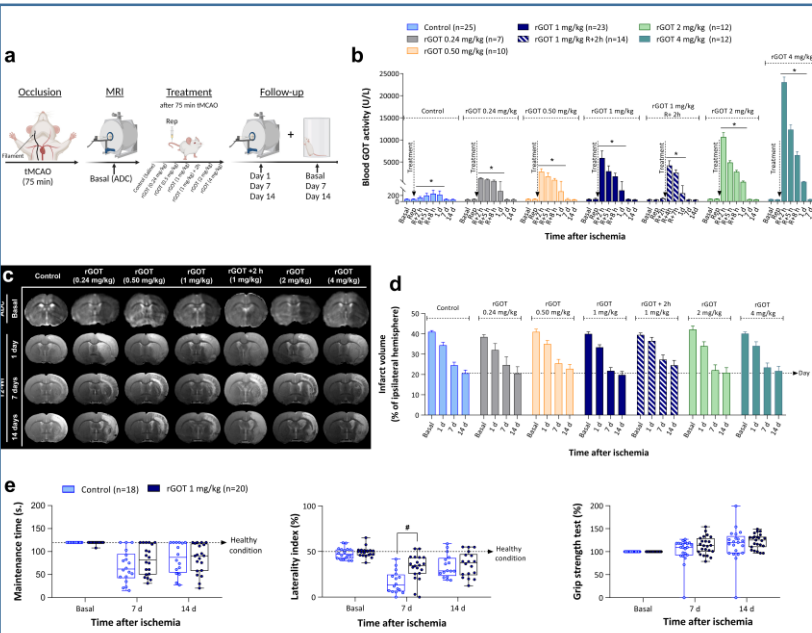


Fig. 1 Estudio terapéutico de una dosis de rGOT en ratas con isquemia cerebral severa (75 min MCAO).

Fig. 2 Estudio terapéutico de cuatro dosis de rGOT en ratas con isquemia cerebral severa (75 min MCAO).

Fig. 3 Estudio terapéutico de cuatro dosis de rGOT en ratas con isquemia cerebral leve (45 min MCAO).

CONCLUSIONES: para validar la eficacia protectora de este fármaco, solicitamos a los grupos de la Red y con disponibilidad para trabajar en modelos animales y celulares de isquemia, participar en un estudio multicéntrico para probar el efecto del rGOT de forma totalmente ciega.

ESTUDIO GOTIS (ICI19/00032)



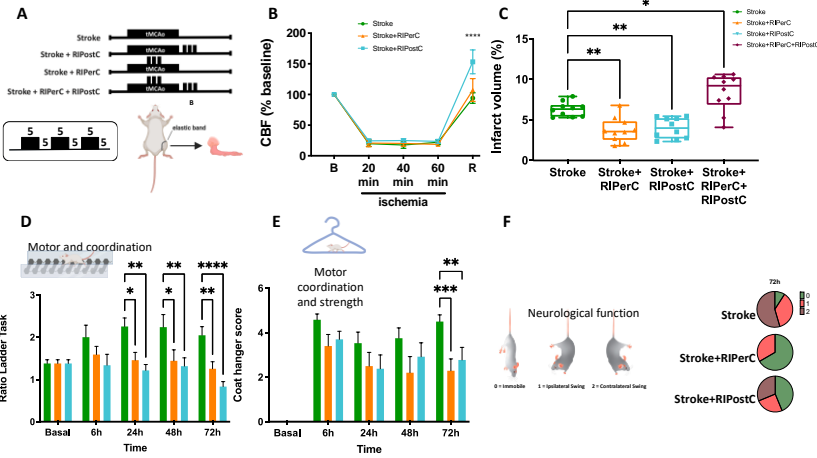
NEUROPROTECTIVE EFFECT OF REMOTE ISCHEMIC PERCONDITIONING AND POSTCONDITIONING IN A PRECLINICAL MOUSE MODEL OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

C. Torres Querol¹, G. Arque^{1,2}, F. Purroy^{1,2,3}

¹ Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), Lleida (Spain) ² Universitat de Lleida, Lleida (Spain) ³ Hospital universitari Arnau de Vilanova, Lleida (Spain)

RESULTS

I. RIC treatments significantly reduced the infarction size and improved functional outcomes 3 days after reperfusion compared to the group that did not receive RIC



