

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Ensayo clínico aleatorizado de eficacia de un
ingrediente natural sobre la tensión arterial de sujetos
normotensos e hipertensos grado I

Autor

Dora Cremades Gage

Director

Francisco Javier López Román

Murcia, mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Ensayo clínico aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la tensión arterial de sujetos normotensos e hipertensos grado I

Autor

Dora Cremades Gage

Director

Francisco Javier López Román

Murcia, mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Cremades Gage	Nombre: Dora
DNI: 77156779J	Grado: Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Ensayo clínico aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la tensión arterial de sujetos normotensos e hipertensos grado I	

El Dr. F. Javier López Román tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V.º B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 20 de Mayo de 2020

Fdo: F. Javier López Román

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Javier Román y a todo el equipo del Laboratorio de Fisiología de la UCAM, por darme la oportunidad de participar en este proyecto, por acogerme como familia desde el minuto uno y por abrirme un nuevo mundo a la preciosa investigación médica.

A mi familia por su apoyo incondicional y, especialmente, a mi madre que es mi faro y sin la que nada de esto habría sido posible.

A mis amigas, por ser hermanas y compañeras de vida y regalarme los mejores momentos de esta etapa universitaria.

De mis amigas, a Marta y Ángela, que entraron en mi vida para quedarse y por siempre serán hogar.

A Iván, por su amor incondicional, por ser y estar y por ser siempre mi refugio.

A Gerardo por ser el mejor vecino además de amigo y por su enorme generosidad.

A todas las personas que han formado parte de esta etapa que ha sido la mejor de mi vida.

ABREVIATURAS

TA: tensión arterial.

HTA: hipertensión arterial.

AHA: American Heart Association.

PAS: presión arterial sistólica.

PAD: presión arterial diastólica.

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

PAM: presión arterial media.

ÍNDICE

Agradecimientos	9
Abreviaturas	11
Resumen y palabras clave	15
Abstract and keywords	17
1. Introducción	19
2. Objetivos	23
3. Material y métodos	25
3.1. Población a estudio.....	25
3.2. Producto del estudio.....	26
3.3. Variables del estudio.....	26
3.4. Descripción del estudio.....	29
3.5. Metodología estadística.....	29
4. Resultados	31
5. Discusión	37
6. Conclusiones	39
7. Bibliografía	41

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial en el mundo desarrollado. Es bien conocido que la hipertensión arterial (HTA) supone uno de los más importantes factores de riesgo para desarrollar patología cardiovascular. En un intento de paliación de la HTA en medio de una sociedad que tiende cada vez más a buscar alimentos funcionales a la vez que nutritivos, se ha estudiado el efecto de una planta milenaria llamada *Hibiscus Sabdariffa*. Algunos estudios coinciden en su efecto beneficioso en pacientes hipertensos y en el presente estudio se pretende corroborar tales efectos y determinar si baja la tensión arterial (TA) en personas normotensas en el límite alto de la normalidad y en hipertensos grado I, con el objetivo de comprobar si podría usarse como prevención primaria y como tratamiento coadyuvante. Para ello, se seleccionaron 80 sujetos y se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con dos ramas paralelas a estudio (producto experimental y placebo), doble ciego y con una duración total de 84 días. El control de la TA se realizó mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) con un holter y se obtuvieron mejoras en la tensión arterial sistólica y en la presión arterial pulso, más en las horas diurnas. No hubo cambios significativos en la tensión arterial diastólica. No se notificaron efectos adversos.

Palabras clave:

Riesgo cardiovascular; hipertensión; monitorización ambulatoria de presión arterial; *Hibiscus Sabdariffa*; prevención.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the first cause of death worldwide in the developed world. It is well known that high blood pressure is one of the most important risk factors for developing cardiovascular disease. In an attempt to alleviate hypertension in the midst of a society increasingly preoccupied with the search for functional and nutritious foods, research has begun for the benefits of an ancient plant called *Hibiscus Sabdariffa*. Some studies agree on its beneficial effect in hypertensive patients, and the present study aims to corroborate those effects and determine if blood pressure falls in normotensive people at the high limit of normality and in grade I hypertensive patients. This with the aim of verification of possible uses as primary prevention and as complementary treatment. To do so, 80 volunteers were selected and a randomized, controlled, clinical trial was carried out; with two parallel branches to study (experimental product and placebo), double blind and with a total duration of 84 days. Blood pressure control was performed by ambulatory blood pressure monitoring with a holter and improvements in systolic blood pressure and pulse blood pressure were obtained, more so during daytime hours. There were no significant changes in diastolic blood pressure. No adverse effects were reported.

