



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia
de un ingrediente natural sobre la presión arterial de
sujetos normotensos o con hipertensión arterial grado I
sin tratamiento farmacológico.

Autora:

María de Querol Calderón

Directores:

Dr. D. Francisco Javier López Román

Dra. Dña. M^a Salud Abellán Ruiz

Murcia, septiembre de 2021



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia
de un ingrediente natural sobre la presión arterial de
sujetos normotensos o con hipertensión arterial grado I
sin tratamiento farmacológico.

Autora:

María de Querol Calderón

Directores:

Dr. D. Francisco Javier López Román

Dra. Dña. M^a Salud Abellán Ruiz

Murcia, septiembre de 2021



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco Javier López Román y la Dra. Dña. María Salud Abellán Ruiz como Directores⁽¹⁾ de la Tesis Doctoral titulada “Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la presión arterial de sujetos normotensos o con hipertensión arterial grado I sin tratamiento farmacológico” realizada por Dña. María de Querol Calderón en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 27 de septiembre de 2021.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'F. López Román'.

Dr. D. Fco Javier López Román

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. Salud Abellán Ruiz'.

Dra. Dña. María Salud Abellán Ruiz

⁽¹⁾ Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

RESUMEN

Introducción: la hipertensión arterial es una enfermedad cardiovascular crónica causante de millones de muertes a nivel mundial. Actualmente, debido al interés poblacional en mantener un buen estado de salud ha llevado a la población a interesarse en el consumo de suplementos dietéticos como son los nutracéuticos y no fármacos.

Objetivo: Determinar la eficacia del producto en investigación sobre la tensión arterial a lo largo de 84 días de consumo

Material y método: 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 que evaluó a 76 voluntarios (58 hombres y 18 mujeres). El ensayo clínico fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Católica de Murcia (UCAM), todos los voluntarios superaron los criterios de selección y durante un periodo de 84 días se evaluó mediante la MAPA y el esfigmomanómetro la presión arterial junto con a la ingesta del producto experimental o placebo. El producto a estudio se trata de cápsulas de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora*. Todos los resultados fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: el producto a estudio mejora el control de la tensión arterial durante 84 días de consumo. En concreto, se obtuvo una mejora en la PAS ($p=0,323$) y la PP ($p=0,104$), mediante medición con esfigmomanómetro, aunque las diferencias no fueron significativas. Igualmente, se obtuvo una mejora en los resultados obtenidos mediante Holter en la PAS y la PP y aunque las diferencias no fueron significativas la PP disminuyó hasta 3 mmHg. No se obtuvieron mejoras significativas en el dipper sistólico y diastólico

Conclusiones: la ingesta del producto durante 84 días mejoró los niveles de PAD al realizar la medición con esfigmomanómetro oscilométrico. Con respecto a la medición realizada con la MAPA se obtuvieron mejorías en la PAS y la PP. En las horas

diurnas, se obtienen mejorías en la PAS Y PP. No se observó ninguna mejora en la fase nocturna.

Palabras clave: Ciencias de la nutrición, enfermedades de la nutrición, antioxidantes en los alimentos.

ABSTRACT

Introduction: hypertension is a chronic cardiovascular disease and the cause of millions of deaths around the world. Nowadays, there is an increasing demand on nutraceutical mainly due to the population's interest in natural products.**Objective:** to determine the efficacy of the research product on blood pressure over 84 days of consumption

Material and method: this is a randomized, placebo-controlled clinical trial, double-blind and single-center, with two parallel branches. 76 volunteers consumed one of the experimental or placebo product (58 men and 18 women). This clinical trial was approved by the ethics committee of the Catholic University of Murcia (UCAM). All the volunteers fitted selection criteria and blood pressure was evaluated using both office blood pressure ABPM during a period of 84 days. The product under study was *Hibiscus sabdariffa* and *Lippia citriodora* in capsules. All results were analyzed using the SPSS statistical program.

Results: this product under study suggested an improvement of blood pressure after 84 days of consumption. There was an improvement in office blood pressure levels over SBP ($p = 0.323$) and PP ($p = 0.104$), although there were not significant. Regarding the Holter measurement, we found Improvements found in ABPM were not significant, although PP showed a decrease of 3 mmHg. Systolic and diastolic dipper did not showed significant improvements.

Conclusions: intake of studied product during a period of 84 days suggest an improvement of diastolic blood pressure levels when measuring with an oscillometric sphygmomanometer. ABPM also showed improvements in both SBP and PP. During daytime hours, improvements in SBP and PP are obtained. There are no improvements during the night phase.

Keywords: nutritional sciences, nutritional diseases, antioxidants in food.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar dar las gracias a la Universidad Católica San Antonio de Murcia por brindarme la oportunidad de desarrollar un programa de doctorado. Especiales agradecimientos a mi jefe y director de tesis doctoral, el Dr, Francisco Javier López Román por permitirme trabajar junto a él durante tres años, prestarme siempre su atención ante dudas y problemas, solventándolos de la mejor manera. A M^a salud Abellán Ruiz, mi tutora de tesis doctoral y en el pasado tutora de trabajo fin de máster, a la que conocí cuando aún estudiaba segundo de enfermería y con la que estuve colaborando como voluntaria de su trabajo de tesis y más tarde colaborando junto a ella y a la que debo dar las gracias por introducirme en el mundo de la investigación y por darme a conocer a la Cátedra de Fisiología en donde más tarde desarrollaría mi actividad laboral durante tres bonitos años.

A mi padre Manuel quien me enseñó que nada se consigue sin trabajo, esfuerzo y persistencia y mi madre María que siempre incide en que al final todo sale bien y sino es que no es el final.

A todos y cada uno de mis compañeros de la cátedra que en poco tiempo se convirtieron en buenos amigos por gran cantidad de razones entre ellas por la calidad laboral con la que he trabajado con ellos y la cantidad de horas juntos para conseguir un mismo objetivo, ellos son Antonio M G, “el hombre que sabe de todo” y es capaz de mantener una conversación tanto de política como de quinésia y además gran amigo con el que siempre he contado para hablar de aspectos personales, con el que he llorado mucho y he reído más. A Silvia P P, quien me introdujo en el mundo de la GR estética, me dotó siempre de buenos consejos, me contagió su tranquilidad, siempre ha tenido un hueco para mí y me enseñó a trabajar con grandes volúmenes de muestra y además de una manera limpia metodológicamente hablando. A Desiré VM con quien me volví a reencontrar laboralmente y con la que espero no volver a perder el contacto por muchos años que pasen y a la que estaré eternamente agradecida por su ayuda en los últimos momentos de entrega del presente trabajo, estimo tanto sus ironías.... Siempre me las creía. A Ana GM con la que he pasado horas y horas

ordenando y buscado eppendorf y quien conoce más que ninguna mi cara de pánico cada vez que me preguntaba si un voluntario dejó el estudio o se perdió la muestra.

A Vicente AG, quien fue mi profesor de fisiología humana y más tarde se convirtió en amigo, lo que más agradezco es su escucha en todos muchísimos momentos de frustración, su disponibilidad incondicional, también por sus consejos y la cantidad de pruebas de esfuerzo que he podido ver y deportistas a los que he podido conocer y a su mujer, su gran mujer Esther por el interés mostrado hacia mi persona. A Antonio JLR "el gran doctor Luque" quien antes de ser compañero laboral fue profesor y del cual aún recuerdo su: "los regalos en navidad", cuando suspendí el primer examen de fisiología con un 4.9 y le pedí un cinco. Le agradezco todos sus asesoramientos deportivos y charlas de las que he podido aprender.

A mi compañero y gran amic Fulgencio SM para mí una gran persona que me ha aportado muchos valores. El recuerdo más gracioso fue su cara de desolación cuando le regalé una tarta de queso en su cumpleaños olvidando que el odia el queso en todas sus formas, cuando siguió hablándome después de aquello supe que era una amistad.

A mi profesora Paqui SA a quien conocí profundamente cuando comencé ayudando en el departamento y quien me ha hecho ver las cosas mucho más sencillas de lo que yo podía verlas y siempre me ha hecho aumentar mi autoestima, me recondujo a seguir estudiando y me ha apoyado siempre en cambios laborales.

A mi pareja Sergio DLM quien me ha ayudado con las referencias unas 612.017 veces o más... y quien me ha dado lo más importante que tengo en esta vida y de lo que estaré eternamente agradecida.

“Le pedí cosas para disfrutar de la vida y
me dio vida para disfrutar de las cosas”

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	9
ÍNDICE	17
ÍNDICE DE FIGURAS	23
ÍNDICE DE TABLAS	25
SIGLAS Y ABREVIATURAS	33
I. INTRODUCCIÓN.....	37
1.1 Definición de la Presión Arterial	37
1.1.1 Valores de la PA de acuerdo al ritmo circadiano	38
1.2 Hipertensión arterial	39
1.2.1. Epidemiología, prevalencia e incidencia de la Hipertensión Arterial	39
1.2.2 Definición de la HTA.....	40
1.2.3. Clasificación de la HTA.....	41
1.2.3.1. Según las cifras de PA	41
1.2.3.2. Según la etiología	43
1.2.3.3. Según su fisiopatología.....	43
1.2.3.4 De acuerdo con la medición de la presión arterial (MAPA 24 horas, AMPA y las tomas clínicas).....	45
1.2.4. Etiología de la HTA.....	45
1.2.4.1. Fisiopatología.....	46
1.2.5. Clasificación de la HTA según la repercusión visceral.....	47
1.2.5.1. Corazón.....	47
1.2.5.2. Los vasos sanguíneos.....	47

1.2.5.3. Riñón	48
1.2.5.4. Ojo (retina).....	48
1.2.5.5. Cerebro	48
1.2.6. Materiales y medición de la PA.....	48
1.2.6.1. Los aparatos para la medición de la PA:.....	48
1.2.6.2. Técnica de medición de PA.....	49
1.2.6.3. AMPA	50
1.2.6.4. MAPA	51
1.2.6.5. Tipos de HTA descartables por AMPA o MAPA	53
1.3 Tratamiento de la HTA	54
1.3.1 Tratamiento farmacológico	56
1.3.2 Tratamiento no farmacológico	58
1.3.2.1 Nutracéuticos	59
1.3.2.2 Hibiscus sabdariffa y Lippia citriodora.....	59
II JUSTIFICACIÓN	65
III - OBJETIVOS	69
3.1 Objetivo general	69
3.2. Objetivos específicos.....	69
IV MATERIAL Y MÉTODO	73
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	73
4.1.1 Tipo de estudio	73
4.2 POBLACIÓN OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	74
4.2.1 Reclutamiento de la muestra.....	74
4.2.1 Criterios de selección.....	75
4.3 PRODUCTO A ESTUDIO	76

4.3.1 Composición de los productos intervinientes en el estudio	76
4.3.2 Modo de uso de los productos a estudio	78
4.3.3 Grupos de tratamientos previos y concomitantes	79
4.3.4 Procedimiento para monitorizar el cumplimiento del sujeto	79
4.3.5 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento	80
4.3.6 Cegamiento.....	80
4.4 VARIABLES A ESTUDIO	81
4.4.1 Variable principal	81
4.4.1.1 Presión arterial con esfigmomanómetro	81
4.4.1.2 Monitorización ambulatoria de la presión arterial.....	82
4.4.2 Variables secundarias.....	86
4.4.2.1 Calidad de vida gastrointestinal	86
4.4.2.2 <i>Calidad de vida</i>	86
4.4.2.3 Aceptabilidad y satisfacción del producto	86
4.4.2.4 Actividad física.....	87
4.4.2.5 Seguridad	88
4.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO	88
4.6 MANEJO DE DATOS	92
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	93
4.7.1 Análisis descriptivo.....	94
4.7.2 Análisis comparativo de las variables.....	94
4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	94
4.8.1 Evaluación del comité de ética	95
4.8.2 Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	95
4.8.3 Confidencialidad de los datos.....	95
V RESULTADOS	99

5.1 DIAGRAMA DE FLUJO	99
5.2 INICIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y FECHA DE FINALIZACIÓN.....	100
5.3 DEMOGRAFÍA DE LOS SUJETOS.....	100
5.4 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES A ESTUDIO.....	102
5.4.1 PRESIÓN ARTERIAL CON ESFIGMOMANÓMETRO OSCILOMÉTRICO	102
5.4.1.1 Presión Arterial Sistólica	102
5.4.1.2 Presión Arterial Diastólica	104
5.4.2 PRESIÓN ARTERIAL CON MAPA	106
5.4.2.1 Presión Arterial Sistólica General	106
5.4.2.2 Presión Arterial Diastólica General	108
5.4.2.3 Presión Arterial Media General	110
5.4.2.4 Presión Pulso General.....	112
5.4.2.5 <i>Presión Arterial Sistólica de Día</i>	114
5.4.2.6 Presión Arterial Diastólica de Día.....	116
5.4.2.7 <i>Presión Arterial Media de día</i>	118
5.4.2.8 <i>Presión Arterial Pulso día</i>	120
5.4.2.9 <i>Presión Arterial Sistólica de Noche</i>	122
5.4.2.10 <i>Presión Arterial Diastólica de Noche</i>	124
5.4.2.11 <i>Presión Arterial Media de Noche</i>	126
5.4.2.12 <i>Presión Pulso de Noche</i>	128
5.4.2.13 <i>Dipper sistólico</i>	130
5.4.2.14 <i>Dipper diastólico</i>	132
5.2.2.15 <i>Porcentaje Límite Sistólico</i>	134
5.2.2.16 <i>Porcentaje Límite Diastólico</i>	136
5.4.3 Calidad de vida.....	138

5.4.3.1. Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)	138
5.4.3.2 Calidad de vida (WHOQOL-BREF).....	140
5.4.4 ACEPTABILIDAD Y SATISFACCIÓN DEL PRODUCTO	142
5.4.5 Monitorización de la actividad física	144
5.4.6 Seguridad.....	146
VI DISCUSIÓN	149
6.1 Efectos sobre la presión arterial.....	150
6.2 Efectos sobre la calidad de vida.....	157
6.3 Efectos sobre la actividad física.....	158
6.4 Efectos sobre la aceptabilidad del producto	159
6.5 Seguridad del producto.....	160
VII CONCLUSIONES.....	165
VIII LIMITACIONES Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	169
8.1 Limitaciones del estudio.....	169
8.2 Futuras líneas de investigación	170
IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	173
X ANEXOS	199

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores dependientes de la Presión Arterial	37
Figura 2. Sistema Renina – Angiotendina – Aldosterona.....	46
Figura 3. Esfigmomanómetro de mercurio, tensiómetro aneroides y tensiómetros oscilométricos automáticos	49
Figura 4. Mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos	57
Figura 5. Desarrollo del estudio según producto a estudio o placebo	74
Figura 6. Diagrama de flujo de los sujetos a estudio.	99
Figura 7. Distribución por sexo	101
Figura 8. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial sistólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.	104
Figura 9. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial diastólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.	106
Figura 10. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.	108
Figura 11. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.....	110
Figura 12. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante 24 horas.	112
Figura 13. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante 24 horas.....	114
Figura 14. 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.	116
Figura 15. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.	118
Figura 16. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.	120

Figura 17. 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.....	122
Figura 18. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media e la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.....	124
Figura 19. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.....	126
Figura 20. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.....	128
Figura 21. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.....	130
Figura 22. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial sistólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.....	132
Figura 23. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial diastólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.....	134
Figura 24. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial sistólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).....	136
Figura 25. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial diastólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).....	138
Figura 26. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal.....	140
Figura 27. Calidad de vida en función del producto de ingesta.....	142
Figura 28. Aceptabilidad y satisfacción en función del producto de ingesta.....	144
Figura 29. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del índice metabólico (MET).....	146

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cifras de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica aceptadas en el séptimo comité de HTA y en las Guías ACC/AHA 2017.	42
Tabla 2. Cifras de PA por la OMS	42
Tabla 3. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la PA.....	55
Tabla 4. Ingredientes del producto a estudio:	76
Tabla 5. Información nutricional del producto a estudio:	77
Tabla 6. Seguimiento del paciente a lo largo del estudio.....	92
Tabla 7. Edad de la muestra.....	100
Tabla 8. Edad de la muestra del grupo control y del grupo experimental	101
Tabla 9. Distribución de los sujetos según sexo y edad del grupo control y el grupo experimenta.....	102
Tabla 10. Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de las variables antropométricas peso (Kg), índice de masa corporal (IMC Kg/m ²) de los sujetos al comienzo del estudio.	102
Tabla 11. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial sistólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.	103
Tabla 12. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial diastólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.....	105
Tabla 13. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas. .	107
Tabla 14. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.	109
Tabla 15. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante 24 horas.	111
Tabla 16. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante 24 horas.	113

Tabla 17. 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.	115
Tabla 18. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.	117
Tabla 19. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.	119
Tabla 20. 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.	121
Tabla 21. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.	123
Tabla 22. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.	125
Tabla 23. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.	127
Tabla 24. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.	129
Tabla 25. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial sistólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.	131
Tabla 26. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial diastólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.	133
Tabla 27. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial sistólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).	135

Tabla 28. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial diastólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).....	137
Tabla 29. Calidad de vida gastrointestinal en función del producto de ingesta.	139
Tabla 30. Calidad de vida en función del producto de ingesta.	141
Tabla 31. Aceptabilidad y satisfacción en función del producto de ingesta.	143
Tabla 32. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del índice metabólico (MET).....	145

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Informe de un paciente tras la MAPA.....	52
Imagen 2. Holter: OnTrack 90217.....	85
Imagen 3. Acelerometro; Actigraph wgt3x-bt.....	88

SIGLAS Y ABREVIATURAS

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACC: American college of cardiology
AHA: American heart association
AMPA: Automedición de la presión arterial
CV: Cardiovascular
DM: Diabetes mellitus
ECV: enfermedad cardiovascular
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
ESH: Sociedad Europea de Hipertensión
FC: frecuencia cardiaca
HDA: Hipertensión diastólica aislada
HDL: High density lipoprotein / lipoproteína de alta densidad
HSA: Hipertensión sistólica aislada
HS-LC: *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora*
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
IMC: Índice de masa muscular
JNC: Joint National Committee
LDL: Low density lipoprotein /Lipoproteína de baja densidad
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAM: presión arterial media
PAS: presión arterial sistólica
RCV: riesgo cardiovascular
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
VO: vía oral

I.- INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de la Presión Arterial

La presión arterial (PA) se define como aquella fuerza que ejerce la sangre sobre los vasos sanguíneos a través de su paso por estos. Posee las mismas unidades que la tensión; sin embargo, se emplea el término presión arterial debido a que la tensión se determina en una sola dirección, mientras que la presión se puede usar sobre las superficies curvas de los vasos y tiene las unidades de fuerza por área de sección transversal (1).

Las unidades de medida de la (PA) son los milímetros de mercurio o centímetros de agua, debido a las primeras mediciones de la misma con columnas de agua o mercurio (2,3).

Los determinantes de la PA son el volumen sistólico, gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica (4). Los valores medios de PA y gasto cardiaco en adultos normales en reposo son 120-80 mm Hg y 4-6 L/min, respectivamente. Estos valores fluctúan dependiendo de las condiciones fisiológicas y patológicas del individuo. Los niveles de PA no deben de fluctuar ampliamente para permitir el flujo sanguíneo continuo a todos los órganos (5).

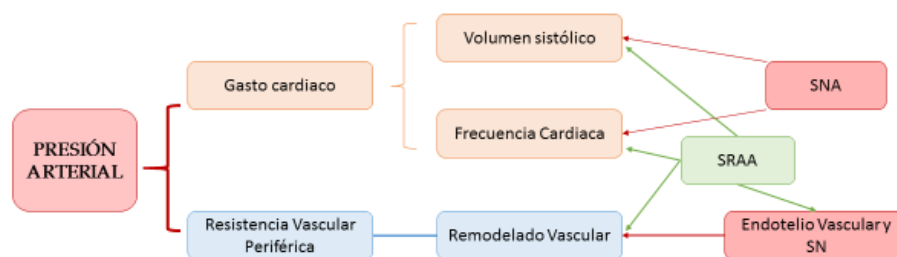


Figura 1. Factores dependientes de la Presión Arterial

Fuente: Elaboración propia según los datos de Magder (1).

1.1.1 Valores de la PA de acuerdo al ritmo circadiano

Los valores de la PA varían a lo largo del período de las 24 horas y se ven influidos por factores fisiológicos (episodios presores y relajantes del tono vascular) (6) la edad, sexo, medicamentos, estrés o el ambiente (7).

Inicialmente, los primeros análisis de la PA se realizaron con registros continuos intraarteriales con una variabilidad entre 50 y 60 mmHg durante 24 horas (6), más adelante los análisis no invasivos de la PA, se realizaron mediante mediciones con MAPA (monitorización ambulante de la presión arterial) o AMPA (auto medida de la presión arterial) (8).

El cálculo de la variabilidad de la PA depende de la desviación estándar de la presión sistólica, diastólica y media en el período de 24 horas, determinando que la presión arterial media (PAM) es de alrededor del 10% del valor promedio con grandes diferencias entre hipertensos y normotensos, y que la variabilidad de la presión sistólica (PAS) es mayor que la de la diastólica (PAD) (9).

La PAM no es una media aritmética sino que es hallada mediante la fórmula: $PAM = [PAS + 2 (PAD)] / 3$ y depende del flujo sanguíneo y de la resistencia periférica al flujo (10). Ha de mantenerse por encima de 60 mmHg de manera que pueda mantener la perfusión de los órganos corporales (11).

El ritmo circadiano de la PA sigue el siguiente patrón:

a) Depende del nivel de vigilia: mayores valores cuando está despierto el paciente por activación simpática (marea hipertensiva matutina) y bajos durante el descanso y el sueño (3-4 a.m.); b) modificación del patrón durante el reposo nocturno: niveles bajos de presión arterial mayor del 10% y menor del 20% (dipper) (12), coincide con el estado más profundo de las fases de ondas NO REM; en la fase REM (movimientos rápidos de ojos) la presión arterial se mantiene aproximadamente en un porcentaje menor del 10% que en la fase de vigilia, con fluctuaciones de 30 mmHg en pocos minutos (13). La diferencia entre los valores diurnos y nocturnos es de alrededor de 15 a 20 mmHg (14). Tomando en cuenta el descenso nocturno de la PA, se puede distinguir entre un patrón dipper o depresores y un patrón non-dipper o no depresores; estos últimos son aquellos que no reducen en 10 mmHg la presión arterial sistólica (PAS) y/o 5 mmHg la presión arterial diastólica (PAD) (15).

Se han descrito 3 patrones de variabilidad de la PA y su relación con los ciclos de vigilia y de sueño (ritmo circadiano) (16):

- descenso normal entre 10% y 20% (dipper)
- descenso anormal menor del 10% (no dipper)
- descenso mayor del 20% (dipper extremo) o aumento (riser).

El patrón de descenso normal es el que presenta mejor pronóstico, y el resto de patrones se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (CV) de forma independiente del nivel promedio de PA (17).

1.2 Hipertensión arterial

1.2.1. Epidemiología, prevalencia e incidencia de la Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una de las patologías más prevalentes a nivel mundial, actuando como factor de riesgo en patologías cardiovasculares y cerebrovasculares debido al impacto sobre el sistema vascular. En los países desarrollados, la prevalencia de la HTA aumenta con la edad, creciendo exponencialmente después de los 30 años de edad. La prevalencia es menor en mujeres que en hombres menores de 50 años, sin embargo, después de la menopausia, esta prevalencia de la hipertensión aumenta con rapidez en las mujeres y supera a la de los hombres. Finalmente, en torno a los 75 años, casi el 90% de los individuos presentan cifras compatibles con HTA (18).

De acuerdo con las directrices ACC (American College of Cardiology) / AHA (American Heart Association) y JNC7 de 2017, la prevalencia de hipertensión arterial entre los adultos de EE.UU. fue del 45,6% y del 31,9%, respectivamente, y se recomendó medicación antihipertensiva para 36.2% de adultos estadounidenses (19,20).

La raza es un factor determinante (21); se estima que más del 40% de los individuos de raza negra tiene HTA frente al 25% de los individuos de raza blanca o los hispanos. Es de resaltar, que en los individuos de raza negra aparece la HTA a una

edad más temprana, es más grave y causa un mayor daño de órganos diana, por lo que es más incapacitante (22).

Además, si hablamos de la prevalencia según la raza, Cooper et al. (23) ha demostrado que existe un aumento de la misma en la población de raza negra comparándola con la raza blanca, por lo tanto, las poblaciones de raza negra serán más susceptibles a sufrir enfermedades CV .

En el 90-95% de los pacientes hipertensos no se puede identificar una única causa reversible de la elevación de la PA, de donde deriva el término hipertensión primaria. En el 5-10% restante se puede identificar un mecanismo causal, denominándose así hipertensión secundaria o identificable (18).

El predominio de esta patología a nivel mundial hace que la hipertensión arterial sea considerada un factor predictivo y pronóstico para el desarrollo o agravamiento de patologías, tales como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, disección aórtica y cardiopatía periférica. Dado el aumento de la obesidad y el envejecimiento de la población, la carga que representa la hipertensión a nivel global se está incrementando, por lo que se estima que la HTA afectará más de un tercio de la población mundial para el año 2025 (24).

En la actualidad, la hipertensión arterial provoca un alto porcentaje de enfermedades cardiovasculares (ECV) y cardiopatías isquémicas en el mundo. La mitad de esta carga de enfermedad afecta a pacientes hipertensos y la otra mitad a personas con PA elevada. Por lo tanto, la hipertensión arterial sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo y representa uno de los mayores problemas de salud pública (25).

1.2.2 Definición de la HTA

La HTA es la elevación de la presión arterial por encima de los valores normales $\pm 130 / > 80$ mmHg, en forma persistente, frecuente y permanente (26,27).

Giles et al. (28) definen la HTA como síndrome cardiovascular progresivo que afecta morfofisiológicamente al corazón, riñón, cerebro y otros órganos, cuya causa tiene por la confluencia de múltiples factores. Existen sustancias químicas que permiten prever la enfermedad antes de la elevación sostenida de la PA, por lo que el

aumento de la PA aislada no constituye diagnóstico. Esta patología predispone a una mayor morbilidad y mortalidad prematura (29).

El séptimo comité de HTA planteó los siguientes datos claves: a) las personas mayores de 50 años con cifras de PAS mayores de 140 mm Hg constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular más importante que la elevación de la PAD; b) el riesgo de ECV, que comienza en 115/75 mm Hg, se duplica con cada incremento de 20/10 mm Hg; c) las personas con una PAS de 120 a 139 mm Hg o una PAD de 80 a 89 mm Hg deben considerarse prehipertensivas y requieren modificaciones del estilo de vida que promuevan la salud para prevenir la ECV (29).

Pese a ello, las consideraciones variaron en la reunión del octavo comité de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA considerando cifras normales de PA menores de 120 mmHg PAS y menores de 80 mmHg PAD, dejando a un lado el término “pre-hipertensión” (30).

1.2.3. Clasificación de la HTA

El diagnóstico de HTA depende exclusivamente del promedio de dos o más medidas correctas, con el paciente sentado en cada una de dos o más visitas, según las recomendaciones actuales (30). Sin embargo, debido a la variabilidad de la presión arterial durante el día, y los factores intrínsecos y ambientales que influyen en los valores de la misma, el diagnóstico en adultos puede llegar a ser complicado.

La clasificación de la PA varía según los factores anteriormente descritos. Las guías actuales realizan esta clasificación basada en las medidas de prevención y a la farmacoterapia que se le debe administrar al paciente (31).

1.2.3.1. Según las cifras de PA

En la tabla 1, se comparan las propuestas de clasificación de la PA, según las últimas publicaciones de ACC/AHA 2017 (26), destacando como PA elevada la anterior “pre hipertensión” del séptimo comité de HTA (29).

Tabla 1. Cifras de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica aceptadas en el séptimo comité de HTA y en las Guías ACC/AHA 2017.

PAS Y PAD(mmHg)	ACC/AHA 2017	PAS Y PAD(mmHg)	JNC 7
<120 Y <80	PA normal	<120 Y <80	PA normal
120 – 129 y < 80	PA elevada	120-139 Y 80-89	Prehipertensión
130 – 139 o 80 – 89	HTA Estadio I	140-159 Y 90-99	HTA Fase I
≥140 Y ≥90	HTA Estadio II	≥160 Y ≥100	HTA Fase II

Fuente: Jeffrey y Vega (32).

De aceptarse estas cifras (PA >130/80 mmHg en lugar de >140/90 mmHg), la prevalencia de la HTA sólo en los Estados Unidos se incrementaría de manera súbita de 72 millones a 103 millones de habitantes con el diagnóstico de HTA, lo cual representa casi el doble de la cifra estimada (27).

Las cifras planteadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1999 fueron:

Tabla 2. Cifras de PA por la OMS

Categoría	PAS	PAD
Óptima	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 – 84
Normal alta	130 – 139	85 – 89
Grado 1 (leve)	140 – 159	90 – 99
Grado 2 (moderada)	160 – 179	100 – 109
Grado 3 (severa)	> 180	> 110
HTA sistólica aislada	> 140	< 90

Fuente: Medware (33).

1.2.3.2. Según la etiología

Según la causa que origine la HTA, se puede clasificar en primaria y secundaria. Por lo general, depende de la edad, factores genéticos y ambientales para que se desarrolle alguna de estas variaciones (34).

La primaria o esencial: representa del 80-90% de los pacientes, es idiopática; se asocia a una interrelación de los procesos reguladores de la PA como: alteraciones renales, endocrinas, nerviosas, metabólicas, psicológicas, ambientales, socioculturales, entre otras (35,36).

Factores alimenticios: el aumento de la ingesta de sodio (actúa de forma directa) y otros minerales (inversa con potasio, magnesio y calcio).

Obesidad: aumenta riesgo 2 a 6 veces.

Factores Ambientales: se incluye los estilos de vida inadecuados (sedentarismo, dieta baja en fibras, estrés en el trabajo y vida familiar, tabaquismo). El consumo de alcohol en más de 30 gr/ día incrementa el riesgo de padecer de HTA a largo plazo.

Resistencia a la insulina

Síndrome de ovarios poliquísticos.

La **HTA secundaria** representa el 10% de la incidencia de la patología sistémica. Se describen causas específicas como: enfermedad renal crónica, glomerulopatía, patologías endocrinas (hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, diabetes mellitus (DM), entre otras), tumores secretores de adrenalina, embarazo, coartación aortica, medicamentos, drogas de abuso, apnea del sueño (37,38).

1.2.3.3. Según su fisiopatología

Hipertensión sistólica en jóvenes. Ligada a la rigidez arterial y /o a la hipervolemia. En adultos jóvenes (típicamente de 17 a 25 años), se producen estos cambios por la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Se estima que la prevalencia alcanza un 25% en hombres jóvenes, frente al 2% en mujeres jóvenes. Estas cifras pueden ser demasiado elevadas porque la PA en la arteria braquial sobreestima la presión central de la aorta aproximadamente 20 mmHg en adultos jóvenes en función de la amplificación de la onda del pulso periférico. Sin embargo, en el estudio más amplio realizado hasta la fecha, las presiones centrales de la aorta fueron 20

mmHg superiores a las normales en adultos jóvenes con Hipertensión sistólica aislada (HSA) (39).

Hipertensión sistólica aislada. El aumento de las cifras de PAS, y de la presión del pulso (diferencia entre la PAS – PAD) se presenta con frecuencia en mayores de 50 años de edad, incrementándose el riesgo de eventos vasculares coronarios y cerebrales que son mejor predichos por la PAS, así como el grado de hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica (40,41). El estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) logró una caída significativa en la mortalidad por todas las causas, al reducir la PAS de 170 mmHg a 143 mmHg en promedio, después de 5 años de tratamiento (42). Los efectos de la hipertensión sistólica aislada incluyen la afectación coronaria, una PAS final más alta para el mismo gasto cardiaco, por lo que se genera un mayor estrés parietal con más demanda de oxígeno, por consiguiente se incrementa el riesgo de isquemia subendocárdica; y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) producida por la HTA altera la relajación diastólica originando insuficiencia cardiaca crónica (ICC) con fracción de expulsión normal (43).