II. RIC treatments showed a specific cellular pattern and morphological profile in the peri-infarct region

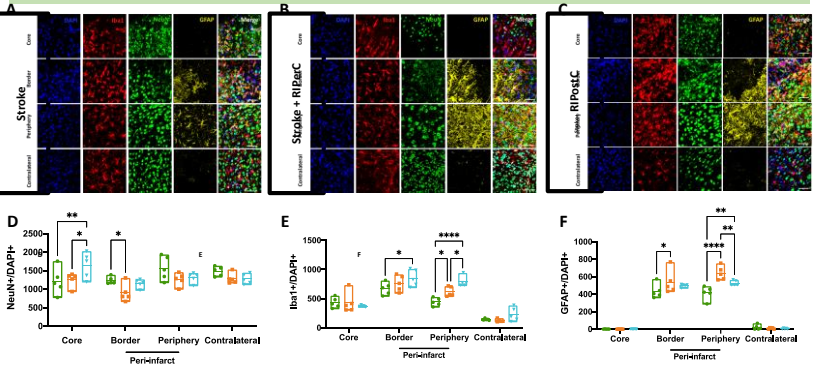
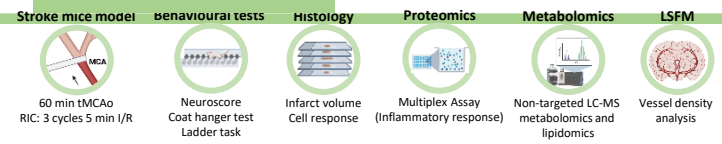


Fig. 2 I Immunostaining of neurons (NeuN, green), microglia (Iba1, red) and astrocytes (GFAP, yellow) in Stroke (A), Stroke+RIPerC (B) and RIPostC (C) groups. Cell nuclei were stained with DAPI (blue). Quantification of neurons (D), microglia (E) and astrocytes (F) in the different regions: core, border, periphery and contralateral area (n=5 mice per group). *p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001.

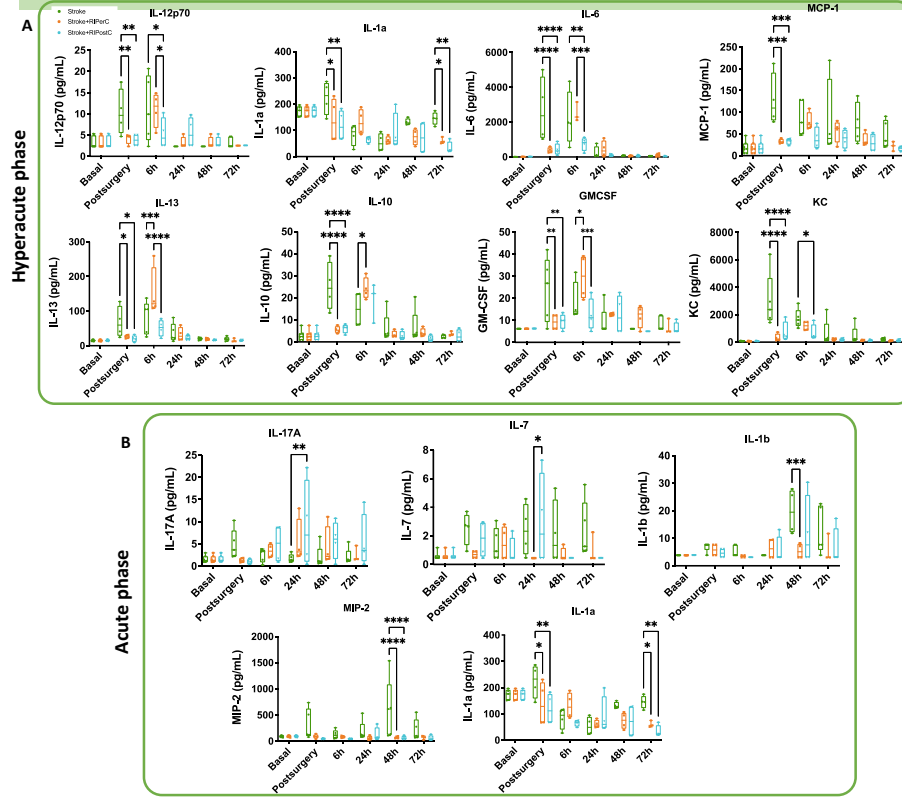
INTRODUCTION

Remote ischemic conditioning (RIC) is an endogenous procedure that reduces ischaemic injury by repeated transient mechanical obstruction of vessels at a remote limb from the injury site. It represents a new paradigm in neuroprotection with unknown mechanism of action. This study aimed to evaluate the neuroprotective effect of per-RIC (during ischemia) and post-RIC (after ischemia) in a preclinical mouse model of acute ischemic stroke.