Keywords:

Cardiovascular risk; hypertension; ambulatory blood pressure monitoring; *Hibiscus Sabdariffa*; prevention.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (definidas como un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos), constituyen la primera causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones a los accidentes cerebrovasculares¹. Acorde a la Fundación Española del corazón, los principales factores de riesgo que conducen a mayor probabilidad del desarrollo de estas enfermedades son: los niveles elevados de colesterol, la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, la herencia genética, el estrés, la obesidad y la elevada frecuencia cardiaca².

A pesar de que el riesgo de mortalidad cardiovascular ha disminuido por los avances terapéuticos, se evidencia en los últimos años un aumento de los factores de riesgo modificables. Esto, unido al progresivo envejecimiento de la población (en el año 2016 el número de personas de 65 y más años alcanzó la cifra de 8,6 millones y representaban el 18,5% de la población total), augura un aumento en la incidencia de casos^{3,4}.

De entre los factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial (HTA), definida como la elevación de los niveles de presión arterial de forma continua o sostenida⁵, es uno de los principales y más importantes; constituyendo el principal factor de riesgo de enfermedad global⁶. Sus valores diagnósticos, según la Asociación Americana del Corazón (AHA), son: valores superiores a 130 mmHg para la presión sistólica (PAS) y 80 mmHg para la presión diastólica (PAD). Además, según los niveles, la AHA también la clasifica en grado I (130-139 mmHg de sistólica y 80-89 mmHg de diastólica) o grado II (más de 140 mmHg de sistólica y más de 90 mmHg de diastólica)⁷.

En España, su prevalencia es elevada y se ha señalado que el grado de conocimiento de la HTA y su control, son menores que los observados en otros países del entorno o en Estados Unidos⁸. Tanto es así, que en un estudio publicado en 2016 se vio que, en la población española, el 37,4% de los hipertensos no tenían conocimiento de su condición y que, esta HTA no diagnosticada, fue más común en los individuos más jóvenes. Además, según

este mismo estudio, sólo la tenían controlada el 23,9% del total de los sujetos y el 26,6% de los que recibían medicación⁸. Su limitada sintomatología es la responsable del escaso control y conocimiento de quien la padece⁹.

Se estima que la hipertensión aumente a 1.56 mil millones de personas afectadas para el año 2025¹⁰. Algunos ensayos determinan que este aumento está relacionado significativamente con la edad y con el incremento de los diversos factores de riesgo. Estas cifras promueven pues, la prevención primaria como herramienta para afrontar estos cambios⁶. Lo principal en la prevención primaria es el cambio en los estilos de vida y las recomendaciones incluyen: pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad, dieta cardiosaludable, reducción del contenido de sal en la dieta, aumento de la actividad física, retirada del hábito tabáquico y restricción en el consumo de alcohol⁶.

Al mismo nivel de importancia, y una vez establecida la HTA, se sitúa el adecuado control del tratamiento. Se basa en: control de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida (y por tanto iguales a las medidas preventivas ya expuestas) y tratamiento farmacológico (incluye diuréticos, betabloqueantes, calcio antagonistas, IECAs y/o ARA II). Normalmente, en hipertensos grado I sin riesgo cardiovascular, se inicia el tratamiento modificando el estilo de vida y se mantiene actitud expectante durante 3 meses. Si esto no fuera suficiente, entonces se añaden fármacos (pautados de entrada en hipertensos grado II o en los grado I con riesgo cardiovascular), pero siempre de forma conjunta a lo anterior. Tan importante es la toma correcta del fármaco como el control de los factores de riesgo¹¹.

Por lo que a la nutrición respecta como parte de las medidas de prevención y de tratamiento de riesgo cardiovascular y de HTA, desde la década de los 90 y en los últimos años, se acentuado el interés poblacional en productos que, además de nutritivos, tengan efectos beneficiosos sobre las funciones fisiológicas del organismo. Este tipo de producto es lo que se denomina como nutraceutico y se define como "cualquier producto que pueda tener la consideración de alimento o parte de él y que sea capaz de proporcionar beneficios saludables, incluidos la prevención y el tratamiento de

enfermedades". Diversas empresas están apostando por estas tendencias y avanzan para crear nuevos ingredientes a base de plantas naturales para la mejora de la salud¹².

Un ejemplo de ellos es *Hibiscus Sabdariffa* o comúnmente llamada *flor de jamaica*. Se trata de una planta perenne que pertenece a la familia de las malváceas y que puede llegar a alcanzar los dos metros y medio de altura. Tradicionalmente, se ha usado en la elaboración de comidas y como infusión. También se le ha dado usos terapéuticos de todo tipo en varias culturas, para tratar desde una infección urinaria, hasta para el alivio de la tos o de trastornos ginecológicos durante el postparto. Varios informes científicos han destacado los cálices secos de esta planta (ricos en polifenoles y antocianinas) como fuente potencial de moléculas bioactivas que ejercen múltiples efectos beneficiosos sobre la salud: antioxidante, antiinflamatorio, antihiperlipidémico, antimicrobiano,... entre otros¹³.

