



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

TRABAJO FINAL DE CARRERA:

***“Influencia de la utilización de probióticos
en el tratamiento de la Hipertensión arterial:
Revisión Sistemática”***

Directora de Carrera: *Lic. Beatriz Ravanelli*

Tutora: *Lic. Flavia Oliva*

Alumna: *Alicia Eileén Zurita Hlinka*

N° Matrícula: 1201 – 2833

Firma de la Alumna:

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Alicia Zurita", is written over a horizontal line.

RESUMEN:

Antecedentes: La hipertensión arterial (HTA) se define como la elevación persistente de presión arterial por encima de valores de 140 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y / o valores de presión arterial diastólica (PAD) mayores a 90 mmHg; siendo considerada el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y, ocasionando un problema de salud pública a nivel mundial. Por tanto, un adecuado tratamiento a través de diferentes estrategias es fundamental. En los últimos años, se estudiaron tratamientos alternativos en donde, la modificación del estilo de vida en conjunto con la utilización de alimentos y suplementos probióticos, pueden mejorar los valores de presión arterial mediante la modulación de la microflora intestinal.

Objetivos: Se evaluaron los efectos de la utilización de alimentos y suplementos probióticos en la reducción de la presión arterial en pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial primaria, a través de la recopilación de datos de ensayos clínicos aleatorizados recientes; y, se realizó el análisis correspondiente sobre la contribución de estos, en la disminución o no, de los valores de presión arterial (PA).

Métodos de búsqueda: Se consultaron las bases de datos electrónicas *Pubmed*, *Cochrane Library*, *Triptatabase* y *Dialnet*, aplicando el filtro de búsqueda avanzada en un rango de 10 años (2010-2020) y en idioma inglés o español.

Criterios de selección: Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados (ECA) realizados en adultos de ambos sexos, mayores de 18 años, con hipertensión arterial primaria; que hayan sido sometidos a intervenciones con alimentos probióticos como leche fermentada, yogur, queso, bebidas probióticas, levaduras o suplementación con probióticos del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, entre otros.

Recolección de datos y análisis: Se extrajeron en forma independiente por la autora, a través de un formulario de selección de datos, donde se recabó información general y concerniente a los criterios de inclusión propuestos, para posteriormente ser organizados sistemáticamente en una tabla resumen y comentados narrativamente.

Principales resultados: Se incluyeron ocho ECA con 513 participantes en total (236 femeninos, 277 masculinos). En todos, luego de la intervención con probióticos, se reportaron cambios en la PA, la cual, fue mensurada a través de diferentes métodos. Del total, cinco, mostraron efectos a favor del uso de probióticos sobre la HTA, uno, no tuvo resultados concluyentes con el efecto propuesto; y dos, a pesar de que se produjeron reducciones en la PA, no fueron significativamente estadísticas con relación al grupo control. Con respecto a la fuente de probióticos, seis estudios utilizaron alimentos elaborados a partir de leche fermentada, leche de soja y quesos probióticos; y, solo dos, suplementos con actividad probiótica. En todos los casos, se utilizó un solo género microbiano; variando el efecto antihipertensivo, según la especie, cepa y dosis de suministro; además, se observaron mejores resultados en intervenciones con una duración menor a 8 semanas. Asimismo, se percibieron efectos adversos ocasionales, sin embargo, la utilización de probióticos fue bien tolerada.

Conclusiones: Los resultados obtenidos fueron muy variados, por lo cual, serán necesarios más ensayos clínicos en humanos, para dilucidar los mecanismos de acción de los probióticos, e identificar cuáles y en qué dosis, son más efectivos. A pesar de esto, se percibió que la utilización de probióticos como terapia alternativa, puede contribuir a la reducción de la PA en pacientes con hipertensión arterial primaria siendo una estrategia de fácil implementación junto con modificaciones en el estilo de vida y terapia farmacológica habitual.