MATERIALS AND METHODS



III. RIPerC and RIPost protect against cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating the peripheral immunomodulation



IV. RIPerC enhanced vascular remodelling after cerebral ischemia

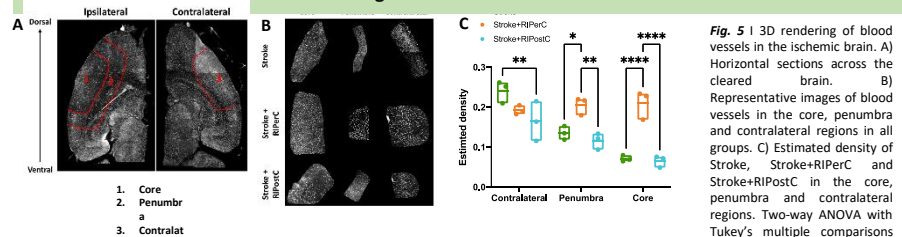
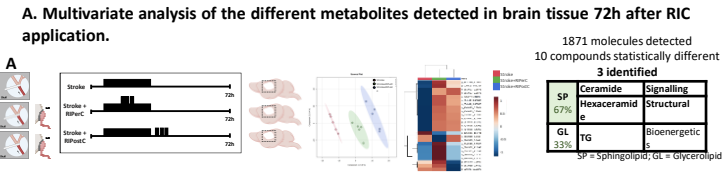
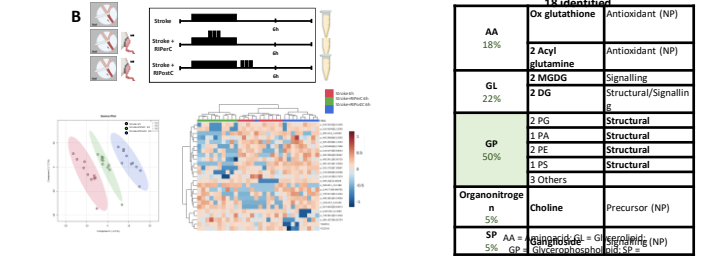


Fig. 5 3D rendering of blood vessels in the ischemic brain. A) Horizontal sections across the cleared brain. B) Representative images of blood vessels in the core, penumbra and contralateral regions in all groups. C) Estimated density of Stroke, Stroke+RIPerC and Stroke+RIPostC in the core, penumbra and contralateral regions. Two-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons

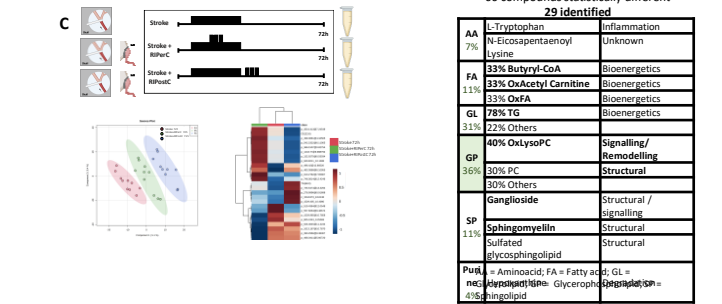
V. Each RIC treatment induces an adaptive response that defines a specific metabolomic signature after brain ischemia



B. Multivariate analysis of the different metabolites detected in plasma after RIC application in the tMCAo mice at 6h after stroke.



C. Multivariate analysis of the differential plasma metabolites species detected after RIC application in the tMCAo mice at 72h after stroke.



CONCLUSIONS

Stroke+RIPerC and Stroke+RIPostC significantly reduced the infarction size, improved neurological function and snowed a specific cellular pattern and morphological profile in the peri-infarct region, ultimately leading to cerebral ischemia tolerance. Moreover, each RIC strategy showed a specific time-dependent cytokine profile, a metabolic profile and affected the brain vasculature.