De entre todos estos efectos, destaca por su relevancia el efecto antihipertensivo. Algunos estudios sugieren tres mecanismos por lo que se logra este efecto: inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, efecto diurético sin alterar la excreción de K^+ (probablemente actuando como antagonista de aldosterona) y vasodilatador (atribuyendo esta capacidad a la activación del GMP cíclico y la inhibición del flujo de calcio en las células del músculo liso endotelial). La mayoría de estos efectos son atribuidos a los flavonoides que contiene esta planta^{10,13,15,16}. Los flavonoides son los pigmentos naturales presentes en los vegetales que protegen el organismo del daño producido por los agentes oxidantes y que el ser humano sólo puede obtener a través de la dieta o en forma de suplementos¹⁷.

Por último, las cifras de reducción de la tensión arterial en estos estudios son significativas. Por ejemplo, en uno de ellos se mostraron reducciones absolutas de 146/97 mmHg a 129/85 mmHg¹⁴. Otros autores obtuvieron disminuciones de la presión arterial sistólica de 139 a 123 mmHg y de la diastólica de 90 a 79 mmHg¹⁶. En ambos se seleccionaron sujetos hipertensos grado I o II, se dio el producto durante 4 semanas y se compararon los efectos

de la planta con los de 10 mg de lisinopril y 50 mg de captopril, respectivamente.

Con el objetivo de demostrar estos efectos en sujetos sanos e hipertensos grado I, hemos planteado un ensayo controlado aleatorizado con dos ramas paralelas a estudio (placebo versus producto de *Hibiscus Sabdariffa*) durante 12 semanas. Valorando así el posible uso del producto experimental como medida de prevención y de tratamiento coadyuvante de la HTA.

2. OBJETIVOS

- Objetivo general: determinar la eficacia del producto en investigación sobre la tensión arterial a lo largo de 84 días de consumo.
- Objetivos secundarios:
 - Evaluar la incidencia que produce la ingesta del producto durante 84 días sobre la monitorización ambulatoria de la presión arterial medida con un holter.
 - Evaluar la seguridad del producto en investigación frente a placebo en sujetos sanos y los posibles efectos adversos derivados de la ingesta diaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyó un total de 80 sujetos sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 65 años. La captación se realizó mediante difusión de información a través de charlas en centros de la mujer, de ancianos, asociaciones de vecinos y propagación a través de los medios de comunicación (principalmente email a todas las personas afiliadas a la Universidad Católica San Antonio de Murcia). El ensayo fue autorizado por el Comité de Ética de la misma universidad (UCAM). Todo el proyecto fue realizado de forma unicéntrica en el Laboratorio de Fisiología de la UCAM. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, con dos ramas paralelas a estudio en función del producto consumido (experimental o placebo), doble ciego y unicéntrico, diseñado con el objetivo de evaluar el efecto del producto en investigación sobre la reducción de la tensión arterial.

Fueron incluidos en el estudio sujetos de las edades ya descritas que, además, obtuvieran en condiciones basales valores de presión arterial sistólica superiores a 120 mmHg o de presión diastólica superiores a 80 mmHg, o sea, valores superiores a la TA normal (según la guía ACC/AHA 2017)⁶. Se midió la TA también acorde a lo que indica la misma guía: guardando reposo previo a la realización de la prueba, usando esfigmomanómetros automáticos calibrados para disminuir el efecto de bata blanca y manteniendo el silencio durante la toma. Además se dispuso de manguitos de varios tamaños adaptables a cada brazo.

Para poder participar en el estudio también se exigió a los participantes que no modificaran significativamente sus hábitos dietéticos y su actividad física y que tampoco iniciaran ningún tratamiento durante el estudio. No fueron incluidos desde el principio en el estudio: individuos en tratamiento farmacológico de HTA, aquellos con enfermedades agudas, sujetos con patologías crónicas importantes de cualquier órgano, sometidos a cirugía mayor en los últimos 3 meses, sujetos que abandonaran hábito tabáquico en los últimos 6 meses o que pretendieran dejarlo durante el estudio, personas

con alergias o trastornos alimentarios, voluntarios en otros estudios concomitantes o mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Respecto a los criterios de retirada, el estudio fue de carácter voluntario, pudiendo abandonarlo cualquier sujeto en cualquier momento sin problemas. Se realizó análisis por protocolo pero recogiendo siempre las características de estos abandonos para evitar los sesgos derivados de dicho análisis. Tanto los abandonos (4) como las pérdidas pre-randomización quedan recogidos en el cuaderno de recogida de datos y en el diagrama de flujo de resultados.