PALABRAS CLAVES: *Hipertensión arterial, presión arterial, microflora intestinal, disbiosis intestinal, probióticos, alimentos fermentados, péptidos bioactivos.*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 Antecedentes | 1 |
| 1.2 Descripción de la condición..... | 3 |
| 1.3 Descripción de la intervención | 5 |
| 1.4 Cómo debería funcionar la intervención | 8 |
| 1.5 Importancia de la presente revisión sistemática | 10 |
| 1.6 Objetivo General | 11 |
| 2. MÉTODOS | 11 |
| 2.1 Criterios de elegibilidad | 11 |
| Criterios de inclusión | 11 |
| Criterios de Exclusión..... | 12 |
| 2.2 Metodología de búsqueda..... | 12 |
| Fuentes de la información | 12 |
| Estrategia de búsqueda | 12 |
| 2.3 Selección de artículos y análisis de datos | 12 |
| Selección de estudios | 12 |
| Extracción primaria de los datos | 13 |
| Valoración del riesgo de sesgo en los estudios incluidos | 13 |
| Síntesis de los datos | 13 |
| 3. RESULTADOS..... | 13 |
| 3.1 Descripción de los estudios..... | 13 |
| Estudios incluidos..... | 13 |
| Estudios excluidos..... | 18 |
| Riesgo de sesgo en estudios incluidos | 19 |
| 3.2 Resultados de los estudios individuales | 20 |
| Desenlaces primarios | 21 |
| Desenlaces secundarios | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 4. DISCUSIÓN | 27 |
| 4.1 Resumen de resultados principales | 27 |
| 4.2 Calidad y aplicabilidad de la evidencia | 29 |
| 4.3 Sesgos potenciales en el proceso de revisión | 29 |
| 4.4 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios | 29 |
| 4.5 Limitaciones..... | 31 |
| 5. CONCLUSIÓN | 31 |
| 5.1 Implicancias para la práctica | 31 |
| 5.2 Implicancias para la investigación..... | 32 |
| 6. AGRADECIMIENTOS | 34 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 35 |
| 7.1 Estudios incluidos..... | 35 |
| 7.2 Estudios excluidos..... | 36 |
| 7.3 Referencias adicionales | 39 |
| 8. ANEXOS | 44 |
| 8.1 Hoja de selección de artículos potenciales | 44 |
| 8.2 Análisis de sesgos de estudios incluidos | 45 |
| 8.3 Tabla resumen de características generales de estudios incluidos..... | 50 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica degenerativa asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad, lo que representa un problema de salud pública a nivel mundial, ya que, uno de los factores de riesgo principales de las enfermedades cardiovasculares es la hipertensión; por lo tanto, un adecuado diagnóstico, presto tratamiento y frecuente monitoreo, contribuyen a lograr una mejoría en la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad. (*Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, 2018*)

En lo concerniente al tratamiento de la HTA, el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (2018) sugiere un tratamiento farmacológico, que consiste en una combinación de dos o más fármacos dependiendo del estadio de la enfermedad y/o de comorbilidades asociadas; y un tratamiento no farmacológico que incluye modificaciones en el estilo de vida como: Descenso y mantenimiento del peso corporal, realización de actividad física aeróbica, disminución de la ingesta de sodio, aumento en el consumo de alimentos ricos en potasio y fibra; y reducción del consumo de alcohol y tabaco. (*Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, 2018*)

Sin embargo, en los últimos años, se comenzaron a investigar terapias alternativas que tienen como foco de atención la microbiota intestinal, dado que, modificando su composición, puede utilizarse como potencial efecto regulador de la presión arterial, al igual que en otras patologías. Una de las terapias alternativas en auge, es la utilización de alimentos y suplementos probióticos, que, combinados con el tratamiento convencional, son efectivos para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares e HTA, tanto en modelos animales como en humanos; a pesar de que la investigación y los mecanismos de acción en estos últimos, aún no están dilucidados claramente.

En algunas de las investigaciones realizadas en la última década en humanos, no se encontraron efectos notorios, mientras que, otras identificaron una mejora sobre la HTA y se observan los siguientes datos:

Usinger et al (2012), en la revisión sistemática y metaanálisis “*Leche fermentada para la hipertensión*”, bajo la premisa que la leche fermentada tiene un efecto reductor de la presión arterial a través del aumento del contenido de proteínas y péptidos producidos durante la fermentación bacteriana; analizó quince ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluyeron a 1232 participantes; detectando una disminución muy moderada de la presión arterial sistólica (PAS) (DM -2,45; IC del 95%: -4,30 a -0,60), pero sin efecto sobre la presión arterial diastólica



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

(PAD) (DM -0,67; IC del 95%: 1,48, 0,14); por lo tanto, no respaldó el uso de leche fermentada como tratamiento antihipertensivo o como una intervención de estilo de vida para reducir la presión arterial.

No obstante, *Dong et al (2013)* en “*Efectos probióticos de la leche fermentada sobre la presión arterial: un metaanálisis de estudios randomizados controlados*” analizó catorce ECA con placebo que incluyeron a 702 participantes, mostrando que la leche fermentada probiótica, en comparación con el placebo, produjo una reducción significativa de 3,10 mmHg (IC 95% - 4,64; - 1,56) en la presión arterial sistólica y 1,09 mmHg (IC 95% - 2,11; - 0,06) en presión arterial diastólica. A su vez, los análisis de subgrupos advirtieron un efecto reductor ligeramente mayor sobre la presión arterial sistólica en los participantes hipertensos que en los normotensos (- 3,98 vs. - 2,09 mmHg). Por lo tanto, sugirió que la leche fermentada probiótica tiene efectos reductores de la PA tanto en sujetos prehipertensos como en hipertensos.