ACKNOWLEDGEMENTS



Expresión Diferencial del Gen *PATJ* en Respuesta a Terapia de Rehabilitación en Pacientes de Ictus

Laura Nadal, Lluís Gómez, Marina Jaume-Batle, Toni Capó-Quetglas, Guillem Cañellas, Jaume Llinàs, Aina Medina-Dols, Cristòfol Vives-Bauzá

En colaboración con centros participantes de la cohorte SMARRTS (Studying Markers of Angiogenesis and Repair during Rehabilitation Therapy after Stroke): Hospital Universitario Vall d'Hebron, Hospital Parc Taulí, Hospital de Gortiz, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Hospital Marítimo de Oza-A Coruña, Parc Sanitari Pere Virgili y Hospital Germans Tries i Pujol

INTRODUCCIÓN: La infra-expresión del gen *PATJ* en fase aguda se asocia a buen pronóstico funcional del ictus isquémico, ya que activa la angiogénesis, proceso también activado con terapia de rehabilitación.

OBJETIVO: Determinar la modulación del gen *PATJ* en respuesta a la terapia de rehabilitación y su correlación con la evaluación funcional.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo, cohorte SMARRTS. La expresión de *PATJ* se realizó por RT-PCR.



CONCLUSIONES:

La expresión de *PATJ* predice la respuesta a la terapia de rehabilitación en pacientes de ictus.

La expresión de *PATJ* presenta mayor correlación con las escalas de fuerza, FAC y MRC.

Estos resultados tendrán que ser replicados en estudios futuros en cohortes más amplias.

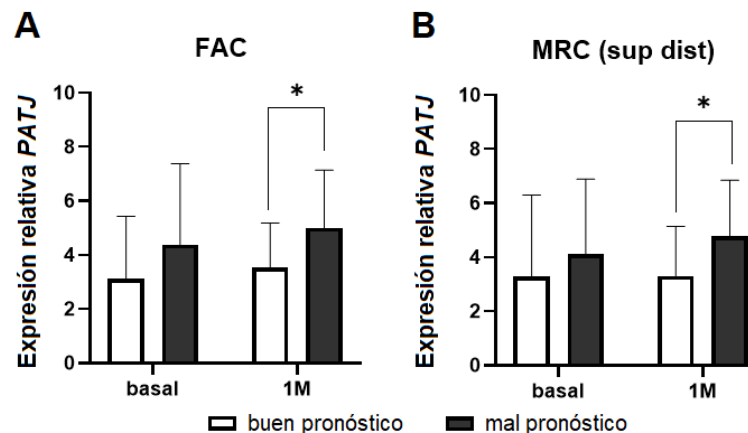


Figura 1. La expresión del gen *PATJ* al mes de terapia es significativamente menor en pacientes con buen pronóstico funcional, medido con las escalas (A) FAC y (B) MRC (superior distal).

Variables	NIHSS + Edad	+ <i>PATJ</i> 1M	+ Terapia
FAC 3M	VPP(%)	77,42	89,29
	VPN (%)	0,00	100,00
	AUC	0,75	0,84
	IC95% OR	----	0,27–0,87
	p-valor	0,06	0,006
MRC 3M (superior distal)	VPP (%)	0,00	66,67
	VPN (%)	81,25	86,21
	ÁUC	0,66	0,85
	IC95% OR	----	0,07–0,74
	p-valor	0,12	0,008

Table 1. La expresión de *PATJ* al mes de terapia predice la evolución funcional a los 3 meses, según las escalas FAC y MRC (superior distal). VPP y VPN : Valor predictivo positivo y negativo. AUC: Área bajo la curva. IC: Intervalo de Confianza.

AGRADECIMIENTOS:

FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO EN PACIENTES CON ICTUS DEL LÓBULO FRONTAL

Laura Amaya-Pascasio^{1,3}, José García-Pinteño^{2,3}, Rocío Rodríguez-Herrera^{2,3}, María Alonso de Leciñana⁴, Ana Sánchez-Kuhn^{2,3}, Uceda Sánchez, Cristina^{2,3}, Pilar Fernández-Martín^{2,3}, José Juan León^{2,3}, Carlos Hervás Testal⁴, Pilar Flores^{2,3}, Patricia Martínez-Sánchez^{1,3}.

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España; ²Facultad de Psicología, Universidad de Almería, Almería, España; ³Centro de Investigación Sanitaria (CEINSA-UAL), Almería, España; ⁴Servicio de Neurología y Centro de Ictus. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación IdiPAZ. Madrid, España.

INTRODUCCIÓN:

Síndrome disejecutivo: Alteración en memoria de trabajo, planificación, inhibición y flexibilidad cognitiva. Prevalencia 20-70% tras un ictus, afectando a la vida diaria y a la calidad de vida.
Objetivo: Evaluar las funciones ejecutivas y la conectividad funcional en estado de reposo (CF-r) en pacientes con ictus frontal.