Hipertensión diastólica aislada (HDA) (más frecuente en jóvenes) (44). Por lo general, cuando la HTA se diagnostica en la edad entre los 30- 50 años de edad, el patrón de PA más frecuente es la elevación de la presión diastólica con una presión sistólica normal (hipertensión diastólica aislada) o elevada (hipertensión combinada sistólica y diastólica). Esta es la “hipertensión esencial” clásica. La HDA es más frecuente en hombres y se asocia al aumento de peso en este grupo de edad (45). Sin embargo, este subtipo de HTA si no es tratada adecuadamente puede evolucionar a HTA combinada sistólica y diastólica, es decir, a hipertensión esencial o primaria. Fisiopatológicamente, sucede un aumento de la resistencia vascular pulmonar asociada a un gasto cardíaco inapropiadamente normal. Como consecuencia del aumento del estímulo neurohormonal y la reacción autorreguladora del músculo liso vascular ante una volemia elevada se produce vasoconstricción en las arteriolas de resistencia, debido al deterioro de la capacidad renal de excretar sodio (39).

1.2.3.4 *De acuerdo con la medición de la presión arterial (MAPA 24 horas, AMPA y las tomas clínicas).*

A continuación se presenta la siguiente clasificación en base a los resultados obtenidos tras la medición (46):

- Normotensión por toma clínica, MAPA y automedida de la presión arterial.
- Hipertensión por toma clínica, MAPA y automedida de la presión arterial. Hipertensión “sostenida”.
- Hipertensión de “bata blanca”.
- Hipertensión “enmascarada”.
- Hipertensión arterial nocturna.

1.2.4. Etiología de la HTA

Tal como se ha descrito, la HTA puede ser ocasionada por causas primarias (esencial o idiopática) y secundarias, es decir, por la confluencia de varios factores de riesgo o por la presencia de una patología que permita el desarrollo de la HTA (34).

Se debe sospechar de HTA secundaria cuando su aparición es en individuos jóvenes, refractaria al tratamiento con antihipertensivos habituales y monodosis; así como la presencia de episodios precoces de HTA maligna. Son causas de HTA secundaria las siguientes:

a) Inducida por fármacos: los fármacos que producen HTA pueden ser ciclosporina, corticoides, cocaína, anfetaminas y otras sustancias simpaticomiméticas; inhibidores de la monoaminoxidasa y alimentos con tiramina; antiinflamatorios no esteroideos (AINE), eritropoyetina y el alcohol (47); b) asociada a patología renal: enfermedades del parénquima renal (Glomerulonefritis aguda, pielonefritis crónica, nefropatía obstructiva, poliquistosis, nefropatía diabética, hidronefrosis), estenosis vascular renal o hipertensión renovascular, tumores secretores de renina y retención primaria de sodio (48); c) asociada a patología endocrina: anticonceptivos orales, acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma, hipercalcemia y síndrome carcinoide; d) asociada a coartación de aorta; e) inducida por el embarazo; f)

asociada a patología neurológica: hipertensión intracraneal, apnea del sueño, encefalitis, disautonomía familiar y polineuritis (38).

1.2.4.1. Fisiopatología

A continuación, se describen 3 mecanismos principales (48):

Disfunción y lesión endotelial: por incapacidad de reparación de lesiones a nivel de las células endoteliales; así como menor producción de óxido nítrico (NO) y aumento en la liberación de sustancias proinflamatorias. Las lesiones endoteliales producen cambios en la geometría vascular: la rarefacción capilar, hipertrofia de la capa media de las arterias de resistencia y la rigidez de las grandes arterias.

Desequilibrio hidrosalino: anomalías en el transporte transmembrana de sodio (aumento del volumen extracelular); estimulación del sistema nervioso simpático y disfunción endotelial. Desequilibrio entre los factores que producen vasodilatación y vasoconstricción.

Desregulación del sistema simpático: la liberación de noradrenalina, aumenta FC (frecuencia cardíaca), GC y la PA porque hay vasoconstricción periférica.

Desregulación o sobreestimulación del SRAA. Blanco terapéutico importante.

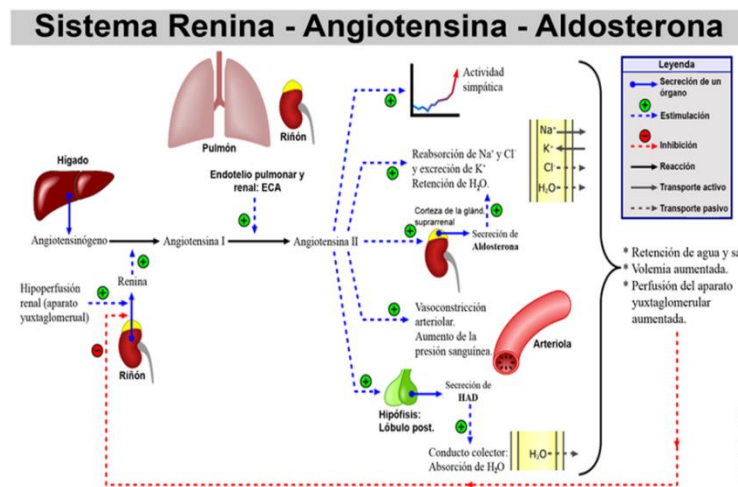


Figura 2. Sistema Renina – Angiotendina – Aldosterona

Fuente: Boutari et al. (48)

1.2.5. Clasificación de la HTA según la repercusión visceral

La HTA es una patología vascular sistémica que provoca modificaciones estructurales o funcionales en arterias u órganos, que reciben mayor tasa de flujo sanguíneo. La elevación de los marcadores indica la instauración de la enfermedad; se presenta con más frecuencia en individuos con HTA estadio II de larga duración, pero no es patognomónico. Los tipos de daño de órgano pueden ser reversibles con el tratamiento de la HTA, especialmente cuando su inicio es precoz. Las recomendaciones actuales incluyen la solicitud de paraclínicos básicos que incluya electrocardiograma, cociente albúmina/creatinina en orina, creatininemia, tasa de filtrado glomerular y fondo de ojo. La detección de daño de órgano mediado por HTA puede reclasificar a los pacientes y situarlos en un riesgo más alto que el calculado por SCORE, especialmente en jóvenes con PA elevada que invariablemente son clasificados como de bajo riesgo (49).

1.2.5.1. Corazón

A nivel del corazón, se describe un remodelado cardiaco. La hipertrofia ventricular izquierda es común, se recomienda realizar un electrocardiograma, aunque tenga una baja sensibilidad para el diagnóstico de la HTA, así como el ecocardiograma transtorácico (geometría ventricular, volumen auricular izquierdo, dimensiones de la raíz aórtica, y función sisto-diastólica del ventrículo izquierdo). Todo ello conlleva a un riesgo mayor de IC, angina inestable, infarto de miocardio y necesidad de revascularización coronaria (40).

1.2.5.2. Los vasos sanguíneos

Como marcador de riesgo CV, un grosor carotídeo de la capa íntima-media $> 0,9$ mm cuantificado mediante ultrasonido o la presencia de placas ateroscleróticas (riesgo mayor), con solicitud de ecosonograma carotídeo en caso de soplo carotídeo, ECV o accidente isquémico transitorio previos; otros como la velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral (>10 m/s) objetiviza alteraciones en la función aórtica. Otra de las patologías es la enfermedad arterial periférica (27).

1.2.5.3. Riñón

La HTA constituye la segunda causa más frecuente de enfermedad renal crónica, después de la DM. Las recomendaciones incluyen la solicitud de la razón albúmina/creatinina en los pacientes hipertensos. La reducción progresiva en la tasa de filtración glomerular y albuminuria incrementada son marcadores predictivos independientes y aditivos de riesgo CV (50).

1.2.5.4. Ojo (retina)

La retinopatía hipertensiva se presenta en los estadios más avanzados de HTA, o por la aparición de la HTA maligna. Los grados más severos (hemorragias, microaneurismas, exudados duros, papiledema) son altamente reproducibles y predictores de mortalidad. Por lo que, el fondo de ojo debe ser rutinario en pacientes con HTA estadio II, DM y alternativo en el resto de los pacientes hipertensos (51,52,53).

1.2.5.5. Cerebro

La enfermedad cerebrovascular y los accidentes isquémicos transitorios son las presentaciones más frecuentes. En la fase asintomática, el daño puede detectarse mediante resonancia nuclear magnética, que evidencia hiperintensidad de la sustancia blanca, microinfartos, microsangrados y atrofia cerebral. Además, la demencia puede presentarse como parte del ECV o como un hallazgo primario (54).

1.2.6. Materiales y medición de la PA

1.2.6.1. Los aparatos para la medición de la PA:

Los aparatos para la medición de la PA son (55,56):

- a) Tensiómetros oscilométricos automáticos. Requiere que sean validados
- b) Esfigmomanómetro de mercurio.
- c) Tensiómetro anerode. Requiere calibraciones periódicamente

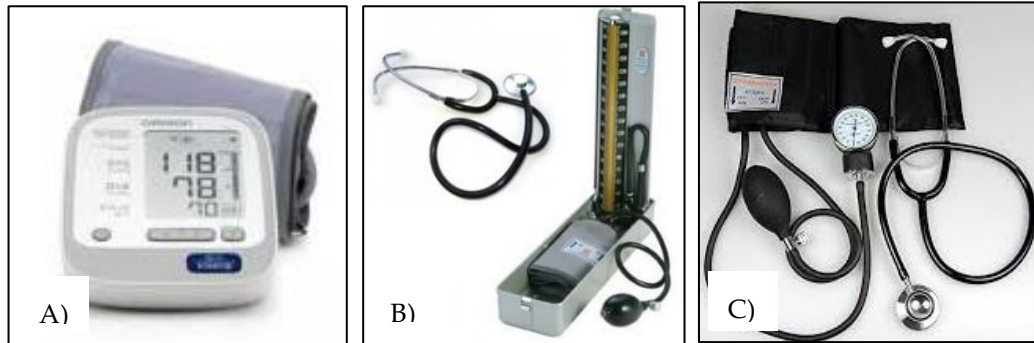


Figura 3. Tensiómetros oscilométricos automáticos, esfigmomanómetro de mercurio y tensiómetro aneroide.

Fuente: (57)

Hay tres formas básicas de medir la PA (58):

- Determinación de la presión arterial en el ambiente clínico por medio de un esfigmomanómetro o un tensiómetro automático.
- Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)
- Automedición de la presión arterial (medidas en el hogar) (AMPA).

1.2.6.2. Técnica de medición de PA

La técnica correcta para la medición de la PA auscultatoria es la siguiente (30,59):

- Debe realizarse con el paciente relajado, sentado en una silla (los pies apoyados sobre el suelo, espalda apoyada) durante más de cinco minutos; sobre todo en el brazo derecho que debe estar cómodamente apoyado y desnudo. El brazo debe de estar colocado sobre una superficie, a la altura del corazón y nunca al aire para evitar errores.
- El paciente debería evitar tomar cafeína, realizar ejercicio, fumar durante al menos 30 minutos antes de la medida, tener la vejiga vacía.
- Tanto el paciente como el observador no deberían hablar durante el tiempo que dura la medida.

- Retirar toda la ropa que cubre el lugar donde se va a colocar el manguito.
- Utilizar un tamaño de manguito correcto, de modo que la cámara de aire rodee el 80% del brazo.
- Medir la presión arterial en tres ocasiones. Y el resultado será la media de las dos últimas mediciones.
- Debe tomarse la PA en ambos brazos si se examina al paciente por primera vez. Y nos quedaremos con los niveles más altos de PA.
- Inflar hasta una presión de 160 mmHg y comenzar a desinflar lentamente hasta que escuchemos los ruidos de e Korotkoff desde la fase I a la V para identificar la PA sistólica y diastólica. En el caso de que la PA sea mayor a 160 se comenzarán a escuchar los ruidos en el mismo momento en el que comencemos a desinflar por lo que debemos subir aún más los niveles de presión. (29).

Según el octavo comité de HTA (30), se recomienda realizar mediciones fuera de la consulta clínica para confirmar el diagnóstico de HTA así como para la indicación y titulación de la medicación antihipertensiva junto a consultas continuas.

1.2.6.3. AMPA

La automedida de la PA se realiza a uno mismo mediante instrumentos de predicción como son los tensiómetros automáticos de brazalete (que son los más recomendables). Estas medidas son realizadas por el personal no sanitario y suelen llevarse a cabo en el domicilio. Esta técnica ha demostrado ser de gran importancia a la hora de evidenciar el riesgo cardiovascular, ya que las mediciones fuera de consulta son más fiables. Esta técnica es realmente recomendable debido a que es de bajo coste, constituye una manera fácil y sencilla de uso y además es capaz de detectar la hipertensión arterial aislada. Además, con este instrumento de medida pueden realizarse varias tomas al día (60,61).

Los valores de AMPA (adecuado) normales son < 135/85 mm Hg (62). El registro de la PA debe realizarse durante 3 días y por duplicado. Además se debe medir 2 veces al día (mañana y noche) y promediar, descartando el primer día (63).

1.2.6.4. MAPA

Se define como la monitorización ambulatoria que se lleva a cabo mediante un Holter, que es el instrumento de medida. Está reconocida como la técnica más apropiada para el diagnóstico y seguimiento de la HTA en la mayoría de las guías internacionales y consiste en la monitorización de manera continua de la presión arterial fuera del ámbito hospitalario durante un periodo de 24 horas, por lo que nos resulta de gran apoyo a la hora de descubrir HTA de bata blanca o HTA enmascarada (64). En cuanto a las limitaciones que nos aporta este instrumento son: la posible incomodidad durante su uso y la limitada provisión de este material en centros de atención primaria. La MAPA está indicada para descubrir posibles anomalías en la PA. Por lo que podemos afirmar que el Holter es un instrumento de gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes hipertensos (46).

Con la llegada de la MAPA se ha podido profundizar en las variaciones de la TA durante 24 horas lo que quiere decir; en periodos de actividad, reposo y sueño. Como ya sabemos, la PA sigue un ritmo circadiano con elevación de sus cifras durante los periodos de actividad y cifras más bajas durante el reposo y el sueño (15). A la hora de determinar el riesgo cardiovascular (RCV) y el pronóstico de la enfermedad, no solo es importante fijarse en las cifras obtenidas, sino en los descensos que existen en la tensión arterial entre los periodos de actividad y los de reposo (65). De esta manera podemos obtener la siguiente clasificación (66):

Dipper o descenso $\geq 10\%$:	Dipper $> 10\%$
	Dipper extremo $> 20\%$
Non Dipper o no descenso	No Dipper $< 10\%$
	Riser o elevación nocturna $\leq 0\%$

A continuación, podemos ver un informe tras 24 horas de monitorización con Holter.

La importancia de la medición MAPA es que permite correlacionar mejor con el daño en los órganos diana, posibilidad de detectar la hipertensión de “bata blanca” en pacientes con hipertensión y sin daño en órgano diana; posibilidad de descubrir la hipertensión arterial “enmascarada”; con un mayor número de medidas, existe menos riesgo de error; y posibilidad de encontrar hipertensión arterial nocturna, en caso de resistencia farmacológica aparente (de consulta); síntomas de hipotensión con antihipertensivos; hipertensión Episódica y en caso de disfunción autonómica (68).

La medición MAPA o la automedida pueden ser de gran ayuda en la evaluación de la PA en pacientes fumadores. Tal como se ha descrito, el tabaquismo es un factor de riesgo CV importante, debido a que afecta el endotelio al inhibir la acción de óxido nítrico, por lo que eleva la PA de forma aguda (69).

1.2.6.5. Tipos de HTA descartables por AMPA o MAPA

a) Hipertensión de Bata blanca (HTA clínica aislada)

Paciente normotenso cuya PA se eleva cuando se realizan mediciones en centros de salud o realizados por el personal de salud. Valores clínicos elevados ($\geq 140/90$ mm Hg) y normales en el periodo diurno (MAPA o AMPA) $< 135/85$ mm Hg) o en las 24 horas ($< 130/80$ mm Hg), con ausencia de datos de lesión en órganos diana (70).

Igualmente, estos pacientes se les debe hacer seguimiento clínico (la mayoría de estos pacientes evoluciona a hipertensos sostenidos), ya que la mayoría abandona tratamiento (riesgo especial a órgano diana). Se debe sospechar de ella en las siguientes situaciones: a) PA elevadas en tomas casuales fuera del consultorio, b) mujeres, c) ancianos (71).

Este efecto también se puede observar en pacientes hipertensos con tratamiento; la decisión de modificar el tratamiento en estos casos está aún en discusión (72,73).

b) Hipertensión Enmascarada

Pacientes cuyas lecturas en la consulta infraestiman la PA obtenida fuera de la consulta, presumiblemente por la sobreactividad simpática de la vida cotidiana causada por el estrés laboral o doméstico, el abuso del tabaco u otros estímulos

adrenérgicos que se disipan cuando el sujeto llega a la consulta. Se debe sospechar de ella en los siguientes casos: a) PA elevada; b) medidas de PA elevada fuera de consulta; c) fumadores; d) daño de órgano; e) obesidad; y f) elevados niveles de estrés. El resultado del MAPA o AMPA resulta alterado. Se presenta en más del 10% de los pacientes y aumenta claramente el riesgo CV, a pesar de las lecturas normales de la PA en la consulta (74).

c) Hipertensión Nocturna

Aumento o mantenimiento de los niveles de PA al estar dormido. Entre las razones de este suceso podemos destacar las siguientes: apnea del sueño, daño de órgano diana; neuropatía diabética, enfermedad renal crónica, hipotensión ortostática y obesidad (75).

d) HTA Sostenida

Se trata del mantenimiento de cifras elevadas de la PA, es la más frecuente y en reposo provoca cambios en la distensibilidad arterial. Se diagnostica mediante la monitorización repetida y obteniendo unas cifras por encima de la normalidad (76).

1.3 Tratamiento de la HTA

Los objetivos del tratamiento en general (30):

- Reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA y evitar la progresión de la enfermedad y la afectación a los órganos diana.
- Objetivo de control para todos los pacientes: menor de 140/90 mmHg
- Objetivo de PA menor de 130/80 en: diabéticos, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, ECV y enfermedad renal crónica, es decir, pacientes de alto riesgo.
- Inicio de la terapia combinada: en pacientes con RCV alto/muy alto o cifras de PA elevadas (Grado II-III).

Tabla 3. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la PA

Presión arterial (mmHg)					
Enfermedades previas y otros factores de riesgo	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal-Alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grado 3 PAS \geq 160 o PAD \geq 110
Sin Factores de riesgo	No intervención sobre la PA	No intervención sobre la PA	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas, después tratamiento farmacológico si la TA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico
1-2 factores de riesgo	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas, después tratamiento farmacológico si la TA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas, después tratamiento farmacológico si la TA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas, después tratamiento farmacológico si la PA permanece elevada	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
3 o más factores de riesgo	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	
Diabetes, síndrome metabólico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida. Considerar tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico	
Enfermedad CV o renal	Cambios en el estilo de vida. Tratamiento farmacológico de base.	Cambios en el estilo de vida. Tratamiento farmacológico de base.	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	

Fuente: séptimo comité de HTA (29).

1.3.1 Tratamiento farmacológico

El primer paso en el tratamiento al paciente hipertenso es el tratamiento no farmacológico, ya que el cambio en los hábitos dietéticos y de ejercicio pueden por sí mismos volver las cifras de T.A. a la normalidad.

Cuando las medidas no farmacológicas no han conseguido bajar las cifras de tensión arterial puede ser necesario comenzar con un tratamiento farmacológico. Según la sociedad europea de cardiología y de hipertensión (ESC/ESH) se mantienen como tratamiento inicial las 5 clases farmacológicas: IECA, ARA-II, antagonistas del calcio, diuréticos y betabloqueantes (77).

En cuanto a la acción de los diuréticos es la de facilitar la excreción renal de agua y sal reduciendo el trabajo que el corazón debe realizar para bombear la sangre; los betabloqueantes, que reducen el tono cardiaco y favorecen la vasodilatación arterial; los antagonistas de los canales del calcio, que facilitan la vasodilatación arterial y coronaria; y otros como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), que al inhibir esta enzima evitan la vasoconstricción de los vasos y los bloqueantes alfaadrenérgicos. En ocasiones se pueden administran estos fármacos combinados (31).

Recomendaciones del séptimo comité de HTA (29):

- Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en la regresión de la HVI, disfunción endotelial, enfermedad renal, grado de inflamación vascular y aparición de la diabetes mellitus.
- Tratamiento con antagonista de los canales de Ca²⁺ para la regresión de la aterosclerosis.
- Todos los pacientes con HTA estadio II (cifras de PAS igual o superior a 180 o PAD por encima de 110 mm Hg o ambas) o los sujetos con enfermedad cardiovascular o renal clínicamente evidente deben iniciar el tratamiento antihipertensivo de manera inmediata.

- El tratamiento farmacológico antihipertensivo debe iniciarse de forma razonablemente rápida en todos los individuos con HTA estadio II y en aquellos sujetos con HTA estadio I considerados de riesgo elevado (3 o más factores de riesgo CV añadido, síndrome metabólico, lesión de órgano diana o diabetes mellitus).
- En los sujetos con cifras en la categoría normal-alta (PAS entre 130 y 139 o PAD entre 85 y 89 mm Hg o ambas) que, además, sean diabéticos o tengan enfermedad renal crónica no existe un consenso sobre si la PA debe reducirse a niveles más bajos o no.
- Tratamiento con IECA principalmente en pacientes con DM.
- Las dihidropiridinas están contraindicadas en los trastornos de la conducción debido a que producen inhibición del nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular.

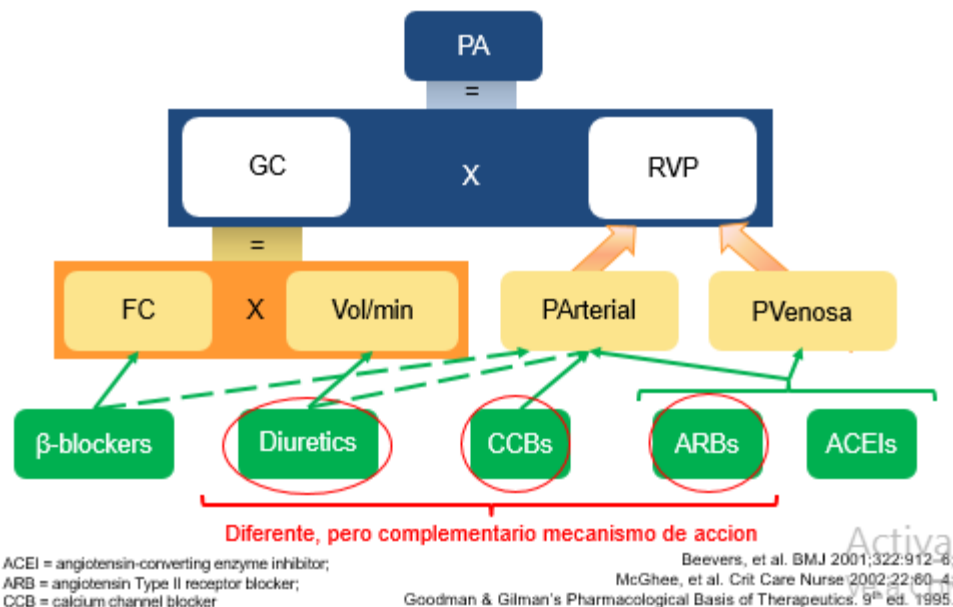


Figura 4. Mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos

Fuente: Brunton et al. (78).

1.3.2 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico consiste en la adopción de una serie de medidas que contribuyen a la prevención, así como su tratamiento en el primer estadio y evitar con ello el comienzo del tratamiento farmacológico. Además, esta medida se puede llevar a cabo tanto en niños como en adultos (79,80) Entre las medidas no farmacológicas se incluye el cambio de hábitos como son: la dieta saludable, control de peso, evitar el sedentarismo, eliminar el consumo de tóxicos, estrés (81) y la ingesta de complementos nutricionales capaces de producir mejoras en el organismo como en la reducción los niveles de PA (82).

Actualmente existe un gran interés en la investigación de estos complementos nutricionales, que tiene como objetivo arrojar luz y aclarar plenamente su mecanismo de acción, su seguridad y eficacia, fundamentando su papel mediante datos clínicos (83,84). El interés en su estudio va encaminado a revelar su mecanismo de acción, de hecho, abrirá la puerta a una próxima generación de agentes terapéuticos que no se proponen como una alternativa a los medicamentos, sino que, en cambio, pueden ser útiles tanto para la prevención como para complementar una terapia farmacológica, especialmente para aquellas personas que no se califican para comenzar un tratamiento farmacológico convencional (85,86).

En cuanto a las medidas preventivas para evitar el avance de la enfermedad o la aparición de la HTA incluyen los cambios en el estilo de vida. La mayor desventaja es la poca adherencia que se observa a largo plazo. Las medidas que han demostrado eficacia en reducir la PA son la restricción de sal, moderación en el consumo de alcohol, actividad física regular aeróbica y abandono del tabaco (87).

La reducción del peso disminuye la PA; así como el consumo de una dieta rica en vegetales, frutas y productos diarios bajos en grasas con un contenido reducido en grasas saturadas y totales (modificación de dieta total) (88).

La combinación de dos (o más) modificaciones en el estilo de vida puede conseguir aún mejores resultados.

1.3.2.1 Nutracéuticos

Los nutracéuticos son suplementos dietéticos compuestos por polifenoles que son sustancias químicas obtenidas de extractos ampliamente estudiados durante los últimos años por sus capacidades antioxidantes, antihipertensivas y antiinflamatorias, además de su posible papel en la prevención y manejo de diversas enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, HTA, diabetes, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (89,90,91).

Actualmente el creciente interés de los consumidores por la salud ha impulsado el desarrollo de alimentos que ofrecen efectos beneficiosos específicos (92). Hay estudios que han relacionado el consumo de ciertos alimentos útiles a la hora de combatir una serie de enfermedades. En los últimos años se han investigaciones sobre atributos funcionales directamente relacionados con los beneficios para la salud de varios alimentos vegetales y animales. Aunque una gran cantidad de sustancias que mejoran la salud de origen natural son de origen vegetal, también hay una serie de componentes fisiológicamente activos en los productos animales que merecen atención por su papel potencial en una salud óptima. Se ha relacionado el consumo de ingredientes biológicamente activos en frutas y verduras para ayudar a combatir enfermedades tales como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y los trastornos del tracto gastrointestinal (93). Los alimentos funcionales son un pilar fundamental tanto para el tratamiento como para la prevención de enfermedades cardiovasculares y el consumo de ellos debería ser base a la hora de incluirlos en nuestro patrón dietético (94).

1.3.2.2 *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora*

La base del presente trabajo es el uso de MetabolAid®, un compuesto de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora*, como complemento nutricional antihipertensivo, debido al número limitado de estudios clínicos que relacionan los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* con hipertensión. Ambas plantas que contienen el ingrediente son reconocidas por su alto contenido de polifenoles, poderosas moléculas antioxidantes que pueden ser útiles en muchas enfermedades como como HTA, estrés oxidativo, dislipidemia, movilización de lípidos y rigidez endotelial (95,96,97).

Hibiscus sabdariffa L. (Hs, roselle; Malvaceae) se ha utilizado tradicionalmente como alimento, en bebidas a base de hierbas, en bebidas frías y calientes, como aromatizante en la industria alimentaria y como medicina a base de hierbas. Los estudios *in vitro* e *in vivo*, así como algunos ensayos clínicos, han proporcionado alguna evidencia pobremente caracterizada fitoquímicamente principalmente para extractos de *Hibiscus sabdariffa*. Los extractos han mostrado efecto antibacteriano, antioxidante, nefro y hepatoprotector, renal / diurético, efectos sobre el metabolismo lipídico (anti-colesterol), anti-diabético y antihipertensivo entre otros (95,98).

También se han observado actividades y efectos beneficiosos anti-inflamatorios y eliminadores de radicales similares con extractos de hierbaluisa (*Lippia citriodora* o *Aloysia triphylla*). Las hojas de *Lippia citriodora* son ampliamente utilizado como especie para añadir sabor a limón en los alimentos y también se utiliza para elaborar infusiones de hierbas y sorbetes refrescantes. En la última década, ha sido explorado el potencial de la suplementación con extracto de *Lippia citriodora* como nutracéutico para disminuir el daño muscular, el estrés oxidativo en sangre y las citocinas proinflamatorias en el deporte y la salud de las articulaciones. Las hojas de *Lippia citriodora* son ricas en fenilpropanoides, glucuronidados, flavonoides y glucósidos iridoides. El Verbascósido, un glucósido fenilpropanoide, es el compuesto más abundante en esta planta. El efecto antioxidante, antiinflamatorio y la actividad quimiopreventiva del verbascósido, su producción, ocurrencia y usos biotecnológicos se han revisado recientemente (99).

Se han identificado varias categorías de fitoquímicos en diferentes partes de *Lippia citriodora*. Se han aislado varios flavonoides de extractos metanólicos, etanólicos o acuosos de esta planta. Además, el aceite esencial está compuesto principalmente por monoterpenos y monoterpenoides, sesquiterpenos y sesquiterpenoides, así como algunos alcoholes grasos. Los estudios farmacológicos de *Lippia citriodora* han informado que tienen importantes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, incluso en el tejido adiposo, donde se ha demostrado que disminuye la acumulación de lípidos y la hiperlipidemia (99,100).

Hibiscus Sabdariffa junto a la *Lippia citriodora* han mostrado beneficios sobre la presión arterial. Varios estudios han demostrado la capacidad de inhibir la enzima

convertidora de la angiotensina II (101). Henandez-López et al. demostró en 2019 los beneficios del consumo de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* (HS-LC) sobre la presión arterial en humanos, tanto sobre la PA sistólica como la diastólica de manera significativa en comparación a los valores iniciales en el grupo experimental. Esta reducción se mostró entre los 30 y 60 días de consumo. La mejora significativa apareció en la PA sistólica tras el consumo diario de 500 mg de HS-LC (102). Aunque no de manera significativa, anteriormente Herrera también estudió en humanos los efectos del HS (*Hibiscus Sabdariffa*) sobre la presión arterial y descubrió que esta disminuía mediante el consumo de infusiones de las raíces de esta planta (103). Las propiedades del HS hacen posible que esta planta pueda servir de tratamiento o prevención ante enfermedades cardiovasculares de manera efectiva, además el acceso es muy fácil y de bajo precio (101).

Respecto al consumo de este producto, la bibliografía muestra que es de manera oral y que las diferencias en el consumo se encuentran en la dosis y modo de ingesta. El modo de ingesta se realiza mediante la administración de extracto estandarizado de cálices secos, siendo la dosis de 9,6 mg (104) o de 250 mg (105) ambas dosis obtuvieron efectos significativos. El otro modo de administración consiste en la ingesta oral en forma de infusión siendo la dosis diaria entre 1,25 gr y 2 gr/ día, dosis necesaria para hallar resultados significativos en la población sobre los niveles de presión arterial (106,107,108).

En cuanto a la toxicidad de dicho alimento ha demostrado ser seguro siendo la dosis letal entre 2000 y 5000 mg / Kg / día. El posible daño hepático se hallaría por encima de 3000mg/Kg / día (109,110).

II JUSTIFICACIÓN

II JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un problema de salud pública por su alta prevalencia y porque constituyen la principal causa de muerte de la población adulta en la mayoría de los países (25).

A pesar de que este riesgo de mortalidad cardiovascular está disminuyendo por la implementación de los avances terapéuticos, la incidencia y el número de muertes por algunas de las ECV (como son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular) están aumentando (25,111,112,113).