Posteriormente *Khalesi et al (2014)*, analizó en su “*Revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados randomizados: Efecto de los Probióticos sobre la Presión Arterial*”, nueve ensayos con 543 participantes en total. Cuatro estudios utilizaron el yogur como fuente de probióticos, dos estudios utilizaron leche fermentada y agria, un estudio utilizó suplementos probióticos encapsulados; otro, bebidas probióticas de escaramujo (Rosa mosqueta); y un último, queso probiótico. También analizó las especies de probióticos y la dosis utilizada. Cuatro estudios utilizaron una sola especie de probióticos, mientras que los otros, usaron una combinación de dos a tres cepas. A su vez, la dosis diaria total de consumo de probióticos variaba de 10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) a 10^{12} UFC; y la duración de los estudios varió de tres semanas a nueve semanas. Como resultado del análisis, observó que el consumo de probióticos redujo significativamente la PAS en -3,56 mmHg (IC 95%, -6,46 a -0,66) y la PAD en -2,38 mmHg (IC 95%, -2,38 a -0,93) en comparación con los grupos de control. Encontró también, una mayor reducción de la PA con múltiples especies en comparación con especies únicas de probióticos, tanto para la PA sistólica como para la diastólica; y, además, en el análisis de subgrupos de ensayos con PA basal $\geq 130 / 85$ mmHg en comparación con $< 130/85$ mmHg; encontró una reducción más significativa en la PA diastólica. Por lo tanto, el estudio concluyó que el consumo de probióticos puede mejorar la PA en un grado modesto, con un efecto potencialmente mayor cuando la PA basal es elevada; y si se consumen múltiples especies de probióticos, si la duración de la intervención es mayor o igual a 8 semanas o si la dosis de consumo diario es mayor o igual 10^{11} UFC.

Por otro lado, *He et al (2017)* en la revisión sistemática y metaanálisis del “*Efecto de los probióticos en el perfil lipídico y la presión arterial en pacientes diabéticos tipo 2*” indicó que la diabetes está relacionada con una reacción inflamatoria crónica, que combina una serie de factores como la resistencia a la insulina con la alteración de la flora intestinal, trastorno en el metabolismo lipídico; la herencia y otros factores del medio ambiente. También señaló que,



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

debido a la resistencia a la insulina, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan presión arterial alta junto con hiperlipemia, por lo que, la utilización frecuente de suplementos y alimentos probióticos favorece la normalización del perfil lipídico debido a la inhibición de la absorción de colesterol en la dieta y la supresión de la reabsorción de ácidos biliares en el intestino delgado. Por lo tanto, al analizar cuatro estudios con 301 participantes en total, concluyó que, los niveles de PAS disminuyeron -5,04 mmHg y de PAD -0,39 mmHg en el grupo que consumió probióticos, en comparación con el grupo placebo.

Ante la controversia en los antecedentes presentados, los objetivos de esta investigación serán: La recopilación de datos de ensayos clínicos aleatorizados más recientes sobre la utilización de probióticos en el tratamiento de la hipertensión arterial y el análisis correspondiente sobre la contribución de estos, en la disminución o no, de los valores de presión arterial.

1.2 Descripción de la condición

La hipertensión arterial (HTA), se define como la elevación persistente de presión arterial por encima de valores de 140 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y / o valores de presión arterial diastólica (PAD) mayores a 90 mmHg (*Williams B. et al, 2019*).

Es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV) debido a que está fuertemente asociada a la ocurrencia de diversas patologías como la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, las enfermedades de la aorta y arterias periféricas, la demencia, la insuficiencia renal y la retinopatía (*Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles, 2019*). También juega un papel preponderante en la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico (*Yoon SS, et al, 2015*).

Los valores de HTA se clasifican en niveles, estos se consideran sin tomar drogas antihipertensivas y sin enfermedad aguda (*Tabla 1*) (*Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, 2018*).