RESULTADOS:

Casos: 32 (59% hombres). Hemisferio derecho: 43%. Evolución desde ictus: 20,5 (IQR 11-39) meses | **Controles:** 20 (50% hombres) Rango de edad 21-57 años. No diferencias en características basales.

ICTUS FRONTAL frente CONTROLES: Peor memoria de trabajo (tarea *Nesplora IceCream*, $p < 0,05$), mayor inflexibilidad cognitiva (tarea PRLT, $p < 0,01$), con un mayor número de respuestas perseverativas ($p < 0,01$).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio observacional **CASO-CONTROL MULTICÉNTRICO.**

- **Casos:** Pacientes con ictus frontal crónico (6 meses-5 años)
- **Controles:** Sujetos sanos apareados por sexo, edad y nivel educativo.

EVALUACIÓN FUNCIONES EJECUTIVAS



CONECTIVIDAD FUNCIONAL INFRARROJO CERCANO (fNIRS)

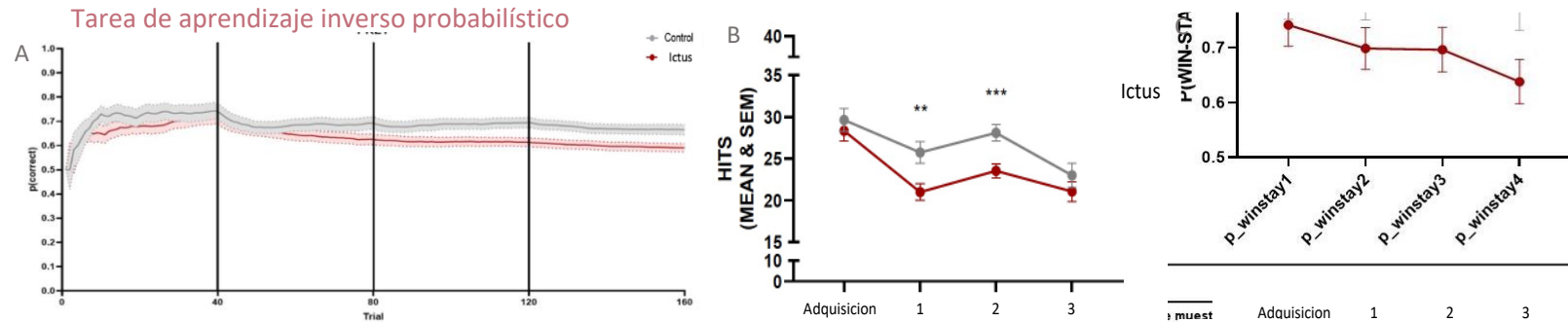
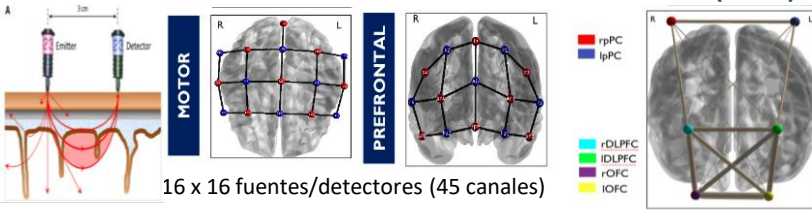


Figura 1. A. Evolución en el número de respuestas correctas acumuladas durante la tarea. B. Número de respuestas correctas durante las 4 fases del test, tras cada fase (adquisición, 1, 2, 4), el estímulo correcto cambia. C. Porcentaje de elección del estímulo ganador tras haber recibido *feedback* positivo en intento previo.

fNIRS: conectividad funcional de reposo: La CF-r entre el córtex orbitofrontal izquierdo y derecho y el córtex parietal posterior fue menor en los pacientes con ictus ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias en función de la lateralidad de la lesión.

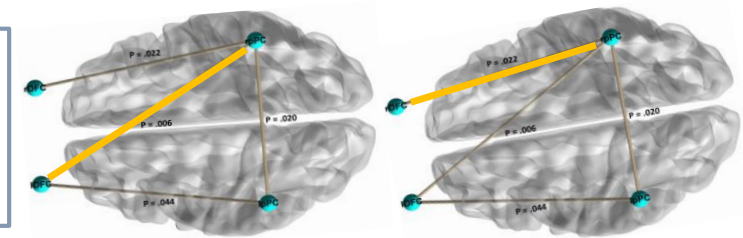


Figura 2. Representación de las regiones cerebrales con menor CF-r en casos frente a controles.