La hipertensión arterial, es una enfermedad crónica, la cual se engloba dentro de las enfermedades cardiovasculares y es la causante de más de 9 millones de muertes en el mundo (46). Esto es debido a varias razones, en primer lugar, al incremento de la población anciana, y, por otro lado, a que a pesar del aumento en el control de estas enfermedades, se han incrementado algunos factores de riesgo, como son el aumento del hábito tabáquico, el sedentarismo, el excesivo consumo de alcohol y de alimentos ricos en grasas (114).

Se estima que la hipertensión aumente a 1.56 mil millones de personas afectadas para el 2025 (115), cifras que promueven la prevención como herramienta para incidir sobre ella.

Algunos ensayos clínicos determinan que el aumento de la presión arterial está relacionado significativamente con la edad y con diversos factores de riesgo. En muchos casos, alguna de las enfermedades cardiovasculares son desconocidas por quien la padece por su limitada sintomatología, lo que dificulta el diagnóstico (116).

Se considera hipertensión arterial a aquellos valores superiores a 130 mmHg para la presión sistólica y 80 mmHg para la presión diastólica según la Asociación Americana del Corazón (AHA) (117).

Debido al interés poblacional en el uso de suplementos dietéticos (118), las empresas apuestan fuertemente por los nutraceuticos, los cuales son considerados

parte de alimentos de los que se pueden obtener beneficios sobre la salud, ya sea como tratamiento para la enfermedad o como medida preventiva (119).

Además, debido al creciente interés para mantener un buen estado de salud, así como mejora en los hábitos alimenticios en el día a día, las empresas avanzan para crear nuevos ingredientes a base de plantas naturales para la mejora de la salud (118).

Un ejemplo de todos ellos es el *Hibiscus Sabdariffa* que aporta grandes beneficios. Uno de ellos es que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y, por ende, influye en los niveles altos de la presión arterial (120,121,122).

Se pueden encontrar gran cantidad de investigaciones que aportan resultados efectivos sobre la hipertensión arterial con el consumo de *Hibiscus Sabdariffa* como tratamiento. Borghi y Cicero, realizaron una revisión en la que encontraron efectos positivos tras su consumo (123) y Joven, March, Espinel et al., en un ensayo clínico demostraron una reducción significativa de la presión arterial en humanos (124).

Los IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) actúa en el sistema angiotensina-renina-aldosterona inhibiendo a la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II, de esta manera se produce un aumento de una vasodilatación sistémica de los vasos sanguíneos periféricos, lo que produce una disminución de la presión arterial (125). Se ha visto que la suplementación con extracto de hibisco estimula este proceso. Incluso se demuestran reducciones absolutas de la presión arterial de 146/97 mmHg a 129/85 mmHg (126). Otros autores obtienen disminuciones de la presión arterial sistólica de 139 a 123 mmHg y de la presión diastólica de 90 a 79 mmHg (127).

III OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Determinar la eficacia de *Hibiscus Sabdarifa* y *Lippia Citrodora* frente a placebo sobre la tensión arterial en sujetos sanos a lo largo de 84 días de consumo.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar si existen mejorías sobre la tensión arterial medida con esfigmomanómetro oscilométrico tras 84 días de consumo del producto a estudio frente a placebo en sujetos sanos.
- Determinar si existen mejorías sobre la tensión arterial medida con Holter tras 84 días de consumo del producto a estudio frente a placebo en sujetos sanos.
- Analizar la calidad de vida de los sujetos a estudio tras 84 días de consumo con cuestionarios.
- Comparar la aceptabilidad del producto a estudio frente al placebo tras 84 días de consumo en sujetos sanos.
- Describir los efectos adversos que aparezcan a consecuencia del consumo del producto a estudio frente a placebo tras 84 días de ingesta en sujetos sanos.

IV MATERIAL Y

MÉTODO

IV MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio se ha diseñado y realizado conforme a las normas de buena práctica clínica de la guía tripartita armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). De acuerdo con las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos el presente estudio se sometió para la evaluación al Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia (UCAM) lugar en el cual se realizaron todas las pruebas, obteniendo un dictamen favorable del mismo con el presente número de aprobación CE011802 (Anexo 1).

Además, el ensayo clínico fue inscrito en Clinical Trials y publicado una vez que fue finalizado con el siguiente código de identificación: NCT03471533.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1 Tipo de estudio

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, ya que hasta el momento en el que se finalizó el estudio ni el investigador ni el paciente conocían el producto a ingerir, y unicéntrico. Diseñado con el objetivo de evaluar el efecto del producto en investigación sobre la reducción de la tensión arterial.

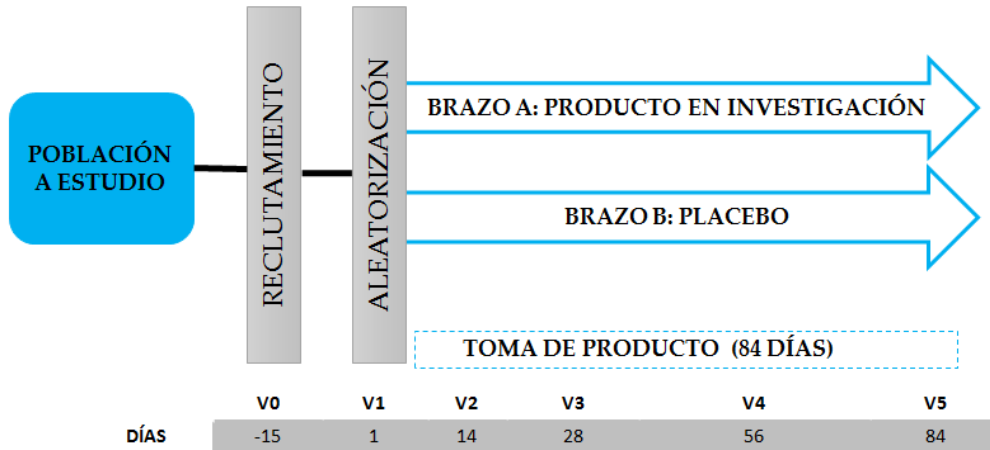


Figura 5. Desarrollo del estudio según producto a estudio o placebo

4.2 POBLACIÓN OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Para la realización del presente ensayo clínico se incluyó un total de 80 sujetos sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Se realizó en pacientes con niveles de presión arterial sistólica superior a 120mmHg o presión arterial diastólica superior a 80 mm de Hg.

4.2.1 Reclutamiento de la muestra

El reclutamiento se llevó a cabo en la Universidad Católica de Murcia (UCAM) desde la Cátedra de Fisiología. Para ello se enviaron e-mails informativos a toda la comunidad UCAM incluyendo al personal administrativo y de servicios, al profesorado y a alumnos. Además, el equipo se puso en contacto con centros de mayores y de la mujer y los que aceptaron nos desplazaron hasta sus centros para hacerles llegar la información referente al nuevo ensayo clínico que comenzaríamos.

4.2.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Con el fin de ser incluidos los sujetos tuvieron que cumplir cada uno de los siguientes criterios:

- Sujetos de ambos sexos con edad entre 18-65 años.
- Presión arterial sistólica superior a 120 mmHg o presión arterial diastólica superior a 80 mmHg. Determinada en condiciones basales.
- Voluntarios capaces de comprender el estudio clínico y dispuesto para cumplir los procedimientos y requisitos del estudio.

Criterios de exclusión

La presencia, de al menos uno, de los siguientes criterios sería motivo de exclusión del ensayo clínico:

- Sujetos en tratamiento farmacológico de hipertensión arterial.
- Sujetos con enfermedades agudas.
- Voluntarios con antecedentes o presencia de trastornos crónicos pulmonares, hepáticos, renales, hematológicos, gastrointestinales, endocrinos, inmunológicos, dermatológicos, urológicos, neurológicos, psiquiátricos, cardiovasculares o patología o enfermedad tumoral maligna que pueda modificar la tensión arterial de los sujetos.
- Sujetos sometidos a cirugía mayor en los últimos 3 meses.
- Sujetos que dejaron de fumar en los últimos 6 meses o que pretenden dejarlo durante el estudio.
- Sujetos con alergias o trastornos alimentarios.
- Voluntarios que se encuentren participando en otro estudio que incluye extracciones de sangre o intervención dietética.
- Mujer embarazada o en periodo de lactancia.
- Sujetos cuya condición no les hace elegibles para el estudio, según el investigador.

4.3 PRODUCTO A ESTUDIO

4.3.1 Composición de los productos intervinientes en el estudio

Los productos intervinientes en el estudio, procedían de la empresa Monteloeder, España. Metabolaid® como producto objeto a estudio y microcelulosa cristalina como producto placebo, fueron distribuidos, previa aleatorización, entre los sujetos a ensayo clínico.

En ningún caso los excipientes modificaron ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de los principios activos, únicamente se añadirían por motivos tecnológicos.

• Producto sujeto de investigación:

La cápsula del producto en investigación está constituida por extracto de la *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora*. Tanto los ingredientes como la información nutricional que conforman el producto a estudio se puede ver reflejada a continuación en las tablas 4 y 5. El producto objeto de investigación fue fabricado conforme a las normas de correcta fabricación vigentes.

Tabla 4. Ingredientes del producto a estudio:

Ingredientes del producto a estudio	
Lippia citriodora	325 mg
Hibiscus sabdariffa	175 mg
Gelatina: E172 óxido de hierro rojo y E171 dióxido de titanio.	

Tabla 5. Información nutricional del producto a estudio:

Información nutricional	Por 100g	Por cápsula (0.5g)
Valor energético	240Kcal / 1004.83 KJ	1.2 Kcal/ 5.024 KJ
Hidratos de carbono	40 g	0.2 g
Proteínas	5g	0.025g
Lípidos	<0.1 g	<0.1 g

En cuanto a la caracterización del producto a estudio mediante cromatografía líquida de alta resolución, se identificaron cuatro compuestos fenólicos principales, es decir, dos antocianinas, delfinidin-3-O-sambubiósido y cianidin-3-O-sambubiósido y dos fenilpropanoides, verbascósido e isoverbascósido. Las antocianinas totales representaron el 3,5% del peso seco total, siendo la delfinidin-3-O-sambubiósido el 2,27% (65% del total de antocianidinas) y la cianidin-3-O-sambubiósido el 1,23% (35% del total de antocianidinas). Con respecto a los fenilpropanoides, el 16% p / p, el verbascósido representó el compuesto principal y constituyó el 15% (93,75% del total de fenilpropanoides) y el isoverbascósido representó el 1% (6,65% del total de fenilpropanoides).

• **Producto placebo:**

El placebo administrado fue una microcelulosa cristalina presentada en cápsula al igual que el producto experimental.

4.3.2 Modo de uso de los productos a estudio

Al comienzo del estudio, se proporcionará a cada voluntario el producto asignado aleatoriamente, encapsulado y en blíster, ya sea el producto a estudio como el placebo. A cada voluntario se le entregó una tarjeta de referencia de ingesta de los productos intervinientes en el estudio (Anexo 2) donde se detallan los pasos a seguir para la correcta ingesta de ambos productos. De este modo se aseguró la correcta y uniforme ingesta del producto, así como se evitaron los posibles sesgos debidos a la diferente ingesta en los voluntarios.

La tarjeta de referencia incluyó los siguientes puntos:

- Vía de administración: oral.
- Posología: 2 cápsulas al día que se tomarán 30 minutos antes del desayuno.
- Tiempo de consumo: el tiempo de consumo de placebo y de producto fue de 84 días en ambos casos.
- Si usted se ha olvidado de tomar una o más cápsulas debe comunicárselo al investigador en la siguiente visita.
- El producto debe de estar conservado en un lugar seco y a temperatura ambiente

Además de proporcionarles a los sujetos estas instrucciones de forma escrita, también se les instruyó de forma oral en la visita inicial del estudio.

Otras características a tener en cuenta:

- Medicación de rescate: Dada la naturaleza del producto y del estudio, no se requiso el establecimiento de una medicación de rescate.
- Tratamientos previos y concomitantes: cualquier tratamiento farmacológico o no, que se realizó durante el periodo de seguimiento se registró en el CRD. El investigador principal del estudio juzgó la idoneidad de la continuidad del participante en el mismo.

- Criterios para la modificación de pautas: Dado el carácter del ensayo, no se modificó la pauta. En el caso de reacción adversa en las fases iniciales del estudio, el sujeto será excluido del estudio.
- Procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto: siguiendo el plan de aleatorización, el tratamiento correspondiente se proporcionó al participante bajo la supervisión del personal investigador, quien anotó en el apartado pertinente del CRD el tratamiento asignado. Puesto que el tratamiento lo tomaron los voluntarios en su domicilio, el control del cumplimiento se realizó mediante la devolución de todos los envases llenos, de esta forma el cumplimiento del tratamiento fue verificado por el equipo de investigación mediante la contabilidad del producto en investigación/placebo, sin usar, que fue devuelto.
- El investigador principal mantuvo un archivo con las fechas, cantidades, código de lotes del producto en investigación /placebo entregado y recogido.

4.3.3 Grupos de tratamientos previos y concomitantes

Los tratamientos administrados durante el periodo de seguimiento se registraron en el CRD (cuaderno de recogida de datos), siendo el investigador principal quien decide la continuidad del paciente en el estudio, en función de la posible interacción que pudiera causar con el objeto de esta investigación.

4.3.4 Procedimiento para monitorizar el cumplimiento del sujeto

Puesto que el tratamiento fue ingerido por el propio voluntario en su domicilio, el control del cumplimiento se realizó mediante la devolución de todos los blísteres. De esta manera el grado de adherencia del paciente al tratamiento se verificó por el equipo de investigación mediante la contabilidad del producto en investigación / placebo, sin usar y que fue devuelto.

El investigador principal realizó el seguimiento del producto mediante un archivo con las fechas, cantidades, código del blíster del producto a investigación / placebo, entregado y recogido.

4.3.5 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento

Se llevó a cabo con el generador informático de números aleatorios de números aleatorios (Epidat v.4.0), por una persona ajena a la unidad de investigación, dando lugar a una aleatorización equilibrada entre ambos productos.

Tras la firma del consentimiento informado (Anexo 3) y el paso de los criterios de inclusión / exclusión, a cada individuo se le asignó un código de aleatorización que le hizo pertenecer a uno de los dos grupos experimentales (grupo A: producto objeto de investigación (Metabolaid), grupo B: grupo control (placebo)).

Finalmente se elaboró una lista maestra de aleatorización donde quedó reflejado el método de aleatorización utilizado y el tipo de producto asignado a cada sujeto.

4.3.6 Cegamiento

Se trata de un estudio a doble ciego, por lo que ambos productos presentaban las mismas características organolépticas e idéntico acondicionamiento primario, blíster de 14 cápsulas de color rojo en cualquiera de los casos, bien producto a estudio o bien placebo.

Los blísteres que contenían las cápsulas fueron identificados con un código que los hacía pertenecer a uno de los dos grupos a estudio, realizándose una lista maestra de aleatorización, donde quedaron reflejados los códigos de los sujetos a ensayo con el código del producto asignado.

El producto a ingerir fue debidamente enmascarado por el promotor y hasta la finalización completa del ensayo no se abrió el sobre que asignaba el código del producto a ingerir a cada voluntario a estudio.

4.4 VARIABLES A ESTUDIO

Todas las variables se analizaron en la población de estudio, en cada una de las visitas que el sujeto realizó: en situación de inicio, a los 14, 28, 56 y 84 días de consumo ininterrumpido del producto.

Para poder participar en el estudio todos los sujetos tuvieron que seguir unas recomendaciones higiénico-dietéticas que fueron explicadas y suministradas por el investigador al comienzo del ensayo:

- No debían comenzar ni modificar ningún tratamiento hormonal durante el estudio si no estaba debidamente justificado.
- No cambiar, significativamente, los hábitos dietéticos y la actividad física.
- No tomar ni seguir ningún tratamiento que pudiera afectar a los parámetros del estudio.

4.4.1 Variable principal

La variable principal del estudio para evaluar la eficacia de un producto natural, compuesto de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* fue la medición de la tensión arterial en sujetos normotensos o con hipertensión arterial grado I sin tratamiento farmacológico, después de un periodo de tratamiento de 84 días.

Para evaluar esta variable se utilizó el esfigmomanómetro y la MAPA.

4.4.1.1 Presión arterial con esfigmomanómetro

Se monitorizó la presión arterial tanto sistólica como diastólica con un esfigmomanómetro automático (Omron X3 Comfort, HEM-7155-EO de brazo), herramienta validada por la sociedad europea de hipertensión (128). Se midió en 5 ocasiones en el laboratorio en cada una de las visitas que realizaban los sujetos a estudio, estas fueron: el día 0, es decir, sin consumo del producto a estudio, a los 14, 28, 56 y 84 días posteriores al consumo del producto experimental / placebo.

En cada medición se llevaron a cabo las siguientes pautas según la guía de la Sociedad Española de Cardiología (129):

- Sentado cómodamente con la espalda apoyada en el respaldo y sin cruzar las piernas.
- Se tomaron cinco minutos de reposo antes de comenzar la medición.
- El voluntario debía mantenerse en silencio durante la medición.
- Se realizó en el brazo dominante siempre, estando el brazo a la altura del corazón, teniendo siempre la mano relajada.
- El manguito debía en contacto con la piel al menos 2 centímetros por encima de la fosa cubital. Y la ropa no debía oprimir el brazo.
- Se realizó siempre en las mismas condiciones.

4.4.1.2 Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la presión arterial se llevó a cabo con un Holter OnTrack 90217 de spacelabs health care. Se midió la PA durante 5 días distintos y se registraron datos de la presión arterial cada hora durante 24 horas. Los días en los que se monitorizó fueron: el día 0, es decir, sin consumo del producto a estudio, a los 14, 28, 56 y 84 días posteriores al consumo del producto experimental / placebo. Para la monitorización de la presión arterial con Holter se siguieron unas normas en todos los voluntarios basadas en el Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) (46):

- Se colocó a primera hora de la mañana en el brazo no dominante de cada sujeto a estudio.
- El sujeto debía llevar colocado el manguito ajustado y sin que ocasionase incomodidad y al menos un centímetro por encima de la fosa cubital. En ningún momento podía ser retirado.
- Durante la medición, el voluntario debía estar quieto, con el brazo estirado y mantenerse callado con el fin de lograr una mejor medición de la tensión arterial.

- Si la medición se repetía, eso significaba que el dispositivo había dado por incorrecta la medición anterior y pasaría a realizar una nueva medición.
- No se podía realizar ejercicio físico con el aparato.
- Cada día que fuese colocado el Holter, el voluntario debía estar en las mismas condiciones, es decir, se debía colocar a la misma hora siempre, en la misma estación, realizar las mismas actividades, etc.

Cada día que se colocaba el Holter se registraron los siguientes parámetros:

- Parámetros generales: es decir, la media de las mediciones que se realizaron cada hora durante las 24 horas que los voluntarios llevaron colocado el Holter. Se estudió:

- Presión arterial sistólica general: que resultó de la media de todas las tomas de la presión arterial sistólica durante 24 horas.
- Presión arterial diastólica general: que resultó de la media de todas las tomas de la presión arterial diastólica durante 24 horas.
- Presión arterial Media general: consiste en la media de todas las tomas de la presión arterial media durante 24 horas.
- Presión arterial pulso general: que resultó de la media de todas las tomas de la presión arterial pulso durante 24 horas.
- Dipper sistólico y diastólico: dipping o patrón circadiano de la tensión arterial hace referencia al descenso de la presión arterial durante la noche con respecto al día. Para tener en cuenta esta variable se tuvieron en cuenta los porcentajes de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la presión arterial, y se clasificaron en:
 - Patrón Riser: durante la noche se provoca un incremento nocturno de la PA o una ausencia de descenso
 - Patrón No Dipper: durante la noche disminuyen los valores de la PA con respecto a los valores diurnos entre el 1- <10 %.

- Patrón Dipper: durante la noche disminuyen los valores de la PA con respecto a los valores diurnos entre el 10 - <20 %.
- Patrón Extremo: durante la noche disminuyen los valores de la PA con respecto a los valores diurnos >20 %.
- % límite sistólico: se trata del porcentaje de veces que la presión arterial sistólica supera el límite preestablecido.
- % límite diastólico: se trata del porcentaje de veces que la presión arterial sistólica supera el límite preestablecido.

La carga tensional o carga de tensión arterial se define como el porcentaje de cifras tensionales que exceden a los cortes prefijados (130). Los valores que prefijamos para este parámetro fueron los valores umbrales validados en las guías NICE, JNC7, ESH/ESC y son: <130/80mmHg para tomas de PA durante 24h, <135/85mmHg durante el periodo diurno y <120/70 para el periodo nocturno. como normales (67).

•Parámetros diurnos: es decir, la media del total de mediciones que se realizaron en horario diurno en cada uno de los voluntarios mientras llevaron colocado el Holter las 24 horas. Registrará los parámetros de presión arterial desde las 7 horas de la mañana hasta las 23 horas de la noche.

- Presión arterial sistólica día: es el resultado de la media de las tomas de presión arterial sistólica entre las 7 y 23 horas del día.
- Presión arterial diastólica día: es el resultado de la media de las tomas de presión arterial diastólica entre las 7 y 23 horas del día.
- Presión arterial Media día: es el resultado de la media de las tomas de presión arterial media entre las 7 y 23 horas del día.
- Presión arterial pulso día: es el resultado de la media de las tomas de presión pulso entre las 7 y 23 horas del día.

•Parámetros nocturnos: es decir, la media del total de mediciones que se realizaron en horario nocturno en cada uno de los voluntarios mientras

llevaron colocado el Holter las 24 horas. Registrará los parámetros desde las 23 horas de la noche hasta las 7 horas de la mañana.

- Presión arterial sistólica noche: es el resultado de la media de las tomas de presión arterial sistólica entre las 23 y 7 horas de la noche.
- Presión arterial diastólica noche: es el resultado de la media de las tomas de presión arterial diastólica entre las 23 y 7 horas de la noche.
- Presión arterial Media noche: es el resultado de la media de las tomas de presión arterial media entre las 23 y 7 horas de la noche.
- Presión arterial pulso noche: es el resultado de la media de las tomas de presión pulso entre las 23 y 7 horas de la noche.

En la siguiente imagen podemos observar una imagen de Holter que los sujetos a estudio utilizaron durante el ensayo clínico.



Imagen 2. Holter: OnTrack 90217

4.4.2 Variables secundarias

4.4.2.1 *Calidad de vida gastrointestinal*

Esta variable se monitorizó mediante el cuestionario GIQLI; este es un cuestionario validado (131) que consta de 36 preguntas con 5 posibles respuestas desde 0 siendo esta la peor puntuación hasta 4 siendo la mejor puntuación por lo que el rango de respuesta se encontrará entre 0 y 144. Incluye cinco dimensiones siendo las siguientes: síntomas, disfunción física, disfunción emocional, disfunción social y efectos del tratamiento.

Esta variable se midió en dos ocasiones, en concreto al inicio del ensayo clínico en la primera visita y en la quinta y última visita de manera que se comparó la calidad de vida gastrointestinal en ambos grupos de estudio (grupo experimental y grupo placebo). (Anexo 4).

4.4.2.2 *Calidad de vida*

Esta variable se monitorizó mediante el cuestionario WHOQL-BREF; este es un cuestionario validado (132) que consta de 26 preguntas. Se divide en dos apartados, en el primer apartado encontramos dos preguntas generales sobre calidad de vida y satisfacción con el estado de salud, y en el segundo apartado encontramos 24 preguntas agrupadas en cuatro áreas: Salud Física, Salud Psicológica, Relaciones Sociales y Ambiente. Tiene 5 posibles respuestas tipo Likert desde el 1 siendo esta la peor puntuación hasta el 5, siendo esta la mejor puntuación.

Esta variable se midió en dos ocasiones, en concreto al inicio del ensayo clínico en la primera visita y en la quinta y última visita de manera que se comparó la calidad de vida en ambos grupos de estudio (grupo experimental y grupo placebo). (Anexo 5).

4.4.2.3 *Aceptabilidad y satisfacción del producto*

Para monitorizar esta variable se utilizó la escala hedónica de 5 puntos. Esta escala evalúa el producto consumido durante el ensayo clínico desde 1: me disgusta

mucho, 2: me disgusta moderadamente, 3: no me gusta ni me disgusta, 4: me gusta moderadamente, hasta 5: me gusta mucho.

Esta variable se midió en dos ocasiones, en concreto al inicio del ensayo clínico en la primera visita y en la quinta y última visita de manera que se comparó la aceptabilidad del producto consumido en ambos grupos de estudio (grupo experimental y grupo placebo)(Anexo 6).

4.4.2.4 Actividad física

Se monitorizó la actividad física de los voluntarios con un acelerómetro actigraph wgt3x-bt, Vermont que consistía en una pulsera que los voluntarios llevaron colocada durante cuatro días seguidos antes del comienzo del consumo del producto a estudio y los cuatro últimos días de consumo del producto experimental / placebo. Esta variable se empleó para evaluar el gasto energético de la actividad de vida libre y nos muestra los METs (equivalentes metabólicos) que es una unidad de medida que permite calcular el consumo de oxígeno. Son la razón entre el metabolismo de una persona durante la realización de un trabajo y su metabolismo basal, un MET equivale a $0,0175 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$.

Se entiende como actividad moderada aquella que tiene un gasto entre 3 y 6 MET, actividad intensa aquella que tiene un gasto mayor a 6 MET. La pulsera actigraph wgt3x-bt está validada (133,134).

Los voluntarios debían de seguir las siguientes pautas con el objetivo de monitorizar adecuadamente esta variable:

- Se coloca siempre por las mañanas y durante 4 días.
- No se puede retirar en ningún momento, ni durante el aseo personal.
- No se pueden realizar actividades de inmersión.
- Debe ir ajustada en la muñeca del brazo no dominante del sujeto.
- Cada día que sea colocado el Holter el voluntario ha de ser en las mismas condiciones, es decir, colocarlo a la misma hora siempre, en la misma estación, realizar las mismas actividades, etc.

A continuación, en la siguiente imagen se observa la pulsera que llevaron colocada los voluntarios durante el ensayo clínico.



Imagen 3. Acelerometro; Actigraph wgt3x-bt

4.4.2.5 Seguridad

Se monitorizó mediante el análisis bioquímico sanguíneo de las enzimas hepáticas y renales. Se analizaron las enzimas GOT y GPT mediante el analizador Biosistem BA 400 para la valoración de la función hepáticas las biomoléculas tales como urea y creatinina para valorar la función renal.

Esta variable se midió en dos ocasiones, en concreto al inicio del ensayo clínico en la primera visita y en la quinta y última visita de manera que se comparó la modificación de la función hepática y renal en ambos grupos de estudio (grupo experimental y grupo placebo).

4.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Antes de la primera visita basal se llevó a cabo el reclutamiento, donde se le informó de forma oral y escrita sobre el procedimiento y desarrollo del estudio.

- Fase de Reclutamiento: 20 días antes del inicio de la fase experimental se comenzó el periodo de reclutamiento. Se seleccionó a los posibles participantes de la

población en general. Para ello se realizó una campaña de reclutamiento para la captación de voluntarios que querían participar en el estudio a través de material informativos, correo electrónico, etc.

- Fase de Selección: (15 días antes) En primer lugar, se entregó el documento de información para sujetos sometidos a estudio (Anexo 7), y una vez que los sujetos comprendieron todo lo referente al estudio y otorgaban su conformidad para participar en el mismo, firmaron el Consentimiento Informado.

Los sujetos fueron examinados y entrevistados previamente al comienzo del estudio para recoger los siguientes datos:

- o Datos personales y demográficos.
- o Anamnesis detallada, incluyendo datos sobre hábitos como alcohol, tabaco y otros referentes a su alimentación.

Cada individuo fue informado de las características del producto, así como de los posibles efectos adversos indeseables que pudieran ocasionar el consumo del mismo. Además, de la voluntariedad del mismo, ya sea para su participación como para su abandono.

Esta fase de selección también se debió tener en cuenta:

- o Corroboración del cumplimiento de todos y cada uno de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- o Determinación de la presión arterial como criterio de inclusión al estudio.

Tras la fase de selección, los pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se asignarán aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento.

- Fase Experimental:

Los 80 pacientes fueron incluidos en el grupo control o en el grupo experimental de forma aleatoria. La fase experimental estuvo compuesta por 5 visitas. A continuación, se detalla lo realizado en cada una de las visitas.

Día 0 (Visita 1).

o Anamnesis detallada, incluyendo datos personales, sociodemográficos, alergias medicamentosas, enfermedades previas, antecedentes quirúrgicos y hábitos como alcohol y tabaco.

o Presión arterial en el estado basal mediante esfigmomanómetro.

o MAPA

o Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal.

o Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF)

o Bioquímica (parámetros de seguridad)

o Entrega de producto en investigación/ placebo.

Día 14 (Visita 2)

o Presión arterial mediante esfigmomanómetro.

o MAPA

o Calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)

o Grado de aceptabilidad y satisfacción del producto (escala hedónica)

o Adherencia al tratamiento

o Acontecimientos adversos

Día 28 (Visita 3)

o Presión arterial mediante esfigmomanómetro.

o MAPA

o Calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)

o Grado de aceptabilidad y satisfacción del producto (escala hedónica)

o Adherencia al tratamiento

o Acontecimientos adversos

Día 56 (Visita 4)

o Presión arterial mediante esfigmomanómetro.

o MAPA

o Calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)

o Grado de aceptabilidad y satisfacción del producto (escala hedónica)

- o Adherencia al tratamiento
- o Acontecimientos adversos

Día 84 (Visita 5)

- o Presión arterial en el estado final mediante esfigmomanómetro.
- o MAPA
- o Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF)
- o Calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)
- o Grado de aceptabilidad y satisfacción del producto (escala hedónica)
- o Bioquímica (parámetros de seguridad)
- o Adherencia al tratamiento
- o Acontecimientos adversos

A continuación, se muestra un cronograma con la distribución temporal de cada una de las acciones del estudio clínico divididas en las visitas a realizar.

Tabla 6. Seguimiento del paciente a lo largo del estudio

Seguimiento	Visita de Selección	V1	V2	V3	V4	V5
Consentimiento	x					
Criterios de inclusión/exclusión	x					
Anamnesis		x				
Presión arterial	x	x	x	x	x	x
Aleatorización.		x				
Entrega de producto		x				
MAPA		x	x	x	x	x
Calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)		x	x	x	x	x
Calidad de vida (WHOQOL-BREF)		x				x
Escala hedónica (aceptación producto)			x	x	x	x
Variables sanguíneas de seguridad		x				x
Adherencia al tratamiento			x	x	x	x
Acontecimientos adversos			x	x	x	x

4.6 MANEJO DE DATOS

Todo el estudio se realizó conforme a las Normas de buena práctica clínica. Para garantizar la calidad de los datos se utilizó un CRD estandarizado, donde se agruparon todos los datos de los sujetos a estudio. Fue cumplimentado por los investigadores colaboradores conforme a las normas de buena práctica clínica.

La base de datos con los valores de las distintas variables fue validada mediante controles internos de consistencia. Los valores se corrigieron hasta su completa validación.

Posteriormente, los datos fueron compilados en una base de datos SPSS v.21.0 mediante un proceso estandarizado de creación de bases de datos que facilitó el acceso a los datos para que estos pudieran ser comprobados de manera continua en cualquier fase del proceso de recogida, inserción o tratamiento de los mismos. Esta base de datos fue equipada con un sistema de doble entrada y filtros que previenen y detectan cualquier tipo de inconsistencia o error en la misma.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se nombró un técnico de apoyo a la investigación cuya principal función fue asegurarse de que el estudio se realizara conforme a lo exigido en el protocolo. Revisó los CRD individualmente y se comprobó que todos los datos se hayan recogido correctamente.