Tabla 1: Valores de HTA - Consenso Argentino de Hipertensión Arterial, 2018

| Categoría | Sistólica (mmHg) | Diastólica (mmHg) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| PA normal | < 130 | < 85 |
| PA limítrofe | 130-139 | 85-89 |
| Hipertensión | | |
| HTA nivel 1 | 140-159 | 90-99 |
| HTA nivel 2 | 160-179 | 100-109 |
| HTA nivel 3 | ≥ 180 | ≥ 110 |
| HTA sistólica aislada | ≥ 140 | < 90 |



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

En lo concerniente a su etiología, la HTA se clasifica en Primaria (Esencial) y Secundaria. La HTA Primaria, se denomina así, cuando la presión arterial es constantemente mayor de lo normal, sin causa subyacente conocida. Está generalmente relacionada con un proceso multifactorial que involucra la genética, la demografía, trastornos comórbidos e influencias ambientales, representando del 85% al 90% de todos los casos de hipertensión; mientras que la HTA Secundaria, se presenta cuando la presión arterial se eleva como resultado de una causa subyacente identificable, frecuentemente reversible si se interviene prontamente. Las causas más usuales son: La enfermedad renal parenquimatosa, la enfermedad renovascular, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de apnea del sueño. Otras causas menos frecuentes son: el feocromocitoma, el hipercortisolismo, las alteraciones tiroideas, el hiperparatiroidismo primario, la coartación aórtica, el consumo de fármacos, entre otras. Representando entre el 10% al 15% de los casos de hipertensión (*Sánchez R. A. et al, 2010*) (*Santamaría R et al, 2015*).

Así mismo, la HTA es una enfermedad crónica y silenciosa que, a pesar de la importante morbimortalidad que produce, la mayoría de los pacientes no tienen síntomas y desconocen que la tienen hasta que se produce la afección de alguno de los órganos blancos, que en cuyo caso, la sintomatología dependerá del órgano dañado. Sin embargo, se pueden detectar con anterioridad factores de riesgo que predisponen a los pacientes a padecer HTA. Algunos de los más importantes son: La edad (Hombres ≥ 55 años, Mujeres ≥ 60 años), el sexo (Mayor predisposición de HTA en hombres que en mujeres), antecedentes familiares y personales de hipertensión, enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica (ERC), diabetes, dislipemias; obesidad, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, hábitos dietéticos como: Excesivo consumo de sal, una dieta alta en grasas y baja en alimentos ricos en potasio; consumo inmoderado de caféina, frecuente utilización de suplementos nutricionales o herbarios que contengan en sus componentes regaliz, jengibre, cáscara sagrada, guaraná, ginseng, té negro o té verde, entre otros. Incluso factores como el estrés o la depresión pueden influir en el aumento de la presión arterial (*Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, 2018*).

En cuanto al diagnóstico, este se fundamenta en tres herramientas: La anamnesis del paciente, el examen físico y exámenes complementarios para detectar la presencia de hipertensión, el riesgo cardiovascular, como así también, posibles causas de HTA Secundaria. En la detección de HTA, se utilizan tres estrategias: La medición de la presión arterial en consultorio (PAC), la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y la medición domiciliar de la presión arterial (MDPA).

Debido a que la PA es muy variable, el diagnóstico de hipertensión no debe basarse en una sola medición en el consultorio; el número y el intervalo de tiempo entre las mismas dependerá del grado de HTA. Aquellos pacientes con valores de PA englobados dentro del nivel limítrofe, 1 o 2; requerirán visitas adicionales, además de la implementación de la MAPA o MDPA. Aquellos



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

englobados en el nivel 3 y con evidencia de enfermedad CV o daño orgánico, directamente se los diagnosticará con HTA.

Además, es necesario resaltar la importancia de la MAPA y MDPA, ya que, a diferencia de la medición en consultorio, estas pueden englobar a los pacientes en dos categorías adicionales de HTA: Hipertensión arterial de guardapolvo blanco (HTGB) e hipertensión arterial oculta (HTO). La primera, se da en aquellos pacientes que tienen HTA en el consultorio y normotensión ambulatoria, factibles de desarrollar HTA sostenida en un futuro, riesgo de daño en órgano blanco y riesgo cardiometabólico. Mientras que, en la segunda, los pacientes son normotensos en el consultorio, pero con HTA ambulatoria, lo que implica un mayor riesgo cardiovascular y daño de órgano blanco (*Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, 2018*).

Considerando lo expuesto, esta enfermedad tiene un impacto importante en la salud pública, ya que, en el 2010, la carga global de hipertensión se estimó en 1.400 millones de personas afectadas y es probable que supere sustancialmente los 1.600 millones de casos en 2025 (*Egan Brent et al, 2019*). Así mismo, en 2016, las enfermedades no transmisibles representaron 40,5 millones o el 71% de las muertes a nivel mundial, de las cuales, 17,9 millones o el 44% de las muertes se debieron a enfermedades cardiovasculares con hipertensión, como el principal factor de riesgo (*Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles., 2019*).