CONCLUSIONES: Los pacientes con ictus presentaron un deterioro de las funciones ejecutivas que se asoció a una conectividad reducida entre el córtex orbitofrontal y el córtex parietal posterior, regiones previamente asociadas a los circuitos de modulación motora en respuesta a la recompensa. Estos hallazgos podrían ser útiles en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del síndrome disejecutivo tras un ictus frontal.

Referencias:
 Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*. 2010 May;22(2):227-35.
 Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2002 Jun 1;22(11):4563-7.

Dietary supplementation with *Salicornia* extracts as a prevention strategy in patients at high cerebrovascular risk

Carmen del Río ¹, Ana M Nájjar ^{1,2}, Marina Romero-Bernal ¹, Soledad Pérez Sánchez ^{1,2}, Reyes de Torres ^{1,2}, Rosa Acevedo ^{1,2}, Cristina López ^{1,2}, Carmen Domínguez ^{1,2}, Francisco Moniche ^{1,3}, Alejandro González ^{1,4}, Joan Montaner ^{1,2}

¹) Neurovascular Research Laboratory, Institute of Biomedicine of Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain, ²) Department of Neurology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain, ³) Department of Neurology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain, ⁴) Interventional Neuroangiology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain



INTRODUCTION

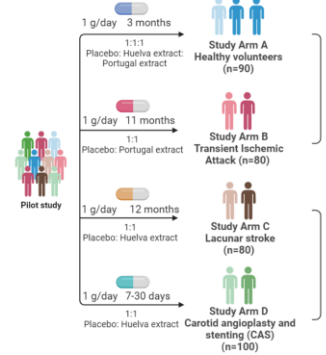
Stroke is an acute cerebrovascular event that produces brain damage due to ischemia in the tissue. There are two types of strokes: (I) ischemic stroke represents 85% of all cases and it results from the blockage of a blood vessel by a clot; and (II) hemorrhagic stroke, caused by the rupture of a blood vessel. In both cases, there is a decrease in the supply of oxygen and glucose in the brain, leading to brain damage that is often irreversible. Stroke is the second cause of death and a main cause of disability worldwide. Interestingly, a substantial proportion of strokes can be attributed to unhealthy lifestyle behaviors and might be prevented by application of a multifactorial approach that includes dietary interventions.

It is well known the relationship that exists between oxidative stress and the brain damage after suffering a stroke. In this sense, plant polyphenols have shown to exert great antioxidant activities and they have emerged as a preventive strategy for several diseases linked to oxidative stress. For this reason, we investigated the protective effect of *Salicornia ramosissima*, a seasonal Mediterranean saltmarsh plant that, in response to saline stress, synthesizes multiple bioactive compounds, such as polyphenols. Recently, we reported the protective effect of a *S. ramosissima* ethanolic extract on two experimental models of brain ischemia in flies and mice.

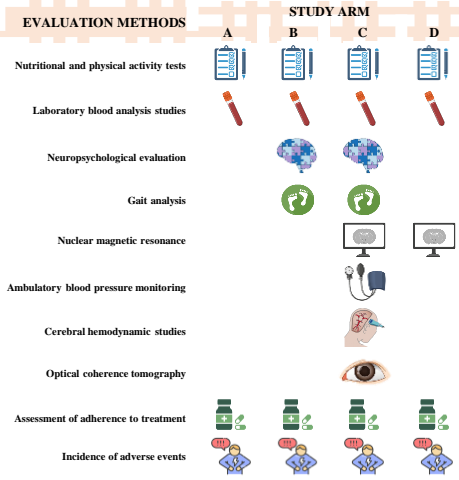
Accumulating evidence support the therapeutic potential of *Salicornia*'s phytochemical profile, but there are no clinical studies on the use of these compounds or foods rich in polyphenols in neurovascular disease. We have started the process of translation to humans by administering a *Salicornia* extract supplement to healthy volunteers and to patients with mild strokes which allows them to be independent in their activities by living.

METHODS

Study design: Multicenter, randomized, triple-blind, parallel-group, placebo-controlled pilot trial aimed at evaluating the efficacy and safety of the administration of a food supplement containing *S. ramosissima* ethanolic extract (*flavon*, *flavon*, and *flavon*) versus placebo in four subgroups:



Evaluation methods: Different laboratory test and clinical parameters are performed depending on the



RESULTS

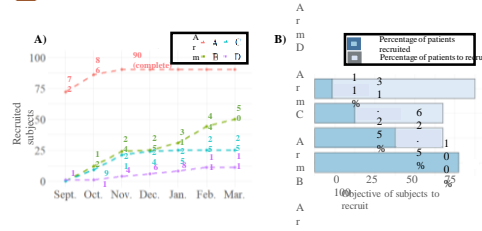


Figure 2. A) Monthly recruitment by study arm. B) Subjects recruitment expressed as percentage of the objective.