3.2. PRODUCTO DEL ESTUDIO

Cápsulas de 500 mg de extracto de *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora*. Las cápsulas de placebo contenían microcelulosa cristalina. En ningún caso los excipientes modificaron ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de los principios activos. Ambos productos tenían aspecto prácticamente idéntico para evitar sesgos. La posología fue de 2 cápsulas juntas al día y 30 minutos antes del desayuno. El control de cumplimiento se realizó mediante la devolución de todos los envases en cada visita (vacíos y llenos), contabilizándose así las cápsulas y recogiendo todo en un archivo.

3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Todas fueron analizadas en cada una de las 5 visitas que realizó cada sujeto: en situación basal, a los 14, 28, 56 y 84 días de consumo ininterrumpido del producto.

1. Tensión arterial medida mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA).

El holter es un aparato de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Fue programado para medir las TAS y TAD cada hora durante 24 horas. Se usó en este estudio el modelo Spacelabs Healthcare. Este aparato también nos permite calcular otras presiones que están descritas a continuación. Los sujetos lo portaron en estado basal y a los 14, 28, 56 y 84 días del consumo del producto. Se colocó en el brazo no dominante para mayor comodidad del voluntario.

Fueron instruidos para no moverse ni hablar durante la medición y para devolver el aparato una vez transcurridas las 24 horas.

Todas las siguientes medidas/variables de presión arterial se obtuvieron en forma de dos variables diferenciadas teniendo en cuenta la franja horaria. Diferenciando así: **presión de día** y **presión de noche**.

- **Presión arterial sistólica diurna y nocturna:** fuerza que ejerce la sangre contra las paredes arteriales cuando se contraen los ventrículos cardíacos. Fue medida cada hora en el tiempo que el sujeto llevaba el holter.

- **Presión arterial diastólica diurna y nocturna.:** fuerza de la sangre ejercida durante la diástole ventricular. Medida cada hora en el tiempo que el sujeto llevaba el holter.

- **Presión arterial general diastólica y sistólica:** media de las presiones medidas en las 24 h.

- **Presión arterial media (PAM).** La PAM mide la calidad de la irrigación orgánica, indicando la efectividad con la que la sangre llega desde el corazón a los órganos. Para que los órganos de la persona promedio estén bien irrigados no debe bajar nunca por debajo de 60mmHg de forma prolongada. Se obtiene con la fórmula:

$$PAM = PAD + \frac{PAS - PAD}{3}$$

- **Presión arterial pulso,** entendida como la diferencia entre la PAS y la PAD. Posee valor predictivo de riesgo de enfermedad cardiovascular.

- **Límite sistólico y diastólico.** Con dichos valores se obtuvo la **carga tensional** o porcentaje límite sistólico o diastólico, que hace referencia al porcentaje de lecturas realizadas con el holter que son superiores a 140/90 mmHg para el periodo de vigilia y superiores a 120/80 mmHg para el periodo de sueño.

- **Patrones Dipper sistólico y diastólico:** dipping o patrón circadiano de la tensión arterial hace referencia al descenso de la TA

durante la noche respecto al día. Teniendo en cuenta los porcentajes de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la TA, los patrones se clasifican en:

- Patrón Riser: la TA no desciende durante la noche o, incluso, aumenta.
- Patrón No Dipper: por la noche disminuyen los valores respecto a los diurnos entre el 1 y el 9,9%.
- Patrón Dipper: durante la noche disminuyen los valores respecto a los diurnos entre el 10 y el 19,9%.
- Patrón extremo: disminuyen los valores nocturnos respecto a los diurnos más de un 20%.

2. Nivel de actividad física: para medir esta variable se les colocó a los sujetos un acelerómetro (modelo ActiGraph wGT3X-BT) al principio y al final del proceso de intervención, o sea, cada vez que se le ponía holter. Los datos fueron recogidos durante un periodo de 3 días en cada uno de los momentos. La medida analizada para medir objetivamente la actividad física que realiza el sujeto son los MET o media de los 3 días en los que el sujeto portaba el acelerómetro. Con este dato se determinó un equivalente metabólico, ya que relaciona la intensidad de la actividad física con las kilocalorías consumidas.