Según el estudio RENATA 2, realizado en el país entre agosto de 2015 y marzo de 2016, consideró, que la HTA ascendió en los últimos veinticinco años desde el cuarto al primer lugar en el ranking global como carga de enfermedad y muerte por cualquier causa, además, indicó que la prevalencia de HTA en la Argentina fue del 36,3%; mayor en hombres que en mujeres y 8,4% más alta que la prevalencia detectada en el estudio RENATA, siete años antes (33,5%). Pero lo más relevante arrojado por este estudio fue que, uno de cada tres argentinos es hipertenso, uno de cada tres hipertensos desconoce serlo, uno de cada dos pacientes hipertensos está tratado farmacológicamente; pero sólo uno de cuatro, está controlado adecuadamente (*Delucchi A.M, et al, 2017*).

1.3 Descripción de la intervención

Se ha demostrado que diferentes modificaciones en el estilo de vida, como realizar ejercicio, reducción del peso corporal, cambios en la alimentación y restricción de sal, disminuyen la presión arterial (*Appel et al, 2006*). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial, deben utilizar fármacos para el control de la misma, generalmente dos o más, en simultáneo con otros medicamentos para el tratamiento de patologías aparejadas; por lo que pueden incurrir en la falta de adherencia al tratamiento o presentar efectos adversos como



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

alteraciones gastrointestinales, dislipemia, alteraciones a nivel hepático y renal, gota, disfunción sexual, depresión, alteración en el sueño, entre otros (*Liu et al, 2018*). De modo que, en las últimas décadas, la investigación científica exploró otras alternativas de prevención y tratamiento de la HTA, poniendo el foco en el funcionamiento de la microflora intestinal, su modulación y la utilización de probióticos como posibles coadyuvantes en el tratamiento de diversas patologías.

La microflora intestinal del ser humano se compone de microorganismos simbióticos y comensales, principalmente bacterias; pero también virus, arqueas y hongos. Se estima que existen unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1000 especies distintas, sin embargo, la cantidad y los filos, varían según algunas características de los individuos como el tipo de nacimiento (cesárea o parto natural), alimentación a través de leche materna o fórmula láctea; la edad; el tipo de alimentación; el ejercicio; y otras características ambientales o estados patológicos; siendo en la mayoría de las personas un 90% de los filos correspondientes al tipo *Firmicutes* y *Bacteroides* (*Moraes et al, 2014*).

Dentro de las principales funciones de la microbiota intestinal, se encuentran el mantenimiento de la homeostasis corporal, la regulación del sistema inmunitario y la del metabolismo a través de la producción de distintos metabolitos como ácidos biliares, colina, vitaminas y ácidos grasos de cadena corta, que tienen lugar en el intestino delgado, principalmente en el ciego y el colon ascendente (*Felizardo et al, 2019*).

No obstante, el equilibrio homeostático en las funciones, en la composición y cantidad del microbioma, puede verse afectado por la exposición a varios factores como la alimentación, el estrés, estados inflamatorios, incluso el uso de antibióticos u otros medicamentos ocasionando *disbiosis intestinal*, por lo que, esta alteración está llamando la atención de la comunidad científica debido a que, se comprobó que juega un papel importante en la fisiopatología de muchas enfermedades no transmisibles como el cáncer, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes, el asma alérgico, el autismo, alteraciones neurológicas, como así también, enfermedades cardiovasculares; ya que desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis y la hipertensión (*Lau et al, 2017*) (*Upadrasta et al, 2016*).

En relación con lo presentado en el párrafo anterior, *Liu et al (2018)*, correlacionaron la disbiosis intestinal con la hipertensión, luego de analizar la flora intestinal a través de muestras de materia fecal de 94 pacientes hipertensos (Grupo de observación) y de 94 pacientes sin patología aparente (Grupo control). Llegando a la conclusión, que el grupo de observación presentaba mayor contenido *Eubacterium rectale* (Firmicutes) ($3.95 \pm 1.61 \times 10^3$ vs. $2.49 \pm 1.56 \times 10^3$), mayor nivel de presión arterial sistólica (PAS 145.89 ± 3.72 mmHg vs. PAS 129.74 ± 3.26 mmHg) y diastólica (PAD 94.65 ± 3.63 mmHg vs. PAD 85.32 ± 3.14 mmHg); y menor contenido de *Bacteroides* ($2.92 \pm 1.67 \times 10^3$ vs. $4.13 \pm 1.86 \times 10^3$) y Bifidobacterias ($2.56 \pm 1.38 \times 10^6$ vs. $9.87 \pm 2.07 \times 10^6$) que el grupo control. Descubriendo que los resultados obtenidos, se debieron



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

principalmente al estilo de vida y alimentación de los pacientes hipertensos, abundante en alimentos grasos, carnes rojas y sal, que suscitó un aumento en la reproducción de Firmicutes, reduciendo la diversidad intestinal, y generando un estado inflamatorio, promoviendo la vasoconstricción y, por lo tanto, la hipertensión arterial (Moraes et al, 2014) (Yang et al, 2015) (Upadrastra et al, 2016).