Los datos de todos los CRD fueron introducidos en una base de datos creada a tal fin y dotada de márgenes de seguridad y normas de coherencia interna, tras lo cual se repasaron los casos que presentaron valores anómalos o incoherentes. Los datos de identificación de cada paciente no se incorporaron a la base de datos en la que se recojan las variables objeto de estudio. Al finalizar del estudio se procedió a su análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó por protocolo, es decir, se consideraron para las determinaciones estadísticas solamente aquellos sujetos que habían finalizado el estudio.

4.7.1 Análisis descriptivo.

Los datos demográficos y otras características basales de los sujetos del ensayo se representarán mediante índices estadísticos descriptivos, para el global de los participantes y para cada uno de los grupos de participantes en estudio.

Las variables continuas serán descritas utilizando medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar). Mientras que las variables categóricas se describirán a través de tablas de frecuencia absoluta y relativa.

Se compararán las características iniciales mostradas por los dos grupos de participantes en estudio con el objetivo de analizar la homogeneidad de los grupos en el estadio inicial. Las pruebas estadísticas se realizarán dependiendo de la naturaleza de las variables. La comparación de variables categóricas se realizará mediante el test de Chi-Square y la comparación de variables continuas mediante el test t-Student.

4.4.2 Análisis comparativo de las variables

Para establecer las diferencias entre el grupo control y los grupos experimentales, realizaremos un análisis de varianza para medidas en diferentes momentos de muestreo, es decir, el factor-intrasujeto (visita 0, a los 14, 28, 56 y 84 días post ingesta) y un factor inter-sujeto (producto ingerido: placebo o experimental). De esta manera estableceremos diferencias en cada una de las variables analizadas, atendiendo a estos factores. Para el análisis post-hoc se realizará test de Bonferroni. Se realizan las comparaciones para aquellos efectos significativos con la opción de asumir o no igualdad de varianzas.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica, y todas aquellas condiciones que se delimitan en la Declaración de Helsinki, por las que se deben regir los estudios de investigación con seres humanos.

4.8.1 Evaluación del comité de ética

Siguiendo las recomendaciones generales sobre investigación con seres humanos, el estudio se sometió al Comité de Ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia, el cual dio la aprobación para su realización. (código de estudio CE011802) (anexo 1).

4.8.2 Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Antes de comenzar con el ensayo clínico, los voluntarios fueron informados verbalmente sobre el estudio. Además se les entregó la hoja de información al paciente donde queda explicado el desarrollo del mismo. Después se otorgó tiempo suficiente para hacer las preguntas oportunas y dar su conformidad mediante la firma del consentimiento informado. La totalidad de participantes firmaron el consentimiento informado, siendo este un criterio de participación.

4.8.3 Confidencialidad de los datos

Los datos obtenidos durante este ensayo clínico se mantuvieron bajo máxima confidencialidad, siguiendo la legislación vigente a nivel nacional de protección de datos según el BOE-A-1999-23750 (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, de 13 de diciembre). La identidad de los participantes se codificó de tal forma que solo el personal autorizado podía tener acceso a dichos datos.

A su vez, el investigador fue el encargado de informar a cada uno de los sujetos del estudio de que su información personal sería almacenada en una base de datos informatizada, cuya única utilización solo tenía fines a nivel de investigación.

Todos los datos recogidos se trataron de forma confidencial, de tal forma que en ningún lugar apareciese el nombre de los participantes, siendo incorporados a una base de datos propiedad de la Universidad. En el momento en que dejen de ser empleados y necesarios, serán cancelados.

V RESULTADOS

V RESULTADOS

5.1 DIAGRAMA DE FLUJO

A continuación, la figura 6 muestra la disposición y el tratamiento de los sujetos a lo largo del estudio en el siguiente diagrama de flujo.

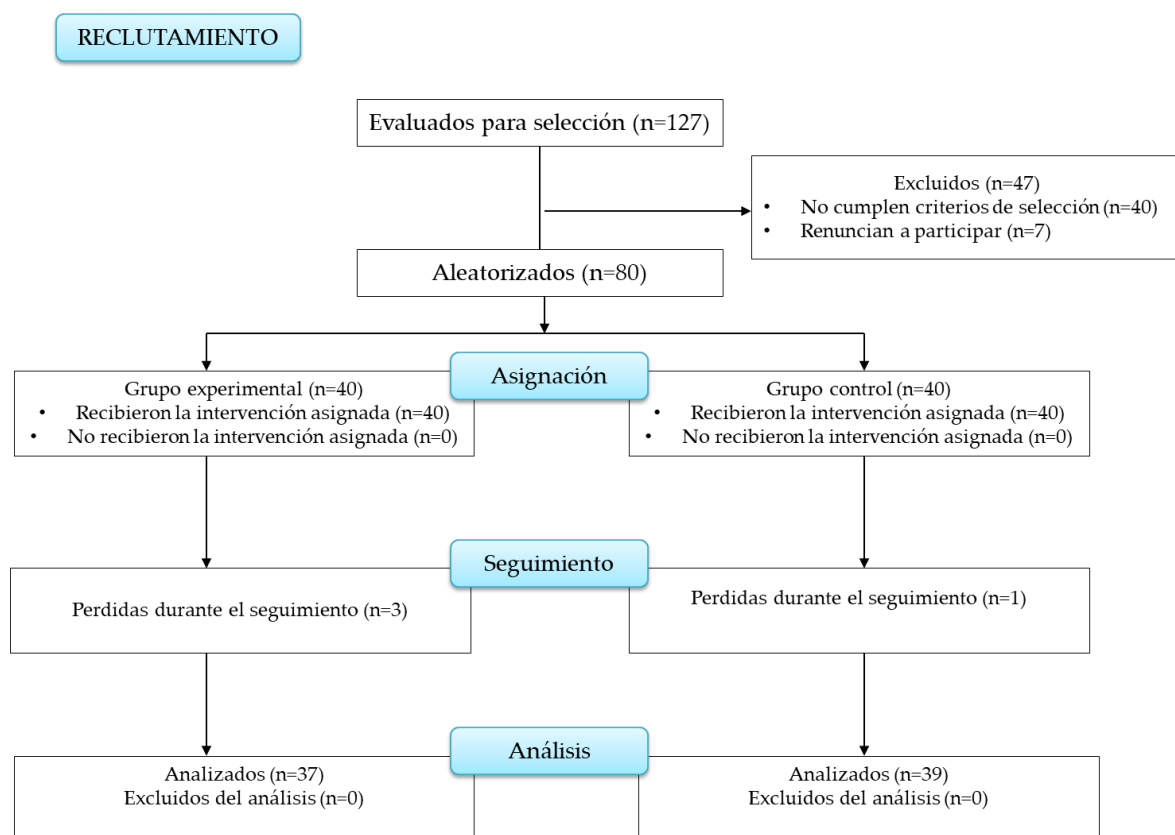


Figura 6. Diagrama de flujo de los sujetos a estudio.

Realizaron la fase de selección 207 sujetos, de los cuales se tuvieron que excluir 120 por no cumplir con los criterios de selección (principalmente, por no tener los niveles mínimos de la presión arterial, por negarse a la extracción de sangre, por tener dudas en cuanto a los nutracéuticos y por oponerse a la colocación del manguito de PA). 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. Tres de ellos en el grupo experimental, dos por no soportar mantener el manguito de la presión arterial durante 24 horas seguidas y otro voluntario por no poder continuar con las visitas puesto que fue trasladado por motivos laborales a otra comunidad autónoma y uno del grupo control por encontrarse participando en dos ensayos clínicos al mismo tiempo y se le descubrió en una de las visitas al otro ensayo clínico.

5.2 INICIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y FECHA DE FINALIZACIÓN

Los primeros sujetos fueron reclutados el 30 de abril del 2018 y el último reclutado fue inscrito el 7 de diciembre del 2018.

5.3 DEMOGRAFÍA DE LOS SUJETOS

Las características de los sujetos que participaron en el estudio fue de $34,82 \pm 12,31$ años de 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.

Tabla 7. Edad de la muestra

Variable	Media	Desviación estándar
Edad	34,82	12,32

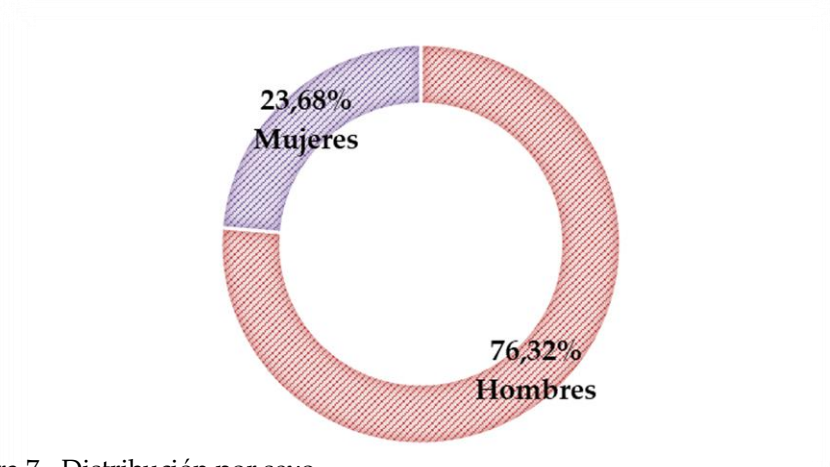


Figura 7 - Distribución por sexo

En el grupo control contamos con un total de 39 sujetos, con una media de edad de $31,51 \pm 11,80$ años, de los cuales 33 sujetos (84,62%) eran hombres y con una media de edad de $31,42 \pm 11,92$ años y 6 (15,38%) eran mujeres, con una media de edad de $32 \pm 12,15$ años. Con respecto al grupo experimental, fueron un total de 37 sujetos, con una media de edad de $38,30 \pm 12,02$ años, de los cuales 25 sujetos (67,57%) eran hombres y con una media de edad de $37,64 \pm 9,16$ años y 12 (32,43%) eran mujeres, con una media de edad de $39,67 \pm 16,93$ años.

Tabla 8. Edad de la muestra del grupo control y del grupo experimental

Variable	Media GC	Media GE	Desviación estándar GC	Desviación estándar GE
Edad	31,51	38,30	11,80	12,02

Tabla 9. Distribución de los sujetos según sexo y edad del grupo control y el grupo experimental

Grupo a estudio	n	Edad Media	Desviación típica	n total
GE	25 hombres	37,64	9,16	37
	12 mujeres	39,67	16,93	
GC	33 hombres	31,42	11,92	39
	6 mujeres	32	12,15	

Tabla 10 . Estadístico descriptivo (media y desviación estándar) de las variables antropométricas peso (Kg), índice de masa corporal (IMC Kg/m²) de los sujetos al comienzo del estudio.

Producto		Peso	Altura	IMC
GC	Media \pm DT	85,6 \pm 2,6	1,72 \pm ,11	27,9 \pm ,8
GE	Media \pm DT	86,2 \pm 2,6	1,71 \pm ,09	28,9 \pm ,8

5.4 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES A ESTUDIO

5.4.1 PRESIÓN ARTERIAL CON ESFIGMOMANÓMETRO OSCILOMÉTRICO

5.4.1.1 Presión Arterial Sistólica

La tensión arterial sistólica medida con esfigmomanómetro parte de valores muy similares en ambos grupos al comienzo del estudio, siendo de 133,6 \pm 1,9 mmHg en las personas del grupo con ingesta de placebo, y de 135,4 \pm 2,0 mmHg en el grupo experimental. Al finalizar el estudio, el grupo placebo lo hace con valores de 133,7 \pm 2,3 mmHg y el grupo experimental con 131,6 \pm 2,4 mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen a continuación:

Tabla 11. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial sistólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	133,6	1,9	129,8	137,5
	D 14	133,4	2,3	128,9	137,9
	D 28	133,6	2,3	129,0	138,3
	D 56	134,6	2,5	129,7	139,5
	D 84	133,7	2,3	129,1	138,3
Experimental	Basal	135,4	2,0	131,5	139,3
	D 14	133,5	2,3	128,9	138,2
	D 28	132,5	2,4	127,8	137,3
	D 56	131,7	2,5	126,6	136,7
	D 84	131,6	2,4	126,9	136,4

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,516$), por lo que podemos afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable, por tanto, no podemos afirmar que en el consumo del placebo haya modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.

- o Grupo experimental. Teniendo en cuenta la evolución de esta variable no se puede determinar que el consumo del producto experimental mejore los niveles de esta variable durante la ingesta, ya que no se encuentran diferencias significativas.

- Comparación entre grupos. Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,323$), por lo que no se puede determinar que

el producto experimental mejoró de forma significativa la tensión arterial sistólica de los sujetos participantes en el estudio.

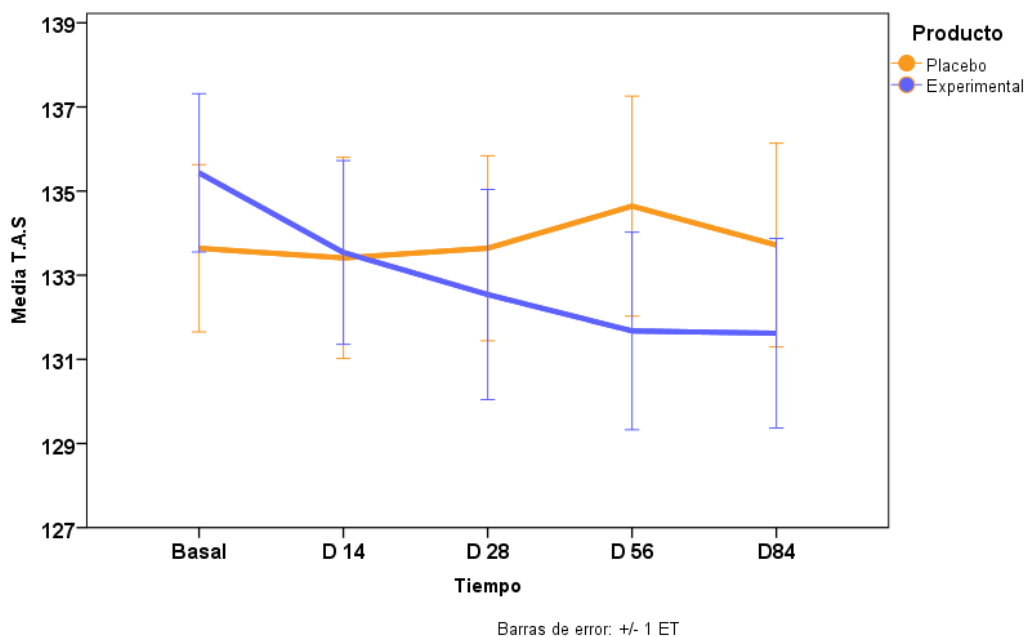


Figura 8. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial sistólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.

5.4.1.2 Presión Arterial Diastólica

El punto de inicio de la tensión arterial diastólica medida con esfigmomanómetro para el grupo control es de $84,1 \pm 1,3$ mmHg, siendo para el grupo que ha estado consumiendo producto experimental de $90,3 \pm 1,3$ mmHg.

A lo largo del proceso de investigación el grupo control mantiene una misma progresión, consiguiendo valores de $83,8 \pm 1,5$ mmHg. Sin embargo, el grupo experimental obtiene valores diferentes en cada una de las visitas, siendo los más bajos, los obtenidos a los 28 días del consumo del producto, $85,6 \pm 1,6$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 12. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial diastólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico.

Producto	Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Placebo	Basal	84,1	1,3	81,6	86,6
	D 14	82,7	1,4	80,0	85,4
	D 28	82,8	1,5	79,8	85,9
	D 56	84,0	1,6	80,9	87,1
	D 84	83,8	1,5	80,9	86,8
Experimental	Basal	90,3	1,3	87,7	92,8
	D 14	87,0*	1,4	84,2	89,8
	D 28	85,6*	1,6	82,4	88,7
	D 56	86,2*	1,6	83,0	89,4
	D 84	86,7*	1,5	83,7	89,7

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. En el momento inicial del estudio, si se aprecian diferencias significativas para esta variable ($p < 0,01$), por lo que ambos grupos no parten de datos homogéneos en cuanto a la presión arterial diastólica.

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de los niveles de esta variable en las personas que han consumido placebo.

- o Grupo experimental. Teniendo en cuenta la evolución de esta variable se puede determinar que el consumo del producto experimental mejora de forma significativa los niveles de esta variable durante la ingesta. Estas mejoras ya se comienzan a observar tras los primeros 14 días de ingesta ($p < 0,023$).

• Comparación entre grupos. Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,104$), a pesar de que en el grupo experim

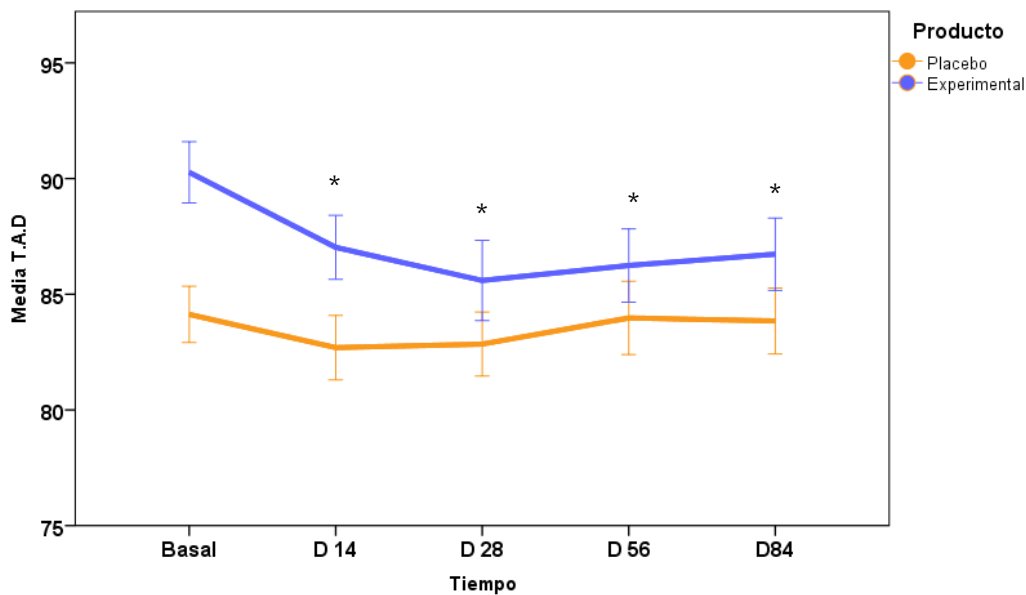


Figura 9. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la presión arterial diastólica obtenida mediante esfigmomanómetro oscilométrico. Barras de error: +/- 1 ET

5.4.2 PRESIÓN ARTERIAL CON MAPA

5.4.2.1 Presión Arterial Sistólica General

A la hora de tener en cuenta la tensión arterial sistólica medida con el MAPA, se puede observar que el grupo control parte de valores de $122,1 \pm 1,7$ mmHg y el grupo experimental de $126,4 \pm 1,8$ mmHg.

Teniendo en cuenta la evolución de ambos grupos, el grupo control finaliza el estudio con valores de $124,1 \pm 1,7$ mmHg. El grupo experimental consigue obtener los valores más bajos tras 28 y 56 días de consumo, con valores de $122,9 \pm 1,7$ mmHg y $122,5 \pm 1,5$ mmHg respectivamente.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 13. 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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,092$), por lo que ambos grupos son homogéneos para esta variable.

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable. Esto determina que el consumo de placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.

- o Grupo experimental. Se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable, a los 28 ($p < 0,020$) y a los 56 días ($p < 0,005$), por lo que se puede afirmar que el consumo del producto experimental mejora los niveles de tensión arterial sistólica general tras la ingesta.

- Comparación entre grupos. Al comparar la evolución de ambos grupos, se observan diferencias significativas ($p < 0,020$). Es por ello por lo que se puede afirmar que el producto experimental mejora el valor de esta variable en mayor medida que el producto placebo.

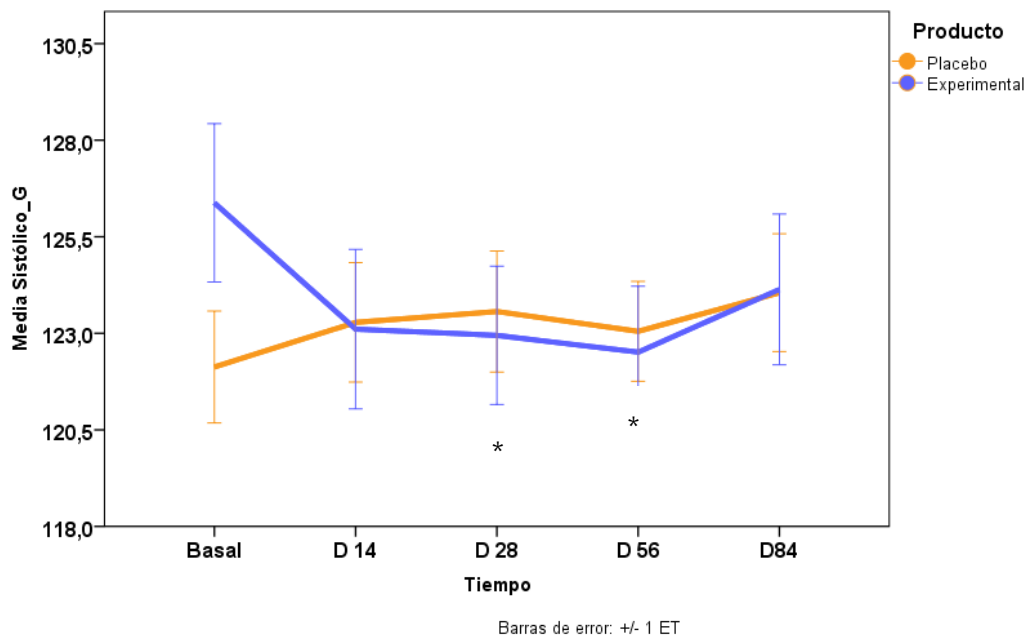


Figura 10. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

5.4.2.2 Presión Arterial Diastólica General

En la tensión arterial diastólica con MAPA, el grupo control parte de $73,7 \pm 1,3$ mmHg, y el grupo experimental de $79 \pm 1,3$ mmHg. Tras la ingesta del producto durante 84 días, el grupo placebo aumenta los valores hasta $74,9 \pm 1,2$ mmHg, y el grupo experimental consiguió descender los valores a $78,6 \pm 1,2$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 14. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	73,7	1,3	71,2	76,3
	D 14	73,6	1,5	70,7	76,5
	D 28	74,2	1,2	71,8	76,7
	D 56	75,3	1,2	73,0	77,7
	D 84	74,9	1,2	72,5	77,3
Experimental	Basal	79,0	1,3	76,4	81,7
	D 14	77,0	1,5	74,0	79,9
	D 28	78,8	1,3	76,2	81,3
	D 56	78,1	1,2	75,7	80,5
	D 84	78,6	1,2	76,2	81,1

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Los valores con los que inician el grupo control y el grupo experimental para esta variable no son homogéneos ($p < 0,005$).

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupos placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable. El consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.

- o Grupo experimental. No se aprecia significación estadística ($p = 0,399$) para la evolución de la tensión arterial diastólica general con la ingesta del producto en investigación.

- Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p = 0,351$) entre ellos. Por lo que el producto objeto de estudio no mejora la tensión arterial diastólica con respecto al producto placebo.

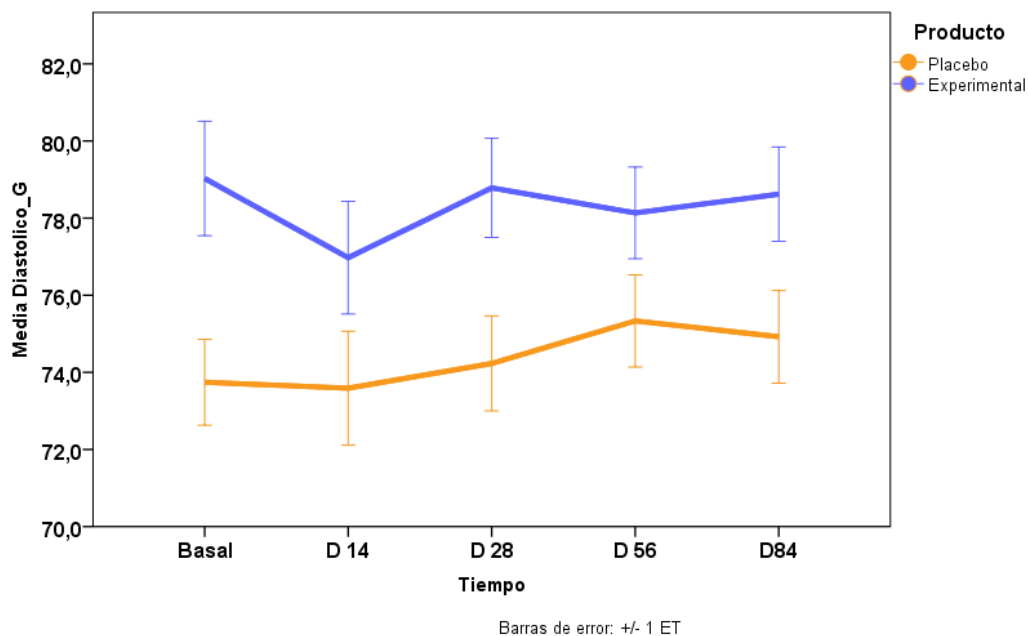


Figura 11. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

5.4.2.3 Presión Arterial Media General

La tensión arterial media, determina que el grupo que consumió producto placebo, al inicio del estudio tenía valores de $89,9 \pm 1,4$ mmHg, y el grupo experimental lo hizo con valores de $94,8 \pm 1,4$ mmHg.

Los valores del grupo placebo ascienden en cada una de las visitas, terminando con valores de $91,3 \pm 1,3$ mmHg. El grupo experimental los valores más bajos se encuentran tras los primeros 14 días del consumo del producto, llegando a obtener $92,4 \pm 1,5$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen a continuación:

Tabla 15. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	89,9	1,4	87,2	92,6
	D 14	90,2	1,5	87,2	93,1
	D 28	90,7	1,3	88,2	93,2
	D 56	91,2	1,2	88,9	93,6
	D 84	91,3	1,3	88,7	93,8
Experimental	Basal	94,8	1,4	92,0	97,6
	D 14	92,4	1,5	89,4	95,4
	D 28	93,5	1,3	90,9	96,1
	D 56	92,9	1,2	90,5	95,3
	D 84	93,8	1,3	91,2	96,4

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Se aprecia significación estadística al comparar los valores iniciales ($p < 0,014$). Por lo no son homogéneos en el instante inicial del estudio.

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupos placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p = 1$), por lo que no es posible afirmar que en el consumo del placebo provoque modificaciones en los niveles de esta variable durante la ingesta.

- o Grupo experimental. No se observa ninguna modificación significativa ($p = 0,160$) en los valores de esta variable tras el consumo del producto experimental.

- Comparación entre grupos. Al comparar la evolución entre ambos grupos, no se observan diferencias significativas ($p = 0,187$). Por lo que no existen mejoras en la presión arterial media en el grupo con consumo de producto experimental con respecto al grupo que tenía ingesta de producto placebo.

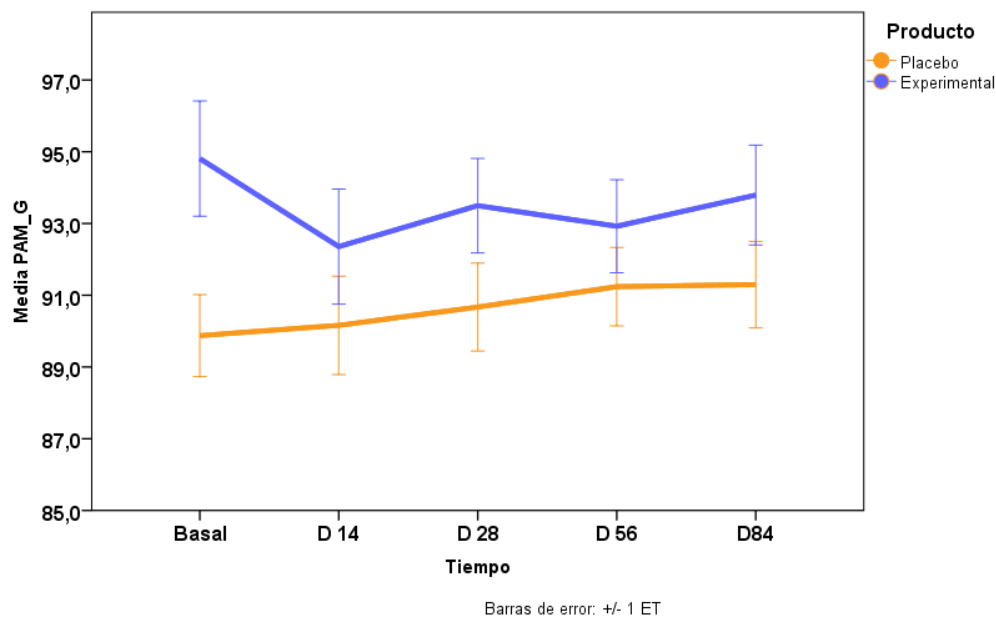


Figura 12. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

5.4.2.4 Presión Pulso General

A la hora de conocer la distensibilidad arterial, los grupos comienzan con semejanza entre sus valores comenzando el grupo placebo con $48,4 \pm 1,1$ mmHg, y el grupo experimental lo hace con un valor de $47,4 \pm 1,1$ mmHg.

A lo largo de la evolución del grupo control en el estudio, se encuentra que, tras los 84 días, los valores son de $49,1 \pm 1,2$ mmHg. Con respecto al grupo experimental, a los 28 y 56 días consigue disminuir considerablemente estos valores, logrando alcanzar los $44,2 \pm 1,3$ mmHg y $44,4 \pm 1,1$ mmHg respectivamente.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 16. 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%		
			Límite inferior	Límite 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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Teniendo en cuenta esta variable, ambos grupos son homogéneos ya que parten de las mismas características en el instante inicial del estudio ($p=0,498$).

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas ($p=1$) en la evolución de esta variable, tras el consumo del producto placebo.

- o Grupo experimental. Se aprecia un descenso en los valores de esta variable, mostrando diferencias significativas a los 28 días ($p < 0,002$) y a los 56 días ($p < 0,019$).

- Comparación entre grupos. Al comparar el grupo placebo y experimental, se determinan diferencias significativas ($p < 0,033$). Es por lo que el producto experimental mejora en mayor medida el valor de la presión pulso de forma general que el producto placebo.

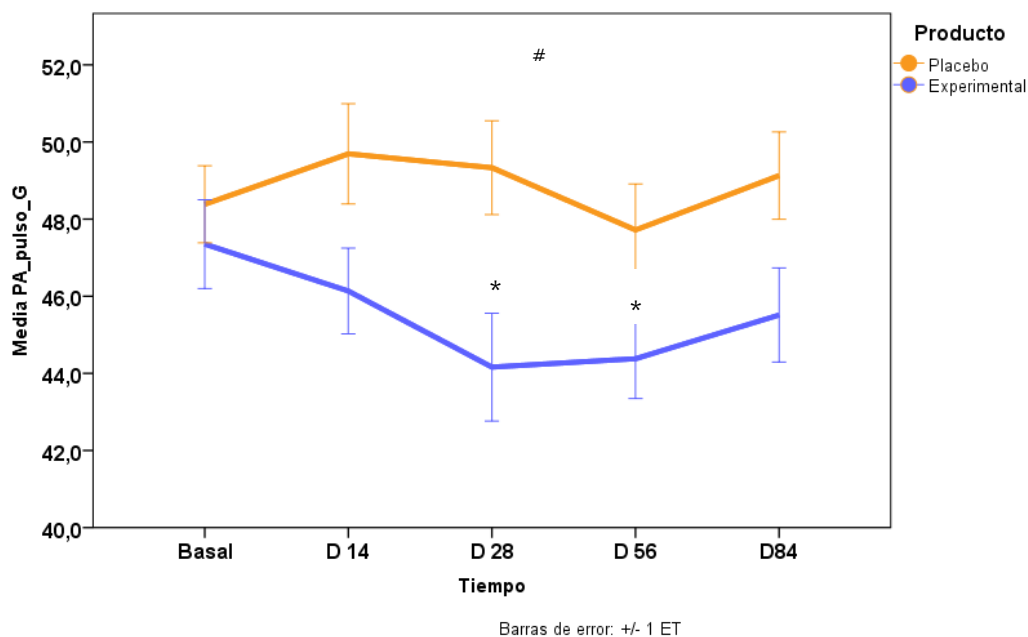


Figura 13. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante 24 horas.