3. Seguridad: evaluada por análisis bioquímico sanguíneo, en el que se determinaron los valores de la función hepática (enzimas GOT, GPT, GGT, LDH, bilirrubina) y renal (urea y creatinina). Así mismo se realizó un hemograma para valorar las tres series sanguíneas. La obtención de estas muestras se realizó en ayunas en dos ocasiones a lo largo del estudio: situación basal y al finalizar el consumo del producto. Además, en cada una de las cinco visitas se registró y evaluó cualquier acontecimiento adverso que comunicara el participante. Los registros de los efectos adversos contienen información sobre la naturaleza, severidad, tiempo de inicio y de duración de la reacción, las acciones

tomadas para revertirlas y la probabilidad de que guarden relación con el producto del ensayo.

3.4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En primer lugar se realizó el reclutamiento 20 días antes de la fase experimental. Se seleccionó a personas de la población general y se les informó sobre el procedimiento y desarrollo del estudio de forma oral y escrita. La fase de selección tuvo lugar 15 días antes y se obtuvieron los consentimientos informados tras recordarles las condiciones del estudio. En ella se obtuvieron los datos básicos personales y de historial clínico médico.

En la fase experimental se incluyeron 80 sujetos y se aleatorizaron en un grupo experimental y uno control. Estuvo compuesta por 5 visitas. Se realizaron a los 0, 14, 28, 56 y 84 días. En las visitas 1 y 5 se realizaron las analíticas sanguíneas. En cada una de las visitas se colocó el holter y se valoraron los efectos adversos y la adherencia al tratamiento.

3.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Todos los análisis se realizaron a partir de una única muestra que incluyó todos los sujetos que cumplían los criterios de selección.

Análisis descriptivo (media y desviación estándar) de todas las variables en estudio, tanto de las condiciones basales como de su evolución.

Estudio comparativo entre grupos en estado basal: la homogeneidad de la población en el estado basal con respecto a variables demográficas, antecedentes médicos y otros parámetros clínicos también fueron analizados. Para las variables cuantitativas se desarrollaron comparaciones de T-Student entre las dos ramas del estudio. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante test de homogeneidad basados en la distribución Chi-cuadrado cuando los valores esperados lo hicieron posible y mediante test exactos de Fisher en caso contrario.

Para analizar las diferencias entre los grupos (experimental y control) en la evolución de las distintas variables realizamos un análisis de varianza para medidas repetidas con un factor intrasujeto (tiempo) e intersujeto (producto).

Para el análisis post-hoc se realizó test de Bonferroni. Se realizaron las comparaciones para aquellos efectos significativos con la opción de asumir o no igualdad de varianzas.

En el conjunto de pruebas estadísticas el nivel de significación utilizado fue de 0,05. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software informático SPSS 21.0.

4. RESULTADOS

Realizaron la fase de selección 207 sujetos, de los cuales se tuvieron que excluir 120 por no cumplir con los criterios de selección. Iniciaron el estudio 80 sujetos, los cuales fueron aleatorizados en los dos grupos del estudio (40 sujetos en grupo experimental y 40 sujetos grupo placebo). Durante el estudio se perdieron en el seguimiento 4 sujetos en el grupo placebo. Las características de los sujetos que participaron en el estudio fue de $34,82 \pm 12,31$ años edad, y con respecto al género, participaron 58 hombres y 18 mujeres, representando cada uno de los géneros un total de 76,32% y 23,68% respectivamente. En el grupo control contamos con un total de 36 sujetos, con una media de edad de $31,51 \pm 11,8$ años, de los cuales 28 sujetos (77,78%) eran hombres y 8 (22,22%) eran mujeres. Con respecto al grupo experimental, fueron un total de 40 sujetos, con una media de edad de $38,3 \pm 12,02$ años, de los cuales 30 sujetos (75,0%) eran hombres y 10 (25,0%) eran mujeres.