En este contexto de investigación, tanto en pruebas sobre modelos animales como en humanos, los investigadores observaron que la microflora intestinal puede restablecer su homeostasis y, por lo tanto, revertir o mejorar la hipertensión arterial, con modularla a través de diferentes métodos; siendo la terapia con probióticos, el método más utilizado (Kang et al, 2017).

Se definen como *Probióticos* a aquellos microorganismos vivos que, al ser ingeridos, en cantidades adecuadas, producen un efecto beneficioso al contribuir al equilibrio de la flora intestinal y potenciar el sistema inmunológico del huésped (Hill et al, 2014)

Los probióticos que más se emplean son los del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, algunos de ellos son: *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, utilizados en la fermentación del yogur, *Bifidobacterium bifidum*; *Lactobacillus casei*; *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus reuteri*; *Lactobacillus plantarum*; entre otros.

Estos microorganismos forman parte de la flora intestinal normal, conviviendo y compitiendo con otros tipos de bacterias, virus y parásitos. Las características que deben tener para ser considerados como probióticos son: Ser de origen humano, no ser patogénicos por naturaleza, ser resistentes a la destrucción por procedimientos tecnológicos; ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas y por la bilis, capacidad de adherirse al epitelio intestinal y de colonizarlo; producir sustancias antimicrobianas; modular las respuestas inmunitarias; ejercer una influencia en algunas actividades metabólicas humanas, como la asimilación del colesterol, producción de vitaminas, etc. (Rosas, 2011).

Debido a la creciente investigación sobre los beneficios en el consumo de probióticos, actualmente se dispone en el mercado variedad de productos que los contienen, como el yogur, leches fermentadas, algunos tipos de quesos, Kéfir, bebidas vegetales fermentadas, té de Kombucha, alimentos encurtidos como el Chucrut o el Kimchi, pasta de Miso, hasta incluso, levadura de cerveza (Robles Vera et al, 2017). También, se puede optar por su consumo en suplementos dietarios, sin embargo, el efecto observado en la disminución de la presión arterial, es menor al que producen los probióticos de alimentos fermentados (Khalesi et al, 2014) (Aluko RE, 2015), pues, debido al proceso de fermentación, se liberan biopéptidos que son absorbidos por el intestino, entrando en el torrente sanguíneo y ejerciendo efectos antitrombóticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antimicrobianos; antioxidantes, inmunomoduladores, etcétera (Domínguez González et al, 2014).



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

1.4 Cómo debería funcionar la intervención

En la actualidad, no están claramente delimitados los mecanismos de acción por los que los probióticos contribuyen al control de la presión arterial, sin embargo, varios estudios realizados en animales y en humanos señalan probables vías de acción de estos. Las más estudiadas son: La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los péptidos bioactivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la disminución de la respuesta inflamatoria, causante de la disfunción endotelial, a través del restablecimiento del equilibrio entre *Firmicutes* / *Bacteroides* (Robles-Vera et al, 2017).

La producción de los AGCC, se obtiene como resultado de la fermentación de la fibra dietética no digerible a través de las bacterias ácido-lácticas (BAL) como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* presentes en la biota intestinal normal.

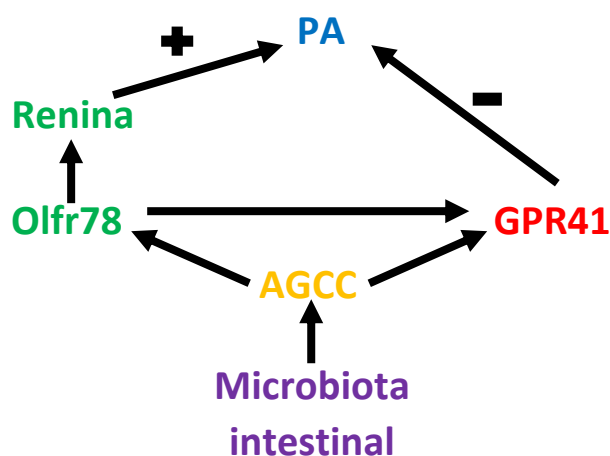
Se destacan tres tipos de AGCC, acetato, butirato y propionato. La mayoría de los AGCC, se absorben rápidamente a través del epitelio intestinal, sin embargo, el butirato es el principal metabolito utilizado como fuente energética de los colonocitos (células que integran el epitelio colónico). Por otro lado, el acetato, el más abundante AGCC, es fundamental para el crecimiento y multiplicación bacteriano y, en conjunto con el propionato, cumplen efectos hipotensores, antilipogénicos y anticolesterolémicos.