5.4.2.5 Presión Arterial Sistólica de Día

En la presión arterial sistólica medida en las horas diurnas, ambos grupos parten de valores similares. El estado inicial para el grupo placebo fue de $125,2 \pm 1,8$ mmHg y para el grupo experimental fue de $130 \pm 1,9$ mmHg.

El grupo control tiende a ascender, finalizando con $127,5 \pm 1,9$ mmHg. Sin embargo, el grupo experimental comienza a disminuir los valores desde los primeros 14 días ($126,4 \pm 1,9$ mmHg) y finalizando con valores de $126,2 \pm 2,0$ mmHg a los 84 días de consumo.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 17. 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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p = 0,073$), por lo que se consideran homogéneos para esta variable.

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupo placebo. La evolución de los sujetos que han consumido el producto placebo no tienen diferencias significativas ($p = 1$) en los valores de esta variable, por lo que no presentan ninguna modificación en sus niveles.

- o Grupo experimental. Se observan diferencias en la evolución de esta variable, siendo significativa a los 28 días ($p < 0,005$). Se puede afirmar que el consumo del producto en experimentación mejora los niveles de esta variable durante la ingesta.

- Comparación entre grupos. A la hora de comparar la evolución de ambos grupos se pueden observar diferencias significativas ($p < 0,012$). Por lo que el grupo experimental consigue mejoras que los sujetos que tomaban producto placebo no tenían.

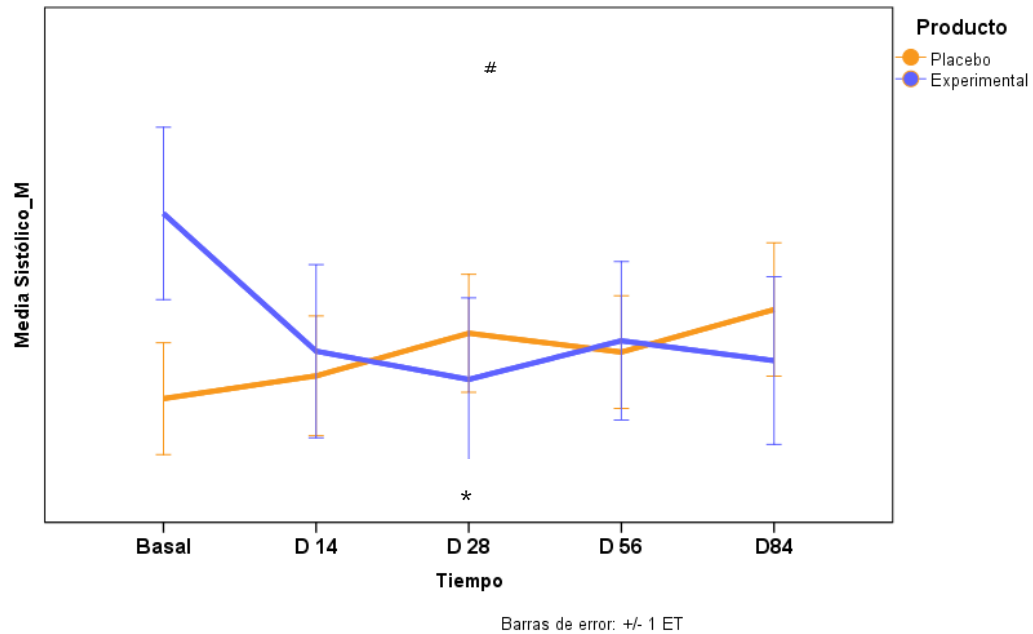


Figura 14. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

5.4.2.6 Presión Arterial Diastólica de Día

La tensión arterial diastólica de día parte de valores de $76,9 \pm 1,4$ mmHg para el grupo control y de $82,4 \pm 1,4$ mmHg en el grupo experimental. Al finalizar el estudio, ambos grupos tienden a mantener los valores, terminando el grupo control con $77,8 \pm 1,3$ mmHg y el grupo experimental con $82,1 \pm 1,3$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 18. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

Producto	Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Placebo	Basal	76,9	1,4	74,2	79,6
	D 14	77,0	1,4	74,2	79,8
	D 28	76,9	1,4	74,1	79,7
	D 56	77,4	1,3	74,9	79,9
	D 84	77,8	1,3	75,3	80,4
Experimental	Basal	82,4	1,4	79,6	85,2
	D 14	80,3	1,4	77,5	83,2
	D 28	81,6	1,4	78,8	84,5
	D 56	81,3	1,3	78,7	83,9
	D 84	82,1	1,3	79,4	84,7

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p < 0,006$), por lo que podemos afirmar que ambos grupos no son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.

- Evolución de cada uno de los grupos por separado.

- o Grupo placebo. El grupo que ha ingerido el producto placebo no ha producido ninguna mejora significativa ($p=1$) a lo largo de todo el estudio.

- o Grupo experimental. No se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,292$) por lo que no podemos afirmar que el consumo del producto experimental mejora los niveles de la tensión arterial diastólica en el periodo de día.

- Comparación entre grupos. Tampoco se encuentran diferencias significativas al comparar la evolución entre ambos grupos ($p=0,667$). Es por ello por lo que el producto no mejora dicha tensión después de haberlo ingerido durante 84 días.

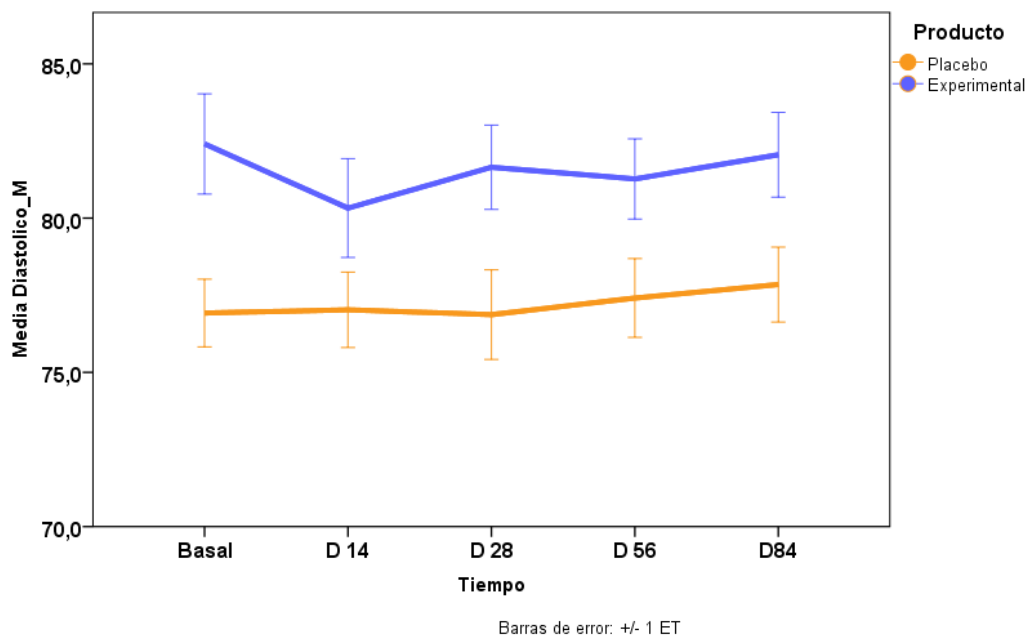


Figura 15. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

5.4.2.7 Presión Arterial Media de día

Como se puede observar en la tabla 19, los valores de los que parte el grupo control con respecto a la tensión arterial media es de $93,0 \pm 1,5$ mmHg. Para el grupo experimental se obtienen datos de $98,3 \pm 1,5$ mmHg.

Tras de 84 días de consumo del producto, el grupo control aumenta un poco más de un mmHg, quedándose los sujetos con valores de $94,4 \pm 1,4$ mmHg. El grupo experimental, cuando consigue los valores más bajos es a los 14 días, disminuyendo hasta $95,7 \pm 1,5$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 19. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

		Intervalo de confianza 95%			
Producto		Media	Error típ.	Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	93,0	1,5	90,1	95,9
	D 14	93,3	1,5	90,3	96,2
	D 28	93,6	1,4	90,8	96,3
	D 56	93,7	1,3	91,1	96,4
	D 84	94,4	1,4	91,6	97,2
Experimental	Basal	98,3	1,5	95,3	101,2
	D 14	95,7	1,5	92,7	98,7
	D 28	96,3	1,4	93,5	99,1
	D 56	96,4	1,4	93,7	99,2
	D 84	96,8	1,4	93,9	99,6

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Los grupos experimentales parten de valores estadísticamente significativos ($p < 0,014$), por lo que se puede determinar que no son homogéneos.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$). Por lo que para el consumo de placebo no modifica esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. A pesar de apreciarse un pequeño descenso tras los primeros 14 días de consumo, no existen valores significativos ($p=0,123$) al tener en cuenta la evolución que producen en esta variable los sujetos que han consumido el producto experimental.
- Comparación entre grupos. Al comparar la evolución de ambos grupos, no se observan diferencias significativas ($p=0,312$), por lo que no se puede

determinar que el producto experimental mejora el valor de esta variable en mayor medida que el producto placebo.

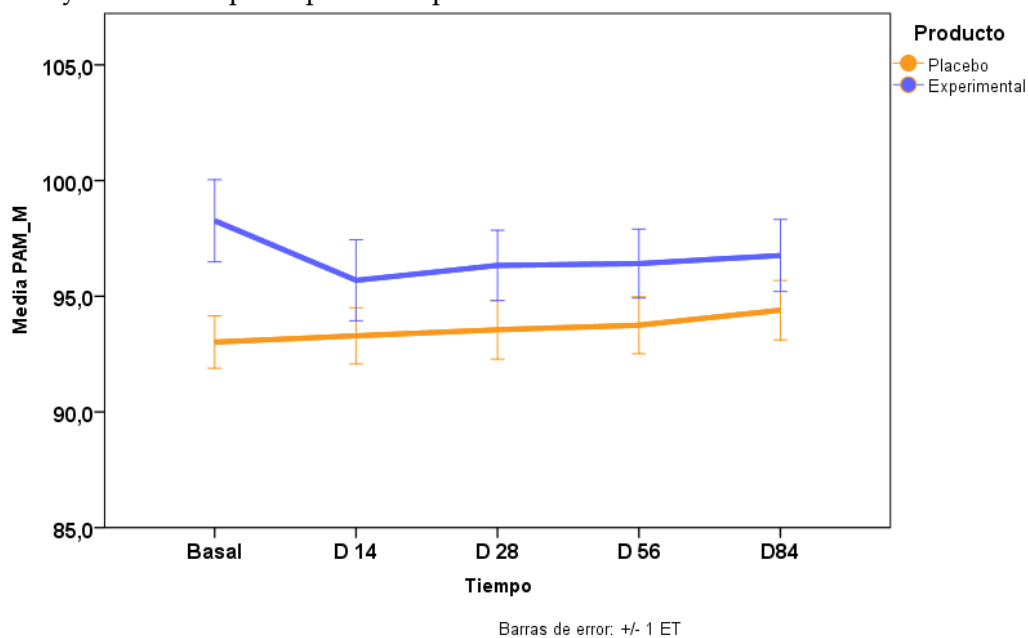


Figura 16. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

5.4.2.8 Presión Arterial Pulso día

Ambos grupos parten de valores muy parejos, siendo el grupo control el que comienza en $48,3 \pm 1,0$ mmHg, y el grupo experimental en $47,6 \pm 1,1$ mmHg. Al observar la tabla 20, se puede ver que el grupo control se mantiene a lo largo de todas las mediciones durante el estudio, alcanzando el valor más alto a los 28 días con $50,0 \pm 1,5$ mmHg. Sin embargo, el grupo experimental si consigue disminuir estos valores con la ingesta del producto, obteniendo resultados significativos a los 28 días, justo a la mitad del estudio, y también al finalizar el mismo. Este valor fue de $44,1 \pm 1,5$ mmHg a los 28 días y de $44,1 \pm 1,3$ mmHg al finalizar el estudio.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 20. 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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,640$). Es decir, se puede afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$). Esto determina que el consumo de placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. Se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable, sobre todo a los 28 días de comenzar a ingerir el producto experimental ($p < 0,003$) y al finalizar el mismo ($p < 0,001$). Se puede afirmar que el consumo del producto en

experimentación mejora los niveles de esta variable durante las 8 semanas de ingesta.

- Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos presenta diferencias significativas ($p < 0,001$) entre ellos. Por lo que el producto experimental mejora en mayor medida los valores de esta variable con respecto al producto placebo.

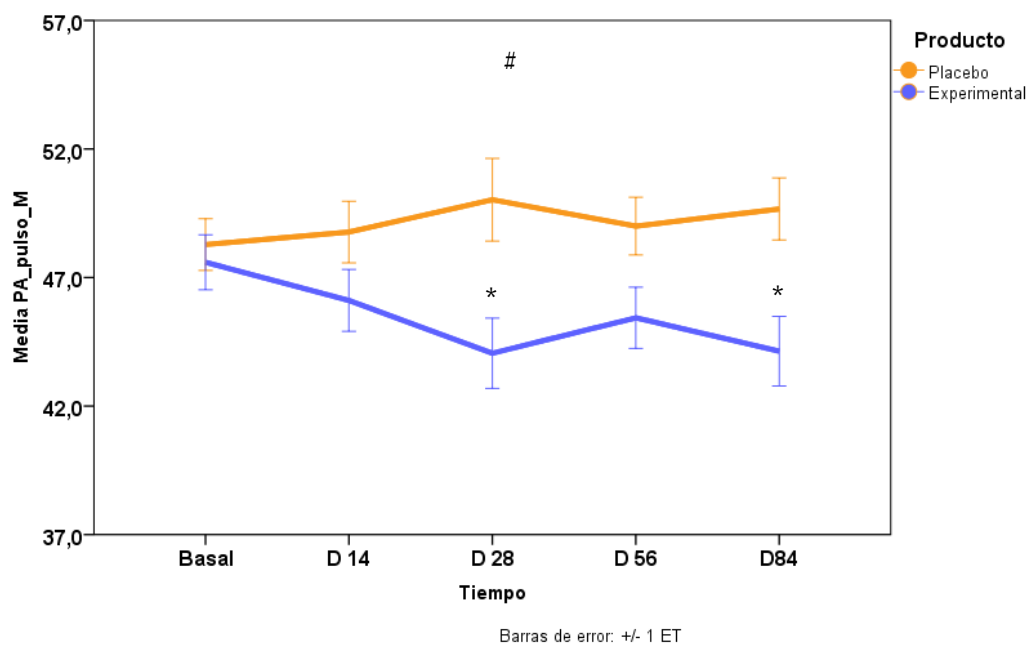


Figura 17. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante la fase diurna.

5.4.2.9 Presión Arterial Sistólica de Noche

Teniendo en cuenta las mediciones realizadas durante la fase nocturna, a la hora de analizar la tensión arterial sistólica, se puede determinar que ambos grupos parten de valores similares, iniciando el grupo control con valores de $116,9 \pm 1,9$ mmHg y el grupo experimental con $119,2 \pm 2,0$ mmHg.

Al finalizar el estudio es cuando el grupo control alcanza los valores más elevados, siendo de $119,4 \pm 1,8$ mmHg. Con respecto al grupo experimental, consigue disminuir a lo largo del proceso de estudio los valores iniciales, encontrando los datos más bajos a los 56 días con $116,1 \pm 1,7$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 21. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	116,9	1,9	113,1	120,8
	D 14	116,8	1,8	113,2	120,4
	D 28	116,7	1,8	113,2	120,3
	D 56	118,2	1,7	114,8	121,5
	D 84	119,4	1,8	115,7	123,1
Experimental	Basal	119,2	2,0	115,3	123,1
	D 14	117,1	1,9	113,3	120,8
	D 28	117,4	1,8	113,8	121,1
	D 56	116,1	1,7	112,7	119,6
	D 84	117,0	1,9	113,2	120,8

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,404$), por lo que podemos afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$), por tanto, no podemos afirmar que en el consumo del placebo haya modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.

○ Grupo experimental. No se determina ningún cambio en los valores de esta variable a nivel estadísticamente significativo ($p=0,499$).

Comparación entre grupos. No se observan diferencias significativas ($p=0,196$) para la variable de tensión arterial sistólica medida durante la noche entre el grupo experimental y grupo placebo.

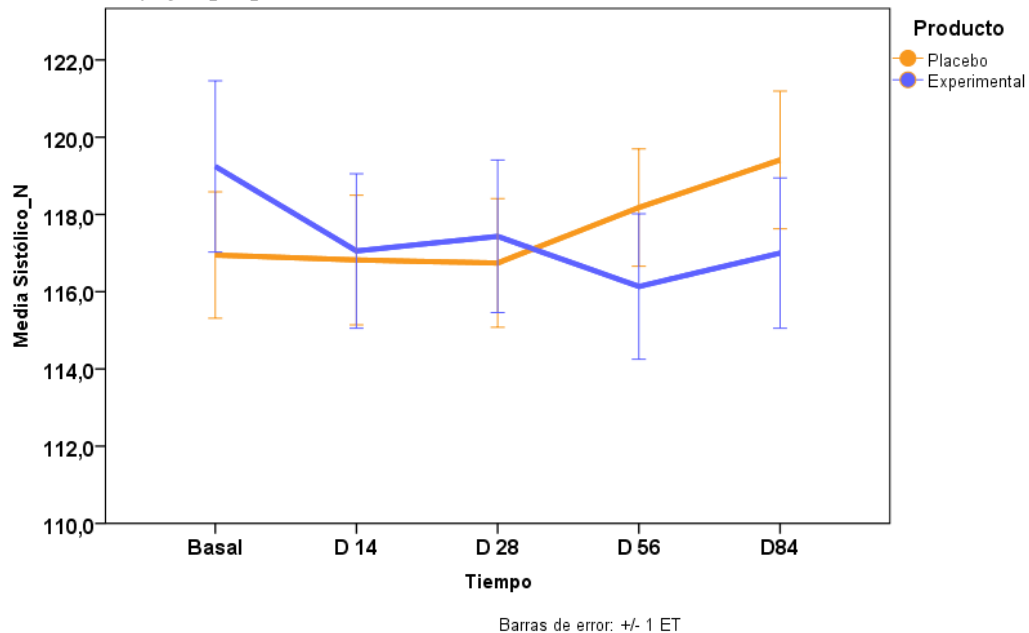


Figura 18. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial sistólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

5.4.2.10 Presión Arterial Diastólica de Noche

En la siguiente tabla se pueden ver los datos obtenidos para cada uno de los grupos en las cinco mediciones realizadas a lo largo del estudio. El grupo control comienza con valores de $68,0 \pm 1,4$ mmHg, y se mantiene de forma regular durante todo el proceso, teniendo los valores más altos a los 56 días del comienzo con $69,8 \pm 1,2$ mmHg.

El grupo experimental comienza con valores de $72,4 \pm 1,5$ mmHg y al igual que el grupo control, se mantiene a lo largo del estudio, consiguiendo incluso aumentar un poco la tensión arterial diastólica de noche al finalizarlo, con valores de $72,8 \pm 1,5$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 22. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

		Intervalo de confianza 95%			
Producto		Media	Error típ.	Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	68,0	1,4	65,2	70,8
	D 14	69,4	1,4	66,6	72,1
	D 28	68,2	1,6	65,1	71,4
	D 56	69,8	1,2	67,4	72,2
	D 84	69,7	1,4	66,8	72,6
Experimental	Basal	72,4	1,5	69,5	75,2
	D 14	71,2	1,4	68,4	74,0
	D 28	72,5	1,6	69,3	75,8
	D 56	71,8	1,2	69,3	74,3
	D 84	72,8	1,5	69,8	75,7

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,036$). Es decir, se puede afirmar que ambos grupos no son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$). El consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.

- Grupo experimental. No se aprecia significación estadística ($p=1$) para la evolución de esta variable.
- Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p=0,492$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

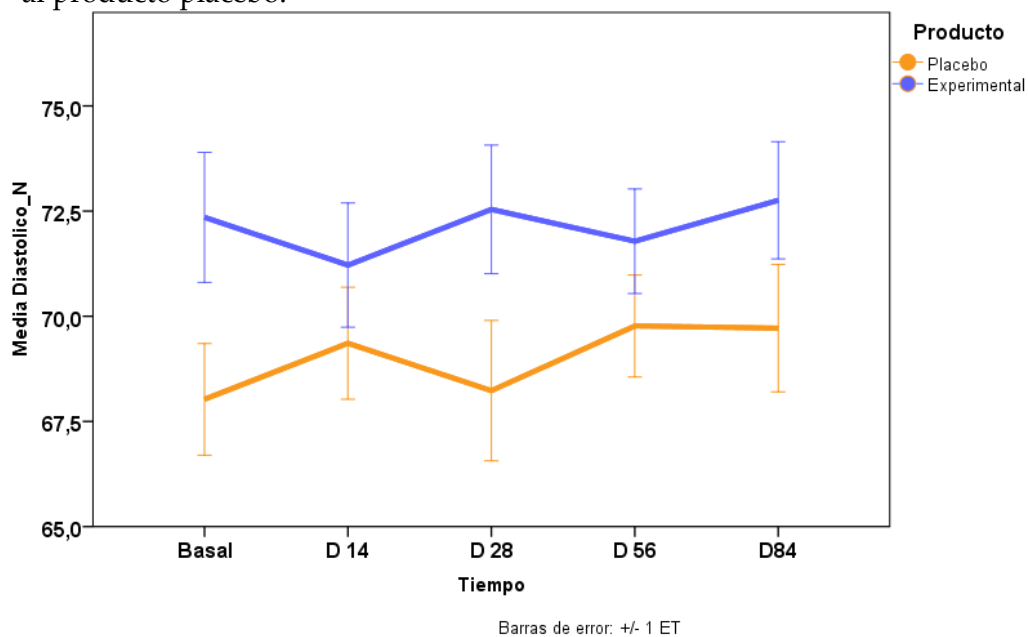


Figura 19. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial diastólica obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

5.4.2.11 Presión Arterial Media de Noche

Teniendo en cuenta la media de la tensión arterial en la fase nocturna, el grupo control mantiene una misma continuidad, desde el comienzo con valores de $84,3 \pm 1,5$ mmHg hasta el final del estudio, donde se obtienen valores de $85,4 \pm 1,5$ mmHg.

El grupo experimental comienza con valores un poco superiores al grupo control, siendo de $88,0 \pm 1,5$ mmHg. A pesar de que a los 14 días del comienzo del

estudio consigue disminuir en 1,5 mmHg la tensión arterial media, en las demás mediciones no se consigue disminuir más esos valores, consiguiendo incluso al finalizar el estudio valores de $87,5 \pm 1,6$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 23. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	84,3	1,5	81,4	87,3
	D 14	85,2	1,4	82,3	88,0
	D 28	84,4	1,5	81,3	87,5
	D 56	85,9	1,3	83,4	88,4
	D 84	85,4	1,5	82,3	88,5
Experimental	Basal	88,0	1,5	85,0	91,0
	D 14	86,5	1,5	83,6	89,4
	D 28	87,5	1,6	84,4	90,7
	D 56	86,6	1,3	84,0	89,2
	D 84	87,5	1,6	84,3	90,7

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se encuentran diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,090$).
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$), por lo que no existen modificaciones para el grupo placebo de esta variable.
 - Grupo experimental. No hay diferencias significativas en la evolución de esta variable para los sujetos que han consumido producto experimental ($p=1$).

• Comparación entre grupos. Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,491$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

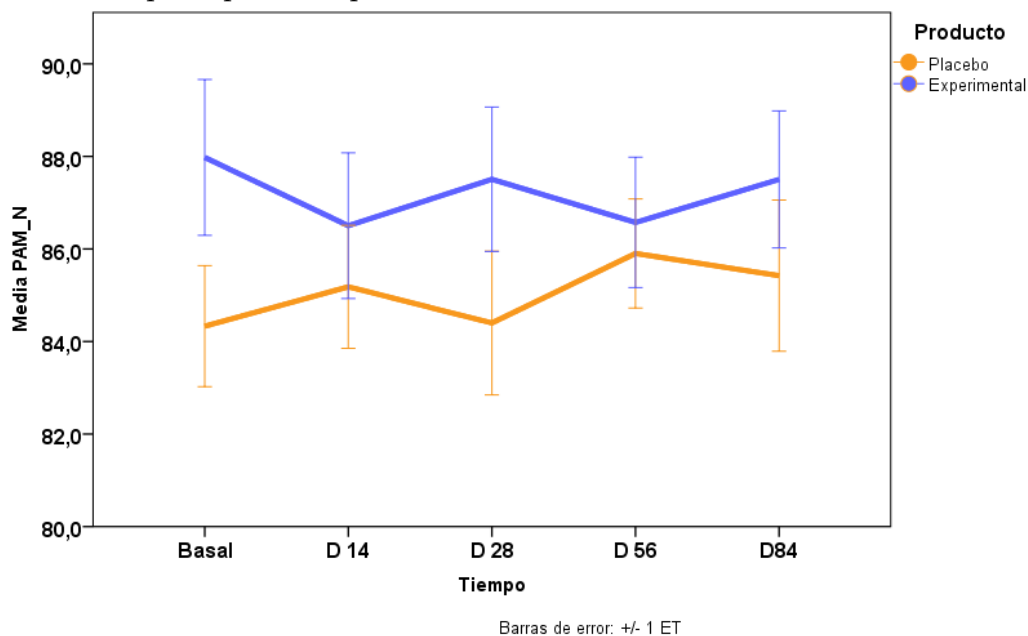


Figura 20. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión arterial media obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

5.4.2.12 Presión Pulso de Noche

En la siguiente tabla, se puede ver que los valores en ambos grupos disminuyen durante el desarrollo del estudio. El grupo control comienza con valores de $48,9 \pm 1,3$ mmHg, y disminuye estos niveles hasta $47,1 \pm 2,3$ mmHg.

El grupo experimental comienza con valores de $46,9 \pm 1,3$ mmHg, y desde los 14 días de la ingesta del producto se empieza a ver un descenso en los valores, consiguiendo al finalizar el estudio un valor de $44,2 \pm 2,3$ mmHg.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

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

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	48,9	1,3	46,4	51,5
	D 14	47,5	1,2	45,1	49,9
	D 28	48,5	1,3	45,9	51,1
	D 56	48,4	1,1	46,1	50,7
	D 84	47,1	2,3	42,6	51,7
Experimental	Basal	46,9	1,3	44,3	49,5
	D 14	45,8	1,2	43,4	48,3
	D 28	44,9	1,3	42,2	47,6
	D 56	44,4	1,2	42,0	46,7
	D 84	44,2	2,3	39,6	48,9

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,269$), por lo que podemos afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. La evolución de esta variable no muestra diferencias significativas ($p=1$), por lo que el consumo del placebo no provoca modificaciones en los niveles de esta variable.
 - Grupo experimental. No hay ninguna modificación significativa en la evolución de esta variable de los niveles de salud física ($p=1$).
- Comparación entre grupos. Al comparar la evolución de ambos grupos, no se aprecia diferencias significativas ($p=0,546$).

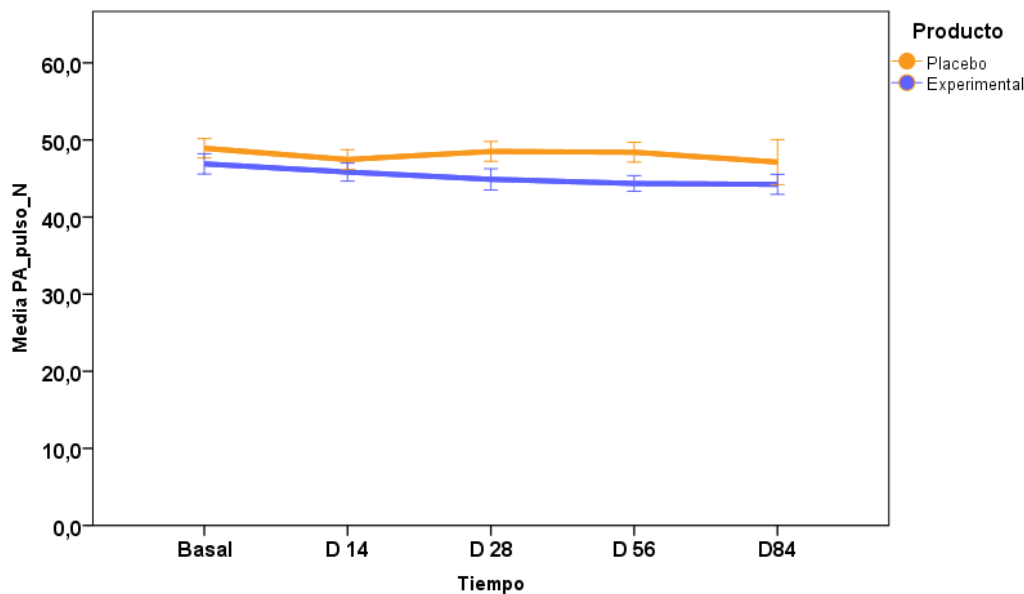


Figura 21. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) de la media de la presión de pulso obtenida mediante MAPA durante la fase nocturna.

5.4.2.13 Dipper sistólico

Esta variable determina el patrón circadiano de la presión arterial, teniendo en cuenta la presión arterial sistólica se puede observar como el grupo control parte de una media de $6,5 \pm 1,0$ % y el grupo experimental de $8,1 \pm 1,0$ %.

A la hora de evaluar la evolución de ambos grupos, se puede determinar que el grupo control mantiene valores semejantes a lo largo de todo el desarrollo del estudio, finalizando el mismo con $6,2 \pm 1,3$ %. El grupo experimental se puede observar un valor de $6,9 \pm 1,3$ % al finalizar los 84 días de consumo.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 25. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial sistólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	6,5	1,0	4,5	8,6
	D 14	7,0	1,0	5,0	9,0
	D 28	7,9	1,3	5,3	10,4
	D 56	6,3	1,2	4,0	8,7
	D 84	6,2	1,3	3,6	8,7
Experimental	Basal	8,1	1,0	6,0	10,2
	D 14	7,2	1,0	5,1	9,3
	D 28	6,1	1,3	3,5	8,8
	D 56	8,0	1,2	5,6	10,4
	D 84	6,9	1,3	4,3	9,5

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,292$). Es por ello por lo que son grupos homogéneos para esta variable.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. El consumo de placebo no ofrece ninguna modificación en los niveles de esta variable durante la ingesta. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$).
 - Grupo experimental. Para el grupo experimental no se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$), por lo que no se puede determinar que mejore los niveles de la variable durante la ingesta.