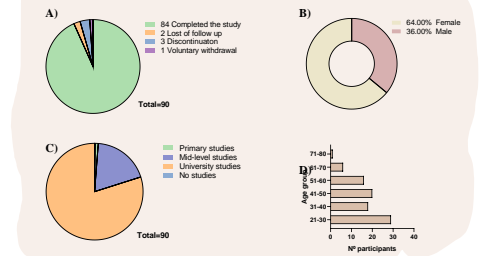


Figure 3. Demographic data of study arm A including drop outs (A), sex distribution (B), educational level (C) and age group (D).

Results are being analyzed blindly. No serious adverse event was reported in study arm A participants. No significant differences in the incidence of adverse events between the three treatment groups.

Adverse and side effects	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3
Gastrointestinal disturbances	2	6	2
Headache	1	1	1
Urine excretion disorders	4	0	1
Circulatory system disturbances	0	2	0
Menstrual disturbances	0	3	0

Table 1. Incidence of adverse and side-effect observed in study arm A.

CONCLUSION AND FUTURE PERSPECTIVES

The study enrollment is progressing as expected. After three months of treatment, no serious adverse events were reported in healthy volunteers. In addition, no patient included in the other study arms, some of whom have already completed five months of treatment, has reported any serious adverse event.

Ongoing studies include the analysis of nutrients consumption and physical activity, the measurement of plasma phenolic content and proteomic analysis of a panel of 92 proteins involved in cardiovascular diseases.

This study could be the first step in the development of a nutritional strategy for long-term prevention of neurovascular disease in population at high vascular risk.

More info here:



REFERENCES AND ACKNOWLEDGEMENT

García-Rodríguez P, et al. Diet Supplementation with Polyphenol-Rich *Salicornia ramosissima* Extracts Protects against Tissue Damage in Experimental Models of Cerebral Ischemia. *Nutrients* 2022, 14, 5077.

Nájjar, A.M. et al. A Review on Polyphenols in *Salicornia ramosissima* with Special Emphasis on Their Beneficial Effects on Brain Ischemia. *Nutrients* 2023, 15, 793.

The authors received financial support from "CSF-Proyectos estratégicos de I+D+i. Proyectos cofinanciados en un 80% por fondos del Programa Operativo FEDER de Andalucía 2014-2020", grant number PE-0527-2019. This research was partially funded by "Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades (CTEUC) y 80% cofinanciados por la UE. PO FEDER Andalucía 2014-2020", grant number [PY20_01351]. C.R. received financial support from the Sara Borrell program funded by ISCIII, grant number CD21/00148. M.R. received financial support from the PFIS program funded by ISCIII grant number FI22/00202.

INTRODUCCIÓN

La colocación de stent carotídeo más terapia antiagregante parece ser la opción más efectiva en pacientes con ictus isquémico agudo (IIA) por lesiones en tándem (oclusión de arteria carótida interna más oclusión intracraneal). Sin embargo, la trombosis precoz (<24h) del stent es un factor independiente de mal pronóstico. Actualmente no existe evidencia de cuál es el mejor fármaco antiagregante para su prevención. El objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de ácido acetilsalicílico (AAS) y tirofiban en pacientes con ictus isquémico agudo por lesiones en tándem sometidos a TEV y stenting carotídeo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo unicéntrico incluyendo pacientes con ictus isquémico agudo de circulación anterior sometidos a TEV y stenting carotídeo que recibieron durante el procedimiento como terapia antiagregante AAS (Grupo AAS) o Tirofiban (Grupo Tirofiban) como primera opción (Figura 1). El objetivo primario de eficacia fue la **reducción de tasa de trombosis aguda intrastent** a las 24 h de la TEV (estenosis ≥70% definido como velocidad pico sistólico ≥300 cm/s intrastent u oclusión carotídea) y de **seguridad** la tasa de **transformación hemorrágica sintomática**. Los objetivos secundarios de eficacia fueron: 1) proporción de pacientes con buen resultado funcional a 3 meses (mRS≤2); 2) necesidad de un segundo fármaco antiagregante periprocedimiento y; 3) tasa de buen grado (mTICI2b-3) y excelente (mTICI2c-3) de recanalización. Los objetivos secundarios de seguridad fueron: 1) tasa de hemorragia parenquimatosa (PH1-2) y tasa mortalidad por todas las causas a los 3 meses.