Una vez absorbidos, se almacenan en el hígado, donde la mayor parte de estos son utilizados como energía y, solo un remanente, se envía a distintos órganos donde cumplen con los efectos anteriormente mencionados (Felizardo et al, 2019).

Pluznik (2014) observó que, los AGCC intervienen como ligandos de receptores acoplados a proteínas G, como el *GPR41* y el *GPR43*, presentes en el endotelio vascular y en otros tejidos; y también en el receptor olfatorio *Olf78*, que se encuentra en la arteriola aferente del glomérulo del riñón, en músculo liso de arterias y en neuronas autonómicas del corazón. Por lo que, al unirse los AGCC a los receptores, principalmente el propionato; por un lado, a través del *Olf78*, modulan la liberación de *Renina*, mientras que al acoplarse al *GPR41* y al *Olf78*, actúan a nivel del músculo liso favoreciendo la vasodilatación (Figura N°1). Por lo tanto, pudo observar que, en condiciones normales frente a un aumento de la presión arterial, el *GPR41* y el *Olf78* mediados por los AGCC, disminuyen la PA a través de la vasodilatación del músculo liso; y frente a valores bajos de PA, actúa el *Olf78*, para liberar *Renina*, a través del Sistema *Renina-Angiotensina-Aldosterona* (RAAS) y favorecer la vasoconstricción y aumentar el volumen sanguíneo. A pesar de que se producen estímulos opuestos, ambos receptores producen un efecto amortiguador para prevenir cambios drásticos en la PA.



Figura N°1: Mecanismo de acción de los AGCC, y receptores GPR41 y Olfr78 sobre la presión arterial



Otra vía de estudio son los péptidos bioactivos. Estos, son secuencias cortas de aminoácidos que se encuentran encriptados dentro de la estructura primaria de las proteínas y se liberan a partir de hidrólisis enzimática, principalmente en la fermentación de la leche y la maduración de los quesos. Una vez liberados en el tracto intestinal, pueden actuar a nivel local, o ser absorbidos y ejercer un efecto beneficioso en un órgano diana. Entre sus propiedades biológicas se encuentran la actividad inhibidora de la ECA, antitrombótica, hipocolesterolemica, antioxidante, antimicrobiana, inmunomoduladora, entre otras.

Los microorganismos que se encargan de la hidrólisis enzimática son bacterias ácido-lácticas (BAL) en mayor medida, pero también se utilizan levaduras. Los géneros bacterianos más empleados son: *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium*; y dentro de las especies más utilizadas con función probiótica son: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. johnsonii* y *Bifidobacterium lactis*.

Cabe destacar que, dentro de las proteínas, las caseínas, principalmente la β -caseína, es la proteína que contiene mayor número de fragmentos de aminoácidos con actividad hipotensora, debido a que en su estructura contiene el aminoácido *prolina*, confiriéndole mayor resistencia a la acción a las proteasas digestivas, y mayor adhesión al sitio activo de la ECA. Algunas de las secuencias más estudiadas con capacidad inhibitoria son *Isoleucina-Prolina-Prolina (IPP)* y *Valina-Prolina-Prolina (VPP)*. (Domínguez González et al, 2014)

Su mecanismo de acción no está claramente delimitado, ya que la mayoría de los estudios se realizaron *in vitro*, o en pruebas con animales; sin embargo, se presume que los péptidos actúan como inhibidores competitivos por el sitio activo de la ECA, impidiendo la transformación de *Angiotensina I* a *Angiotensina II*, un potente agente vasoconstrictor; y a su vez, impidiendo la inactivación de la *Bradiquinina*, con capacidad vasodilatadora. Además, es preciso señalar que, a pesar de que su implementación no genera efectos adversos como lo hacen los fármacos

inhibidores de la ECA (IECA) como los de la tiazida, hipotensión, hipocalcemia, etc.; la acción hipotensora es mucho menor a la de los fármacos (Jäkälä y Heikki, 2010).