• Comparación entre grupos. Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,402$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

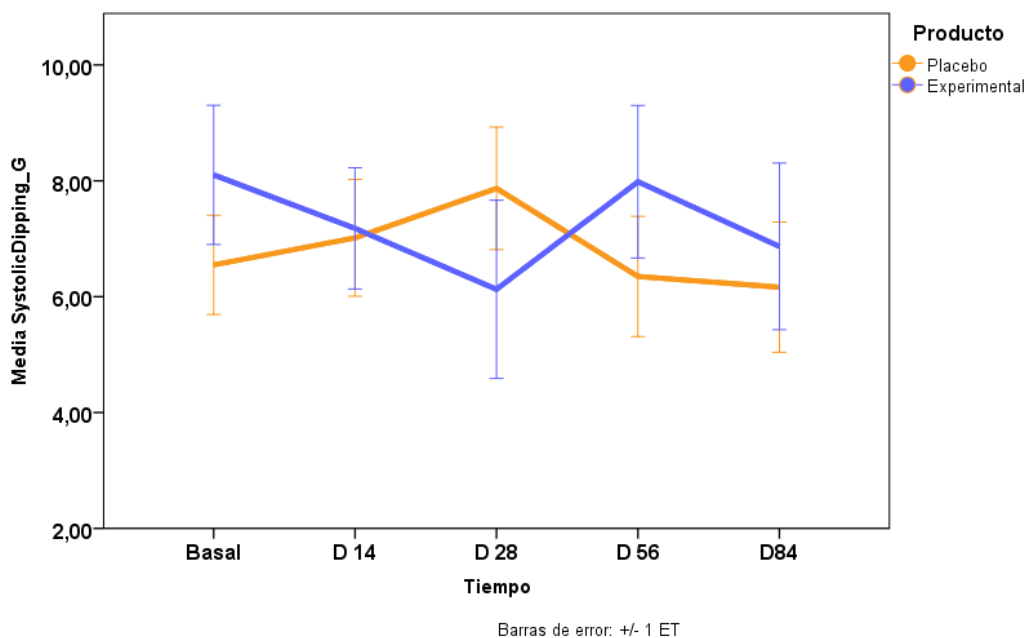


Figura 22. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial sistólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.

5.4.2.14 Dipper diastólico

Con respecto al patrón circadiano teniendo en cuenta la presión arterial diastólica ambos grupos comienzan con valores muy semejantes, siendo de $11,6 \pm 1,3$ % para el grupo control y de $11,9 \pm 1,3$ % para el grupo experimental.

La evolución de ambos grupos también es muy pareja, ya que ambos grupos consiguen disminuir en igual medida los valores de los que partía. Obteniendo el grupo control valores de $10,3 \pm 1,6$ % y el grupo experimental de $10,9 \pm 1,7$ %.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 26. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial diastólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	11,6	1,3	9,0	14,2
	D 14	9,9	1,2	7,6	12,2
	D 28	10,7	1,8	7,1	14,3
	D 56	9,4	1,5	6,5	12,3
	D 84	10,3	1,6	7,0	13,5
Experimental	Basal	11,9	1,3	9,2	14,5
	D 14	11,1	1,2	8,7	13,5
	D 28	10,9	1,8	7,2	14,6
	D 56	11,3	1,5	8,3	14,4
	D 84	10,9	1,7	7,6	14,3

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se encuentran diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,877$).
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución del grupo placebo ($p=1$).
 - Grupo experimental. El grupo experimental tampoco realiza cambios en esta variable, por lo que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).
- Comparación entre grupos. La comparación de ambas evoluciones no determina ninguna diferencia entre ambos grupos ($p=0,700$).

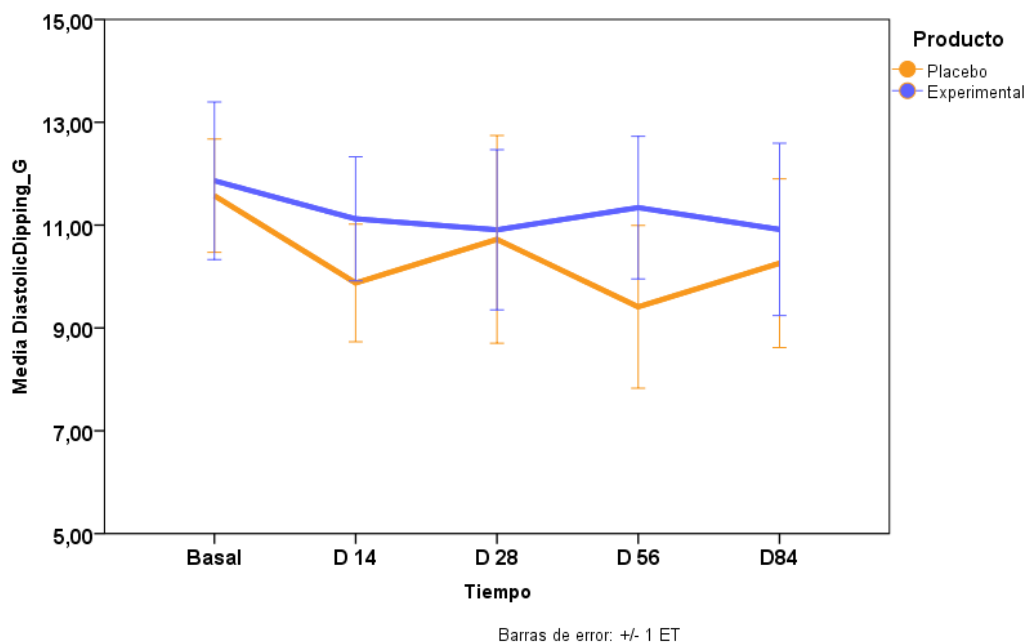


Figura 23. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de descenso nocturno de la presión arterial diastólica con respecto a la media diurna obtenida mediante MAPA.

5.2.2.15 Porcentaje Límite Sistólico

Teniendo en cuenta la carga tensional, el grupo control comienza con valores de $29,9 \pm 4,2$ % y el grupo experimental con $36,8 \pm 4,3$ %.

Teniendo en cuenta la evolución de ambos grupos, se puede determinar que el grupo control tiende a aumentar los valores, obteniendo al finalizar el estudio datos de $31,7 \pm 3,9$ %. Con respecto al grupo experimental mantiene unos valores lineales durante todo el proceso, terminando el estudio con $36,2 \pm 4$ %.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 27. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial sistólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	29,9	4,2	21,6	38,2
	D 14	30,1	4,1	21,9	38,4
	D 28	32,1	4,1	23,9	40,2
	D 56	31,2	3,8	23,6	38,8
	D 84	31,7	3,9	24,0	39,4
Experimental	Basal	36,8	4,3	28,2	45,3
	D 14	34,9	4,3	26,4	43,4
	D 28	34,5	4,2	26,1	42,9
	D 56	35,1	3,9	27,2	42,9
	D 84	36,2	4,0	28,3	44,1

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,255$). Es decir, se puede afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$). El consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. No se aprecia significación estadística ($p=1$) para la evolución de esta variable.
- Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p=0,883$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

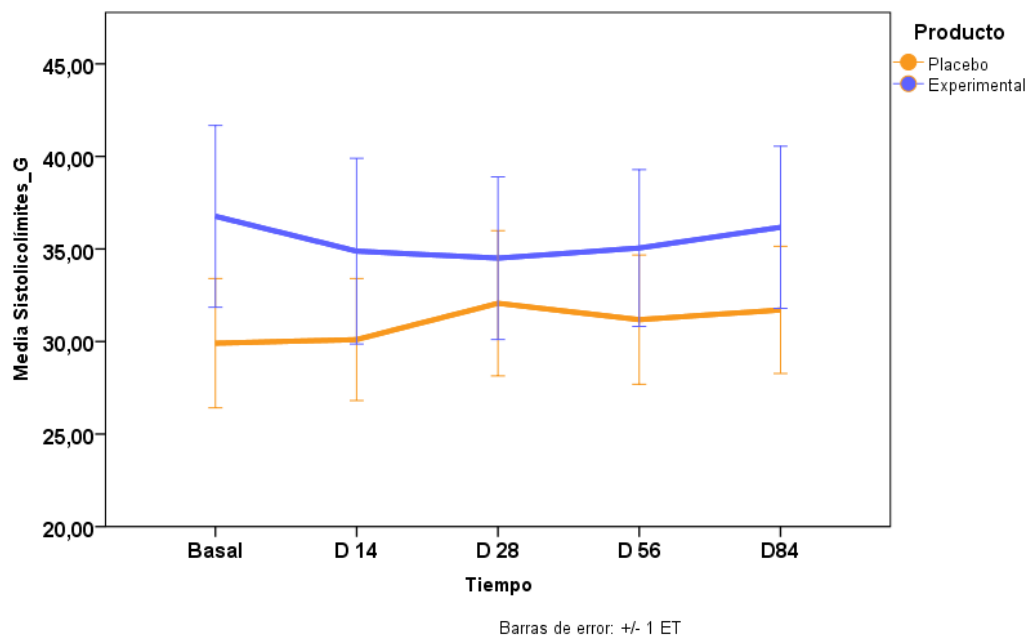


Figura 24. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial sistólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).

5.2.2.16 Porcentaje Límite Diastólico

Teniendo en cuenta la carga tensional con respecto a la presión arterial diastólica, ambos grupos mantienen una evolución lineal durante el desarrollo del estudio. El grupo control comienza con valores de $30,1 \pm 3,8$ % y finaliza el mismo con $33,0 \pm 3,8$ %. Con respecto al grupo experimental, comienza con valores de $46,2 \pm 3,9$ %. Tras la ingesta de 84 días del producto experimental se obtienen valores de $46,3 \pm 3,9$ %.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 28. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial diastólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	30,1	3,8	22,5	37,7
	D 14	29,5	3,9	21,6	37,3
	D 28	30,9	4,0	22,8	38,9
	D 56	31,7	3,5	24,8	38,6
	D 84	33,0	3,8	25,5	40,6
Experimental	Basal	46,2	3,9	38,4	54,1
	D 14	41,6	4,0	33,5	49,7
	D 28	45,6	4,2	37,4	53,9
	D 56	44,5	3,6	37,4	51,6
	D 84	46,3	3,9	38,6	54,1

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Ambos grupos parten de valores estadísticamente significativos ($p < 0,004$), por lo que son grupos heterogéneos para esta variable.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$), por tanto, no podemos afirmar que en el consumo del placebo haya modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. No se determina ningún cambio en los valores de esta variable a nivel estadísticamente significativo ($p=0,980$).
- Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p=0,867$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar

que el producto experimental mejore más el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

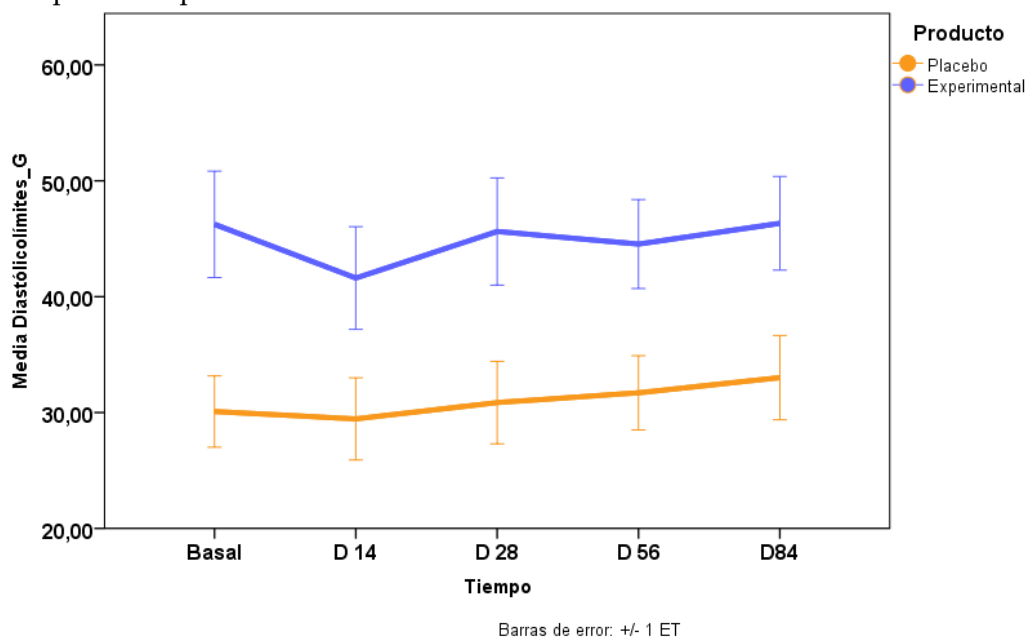


Figura 25. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas de presión arterial diastólica por encima de los valores máximos de la normalidad en el período (MAPA).

5.4.3 Calidad de vida

5.4.3.1. Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)

Los valores del cuestionario relacionada con la calidad de vida gastrointestinal, se puede determinar que el grupo placebo parte de valores de $110,7 \pm 2,2$ puntos y finaliza con $115,6 \pm 2,1$ puntos.

Con respecto al grupo experimental, parte de valores de $103,2 \pm 2,2$ puntos y finaliza el estudio con un aumento en dicho cuestionario, alcanzando valores de $106,6 \pm 2,1$ puntos.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 29. Calidad de vida gastrointestinal en función del producto de ingesta.

Producto	Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Placebo	Basal	110,7	2,2	106,4	115,0
	D 14	116,4*	1,8	112,8	120,1
	D 28	116,3	2,0	112,4	120,3
	D 56	116,2	2,0	112,2	120,2
	D 84	115,6	2,1	111,5	119,7
Experimental	Basal	103,2	2,2	98,8	107,6
	D 14	106,3	1,9	102,6	110,0
	D 28	108,8*	2,0	104,7	112,9
	D 56	108,4	2,1	104,3	112,6
	D 84	106,6	2,1	102,4	110,8

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. Ambos grupos parten de valores estadísticamente significativos ($p < 0,018$), por lo que son grupos heterogéneos para esta variable.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. Se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p < 0,001$) desde los primeros 14 días de consumo, por lo que el consumo del placebo ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. Se determina una significación estadística tras el consumo de 28 días de producto ($p < 0,008$).
- Comparación entre grupos. Al tener en cuenta de forma conjunta la evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p = 0,598$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore en mayor medida el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

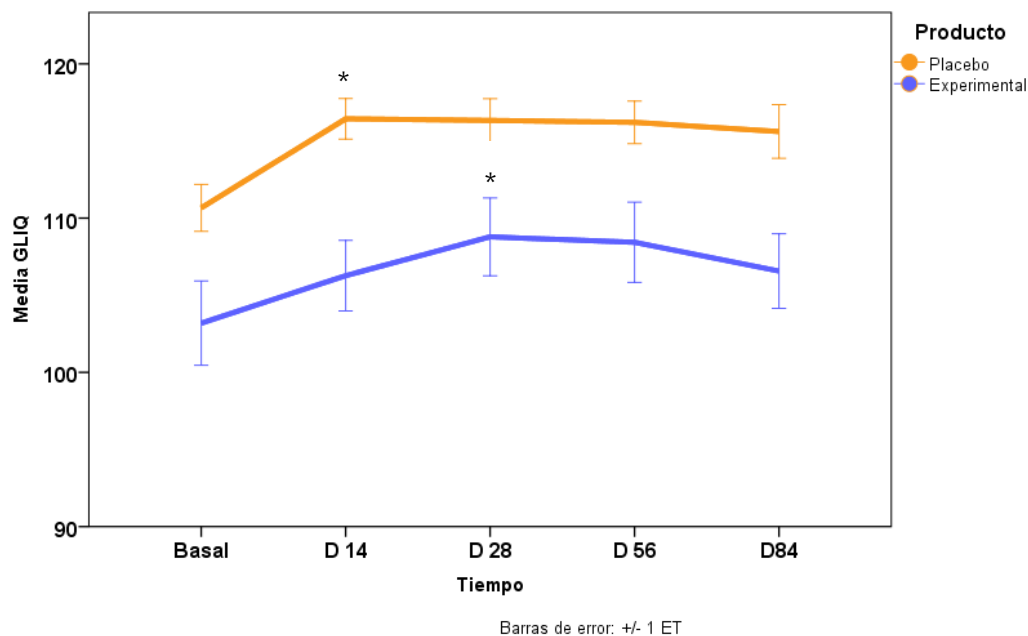


Figura 26. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del porcentaje de lecturas Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal.

5.4.3.2 Calidad de vida (WHOQOL-BREF)

Con respecto a la calidad de vida, el grupo control comienza con valores de $95,3 \pm 1,6$ puntos y el grupo experimental con $91,6 \pm 1,7$ puntos.

Teniendo en cuenta la evolución de ambos grupos, al finalizar el estudio el grupo placebo lo hace con valores de $94,6 \pm 1,9$ puntos. Con respecto al grupo experimental mantiene unos valores lineales durante todo el proceso, terminando el estudio con $91,9 \pm 2,0$ puntos.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 30. Calidad de vida en función del producto de ingesta.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	95,3	1,6	92,1	98,6
	Final	94,6	1,9	90,8	98,4
Experimental	Basal	91,6	1,7	88,2	94,9
	Final	91,9	2,0	88,0	95,8

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,115$), por lo que son grupos homogéneos para esta variable.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,647$), por tanto, no podemos afirmar que en el consumo del placebo haya modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. No se determina ningún cambio en los valores de esta variable a nivel estadísticamente significativo ($p=0,854$).
 - Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p=0,652$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

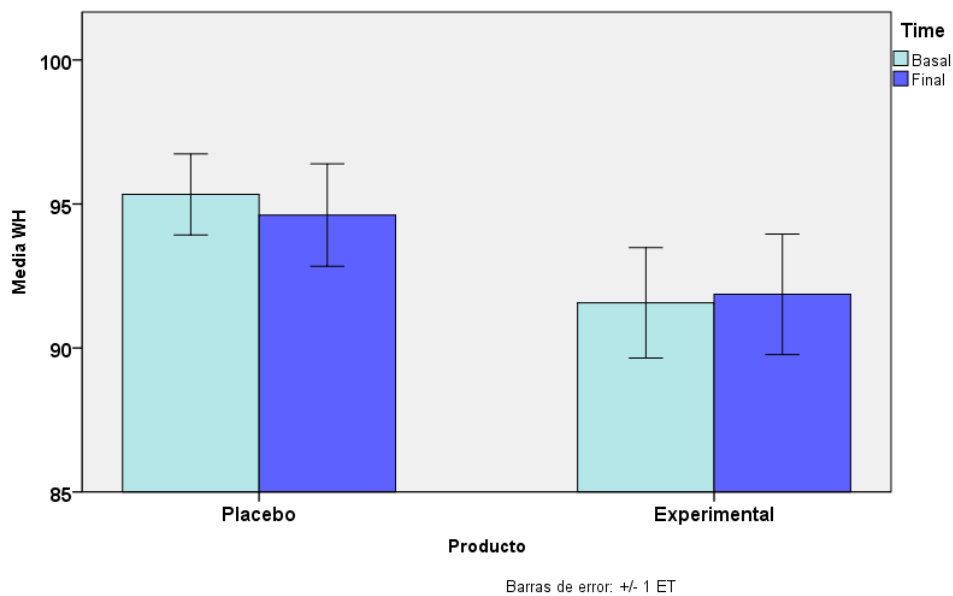


Figura 27. Calidad de vida en función del producto de ingesta.

5.4.4 ACEPTABILIDAD Y SATISFACCIÓN DEL PRODUCTO

El grupo control comienza con valores de $3,7 \pm 0,13$ para la aceptabilidad y satisfacción del producto y el grupo experimental con $3,5 \pm 0,14$. Tras finalizar el estudio, los grupos finalizan con valores de $3,7 \pm 0,14$ puntos, el grupo control, y $3,7 \pm 0,14$ puntos el grupo experimental.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 31. Aceptabilidad y satisfacción en función del producto de ingesta.

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	D 14	3,7	0,1	3,5	4,0
	D 28	3,7	0,1	3,4	3,9
	D 56	3,6	0,1	3,3	3,9
	D 84	3,7	0,1	3,5	4,0
Experimental	D 14	3,5	0,1	3,2	3,8
	D 28	3,7	0,1	3,5	4,0
	D 56	3,8	0,1	3,5	4,1
	D 84	3,7	0,1	3,5	4,0

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,287$). Es por ello por lo que parten de valores homogéneos.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=1$), por tanto, el consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. No se determina ningún cambio en los valores de esta variable a nivel estadísticamente significativo ($p=0,092$).
 - Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos determina diferencias significativas ($p=0,043$) entre ellos. Por lo que se puede afirmar que el producto experimental es mejor aceptado por los sujetos que lo consumían que los sujetos que consumían el producto placebo.

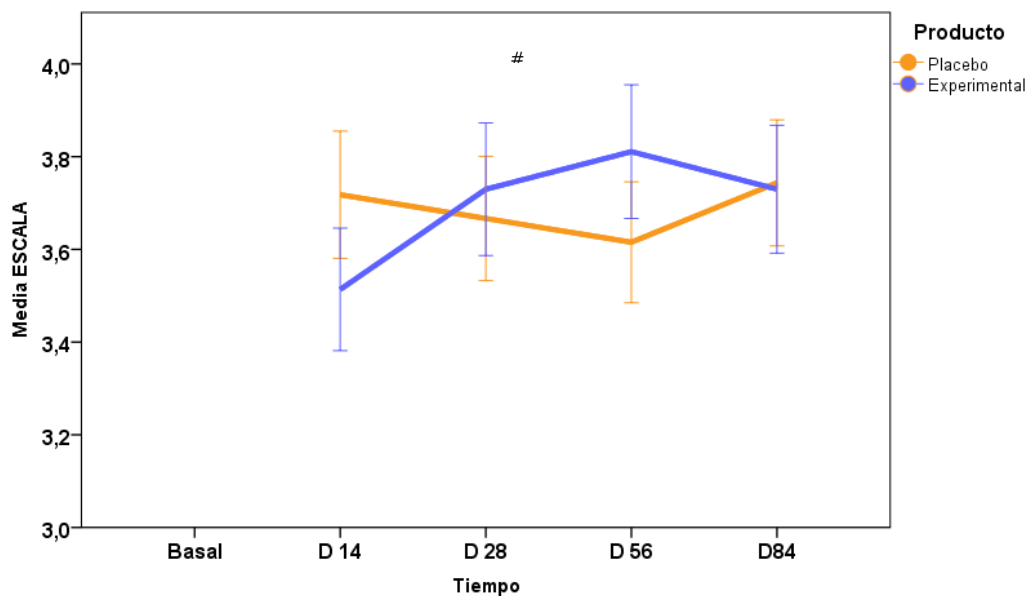


Figura 28. Aceptabilidad y satisfacción en función del producto de ingesta.

5.4.5 Monitorización de la 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.

Teniendo en cuenta la evolución de ambos grupos, se puede determinar que el grupo control tiende a aumentar los valores, obteniendo al finalizar el estudio datos de $1,8 \pm 0,3$ MET. Con respecto al grupo experimental mantiene unos valores lineales durante todo el proceso, terminando el estudio con $1,7 \pm 0,3$ MET.

Los estadísticos descriptivos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 32. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del índice metabólico (MET).

Producto		Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	Basal	1,7	0,1	1,6	1,9
	Final	1,8	0,1	1,7	1,9
Experimental	Basal	1,7	0,1	1,6	1,9
	Final	1,7	0,0	1,7	1,8

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

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

- Comparación de los valores de la variable en el estado inicial. No se aprecian diferencias significativas al comparar 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.
- Evolución de cada uno de los grupos por separado.
 - Grupo placebo. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,418$). El consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta.
 - Grupo experimental. No se aprecia significación estadística ($p=0,842$) para la evolución de esta variable.
 - Comparación entre grupos. La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p=0,448$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

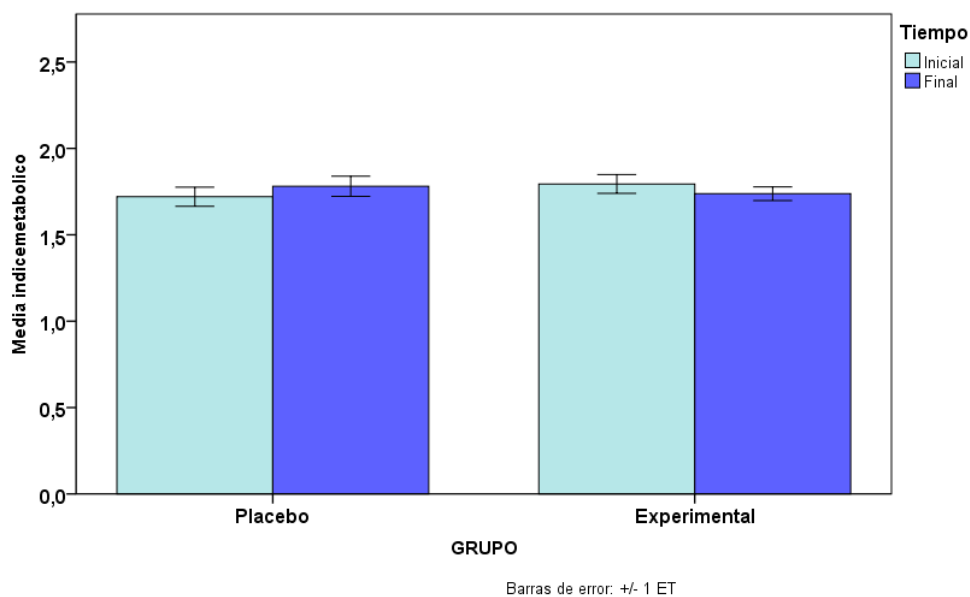


Figura 29. Parámetros descriptivos (media, error típico e intervalo de confianza 95%) del índice metabólico (MET).

5.4.6 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.

VI DISCUSIÓN

VI DISCUSIÓN

La HTA es un problema de salud a nivel mundial con importantes repercusiones debido a la magnitud de la morbilidad y la mortalidad relacionada con las complicaciones de esta patología. A medida que las personas envejecen, la causa predominante de HTA tiende a ser una elevada resistencia vascular periférica, a menudo en combinación con una mayor rigidez de los vasos sanguíneos, lo que se manifiesta clínicamente como HTA sistólica aislada. Otra serie de factores causales importantes para la HTA esencial incluyen la obesidad, aumento de la ingesta diaria de sodio, grasas y alcohol, y la falta de actividad física, todos ellos determinan en última instancia la gravedad del aumento de la presión arterial (135).

Se sabe que alrededor del 80% de toda la mortalidad por trastornos cardiovasculares podría prevenirse si se incluyera una dieta saludable y niveles más altos de actividad física en el estilo de vida de la población en general. Por tanto, hablar de nutrición y actividad física en el contexto de la HTA parece ser crucial (136).

Las medicinas tradicionales se están volviendo populares entre la mayor parte de la población mundial, principalmente porque son baratas, abundantes y producen menos efectos adversos sobre la salud. Así mismo, las propiedades beneficiosas de *Hibiscus sabdariffa* (HS) y *Lippia citriodora* (LC) dependen de sus características fitoquímicas. En referencia, existen un número limitado de estudios in vitro e in vivo que soportan la afirmación de la contribución de ambos compuestos en la mejora de la HTA (137,138,139,140). Estos efectos beneficiosos se atribuyen fundamentalmente a su alto contenido en polifenoles, moléculas antioxidantes que pueden ser útiles en muchas enfermedades como la HTA, estrés oxidativo, dislipidemia, movilización de lípidos y rigidez endotelial (95).

En base a esto, en el presente estudio se evaluó la capacidad de reducir la HTA de HS y LC. Más concretamente, se estudió en pacientes adultos sanos, con presión arterial sistólica entre 120 y 159 mmHg o presión arterial diastólica entre 80 y 100 mm

de Hg, tomada en condiciones basales, el efecto de *HS* y *LC* sobre la presión arterial determinada con esfigmomanómetro y con Holter, calidad de vida, aceptabilidad y satisfacción del producto, actividad física y seguridad del producto, todas ellas se discuten a continuación:

6.1 Efectos sobre la presión arterial

Estudios previos, con diseño y objetivos similares, los cuales, han evaluado el suplemento con *HS* y *LC*, han demostrado que este producto disminuye significativamente la presión arterial de personas levemente hipertensas (141). Sin embargo, solo dos estudios han analizado el efecto del *HS* y *LC* sobre la presión arterial y frecuencia cardíaca, siendo estos estudios los de Boix-Castejón et al. (141) y Herranz-López et al. (99). Se estima, en base a los resultados de estudios clínicos previos, que el contenido polifenólico del complemento nutricional reduce al menos un 10% adicional de la presión arterial de los pacientes sometidos a una intervención de dieta y ejercicio (142).

El efecto antihipertensivo de *Hibiscus sabdariffa* podría estar relacionado con fuertes actividades antioxidantes, inhibición de α -glucosidasa y α -amilasa, inhibición de enzimas convertidoras de angiotensina (ECA) y efecto vaso-relajante directo o modulación del canal de calcio. Es probable que los ácidos fenólicos (especialmente ácido protocatecuico), ácido orgánico (ácido hidroxícítrico y ácido de hibisco) y antocianinas (delfinidin-3-sambubiósido y cianidin-3-sambubiósido) contribuyan a los efectos referenciados de *Hibiscus sabdariffa* (143).

El objetivo principal de este ensayo clínico fue evaluar la eficacia del producto a estudio, en sujetos sanos, pero con valores de presión arterial de prehipertensión y HTA tipo 1, tras un consumo crónico del extracto de *HS* y *LC*. Los resultados obtenidos mostraron que durante los 84 días en los que los participantes ingirieron el producto, se produjeron modificaciones relevantes en varias de las variables analizadas.

En primer lugar, hubo una mejora en la presión arterial diastólica, obtenida mediante el uso de esfigmomanómetro oscilométrico, tras los primeros 14 días de ingesta ($p < 0,023$). Sin embargo, esta mejora no es significativa al comparar la evolución entre el grupo experimental y control ($p = 0,323$). En relación a la presión arterial

sistólica medida con esfigmomanómetro oscilométrico, no se observan resultados significativos en ningún grupo a estudio, lo que podría estar relacionado con los sesgos que se producen al determinar la PA mediante un número limitado de tomas, realizadas durante un periodo concreto de reposo que pueda coincidir en horario, con el efecto valle del nutracéutico a estudio, de la misma forma que ocurre con el efecto valle farmacológico (que es la relación aritmética entre la reducción de la PA alcanzada al final del intervalo de administración con respecto a la máxima reducción por este fármaco después de su administración) (144). Este hecho también puede estar influenciado por la HTA asociada a la bata blanca, también conocida como HTA clínica aislada o normotensión enmascarada.

En relación a los valores de presión arterial mediante monitorización ambulatoria (MAPA), la ingesta del producto, en el grupo experimental, durante 84 días (12 semanas) mejoró la presión arterial sistólica general de forma significativa a los 28 ($p < 0,020$) y a los 56 días ($p < 0,005$), además al comparar ambos grupos esta mejora sigue siendo significativa ($p < 0,020$). En el caso de las variables de presión arterial diastólica y media general, el grupo experimental disminuyó los valores y el grupo control los aumentó, con respecto a la visita basal. No obstante, no se observan diferencias significativas del producto con respecto al placebo, ni en la evolución del grupo experimental ni en la comparación de ambos grupos.

Con respecto a la presión del pulso general, el cual tiene un gran valor predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular (145), se observó una reducción de la presión de pulso en los pacientes que consumieron HS y LC, mostrando diferencias significativas a los 28 días ($p < 0,002$) y a los 56 días ($p < 0,019$), además esta reducción también es significativa al comparar ambos grupos ($p < 0,033$).

Al analizar los datos de la presión arterial mediante MAPA según la fase diurna, la mejora en la HTA coincide con los datos obtenidos en las medidas generales. La ingesta del producto a estudio mejoró la presión arterial sistólica, de forma significativa a los 28 días ($p < 0,005$) y la presión pulso en la fase diurna, a los 28 ($p < 0,005$) y 84 días ($p < 0,012$). De igual forma, esta mejora significativa se observa al comparar ambos grupos en la presión arterial sistólica de día ($p < 0,012$) y en la presión del pulso diurno ($p < 0,001$). Esta reducción de la PAS y la presión de pulso es

fisiológicamente relevante si tenemos en cuenta que los estudios realizados tanto en adultos como en niños con HTA primaria concluyen que la PAS y la presión del pulso (PP) son factores de riesgo de daño hipertensivo de órganos diana expresado como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y aumento del grosor íntima-medio carotídeo (146). En la presión arterial diastólica y en la presión arterial media no se encuentran diferencias significativas al comparar la evolución del grupo experimental ni al comparar ambos grupos, por lo tanto, el producto no mejora dicha tensión después de haberlo ingerido durante 84 días.