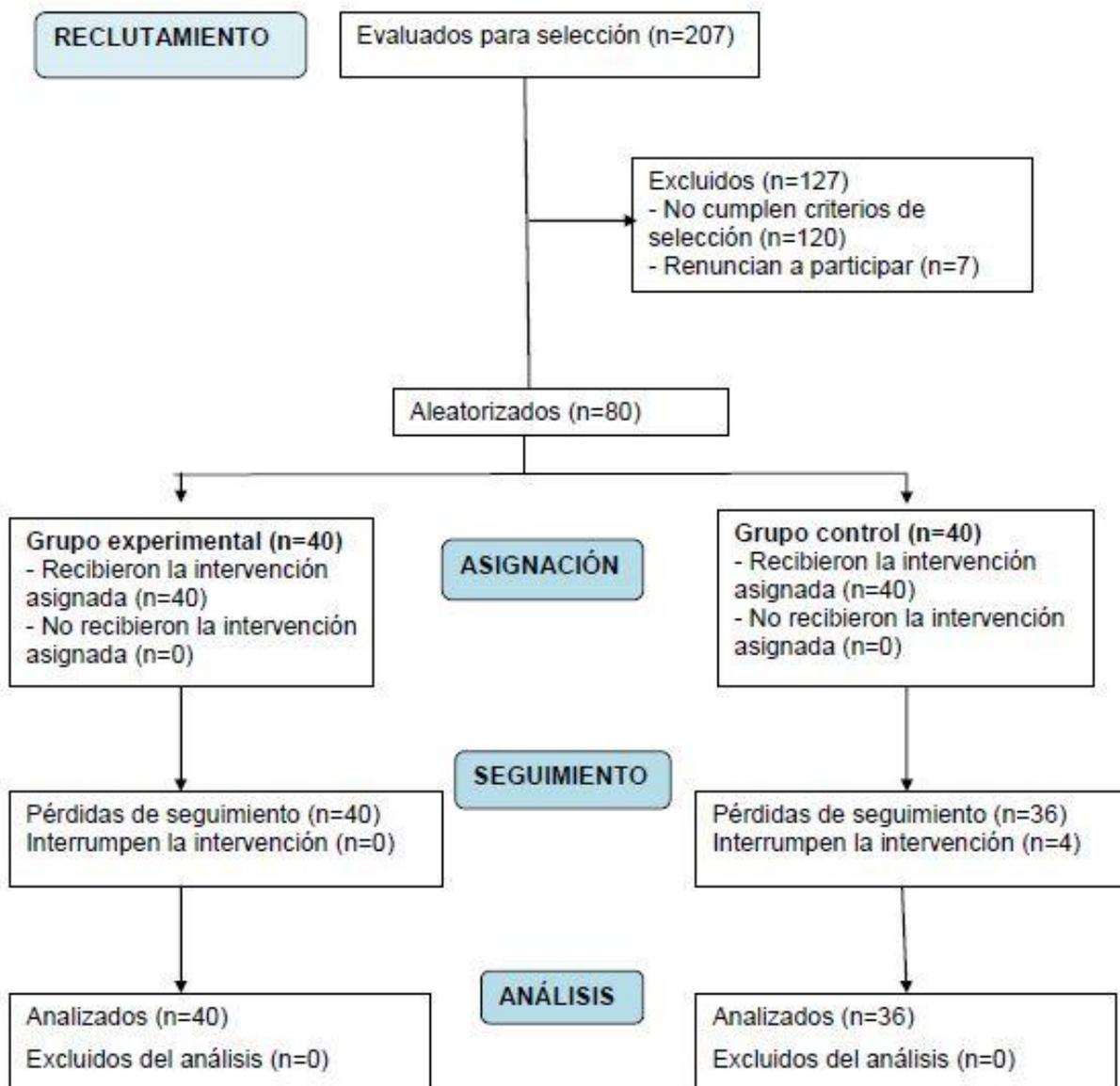


Figura 1. diagrama de flujo

1. Presión arterial con MAPA:

- **PAS, PAD, presión pulso y PAM:**

La ingesta del producto en experimentación durante 84 días (12 semanas) ha mejorado la PAS ($p < 0,020$) y presión pulso general ($p < 0,033$) medidas con la monitorización ambulatoria de presión arterial. En cuanto a la PAS general, se observa un descenso significativo tras los 28 días del consumo del producto ($p < 0,020$). El descenso que ha provocado el consumo del producto ha sido de 3,9 mmHg, una bajada bastante significativa.

Tabla 1. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	122,1	1,7	118,7	125,6
	D 14	123,3	1,8	119,7	126,8
	D 28	123,6	1,7	120,3	126,9
	D 56	123,1	1,5	120,1	126,0
	D 84	124,1	1,7	120,6	127,5
Experimental	Basal	126,4	1,8	122,8	129,9
	D 14	123,1	1,8	119,5	126,8
	D 28	122,9*	1,7	119,6	126,3
	D 56	122,5*	1,5	119,5	125,6
	D 84	124,1	1,8	120,6	127,7

* $p < 0,05$ significación estadística al comparar con el valor en el estado basal □

Con respecto a la presión pulso, también se puede determinar que funciona el consumo del producto, disminuyendo este grupo en 3 mmHg.

Tabla 2. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo	Basal	48,4	1,1	46,3	50,5
	D 14	49,7	1,2	47,3	52,1
	D 28	49,3	1,3	46,8	51,9
	D 56	47,7	1,1	45,5	49,9
	D 84	49,1	1,2	46,8	51,4
Experimental	Basal	47,4	1,1	45,2	49,5
	D 14	46,1	1,2	43,7	48,6
	D 28	44,2*	1,3	41,5	46,8
	D 56	44,4*	1,1	42,1	46,6
	D 84	45,5	1,2	43,1	47,9

*p<0,05 significación estadística al comparar con el valor en el estado basal □

Respecto a la PAD general y la PAM, no se han obtenido diferencias significativas (p=0,351 para PAD y p=0,187 para PAM).