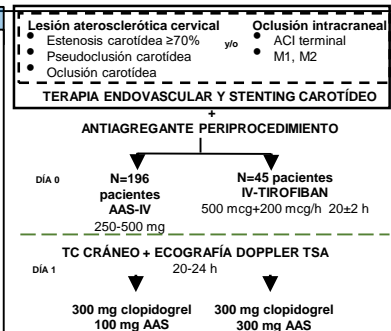


Figura 1. Resumen Material y Métodos

RESULTADOS

Se incluyeron 241 pacientes, 196 (81.3%) asignados al Grupo AAS y 45 (18.7%) al Grupo Tirofiban. Las características basales se resumen en la **Tabla 1**. En el Grupo Tirofiban, la tasa de **trombosis intrastent se redujo un 7.1 % (IC95%=3.4-10.8, p<0.001)** y hubo menor número de transformaciones hemorrágicas sintomáticas [19 (9.7%) vs 2 (4.4%) OR=0.49(IC95%=0.1-2.2), p=0.3] (Figura 2-A).

Tabla 1. Características	Grupo AAS (n=196)	Grupo Tirofiban (n=45)	p
Basales			
Edad M (RIQ)	68 (60-77)	68.5 (61.23-78.3)	0.56
Sexo (hombre) n (%)	160 (81.6)	34 (75.6)	0.8
NIHSS M (IQ)	16 (10-29)	15.5 (9-20)	0.8
Monoterapia-AAS n (%)	32 (16.3)	14 (31.1)	0.03
Hipertensión Arterial n (%)	132 (67.7)	31 (77.5)	0.34
Diabetes mellitus n (%)	46 (23.7)	14 (34.1)	0.24
Dislipemia n (%)	89 (45.4)	15 (37.5)	0.39
Cardiopatía n (%)	18 (9.2)	4 (9.8)	0.88
Fibrilación Auricular n (%)	17 (8.7)	2 (5)	0.75
Ictus previo n (%)	22 (11.3)	8 (19.5)	0.13
Lesión Tándem n (%)	165 (84.2)	33 (73.3)	0.19
ASPECTS M (RIQ)	8 (7-10)	9 (8-10)	0.03
Fibrinolisis IV n (%)	70 (35.7)	13 (28.8)	0.78
Inicio-punción (h) M (IQ)	4.2 (2.9-9.2)	5.3 (2.8-8.2)	0.9

Tabla 2. Objetivos secundarios	Grupo AAS (n=196)	Grupo Tirofiban (n=45)	OR (IC95%)	p
Antiagregante extra n(%)	37 (18.8)	1 (2.6)	0.1 (0.01-0.83)	0.03
TICI2b-3 n (%)	188 (96.9)	40 (97.6)	1.1 (0.2-5.2)	0.9
TICI2c-3 n (%)	100 (51.5)	21 (52.5)	1.1 (0.6-2.1)	0.7
Hemorragia	27 (13.8)	2 (4.4)	0.2 (0.03-1.6)	0.13
Parenquimatosa				
Mortalidad 3 meses n (%)	33 (17.3)	8 (18.2)	1.2 (0.5-2.9)	0.6

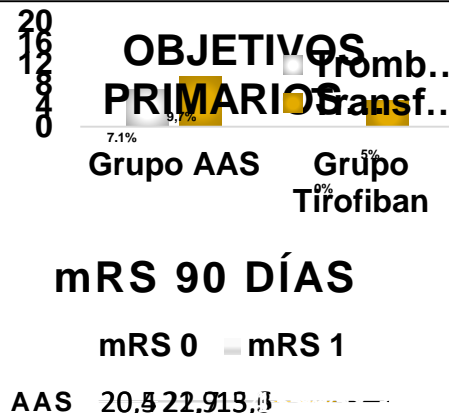


Figura 2. (A)Objetivos primarios. (B)Situación funcional a los 3 meses

CONCLUSIONES

- ❖ El uso de tirofiban reduce la trombosis intrastent frente a AAS i.v. con similar riesgo hemorrágico.
- ❖ Se precisan de ensayos clínicos prospectivos para confirmar nuestros resultados.