La variación circadiana de la presión arterial, en general, desciende durante la fase nocturna, a este hecho se le conoce como “dipping” (inmersión) (147), se produce una disminución de la PA durante el tiempo de descanso con respecto a los valores diurnos del 10%. La ausencia de este fenómeno en los sujetos se comporta como un predictor significativo de probabilidad de episodios cardiovasculares (148,149). En esta línea, los resultados obtenidos mediante MAPA en la fase nocturna, mostraron una mejora del grupo experimental, con reducción de los valores en la PAS y la presión de pulso, con respecto al grupo placebo que los aumenta. Sin embargo, esta mejora no es significativa, ($p=0,196$) y ($p=0,546$) respectivamente. Además, la PAD y PAM no muestran ninguna mejora tras 84 días de ingesta de producto, ni al analizar la evolución de los grupos ni al compararlos.

Los resultados antes mencionados coinciden con los publicados en la literatura (150)-(151). En el estudio de Herranz-López et al (99), no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca y parámetros basales de la presión arterial entre los grupos que recibieron tratamiento con *HS* y *LC* y el grupo de control de voluntarios con sobrepeso y obesidad. Primero, se observó una disminución significativa en la frecuencia cardíaca de los voluntarios de los grupos con sobrepeso y obesidad que consumían MetabolAid® después de 30 y 60 días, mientras que la frecuencia cardíaca se mantuvo sin cambios durante todo el período de estudio en el grupo de control. Después de dos meses, se observaron diferencias estadísticamente significativas para el cambio en la frecuencia cardíaca cuando se compararon los dos grupos. En cuanto a la presión arterial, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica en los grupos

que recibieron *HS* y *LC* con sobrepeso y obesidad también mostraron una reducción significativa a los 30 y 60 días respecto al valor basal, y esta reducción fue mayor para la presión arterial sistólica, con valores cercanos a 130 mmHg al inicio del tratamiento que bajó por debajo de 110 mmHg al final de este. Sin embargo, en el caso del grupo de control, no hubo una reducción significativa después de 60 días. Cuando se compararon los grupos control y *HS* y *LC*, se observaron diferencias significativas solo en la presión arterial sistólica al final del estudio. Mientras que la presión arterial bajó $20,65 \pm 2,88$ y $18,42 \pm 3,95$ mm Hg en los grupos *HS* y *LC* con sobrepeso y obesidad respectivamente, el mismo parámetro disminuyó solo $5,33 \pm 2,55$ y $13,50 \pm 7,11$ mm Hg en los grupos de control con sobrepeso y obesidad, respectivamente. La reducción de la presión arterial se acompañó de una mejora en el perfil lipídico circulante, mostrando los cambios más significativos en el grupo con sobrepeso que consumió el suplemento de *HS* y *LC*.

Otros estudios sobre el efecto antihipertensivo plantean que *Hibiscus sabdariffa* es comparativamente eficaz a otro tratamiento antihipertensivo farmacéutico y es una opción segura y bien aceptada para el manejo de la hipertensión esencial leve a moderada en personas sanas. Recientemente, otro estudio clínico utilizó la administración de un té de *Hibiscus sabdariffa* durante 12 días en pacientes hipertensos; la presión arterial sistólica y diastólica la disminuyó de 158-140 y 101-90 mm Hg, respectivamente, sin mostrar efectos secundarios (152). Al igual que en el presente estudio, se han logrado resultados similares que muestran el efecto de *Hibiscus sabdariffa* en la reducción de la presión arterial. Estos estudios han documentado un aumento de la PAS y la PAD al 7,9% y 5,6%, respectivamente, 3 días después de suspender el tratamiento (150).

Ojeda et al (151)., demostró por primera vez que el efecto antihipertensivo de los extractos de *Hibiscus sabdariffa* en humanos fue debido a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), proporcionando así una base científica para el uso del extracto de *Hibiscus sabdariffa* en la medicina popular para reducir la presión arterial. Se han sugerido los siguientes posibles mecanismos que se producen en el sistema renina-angiotensina (RAS) implicados en la regulación de la concentración plasmática de sodio y presión arterial, probablemente como antagonista de la aldosterona (diurético)

e inhibidor de la ECA que son complementarios entre sí. La fracción rica en antocianinas (delfinidin-3-O-sambubiósidos y cianidin-3-O-sambubiósidos) inhibe la actividad enzimática al competir con el sitio activo en una forma dosis dependiente. La angiotensina I se convierte en angiotensina II por la ECA. Esta angiotensina II es un potente vasoconstrictor y también estimula la secreción de aldosterona. El otro mecanismo de acción se atribuye a un efecto vasodilatador a través de una vía independiente y dependiente del endotelio.

Ajay et al (153)., también informó de los mecanismos del efecto hipotensor del extracto metanólico de *Hibiscus sabdariffa* en un aislado de aorta de ratas espontáneamente hipertensas. Estos autores destacaron que el efecto vasodilatador del extracto de *Hibiscus sabdariffa* se debe probablemente a la activación del óxido nítrico derivado del endotelio / monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) vía relajante y la vía independiente que implica la inhibición del flujo de iones calcio hacia las células del músculo liso vascular. Sin embargo, en otro estudio realizado por Sarr et al (154)., también informó que el extracto de *Hibiscus sabdariffa* estimula un efecto relajante dependiente del endotelio por activación de la lípido quinasa (vía Pi3-Quinasa / Akt) que conduce a la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Joven et al (145)., informó que los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* inducían respuestas endoteliales favorables y consideraban que este mecanismo de acción era más importante junto con la actividad antioxidante y antiinflamatoria en comparación con la diuresis y la actividad de los inhibidores de la ECA.

Por otro lado, los efectos cardiovasculares de los extractos acuosos de *Lippia citriodora* se han investigado *in vivo* e *in vitro*. La medición de la presión arterial en ratas normotensas no ha mostrado efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca, pero con respecto a la presión ventricular izquierda en corazones aislados de rata, se observó un inotropismo cardíaco negativo dependiente de la dosis y una hipotensión transitoria. El uso de antagonistas de receptores específicos reveló que este efecto cardíaco no es mediado a través de los receptores muscarínicos, óxido nítrico $\alpha 1$, pero es el resultado de un efecto directo sobre los músculos lisos (155). En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, 100 pacientes con alto riesgo cardiovascular (uno o más factores de riesgo cardiovascular) fueron tratados con 50 o 100 mg de *Lippia citriodora*.

Después de dos semanas de suplementación, la dosis más alta de *Lippia citriodora* podría reducir significativamente la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico o difosfato de adenosina, en comparación con el placebo. Los autores sugirieron que la ciclooxigenasa y tromboxano A₂, así como el difosfato de adenosina (ADP) y el receptor P2Y₁₂ (uno de los principales receptores en la agregación plaquetaria dependiente de ADP) podría estar involucrado en el efecto agregante plaquetario de *Lippia citriodora* (156).

Investigaciones anteriores han evidenciado e identificado varios extractos de hierbas con capacidad para aliviar el estrés metabólico y modular diferentes dianas moleculares y celulares en cultivo celular y modelos animales (157). La mayoría de los efectos de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* se correlacionan con la activación del sensor de energía de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) (152). En modelos de adipocitos hipertróficos resistentes a la insulina, se ha observado que los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* disminuyen el estrés metabólico en los eventos de glucotoxicidad y / o lipotoxicidad a través de la modulación de vías asociadas con el manejo de la energía y la inflamación. Además, los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* exhiben la capacidad de inhibir la acumulación de triglicéridos, el estrés oxidativo y la secreción de adipocinas inflamatorias que regulan la infiltración de macrófagos no residentes en el tejido adiposo. Además, la eficacia del extracto polifenólico de *Hibiscus sabdariffa* también se ha demostrado en modelos animales al prevenir la esteatosis hepática en ratones hiperlipidémicos mediante la regulación de la expresión de genes implicados en la homeostasis de glucosa y lípidos, y reducir la presión arterial y mejorar la función endotelial. Estudios de biodisponibilidad realizados en adipocitos de modelos de rata sugieren que la quercetina-3-O-β-D-glucurónido y su aglicona pueden ser responsables de los efectos observados (158).

Por otro lado, en los estudios sobre *Lippia citriodora*, los polifenoles mostraron efectos favorables en la disminución de la lipogénesis, mayor oxidación de ácidos grasos y activación de la vía AMPK, probablemente a través de activación del receptor PPAR-gamma y adiponectina (159). Similar al extracto de polifenoles de *Hibiscus sabdariffa*, la administración continua de extracto polifenólico de *Lippia citriodora* previno la enfermedad del hígado graso y mejoró el metabolismo de los lípidos en

modelo animal hiperlipidémicos. Curiosamente, los resultados sobre el metabolismo de lípidos y glucosa obtenidos en la hiperlipidemia de los ratones revelaron la posibilidad de que *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* alcancen objetivos similares y complementarios (160). Un informe reciente ha demostrado la capacidad de esta combinación para disminuir la obesidad y sus complicaciones, mejorar el metabolismo de los ratones con enfermedad de hígado graso a través del aumento de genes inductores de termogénesis en el tejido blanco: el tejido adiposo, y se correlaciona con una mayor fosforilación de AMPK y oxidación de ácidos grasos en el hígado (159).

Además, se ha demostrado que los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* son particularmente efectivos para disminuir la inflamación vinculado al estrés metabólico por la inhibición de las secreciones de leptina y MCP (161). En animales alimentados con una dieta alta en grasas, los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* atenuaron el aumento de los niveles de glucosa en sangre y el aparente aumento de la resistencia a la insulina, así como el aumento de los cocientes respiratorios, que están estrechamente relacionados con la tasa metabólica basal. Una disminución en la expresión de genes lipogénicos, como ácido graso sintasa y la proteína de unión al elemento regulador de colesterol (Srebp-1c), concomitantemente a la activación de la AMPK hepática también se informó en este modelo animal (152). Se sabe que la activación de AMPK induce la expresión del receptor peroxisoma y este es activado por el proliferador coactivador 1 α (PGC-1 α) y mejora directamente su actividad a través de la fosforilación, lo que aumenta la biogénesis y la función mitocondrial (162). Estos resultados señalan que el mecanismo putativo de los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* puede estar mediado por la modulación de la utilización de grasas, y muy probablemente por la inhibición de la lipogénesis y la activación de la lipólisis, probablemente mediante la mejora de la biogénesis mitocondrial. Todos estos eventos se asemejan a una situación metabólica que refleja una alta demanda de energía celular y un mejor gasto energético y probablemente una tasa metabólica basal más alta (159).

En la actualidad se han llevado 5 ensayos clínicos que evalúan el efecto de Metabolaid®. Uno de estos ensayos (NCT03568877) tiene el objetivo de establecer una formulación que contenga extracto de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora*, con capacidad para activar la AMPK y reducir la acumulación de triglicéridos en el modelo

de adipocitos hipertrofiados. En este ensayo también se evaluará la eficacia de esta combinación en sujetos con sobrepeso leve a moderado en riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Los resultados de este ensayo aún no han sido publicados.

Los marcadores bioquímicos de dislipidemia, resistencia / sensibilidad a la insulina, inflamación y estrés oxidativo se encuentran entre los marcadores de riesgo cardiovascular modificables que se ha demostrado que responden a la intervención dietética, pero la evidencia de los ensayos de intervención humana sobre los compuestos polifenólicos como la *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* parecen ser limitados ya que la mayoría de estos estudios requirieron de mayor investigación y de un diseño con seguimiento prolongado que en muchas ocasiones se pierde (163). Las actividades biológicas de los compuestos fenólicos en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades dependen de la ingesta, absorción, transporte a los órganos diana y metabolismo (99). A pesar de las afirmaciones de que los beneficios del consumo del extracto de *Hibiscus sabdariffa* para salud cardiovascular están relacionados con su contenido de polifenoles, solo tres estudios han investigado la farmacocinética de este compuesto en humanos hasta la fecha (135,164,165). Además, no ha habido estudios humanos que investigan el impacto agudo del consumo del extracto de *Hibiscus sabdariffa* sobre la función vascular, rigidez arterial y óxido nítrico.

6.2 Efectos sobre la calidad de vida

Con respecto al estudio de la calidad de vida, solo el estudio de Boix-Castejón et al (141) ha tomado en consideración la evaluación de esta variable. Esto dificulta la posibilidad de realizar comparaciones relacionadas con dicha variable. Los resultados de nuestra serie indican que la evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas entre ellos ($p=0,652$). Al tener en cuenta de forma conjunta la evolución de ambos grupos tampoco se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida gastrointestinal ($p=0,598$). Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore el valor de esta variable con respecto al producto placebo.

En el estudio de Boix-Castejón et al (141), después de evaluar los cuestionarios SF-36 al final de la intervención, el grupo que recibió el tratamiento experimental confirmó una marcada mejoría en la percepción subjetiva de la calidad de vida en

comparación con el grupo placebo. Específicamente, las puntuaciones significativamente más altas fueron observados para varias preguntas, como "Salud general" en el grupo experimental (puntuación de 40,02 a 47,5) en comparación con el grupo placebo (puntuación de 37,86 a 37,97). En el mismo contexto, se observaron cambios significativos similares para los parámetros de "salud mental", pasando de 41,34 a 47,83 en el final de la intervención en el grupo experimental en comparación con el grupo placebo (puntuación de 47,06 a 44,45). Finalmente, los participantes del grupo que consumieron el suplemento polifenólico mejoraron significativamente en los parámetros psicológicos (que van desde 46,14 a 50,27 al final de la intervención) y parámetros de dolor (puntuación de 40,81 a 47,6 al final de la intervención) en comparación con el grupo de placebo (164). En nuestra serie se utilizó el WHOQOL-BREF, y el grupo control comienza con valores de $95,3 \pm 1,6$ puntos y el grupo experimental con $91,6 \pm 1,7$ puntos. Teniendo en cuenta la evolución de ambos grupos, al finalizar el estudio el grupo placebo lo hace con valores de $94,6 \pm 1,9$ puntos. Con respecto al grupo experimental mantiene unos valores lineales durante todo el proceso, terminando el estudio con $91,9 \pm 2,0$ puntos. Sin embargo, tal y como se mencionó anteriormente estas diferencias no son significativas.

6.3 Efectos sobre la actividad física

En nuestra serie solo se monitorizó la actividad física para controlar que el descenso de la presión arterial no fuese modificado por cambios en los hábitos sujeto. Sin embargo, la evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas entre ellos en los resultados relacionados con la monitorización de la actividad física ($p=0,448$). 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 se puede afirmar que el producto experimental mejore el valor de esta variable con respecto al producto placebo. Se ha planteado la hipótesis de que los polifenoles de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* pueden imitar los efectos del ejercicio de resistencia sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial (141). La frecuencia cardíaca elevada en reposo es uno de los principales predictores de mortalidad cardiovascular y se asocia con problemas cardíacos y muerte súbita (166). Los agentes naturales capaces de reducir la frecuencia

cardíaca podrían convertirse en una terapia importante en la prevención de muerte cardíaca.

Se ha observado una reducción de la frecuencia cardíaca después de la suplementación con otros polifenoles, como es el caso de los ácidos grasos omega-3, y uno de los mecanismos propuestos es el efecto directo sobre la excitabilidad eléctrica de la membrana celular cardíaca (167). Sin embargo, el mecanismo a través del cual *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* reducen la frecuencia cardíaca aún se desconoce y merece más investigación (99).

En otros estudios de intervención con *HS* Y *LC* en el contexto de una dieta isocalórica, se ha observado que el grupo que consumía el suplemento dietético que contiene ambos extractos polifenólicos (*Lippia citriodora* y *Hibiscus sabdariffa*) redujo significativamente el peso corporal, con una reducción similar en el componente de grasa corporal en comparación con el placebo. Esta reducción de peso fue acompañada por la normalización de la PA y la frecuencia cardíaca, que pueden asignarse a la capacidad referenciada de los extractos polifenólicos de *Hibiscus sabdariffa* para reducir la presión arterial y los marcadores plasmáticos inflamatorios en humanos (168). Estos datos sugieren que ambos extractos polifenólicos (*Lippia citriodora* y *Hibiscus sabdariffa*) parecen regular otros aspectos metabólicos más alejados que los activados por la restricción calórica y corregir ciertos parámetros alterados, como por ejemplo la PA y los lípidos sanguíneos (141).

Un ensayo controlado aleatorio realizado en sujetos con sobrepeso ha demostrado que la combinación de *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* puede modular los péptidos relacionados con el apetito, así como también reducir la presión arterial en comparación con el placebo, lo que ayuda probablemente a un mejor manejo del peso corporal en el contexto de una dieta isocalórica equilibrada (141).

6.4 Efectos sobre la aceptabilidad del producto

En el ensayo clínico realizado, se observa que la evolución de ambos grupos presenta diferencias significativas ($p=0,043$) entre ellos. Por lo que la aceptabilidad del producto experimental fue mejor que el producto placebo. Es hecho, conduce a pensar

que mejora la adherencia de los pacientes a este tipo de tratamiento, y de esta manera contribuye a la disminución del riesgo cardiovascular.

Curiosamente Boix-Castejon et al (141)., estudió el efecto de *HS Y LC*, y demostró que dicha combinación redujo la grasa corporal, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y condujeron a una percepción más positiva con respecto al estado de salud general de los sujetos con sobrepeso en comparación con el grupo placebo. Además, regula la saciedad y las hormonas relacionadas con el hambre: aumentando los niveles de hormonas anorexigénicas y disminuyendo los niveles de hormona orexigénica (169).

6.5 Seguridad del producto

En referencia a los efectos adversos, en este estudio no se informaron efectos secundarios de la suplementación dietética de *HS Y LC*, lo que concuerda con la mayoría de los estudios que afirman que tomados en conjunto, las preparaciones *HS Y LC* no muestran efectos secundarios en animales y humanos (160,170).

En otro ensayo clínico, una decocción del cáliz de esta planta se administró a pacientes hipercolesterolémicos durante 1 año; no hubo efectos secundarios notificados, lo que confirma la seguridad de estos extractos de plantas, incluso cuando se utilizan durante un largo período de tiempo (150).

En el estudio de Herranz-López et al (99)., el tratamiento de sujetos obesos y con sobrepeso con *Hibiscus sabdariffa* y *Lippia citriodora* fue bien tolerado. La incidencia de un caso de diarrea informado en el grupo tratado fue causada por una infección viral. Ningún sujeto tuvo efectos secundarios adversos durante el período de intervención. En consecuencia, los valores de referencia hematológicos de seguridad fueron normales durante todo el estudio de intervención. Resultados que concuerdan con el presente ensayo clínico, donde 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, se podría decir que la ingesta del producto es segura.

Acorde a lo expuesto, *HS* y *LC*, podría mejorar la HTA y las patologías relacionadas como el síndrome metabólico y sus componentes, siendo un tratamiento considerado seguro, evitando así las restricciones calóricas que usualmente acompañan a las recomendaciones dietéticas y las limitaciones de baja biodisponibilidad (165). Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos aleatorios doble ciego controlados con placebo junto con dosis estandarizadas de ingredientes activos durante un período más largo para determinar la eficacia y seguridad del extracto de *HS* y *LC* como agente antihipertensivo y sus posibles efectos toxicológicos.

VII CONCLUSIONES

VII CONCLUSIONES

El consumo diario del Nutraceutico, *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citrodora* durante 84 días demuestra:

- Una mejoría en la presión arterial diastólica cuando se realiza la medición con esfigmomanómetro oscilométrico.
- 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.
- No se encontró ningún cambio en los parámetros analizados en la evolución de los resultados de los cuestionarios de calidad de vida.
- El grupo experimental tiene una mayor aceptabilidad del producto, produciéndole un mayor agrado, con respecto al grupo control.
- El consumo diario del nutraceutico 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.

VIII LIMITACIONES Y FUTURAS LINEAS DE
INVESTIGACIÓN

VIII LIMITACIONES Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

8.1 Limitaciones del estudio

A pesar de ser un trabajo muy elaborado, en todo trabajo de investigación surgen diversas limitaciones en el desarrollo del mismo. Una de las limitaciones fue el reclutamiento de la muestra. Como en todo proyecto de investigación se redacta un protocolo con una serie de criterios de selección que se han de cumplir de manera estricta. Uno de los criterios que nos establecimos al principio del ensayo fue unos determinados niveles de presión arterial (presión arterial sistólica superior a 120 mmHg o presión arterial diastólica superior a 80 mm de Hg). Durante el reclutamiento descubrimos un gran número de sujetos con unos niveles altos de presión arterial y aunque fue favorable para estos el hallazgo de la patología nos supuso una limitación importante ya que es un límite muy cercano a la enfermedad y paralelamente a ello al tratamiento. Otra de las limitaciones fue el tiempo que los sujetos debía de invertir en el proyecto y es que realizaban 5 visitas al laboratorio de investigación, además la mayoría de la población a estudio se encontraba en etapa laboral por lo que algún sujeto reclutado y que cumplía con los criterios de selección no podía participar por la incompatibilidad laboral en cuanto al tiempo que requería nuestro estudio. Otra de las limitaciones importantes que surgió fue que en cada visita los sujetos tenían que portar un Holter durante 24 horas y algún sujeto abandonó el estudio por la incapacidad de dormir con este o por no poder compatibilizarlo con su día a día puesto que debía seguir unas pautas que nosotros establecíamos y por último control de la ingesta del producto ya que los participantes consumían el producto en sus hogares.

8.2 Futuras líneas de investigación

En cuanto a las futuras líneas de investigación, tras la realización de la presente tesis y la realización de una revisión bibliográfica concibo importante incluir el estudio de la función endotelial ya que el endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de enfermedades cardiovasculares. Hoy en día sabemos la disfunción endotelial es un posible mecanismo que produce hipertensión arterial por lo que sería de gran importancia comprobar si el producto a estudio sería capaz de producir una mejora sobre esta función.

IX REFERENCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care*. 2018 Oct; 22(1): p. 257.
2. Magder S. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med*. 2014; 42(5): p. 1241-1251.
3. Navarro F. ¿En qué unidades se mide la tensión arterial? *Rev Esp Cardiol*. 2018; 71(7): p. 511.
4. Christensen K, Mulvany M. Location of resistance arteries. *J Vasc Res*. 2001; 38(1): p. 1-12.
5. Berne R, Levy M. *Cardiovascular Physiology* St Louis: C.V. Mosby Company; 1986.
6. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983; 53(1): p. 96-104.
7. Verdecchia P, Angeli F. Séptimo informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial: el armamento está a punto. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Sep; 56(9): p. 843-849.
8. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variability in humans. *Hypertension*. 1986 Feb; 8(2): p. 147-53.

9. Roberto N. Variabilidad de la presión arterial y morbimortalidad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53(1): p. 110-116.
10. Azofeifa-Delgado V, Coronado-Ocampo A, Maya-Cancino C, Ramírez-Vindas V, Trejos-Chiulli I. Cambios en la presión arterial media y frecuencia cardiaca según las diferentes posiciones del manguito con respecto a la línea media longitudinal del cuerpo. *Revista Ciencia y Salud.* 2019 Jun; 3(3): p. 9-14.
11. Goic A. Sobre el origen y desarrollo del libro *Semiología Médica*. *Revista médica de Chile.* 2018; 146(3): p. 387-390.
12. Hernández Veliz D, Díaz Landeir J, Aguiar Pérez JE, Betancourt I, Estévez Álvarez N, Flores Sánchez a. Importancia de variabilidad de la presión arterial. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc.* 2016; 22(1).
13. Ghazi L, Pajewski N, Rifkin D, Bates J, Chang T, Cushman W, et al. Effect of Intensive and Standard Clinic-Based Hypertension Management on the Concordance Between Clinic and Ambulatory Blood Pressure and Blood Pressure Variability in SPRINT. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul; 8(14).
14. Cymerys M, Miczke A, Bryl W, Kujawska-Luczak M, Bogdanski P, Pupek-Musialik D. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2002 Jul; 108(1): p. 625-31.
15. Mediavilla García JD, Fernández-Torres C, Arroyo, A A, Jiménez-Alonso J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *Anales de Medicina Interna.* 2007; 24(2): p. 61-66.
16. Téllez-Méndez R, Curiel R, Rodríguez-Plaza L, González M, Cabrera J, Medina G, et al. Comparaciones en la clasificación del status dipper de acuerdo a la

presión arterial sistólica, diastólica o media en pacientes hipertensos sin tratamiento. *AVFT*. 2018.

17. Rodeles L, Vicco M, Dorigo C, Melo L, Vivalda N, Pessolani M, et al. Función barorrefleja y variabilidad de la presión arterial evaluadas desde el consultorio clínico. *Salud(i)Ciencia*. 2015; 21(494-499).
18. Erina A, Rotar O, Solntsev V, Shalnova S, Deev A, Baranova E, et al. [Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation - Importance of Choice of Criteria of Diagnosis]. *Kardiologiia*. 2019 Jun; 59(6): p. 5-11.
19. Muntner P, Carey R, Gidding S, Jones D, Taler S, Wright JJ, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018 Jan; 137(2): p. 109-118.
20. John P, Ioannidis M. Diagnosis and Treatment of Hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the Real World. *JAMA*. 2018; 319(2): p. 115-116.
21. Bellido C, Fernández E, López J, Simón P, Padial L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Monocardio*. 2003; 3(5): p. 141-160.
22. Yano Y, Reis J, Colangelo L, Shimbo D, Viera A, Allen N, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018 Nov; 320(17): p. 1774-1782.
23. Cooper R, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyemo A, Banegas J, Forrester T, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med*. 2005 Jan; 3(2).

24. Lawes C, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May; 371(9623): p. 1513-8.
25. Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6: p. 3-12.
26. Carey R, Whelton P, 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Commit. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med*. 2018 Mar; 168(5): p. 351-358.
27. Dominiczak A, Kuo D. Hypertension: Update 2018. *Hypertension*. 2018; 71(1): p. 3-4.
28. Giles T, Materson B, Kostis J, Cohn J. Definition and Classification of Hypertension: An Update. *J Clin Hyperten*. 2009 Nov; 11(11): p. 611-614.
29. Committee NHBPEPC, Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May; 289(19): p. 2560-72.
30. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb; 311(5): p. 507-20.

31. Valero R, García Soriano A. Normas, consejos y clasificaciones sobre hipertensión arterial. *Enferm. glob.* 2009 Feb; 15.
32. Jeffrey S, Vega C. New Hypertension Guidelines: What You Need To Know. [Online].; 2017 [cited 2019 agosto 17. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/889538>.
33. Pescio S. Hipertensión arterial: clasificación, factores de riesgo, principios terapéuticos. [Online].; 2001 [cited 2019 Agosto 17. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1907>.
34. Weschenfelder D, Gue J. Hipertensión arterial: principales factores de riesgo modificables en la estrategia salud de la familia. *Enfermería Global.* 2012; 11(26): p. 344-353.
35. Rosas-Peralta M, Medina-Concebida L, Borrayo Sánchez G, Madrid-Miller A, Ramírez-Arias E, Pérez-Rodríguez G. [Systemic arterial hypertension in child and adolescent]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54(S1): p. 52-66.
36. Puzkarska A, Niklas A, Głuszek J, Lipski D, Niklas K. The concentration of tumor necrosis factor in the blood serum and in the urine and selected early organ damages in patients with primary systemic arterial hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2019 May; 98(22): p. e15773.
37. Rolim L, Samelli A, Moreira R, Matas C, Santos I, Bensenor I, et al. Effects of diabetes mellitus and systemic arterial hypertension on elderly patients' hearing. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 Nov-Dec; 84(6): p. 754-763.

38. Mazzotti D, Keenan B, Lim D, Gottlieb D, Kim J, Pack A. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug; 200(4): p. 493-506.
39. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 11^a ed Madrid: Elsevier; 2006.
40. Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb; 6(2): p. e004536.
41. Huang C, Dhruva S, Coppi A, Warner F, Li S, Lin H, et al. Systolic Blood Pressure Response in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) and ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): A Possible Explanation for Discordant Trial Results. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov; 6(11): p. e007509.
42. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265(24): p. 3255-3264.
43. González-Pliego J, González-Marines D, Quirarte-Jiménez A, Guzmán-Sánchez C. Hipertensión sistólica aislada. *Rev Mexican de Cardiol*. 2008; 19(2): p. 73-80.
44. Strandberg T, Pitkälä K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 May; 12(3): p. 293-7.
45. Franklin S, Pio J, Wong N, Larson M, Leip E, Vasan R, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 Mar; 111(9): p. 1121-7.

46. Gijón Conde T, Gorostidi M, Banegas JR, de la sierra A, Segura J, Vinyoles E, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). *Hipertensión y riesgo vascular*. 2019; 36(4): p. 199-212.
47. Canto C, Vogt-Ferrier N. [Drug-induced arterial hypertension]. *Rev Med Suisse*. 2006 Nov; 2(85): p. 463-7.
48. Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, Katsimardou A, Christou K, Piperidou A, et al. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020 Apr; 16(1): p. 24-29.
49. Natalia MC, Espinosa-Furlong MDCN. Hipertensión arterial. Definición, clínica y. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2020; 113(4).
50. Kapoor K, Fashanu O, Post W, Lutsey P, Michos E, deFilippi C, et al. Relation of Dietary Sodium Intake With Subclinical Markers of Cardiovascular Disease (from MESA). *Am J Cardiol*. 2019 Aug; 124(4): p. 636-643.
51. Stryjewski T, Papakostas T, Vavvas D. Proliferative Hypertensive Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Mar; 134(3): p. 345-6.
52. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996 May; 275(20): p. 1571-6.
53. Leung A, Nerenberg K, Daskalopoulou S, McBrien K, Zarnke K, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk,

- Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016; 32: p. 569-588.
54. Thomas M, Lip G. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017 Jan; 120(1: 133-149).
 55. Tagle R. DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018; 29(1): p. 12-20.
 56. Garrote J, Caro J, Moreno J, Fernández P, Vallejo O, Arnal S. Aparatos de medida de la presión arterial utilizados en las consultas de atención primaria. *Atención Primaria*. 2005; 36(5): p. 248-253.
 57. mlstatic. Esfigmomanómetro de mercurio. [Online].; 2019 [cited 2019 agosto 17. Available from: https://http2.mlstatic.com/toma-presion-de-mercurio-esfigmomanometro-fonendoscopio-D_NQ_NP_720334-MLC27585939445_062018-Q.jpg.
 58. Delfín M, León J, Dueñas A, Alfonso J, Navarro D, Noval R, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev cubana med*. 2017; 56(4).
 59. Gómez-León A, Morales S, Álvarez S. Técnica para una correcta toma de la presión arterial en el paciente ambulatorio. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2016; 59(3): p. 49-55.
 60. Grezzana G, Moraes D, Stein A, Pellanda L. Impact of Different Normality Thresholds for 24-hour ABPM at the Primary Health Care Level. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Feb; 108(2): p. 143-148.