- **Presiones de día y noche**

La ingesta del producto ha mejorado la PAS y presión pulso en la fase diurna medidas con MAPA (p<0,012 para PAS y p<0,001 para presión pulso). Al igual que en las variables generales, el producto parece que mejora significativamente la PAS en la media obtenida de las horas de día pero no pueden concluirse diferencias significativas con respecto al grupo placebo (p=0,312). El mayor descenso que se tiene es a los 28 días del consumo del producto, provocando una caída de 4,3 mmHg.

Tabla 3. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	125,2	1,8	121,5	128,9
	D 14	125,8	1,9	122,0	129,6
	D 28	126,9	1,8	123,3	130,5
	D 56	126,4	1,7	122,9	129,9
	D 84	127,5	1,9	123,7	131,4
Experimental	Basal	130,0	1,9	126,2	133,8
	D 14	126,4*	1,9	122,6	130,3
	D 28	125,7*	1,9	122,0	129,4
	D 56	126,7	1,8	123,1	130,3
	D 84	126,2*	2,0	122,3	130,1

*p<0,05 significación estadística al comparar con el valor en el estado basal

Con respecto a la presión pulso diurno, se puede determinar que funciona el consumo del producto (p<0,001), disminuyendo el grupo experimental desde el día 28 hasta la finalización del estudio en 3,5 mmHg.

Tabla 4. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	48,3	1,0	46,2	50,3
	D 14	48,8	1,2	46,4	51,1
	D 28	50,0	1,5	47,1	53,0
	D 56	49,0	1,1	46,7	51,3
	D 84	49,7	1,3	47,1	52,2
Experimental	Basal	47,6	1,1	45,5	49,7
	D 14	46,1	1,2	43,7	48,5
	D 28	44,1*	1,5	41,0	47,1
	D 56	45,4	1,2	43,1	47,8
	D 84	44,1*	1,3	41,5	46,7

*p<0,05 significación estadística al comparar con el valor en el estado basal

Por otro lado, los valores de TA y los de presión pulso durante la fase nocturna no mejoran con la toma del producto.

- **Patrón Dipper**

La ingesta del producto no ha mejorado los valores del Dipper medidos con MAPA ($p=0,402$ para dipper sistólico y $p=0,700$ para dipper diastólico). En condiciones normales se espera un descenso de la tensión arterial diurna del 10% con respecto a la tensión arterial nocturna. Tras la ingesta del producto no hemos apreciado que se induzca a una modificación de este parámetro.

- **Carga tensional**

La ingesta del producto no ha mejorado la variable de carga tensional medida con MAPA. No se aprecian cambios con respecto al producto placebo ($p=0,883$ para porcentaje de límite sistólico y $p=0,867$ para porcentaje de límite diastólico). Por tanto, no podemos afirmar que el consumo del producto en estudio modifique la carga tensional.

2. Actividad física

Teniendo en cuenta el índice metabólico, el grupo control comienza con valores de $1,7 \pm 0,3$ MET y el grupo experimental con $1,7 \pm 0,4$ MET.

No existen diferencias significativas cuando se comparan los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,772$). Es decir, se puede afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio. En la evolución de ambos grupos por separado no se observan diferencias ($p=0,448$).

3. Seguridad

No se han evidenciado acontecimientos adversos relacionados con la ingesta del producto en ninguno de los sujetos del estudio. Tampoco se ha evidenciado modificaciones en el hemograma, ni en la función hepática ni renal de los sujetos evaluados. Por tanto, la ingesta del producto es segura.

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio se confirma la hipótesis de la mejora de la TA en sujetos sanos e hipertensos grado I.

En la TA con MAPA se ha observado reducción de la TAS, principalmente, a lo largo de las 12 semanas del estudio. Tal efecto coincide con el de otros ensayos realizados anteriormente en pacientes hipertensos pero de mayor gravedad (grado moderado o II mayoritariamente). En el ensayo presente las cifras de TAS descendieron 3,9 mmHg, frente a la media de 10 mmHg que obtuvieron en otros estudios. Es posible que la diferencia radique en la mayor cantidad de flavonoides que contenían las cápsulas de aquellos ensayos, puesto que los resultados parecen indicar que el efecto de este producto es dosis dependiente.

Por otra parte, este ensayo ha introducido respecto a los demás estudios la variable de presión pulso, tan importante como factor predictivo de riesgo cardiovascular. Lo destacable es que el producto ha mejorado esta variable respecto al grupo placebo, descendéndolo exactamente 3 mmHg . Otra novedad de este ensayo respecto a otros es el análisis de los cambios en presión arterial de día y noche y del patrón dipper. A pesar de obtener sólo reducciones significativas para la TAS y durante el día solamente, se trata de datos que arrojan luz sobre alternativos efectos que tendría la *Hibiscus Sabdariffa*.

No menos importante es la seguridad del producto. Este ensayo coincide con anteriores estudios en el buen perfil de seguridad de las cápsulas de *Hibiscus* para sujetos sanos e hipertensos grado I. No obstante, ninguno de ellos seleccionó sujetos en tratamiento para la HTA o pacientes muy pluripatológicos. Sería interesante comprobarlo de nuevo y a mayores dosis con pacientes que tomen tratamientos crónicos y con grados más importantes de HTA, para evaluar la posible interacción farmacológica. También y respecto a este tema, es importante destacar que la ausencia de efectos adversos propició la correcta toma y adherencia del grupo a estudio al tratamiento durante las 12 semanas.

Con todos los datos anteriores, se puede afirmar que se posee de mayor evidencia para el uso de las cápsulas de *Hibiscus Sabdariffa* como profilaxis en la prevención primaria de la HTA. Se confirma que aporta una reducción que, a pesar de no ser demasiado grande, es sostenida y que podría tener significación clínica a largo plazo.

El próximo paso podría ser el estudio de la eficacia conjunta entre este producto y el ejercicio físico en la reducción de la TA. Es posible que ambos efectos unidos obtuvieran una reducción más significativa de las variables expuestas y pudieran evitarle el tratamiento farmacológico a los hipertensos grado I principalmente.

6. CONCLUSIONES

- Con respecto a los datos generales obtenidos con la medición de la tensión arterial con el MAPA, se obtienen mejorías en la presión arterial sistólica y la presión pulso tras el consumo del producto. Con respecto a la presión arterial diastólica y la presión arterial media no se obtienen mejorías.

- Con respecto a los datos de las horas diurnas obtenidos con la medición de la tensión arterial con el MAPA, se obtienen mejorías en la presión arterial sistólica y la presión pulso tras el consumo del producto. Con respecto a la presión arterial diastólica y la presión arterial media no se obtienen mejorías.

- En la fase nocturna no se vieron mejoras tras el consumo en investigación.

- No se encontró ningún cambio en los parámetros del Dipper.

- Con respecto a la carga tensional, no se observó ningún tipo de diferencia entre ambos grupos.

- El consumo diario del nutracéutico durante 84 días no muestra acontecimientos adversos relacionados con la ingesta del producto en ninguno de los sujetos del estudio ni en la función hepática ni renal de los sujetos evaluados en el control de la tolerabilidad y seguridad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nota de prensa: OMS; 17 mayo 2017 [citado 26 feb 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-%28cvds%29>

2. FEC: Fundación Española del Corazón [Internet]. FEC; [Citado 26 feb 2020]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular.html>

3. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8(5):2E-9E.

4. INE: Instituto Nacional de Estadística. España en cifras 2016 [Internet]. Madrid: INE; 2016 [citado 27 feb 2020]. Disponible en: https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2016/files/assets/basic-html/page-10.html#

5. .FEC: Fundación Española del Corazón [Internet]. FEC; [Citado 28 febrero 2020]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/hipertension-tension-alta.html>

6. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Rioboo E, Morales-Olivas F, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens y Riesgo Vasc. 2018;35(3):119–29.

7. AHA: American Heart Association [Internet]. AHA; [actualizado 30 nov 2017; citado 28 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>

8. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572–8
9. Lira C. Impacto de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015; 26(2): 156-63.
10. Borghi C, Cicero AFG. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):163–71.
11. Guarnaluses B, Jorge L. Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial. *MediSan*. 2016; 20(11): 2434-2438
12. Alvidrez-Morales A, González-Martínez BE, Jiménez-Salas. Tendencias en la producción de alimentos: Alimentos Funcionales. *Rev Salud Pública Nutr*. 2002; 3(3)
13. Riaz G, Chopra R. A review on phytochemistry and therapeutic uses of *Hibiscus sabdariffa* L. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:575–86.
14. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med*. 2007;73(1):6-12
15. Joven J, March I, Espinel E, Fernández-Arroyo S, Rodríguez-Gallego E, Aragonès G, et al. *Hibiscus sabdariffa* extract lowers blood pressure and improves endothelial function. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(6):1374-8.

16. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chávez-Soto MA, Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: A controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2004;11(5):375–82.

17. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. [Flavonoids: properties and anti-oxidizing action]. *Nutr Hosp*. 2002;17(6):271–8.