61. Bonet Pla A, Dalfó i Baqué M, Domínguez Sardina MI, Egocheaga Cabello I, Flores Becerra I, Molina Díaz R, et al. Automedida de la presión arterial (AMPA) en atención primaria (II). *Atencion Primaria*. 2003; 31(9).
62. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997; 157(21): p. 2413-46.
63. Bonét A, Dalfo A, Domiguez M, Egochea M, Flores I, Molina R, et al. Automedida de la presión arterial (AMPA) en atención primaria (I). *Aten Primaria*. 2003; 31(8): p. 545-552.
64. Gijón-Conde T, Banegas JR. Utilización de la monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2017; 34: p. 15-18.
65. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005; 45(2).
66. Vinyoles E, de la Figuera M. Reproducibilidad de la clasificación dipper/non dipper en el paciente hipertenso. *Hipertens riesgo vasc*. 2002; 19(3): p. 108-113.
67. Prat H, Abufhele A, Alarcón G, Barquín I, Escobar E, Fernández M, et al. Guías para la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas. Documento de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Revista chilena de cardiología*. 2017; 36(3): p. 264-274.
68. Martínez M, García-Puig J, Loeches M, Mateo M, Utiel I, Torres R, et al. Home blood pressure vs. clinic blood pressure measurement-based follow up in type ii

- diabetics: Effect on 24-h ambulatory BP and albuminuria. Randomised trial. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jun; 150(11): p. 413-420.
69. Viridis A, Giannarelli C, Neves M, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(23): p. 2518-25.
70. Faria J, Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, Silva J, Barbosa L, Polónia J. Long-term cardiovascular risk of white-coat hypertension with normal night-time blood pressure values. *Blood Press Monit*. 2019 April; 24(2): p. 59-66.
71. Bayó J, Roca C, Naberan KX, Dalfó A. Importancia de la automedida de Presión arterial domiciliaria en el Diagnóstico de la hipertensión de "bata blanca". *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2003; 20(8): p. 361-367.
72. Vinyoles E. Hipertensión de bata blanca. Criterios de abordaje y pronóstico. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2020; 27(10): p. 515-519.
73. Villalba F, Lapetra J, Mayoral E, Espino A, Cayuela A, López JM. Estudio mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial del efecto de bata blanca en hipertensos tratados y controlados en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(7): p. 652-660.
74. Anstey D, Pugliese D, Abdalla M, Bello N, Givens R, Shimbo D. An Update on Masked Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct; 19(12): p. 94.
75. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72(2): p. 160.e1-e78.
76. Brook R, Rajagopalan S. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Directriz para la prevención, detección, evaluación

- y manejo de la presión arterial alta en adultos. Un informe del Grupo de Trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología / Asoc. Revista de la Sociedad Estadounidense de Hipertensión: JASH. 2018; 12(3): p. 238-238.
77. Mazón P, Marín F, Cosín-Sales J, Cordero A, Roldán I, García-Moll X, et al. Comentarios a la guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Revista española de cardiología. 2019; 72(2): p. 104-108.
78. Brunton Laurence L, Lazo John S, Parker Keith L. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Undécima Edición Madrid: McGraw Hill; 2006.
79. Arias Medina OA, Figueredo-González JM, Figueredo-Arias OM, Figueredo-Arias OD. Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión Arterial en adultos mayores. Revista cubana de medicina del deporte y la cultura física. 2019; 14(2).
80. González Sánchez R, Llapur Milián R. Tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. Rev Cubana Pediatr. 2017; 89(3).
81. Figueredo S M, ARIAS OA, Figueredo M, Figueredo OD. Acciones educativas para el tratamiento no farmacológico de la Hipertensión Arterial en adultos mayores. Rev cubana med del deporte. 2019; 14(3).
82. Vera GLS, Villarreal P, Wesche-Ebeling P, Toxqui AL, Ortega RAE. El papel de la nutrigenómica y los nutraceuticos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares; revisión de la literatura. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2019; 25(3).
83. Santini A, Novellino E. To Nutraceuticals and Back: Rethinking a Concept. Foods. 2017; 6(74).

84. Daliu P, Santini A, Novellino E. A decade of nutraceutical patents: Where are we now in 2018? *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018; 28: p. 875–882.
85. Santini A, Novellino E. Nutraceuticals-shedding light on the grey area between pharmaceuticals and food. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11: p. 545–547.
86. Daliu P, Santini A, Novellino E. From pharmaceuticals to nutraceuticals: Bridging disease prevention and management. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2019; 12: p. 1–7.
87. Whelton P, He J, Appel L, Cutler J, Havas S, Kotchen T, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002 Oct; 288(15): p. 1882-8.
88. Juraschek S, Miller E, Weaver C, Appel L. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec; 70(23): p. 2841-48.
89. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 2015; 33: p. 1119–1127.
90. Herranz-López M, Fernández-Arroyo S, Pérez-Sánchez A, Barrajon-Catalán E, Beltrán-Debón R, Menéndez J, et al. Synergism of plant-derived polyphenols in adipogenesis: perspectives and implications. 2012; 19(3-4): p. 253-261.
91. Barrajon-Catalán E, Herranz-López M, Joven J, Segura - Carretero A, Alfonso Villaverde C, Méndez J, et al. Molecular promiscuity of plant polyphenols in the management of age-related diseases: far beyond their antioxidant properties. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 824: p. 141-59.

92. Granado-Lorencio F, Hernández-Alvarez E. Functional Foods and Health Effects: A Nutritional Biochemistry Perspective. *Curr Med Chem*. 2016; 23(26): p. 2929-57.
93. Gul K, Singh A, Jabeen R. Nutraceuticals and Functional Foods: The Foods for the Future World. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(16): p. 2617-27.
94. Sikand G, Kris-Etherton P, Boulos N. Impact of functional foods on prevention of cardiovascular disease and diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(6).
95. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015 Jun; 33(6): p. 1119-27.
96. Jalalyazdi M, Ramezani J, Izadi-Moud A, Madani-Sani F, Shahlaei S, Sadat S. Effect of hibiscus *sabdariffa* on blood pressure in patients with stage 1 hypertension. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019; 2019(10): p. 107-111.
97. McKay D, Chen C, Saltzman E, Blumberg J. *Hibiscus sabdariffa* L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr*. 2010; 140(2): p. 298-303.
98. Wermelt J, Schunkert H. Management of arterial hypertension. *Herz*. 2017; 42(5): p. 515-526.
99. Herranz-López M, Barrajon-Catalán E, Segura-Carretero A, Menéndez J, Joven J, Micol V. Lemon verbena (*Lippia citriodora*) polyphenols alleviate obesity-related disturbances in hypertrophic adipocytes through AMPK-dependent mechanisms. *Phytomedicine*. 2015; 22(6): p. 605-14.

- 100 Lenoir L, Rossary A, Joubert-Zakeyh A, Vergnaud-Gauduchon J, Farges M, Fraisse D, et al. Lemon verbena infusion consumption attenuates oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat. *Dig Dis Sci*. 2011 Dec; 56(12): p. 3534-45.
- 101 Pacheco-Coello F, Ramirez-Azuaje D, Pinto-Catar I, Peraza-Marrero M, Orosco-Vargas C. PROPIEDADES DE LA FLOR DE JAMAICA (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Rev mex de agronegocios*. 2019; 31: p. 240-247.
- 102 Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Boix-Castejón M, Caturla N, Roche E, Micol V. Differential effects of a combination of *Hibiscus sabdariffa* and *Lippia citriodora* polyphenols in overweight/obese subjects: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2019; 9(1): p. 2999.
- 103 Herrera-Arellano A, Flores Romero S, Chávez-Soto M, 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(1): p. 375-382.
- 104 Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chávez-Soto M, Tortiello 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: p. 375-82.
- 105 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(6): p. 6-12.
- 106 Chukwu N, Ikemefuna A, Fidelis O, Zuada N. Effects of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* on the reninangiotensinaldosterone system of Nigerians with

- mild to moderate essential hypertension: A comparative study with lisinopril. *Indian J Pharmacol.* 2015; 47(5): p. 540-45.
- 107 McKay D, Oliver Chen C, Saltzman E, Blumberg J. Hibiscus Sabdariffa L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr Disease.* 2009; 140: p. 298-303.
- 108 Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi B, Afkhami-Ardekani M, Fatehi F. The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23: p. 48-54.
- 109 Hopkins A, Lamm M, Funk J, Ritenbaugh C. Hibiscus sabdariffa L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: a comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia.* 2013; 85: p. 84-94.
- 110 Ndu O, Nworu C, Ehiemere C, Ndukwe N, Ochiogu I. Herb-drug interaction between the extract of *Hibiscus sabdariffa* L. and hydrochlorothiazide in experimental animals. *Med. Food.* 2011; 14: p. 640-44.
- 111 Royo-Bordonada MA LJBCVFDPCAPSS. El estado de la prevención cardiovascular en España. *Med clín.* 2014; 142(1): p. 7-14.
- 112 de Estadística IN. Defunciones según la causa de muerte. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. 2002.
- 113 Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. *Gac Sanit.* 2004; 3(18): p. 58.
- 114 OMS. Información general sobre la hipertensión arterial en el mundo. [Online]. [cited 2019 febrero 26. Available from:

https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/es/.

- 115 McInnes G. Lowering blood pressure for cardiovascular risk reduction. *J Hypertens*. 2005; 23: p. 53.
- 116 Lira C. Impacto de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Med Clínica Las Condes*. 2015; 26(2): p. 156-63.
- 117 Readings UBP. www.heart.org. [Online]. [cited 2019 febrero 26. Available from: www.heart.org. [citado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>.
- 118 Alvidrez-Morales A, González-Martínez B, Jiménez-Salas. Tendencias en la producción de alimentos: Alimentos Funcionales. *Rev Salud Pública Nutr*. 2002; 3(3).
- 119 Astiasarán I. Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria España: Ediciones Díaz de Santos; 2003.
- 120 Wahabi H, Alansary L, Al-Sabban A, Glasziuo P. The effectiveness of Hibiscus sabdariffa in the treatment of hypertension: a systematic review. 2010; 17(2): p. 83-6.
- 121 Montes Rubio PY, Fabela-Illescas H. Bioactive Compounds and Antihypertensive Activity of Extracts of Hibiscus. *MJ of Medical Research*. 2019; 7(13): p. 12-18.
- 122 Mohamed Essa M, Subramanian P, Manivasagam T, Dakshayani KB, Subash S, Sivaperumal R. Protective influence of hibiscus sabdariffa, an edible medicinal plant, on tissue lipid peroxidation and antioxidant status in hyperammonemic

- rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2006; 3(10): p. 10-21.
- 123 Borghi C, Cicero A. 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): p. 163-171.
- 124 Joven J, March I, Espinel E, Fernandez-Arroyo S, Rodríguez-Gallego E, Aragonés G, et al. Hibiscus sabdariffa extract lowers blood pressure and improves endothelial function. 2014; 58(6): p. 1374-8.
- 125 Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. *Offarm*. 2000; 19(3): p. 80-9.
- 126 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. 2007; 73(1): p. 6-12.
- 127 Odigie I, Ettarh R, Adigun S. Chronic administration of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. *J Ethnopharmacol*. 2003; 86(2-3): p. 181-85.
- 128 Marques A, Revige G, Marques I, Silvia A, Cunha G, Fonseca V, et al. Validação do dispositivo automático de medição da pressão arterial, OMRON® M6 Comfort, segundo o Protocolo Internacional da Sociedade Europeia de Hipertensão. *Saúde & Tecnologia*. 2010;(8): p. 47-54.
- 129 Gámiz JLP, Jiménez AA, Juanatey JRG, Huerta EM, Martín-Ambrosio ES. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización

- ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Revista Española de Cardiología*, 53(1), 91-109. 2000; 51(1): p. 91-109.
- 130 Vinyoles E, de la Figuera M. Los hipertensos con mal control tensional en la consulta. Estudio mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Atención primaria*. 1996 Oct; 18(7): p. 351-356.
- 131 Quintana J, Cabriada J, López de Tejada I, Varona M, Oribe V, Barrios B, et al. Traducción y validación del índice de calidad de vida gastrointestinal. *Rev esp enferm dig*. 2001; 93(11): p. 693-706.
- 132 Espinosa I, Osorio P, Torrejón M, Lucas-Carrasco R, Bunout D. Validación del cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF) en adultos mayores chilenos. 2011; 139: p. 579-586.
- 133 Au-Yeung W, Kaye J, Beattie Z. Step Count Standardization: Validation of Step Counts from the Withings Activite using PiezoRxD and wGT3X-BT. *EMBC*. 2020;: p. 4608-4611.
- 134 Nyström CD, Pomeroy J, Henriksson P, Forsum E, Ortega F, Maddison R, et al. Evaluation of the wrist-worn ActiGraph wGT3x-BT for estimating activity energy expenditure in preschool children. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71(10): p. 1212-17.
- 135 Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertensión. *Dtsch Arztl Int*. 2018 Aug; 115(33-35): p. 557-568.
- 136 Castro I, Waclawovsky G, Marcadenti A. Nutrition and physical activity on hypertension: implication of current evidence and guidelines. *Curr Hypertens Rev*. 2015; 11(2): p. 91-9.

- 137 Ali B, AL Wabel N, Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: a review. *Phytother Res.* 2005 May; 19(5): p. 369-75.
- 138 Lee M, Chou F, Tseng T, Hsieh M, Lin M, Wang C. Hibiscus protocatechuic acid or esculetin can inhibit oxidative LDL induced by either copper ion or nitric oxide donor. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(7): p. 2130-6.
- 139 Lee Y, Yang W, Kim H, Min B, Caturla N, Jones J, et al. Metabolaid® Combination of Lemon Verbena and Hibiscus Flower Extract Prevents High-Fat Diet-Induced Obesity through AMP-Activated Protein Kinase Activation. *Nutrients.* 2018; 10(9): p. 1204.
- 140 Marhuenda J, Perez S, Victoria-Montesinos D, Abellán M, Caturla N, Jones J, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial to Determine the Effectiveness a Polyphenolic Extract (*Hibiscus sabdariffa* and *Lippia citriodora*) in the Reduction of Body Fat Mass in Healthy Subjects. *Foods.* 2020; 9(1): p. 55.
- 141 Boix-Castejón M, Herranz-López M, Pérez Gago A, Olivares-Vicente M, Caturla N, Roche E, et al. Hibiscus and lemon verbena polyphenols modulate appetite-related biomarkers in overweight subjects: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2018; 9(6): p. 3173-84.
- 142 Reho J, Rahmouni K. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. *Clin Sci.* 2017; 131(14): p. 1689-1700.
- 143 Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L. - a phytochemical and pharmacological review. *Food Chem.* 2014 Dec; 165: p. 424-43.

- 144 Mora-Macía J. Índice valle-pico (trough to peak). Relevancia. *Nefrología*. 1996; 16(1).
- 145 Joven J, March I, Espinel E, Fernandez - Arroyo S, Rodriguez - Gallego E, Aragonés G, et al. Hibiscus sabdariffa extract lowers blood pressure and improves endothelial function. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58(6): p. 1374-8.
- 146 Litwin M, Obrycki L, Niemirska A, Sarnecki J, Kułaga Z. La presión arterial sistólica central y la presión del pulso central predicen la hipertrofia ventricular izquierda en niños hipertensos. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: p. 703-712.
- 147 Fagard R, Narkiewicz K, Mancia G, Redon J, Zanchetti A, Böhm M. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(10): p. 880-864.
- 148 Prat H, Abufhele A, Alarcón G, Barquín I, Escobar E, Fernández M, et al. Guías para la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas. Documento de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Revista chilena de cardiología*. 2017; 36(3): p. 264-274.
- 149 Calvo C, Hermida R. Hipertensión Arterial y Cronoterapia. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2006; 103(19-29).
- 150 Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jimenez-Ferrer J, 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): p. 6-12.

- 151 Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol.* 2010 Jan; 127(1): p. 7-10.
- 152 Joven J, Rull A, Rodríguez-Gallego E, Camps J, Riera-Borrull M, Hernandez-Aguilera A, et al. Multifunctional targets of dietary polyphenols in disease: a case for the chemokine network and energy metabolism. *Food Chem Toxicol.* 2013; 51: p. 267-79.
- 153 Ajay M, Chai H, Mustafa A, Gilani A, Mustafa M. Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *J Ethnopharmacol.* 2007 Feb; 109(3): p. 388-93.
- 154 Sarr M, Ngom S, Kane M, Wele A, Diop D, Sarr B, et al. In vitro vasorelaxation mechanisms of bioactive compounds extracted from *Hibiscus sabdariffa* on rat thoracic aorta. *Nutr Metab (Lond).* 2009 Nov; 6(45).
- 155 Ragone M, Sella M, Pastore A, Consolini AE. Sedative and cardiovascular effects of *Aloysia citriodora* Palau, on mice and rats. *Latin American Journal of Pharmacy.* 2010; 29: p. 79-86.
- 156 Campo G, Pavasini R, Biscaglia S, Ferri A, Andrenacci E, Tebaldi M, et al. Platelet aggregation values in patients with cardiovascular risk factors are reduced by verbascoside treatment. A randomized study. *Pharmacol. Res.* 2015; 97: p. 1-6.
- 157 Joven J, Espinel E, Rull A, Aragonès G, Rodríguez-Gallego E, Camps J, et al. Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hyperlipidemic mice. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820(7): p. 894-9.

- 158 Olivares-Vicente M, Barrajon-Catalan E, Herranz-López M, Segura-Carretero A, Joven J, Encinar J, et al. Plant-Derived Polyphenols in Human Health: Biological Activity, Metabolites and Putative Molecular Targets. *Curr Drug Metab.* 2018; 19(4): p. 351-369.
- 159 Aurelio D, Edgardo R, Navarro-Galindo S. Thermal kinetic degradation of anthocyanins in a roselle (*Hibiscus sabdariffa* L. cv. 'Criollo') infusion. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2008; 43(2): p. 322–325.
- 160 Hernandez-López M, Borrás-Linares I, Olivares-Vicente M, Gálvez J, Segura-Carretero A, Micol V. Correlation between the cellular metabolism of quercetin and its glucuronide metabolite and oxidative stress in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes. *Phyromedicine.* 2017; 15(25): p. 25-28.
- 161 Takahashi K, Yamaguchi S, Shimoyama T, Seki H, Miyokawa K, Katsuta H, et al. JNK- and IkappaB-dependent pathways regulate MCP-1 but not adiponectin release from artificially hypertrophied 3T3-L1 adipocytes preloaded with palmitate in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(5): p. 898-909.
- 162 Fernandez-Marcos P, Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(4): p. 884S-90.
- 163 Chong M, Macdonald R, Lovegrove J. Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies. *Br J Nutr.* 2010; 104: p. 28-38.
- 164 Gurrola-Diaz C, García-López P, Sánchez-Enriquez S, Troyo-Sanroman R, Andrade-Gonzalez I, Gomez-Leyva J. Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomedicine.* 2010; 17: p. 500-505.

- 165 Yang M, Peng C, Chan K, Yang Y, Huang C, Wang C. Yang MY, Peng CH, Chan KC, Yang YS, Huang CN, Wang CJ. The hypolipidemic effect of Hibiscus sabdariffa polyphenols via inhibiting lipogenesis and promoting hepatic lipid clearance. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: p. 850–859.
- 166 Son W, Sung K, Cho J, Park S. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause.* 2017; 24(3): p. 262-268.
- 167 Kang J. Reduction of heart rate by omega-3 fatty acids and the potential underlying mechanisms. *Front Physiol.* 2012; 3: p. 416.
- 168 Beltrán-Debón R, Alonso-Villaverde C, Aragonés G, Rodríguez-Medina I, Rull A, Micol V, et al. The aqueous extract of Hibiscus sabdariffa calices modulates the production of monocyte chemoattractant protein-1 in humans. *Phytomedicine.* 2010; 10(3-4): p. 186-91.
- 169 Quirantes-Piné R, Herranz-López M, Funes L, Borrás-Linares Y, Micol V, Segura-Carretero A, et al. Phenylpropanoids and their metabolites are the major compounds responsible for blood-cell protection against oxidative stress after administration of Lippia citriodora in rats. *Phytomedicine.* 2013; 20(12): p. 1112-8.
- 170 Fernández-Arroyo S, Herranz-López M, Beltrán-Debón R, Borrás-Linares I, Barrajon-Catalán E, Joven J, et al. Bioavailability study of a polyphenol-enriched extract from Hibiscus sabdariffa in rats and associated antioxidant status. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56(10): p. 1590-5.

X ANEXOS

X ANEXOS

ANEXO 1. COMITÉ DE ÉTICA



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	"Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la tensión arterial de sujetos normotensos o con hipertensión arterial grado I sin tratamiento farmacológico"	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Francisco Javier López Román	jlroman@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	26/01/2018	Código	CE011802
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación	
Investigación experimental clínica con seres humanos	X
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales	X
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación
Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación
Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	<input checked="" type="checkbox"/>
Emitir Informe Desfavorable	<input type="checkbox"/>
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	<input type="checkbox"/>
MOTIVACIÓN	
Incrementará conocimientos en su área	

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez



El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

ANEXO 2. TARJETA DE REFERENCIA DE INGESTA DE LOS PRODUCTOS INTERVINIENTES EN EL ESTUDIO.

Con el objetivo de que todos los participantes en el estudio ingieran correctamente, y del mismo modo el producto en investigación, se les entregó el presente documento:

Debe seguir cada uno de los pasos que a continuación se les explica. En caso de no entender correctamente alguno de ellos no dude en preguntar al investigador.

1. Debe ingerirse junto con el desayuno, al menos una hora antes de este.
2. En caso de que se le haya olvidado de una toma, debe tomarla en cuanto lo recuerde, pero en ningún caso debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
3. Si usted ha olvidado tomar una o más cápsulas debe comunicarlo al investigador en la siguiente visita.
4. El producto debe conservarse en un lugar seco y a temperatura ambiente.

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, con
DNI:.....

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: "Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la tensión arterial de sujetos normotensos o con hipertensión arterial grado I sin tratamiento farmacológico."

Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son:

Francisco Javier López Román.
(Investigador principal).

Antonio Luque Rubia.

Fulgencio Soto Méndez

M^a Salud Abellán Ruiz.

María Querol Calderón.

Antonio Martínez Garrido.

Maravillas Sánchez Macarro

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a las siguientes pruebas exploratorias (en su caso):

- Colocación de Acelerometro
- Colocación de Holter
- Realización de test

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a de de 2018

El investigador

El participante

Fdo:.....

Fdo:.....

**ANEXO 4. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA GASTRO INTESTINAL
GIQLI**

**POR FAVOR, PARA LA CUMPLIMENTACION DE ESTE
CUESTIONARIO SIGA LAS INSTRUCCIONES QUE LE HAYA DADO EL
INVESTIGADOR, ANTE CUALQUIER DUDA ACUDA A ÉL. ESTAMOS
A SU DISPOSICION.**

1. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido dolor de estómago o de tripa?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.
Nunca.

**2. Durante las 2 últimas semanas ¿Ha sentido sensación de plenitud
abdominal (o de tripa llena)?**

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.
Nunca.

**3. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido hinchazón (sensación de tener
muchos gases en el estómago)?**

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.
Nunca.

4. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido escape de ventosidades?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.

Nunca.

5. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido fuertes eructos?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.

Nunca.

6. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido ruidos llamativos en el estómago o la tripa?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.

Nunca.

7. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido la necesidad de hacer de vientre con mucha frecuencia?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.

Nunca.

8. Durante las 2 últimas semanas ¿ha gozado o ha sentido placer comiendo?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5.

Nunca.

9. Durante las 2 últimas semanas ¿con qué frecuencia ha renunciado usted a comidas que le gustan como consecuencia de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

10. Durante las 2 últimas semanas ¿cómo ha sobrellevado las tensiones diarias?

1. Muy mal 2. Mal 3. Regular 4. Bien 5. Muy bien.

11. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido triste o deprimido?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

12. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido nervioso o con miedo?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

13. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido satisfecho con su vida en general?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

14. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido frustrado?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

15. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido cansado o fatigado?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

16. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido indispuesto?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

17. Durante la última semana ¿se ha despertado por la noche?

1. Cada noche 2. 5 ó 6 noches 3. 3 ó 4 noches 4. 1 ó 2 noches 5. Nunca.

18. ¿En qué medida le ha provocado su estado de salud actual cambios molestos en su apariencia o aspecto físico?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

19. Como consecuencia de su estado de salud actual, ¿en qué medida ha empeorado su vitalidad?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

20. Como consecuencia de su estado de salud actual, ¿en qué medida ha perdido su aguante o resistencia física?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

21. Como consecuencia de su estado de salud actual, ¿en qué medida ha sentido disminuida su forma física?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

22. Durante las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido contrariado o molesto por el tratamiento médico de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

23. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha podido llevar a cabo sus actividades cotidianas (por ejemplo, estudios, trabajo, labores domésticas)?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

24. Durante las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido capaz de participar en actividades de recreo y tiempo libre?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

25. ¿En qué medida se han alterado las relaciones con sus personas cercanas (familia o amigos) como consecuencia de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

26. ¿En qué medida ha resultado perjudicada su vida sexual como consecuencia de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. un poco 5. Nada.

27. Durante las '2 últimas semanas, ¿ha sentido que la comida o los líquidos le subían a la boca (regurgitación)?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

28. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido incomodidad por comer lento o despacio?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

29. Durante las 2 últimas semanas ¿ha tenido problemas para tragar la comida?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

30. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha sentido la necesidad de tener que hacer de vientre con urgencia, de repente?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

31. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido diarrea?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

32. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido estreñimiento?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

33. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido náuseas?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

34. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido sangre en las heces?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

35. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido acidez de estómago?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

36. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido problemas para contener las heces?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

ANEXO 5. CUESTIONARIO WOQL-BREF DE CALIDAD DE VIDA

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste a todas las preguntas. Si no está seguro qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada. A veces, ésta puede ser su primera respuesta.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las últimas dos semanas.

Por favor lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala de cada pregunta que sea su mejor respuesta.

	Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante Bien	Muy bien
1 ¿Cómo puntuaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5
	Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
2 ¿Cuán satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia al grado en que ha experimentado ciertos hechos en las dos últimas semanas.

	Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
3 ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?	1	2	3	4	5
4 ¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	1	2	3	4	5
5 ¿Cuánto disfruta de la vida?	1	2	3	4	5
6 ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?	1	2	3	4	5
7 ¿Cuál es su capacidad de concentración?	1	2	3	4	5
8 ¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria?	1	2	3	4	5
9 ¿Cuán saludable es el ambiente físico a su alrededor?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan totalmente” usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.

	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
10 ¿Tiene energía suficiente para su vida diaria?	1	2	3	4	5
11 ¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5
12 ¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	1	2	3	4	5
13 ¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?	1	2	3	4	5
14 ¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?	1	2	3	4	5
15 ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan satisfecho o bien” se ha sentido en varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas

	Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
16 ¿Cuán satisfecho está con su sueño?	1	2	3	4	5
17 ¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
18 ¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?	1	2	3	4	5
19 ¿Cuán satisfecho está de sí mismo?	1	2	3	4	5
20 ¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
21 ¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
22 ¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?	1	2	3	4	5
23 ¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?	1	2	3	4	5
24 ¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?	1	2	3	4	5
25 ¿Cuán satisfecho está con su transporte?	1	2	3	4	5

La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que Ud. ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las últimas dos semanas

- | | | | | | | |
|----|------------------------------------|---|---|---|---|---|
| 26 | ¿Con que frecuencia tiene | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | sentimientos negativos, tales como | | | | | |
| | tristeza, desesperanza, ansiedad, | | | | | |
| | depresión? | | | | | |

**ANEXO 6. ESCALA HEDÓNICA / ACEPTABILIDAD Y SATISFACCIÓN
DEL PRODUCTO**

POR FAVOR, PARA SU CUMPLIMENTACION SIGA LAS INSTRUCCIONES QUE LE HAYA DADO EL INVESTIGADOR, ANTE CUALQUIER DUDA ACUDA A ÉL. ESTAMOS A SU DISPOSICION.

PUNTUACIÓN	NIVEL DE AGRADO
5	ME GUSTA MUCHO
4	ME GUSTA MODERADAMENTE
3	NO ME GUSTA NI ME DISGUSTA
2	ME DISGUSTA MODERADAMENTE
1	ME DISGUSTA MUCHO

ANEXO 7: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA SUJETOS SOMETIDOS A ESTUDIO

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de ética de estudios de la Universidad Católica de Murcia (UCAM).

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y decidir si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que usted considere oportuno.

1. EN QUÉ CONSISTE Y PARA QUÉ SIRVE:

La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo predominantes a nivel mundial, afectando a un total de 900 millones de pacientes, aproximadamente. Cuando esta enfermedad no se trata puede producir engrosamiento de los vasos sanguíneos que propician enfermedades cardiovasculares o insuficiencia renal entre otras. Diversas investigaciones han evidenciado el efecto hipotensor de los extractos de Hibiscus sabdariffa, los cuales inhiben la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE II) en un 30%. Igualmente se ha evidenciado un aumento en la eliminación de sodio urinario, demostrando así el efecto del extracto de la Hibiscus sabdariffa como diurético e inhibidor de la ACE. Por otro lado, la Lippia citriodora es una especie herbácea que contiene varios flavonoides y ácidos fenólicos, por lo que ejerce una importante actividad antioxidante. Además, diversos estudios refieren que los polifenoles disminuyen la acumulación de triglicéridos, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y restaura el potencial de la membrana mitocondrial en los adipocitos.

2. COMO SE REALIZA:

Usted será sometido a una serie de pruebas para comprobar el efecto de un nutracéutico en la tensión arterial. Dichas pruebas se realizarán tras pasar un reconocimiento médico que exprese que no existe contraindicación alguna para la

realización de todas las pruebas del estudio. Además, deberá de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

En este estudio participarán un total de 80 pacientes con las mismas características que usted. Si usted decide tomar parte en este estudio de investigación, se le asignará aleatoriamente a uno de los dos tratamientos del estudio, o el nutracéutico a estudio, o el placebo (sustancia inerte sin ningún tipo de actividad). Tendrá la misma posibilidad de ser asignado a cualquiera de los dos grupos. El estudio es enmascarado doble ciego para el consumo del producto, esto quiere decir, que ni usted ni el investigador conocerá el tipo del producto que le habrán asignado (producto en estudio o placebo). Todos los días deberá realizar una toma por la mañana (30 minutos antes del desayuno), acompañada con agua a ser posible. El tratamiento estará compuesto por una fase de ingesta del producto (84 días de consumo del producto a estudio o placebo). En la visita inicial se le entregará el producto de tratamiento/placebo, Así mismo, deberá devolver el producto no utilizado para proceder al recuento del mismo. En las diferentes visitas (5 visitas en total) del estudio, se le realizarán una extracción sanguínea para pruebas de laboratorio, se le colocará un medidor de tensión arterial ambulatorio, un acelerómetro y se le realizará un densitometría.

3. QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Aumentará la actividad enzimática antioxidante.

4. EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Los beneficios esperados de este tratamiento es disminuir la tensión arterial, y con ello reducir el riesgo cardiovascular, relacionado con el engrosamiento de los vasos sanguíneos que propician, aparte de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal entre otras. Sin embargo, es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, aunque en ningún caso encontrará un perjuicio por su participación.

5. QUÉ RIESGOS TIENE:

5.1 LOS MÁS FRECUENTES:

No se han descrito los efectos secundarios asociados a las pruebas a realizar.

5.2 LOS MÁS GRAVES:

No se han descrito los efectos secundarios asociados con la toma del producto en investigación

6. SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Ninguna

7. OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional)

Se mantendrá la confidencialidad de todos los datos recogidos concernientes al estudio. Se cumplirá lo establecido en la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

La información recogida sobre usted se mantendrá por y bajo la supervisión del Promotor durante el tiempo que sea necesario. Todos sus datos se identificarán mediante un código y no aparecerán su nombre y datos personales en ninguno de los documentos relacionados con el estudio. En los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, no aparecerán nunca sus datos personales.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos.

El estudio está organizado por científicos de la Cátedra de fisiología del ejercicio de la Universidad Católica de Murcia. El investigador principal es el Dr. Francisco Javier López Román (tel. 968278757).

Le invitamos a realizar todas las preguntas que considere oportunas al investigador responsable de informar a los sujetos (M^a Salud Abellán Ruiz tel. 968 27 81 57). Él está disponible para ofrecerle todas las explicaciones que necesite acerca del presente estudio.

Para confirmar su voluntad de participar en el estudio es necesario que firme el formulario de consentimiento que le ofrecerá junto con el documento de información para sujetos sometidos a estudio.

8. OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO

El consentimiento informado se solicita para su participación en este estudio y realización de las pruebas detalladas a realizar.

"Que mi recuerdo no envenene tus futuras alegrías, pero
no permitas que tus alegrías destruyan mi recuerdo"
George Sand