Asimismo, los probióticos se ven involucrados en la reducción de la respuesta inflamatoria conocida como *endotoxemia*. La misma, es producto de la disbiosis intestinal, donde se observa una disminución de las BAL del tipo Gram-positivas, productoras de AGCC; y un aumento de bacterias del tipo Gram-negativas, que contienen en su membrana externa *Lipopolisacáridos (LPS)*, antígenos que estimulan la respuesta inmune del huésped. Por lo tanto, la microbiota intestinal, se convierte en un gran reservorio de endotoxinas, principalmente en aquellos individuos que consumen una alimentación rica en grasas y azúcares (Cani et al, 2007). Este tipo de alimentación afecta la permeabilidad intestinal a través de la liberación de mediadores como el *Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)* e *interleuquinas* que favorecen la translocación de los LPS a través de la pared intestinal a la circulación sistémica, desencadenando la liberación de *citoquinas proinflamatorias*, tanto del sistema inmune como del tejido graso, y por lo tanto, llegando a un estado de inflamación crónica, causante de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión arterial (Moraes et al, 2014). En el caso de la dislipemia e hipertensión, los LPS traslocados, favorecen la formación de *células espumosas*, componentes de la placa aterosclerótica. Las mismas, son macrófagos que fagocitaron colesterol LDL con el intento de eliminarlo del torrente sanguíneo. Por ende, a medida que la placa aterosclerótica va creciendo, la luz arterial disminuye su tamaño, aumenta la resistencia vascular periférica y, como resultado, aumenta la presión arterial. Además, los LDL, sufren oxidación por radicales libres o ataque enzimático convirtiéndose en una especie reactiva (oxLDL) y, estimulando la liberación excesiva de vasoconstrictores e inhibición de vasodilatadores. Del mismo modo, la disbiosis intestinal, provocada por una alimentación rica en carne y grasa animal, favorece el aumento de un compuesto pro-aterogénico conocido como *Trimetilamina – N- óxido (TMAO)*, derivado de la *fosfatidilcolina* y la *L-carnitina* de la dieta, que al igual que los LPS, estimula la acumulación sistémica del colesterol y el desarrollo de la placa aterosclerótica (Lau et al, 2017). Por lo tanto, el uso de probióticos, en conjunto con una alimentación predominantemente vegetariana, revertiría la disbiosis intestinal, la inflamación crónica y el desarrollo de HTA y otras enfermedades cardiovasculares.

1.5 Importancia de la presente revisión sistemática

Como se mencionó anteriormente, la hipertensión arterial es un asunto de salud pública a nivel mundial, debido a las comorbilidades que trae aparejada y al gran número de muertes que produce anualmente. Por otra parte, el abordaje de la HTA, mayormente se centra en la prescripción de medicamentos, y frente a una evolución no favorable, solo se aumenta la dosis, sin hacer hincapié en un tratamiento multidisciplinario de la enfermedad. No obstante, los estudios epidemiológicos revelaron que los valores de presión arterial pueden modificarse a



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

través de distintos cambios en el estilo de vida, en los cuales, la nutrición es un pilar fundamental (Esquivel Solís V., et al, 2010). Debido a esto, es que se realiza esta revisión sistemática, con el fin de recopilar evidencia actual sobre la utilización de suplementos y alimentos probióticos como terapia alternativa, para contribuir a la disminución de la presión arterial en humanos, como complemento de las medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas usadas actualmente. Además, frente a la cuantiosa cantidad de estudios en animales, la presente investigación permitirá dilucidar, en base a estudios clínicos aleatorizados realizados en humanos, información sobre cuáles son los probióticos más efectivos, la duración del tratamiento o la dosis de consumo requerida para obtener beneficios antihipertensivos.

1.6 Objetivo General

Evaluar los efectos de la utilización de alimentos y suplementos probióticos en la reducción de la presión arterial en pacientes mayores de 18 años, con hipertensión arterial primaria.

2. MÉTODOS

2.1 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Características de los diseños epidemiológicos:
Ensayos Clínicos Aleatorizados, realizados en humanos.
- Características de los participantes de los ensayos clínicos:
Pacientes de ambos sexos, adultos y adultos mayores, entre 18 a 75 años, que presentaron HTA primaria con valores $\geq 140/90$ mmHg de PA, con tratamiento antihipertensivo o no; y aquellos que participaron en las intervenciones control. También se incluyeron, participantes con patologías como diabetes tipo 2, síndrome metabólico y dislipemias.
- Características de las Exposiciones:
Suplementación con probióticos del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, entre otros. Alimentos con probióticos como: Leche fermentada, yogur, queso, crema, bebidas probióticas, levaduras. Dosis de probióticos aportados, duración de la intervención.
- Características de los Desenlaces:
 - *Primarios:* Cambios en la presión arterial sistólica, cambios en la presión arterial diastólica o ambas.
 - *Secundarios:* Efectos adversos producidos por el consumo de suplementos o alimentos probióticos, utilización o no de medicamentos antihipertensivos.
- Años considerados:



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

Estudios realizados en un rango de 10 años de antigüedad (2010 - 2020)

- Idiomas de Publicaciones:
Inglés y español

Criterios de Exclusión

Al momento de la búsqueda y análisis de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos que:

- Se realizaron en animales,
- No fueron diseñados como ECA,
- Incluyeron a pacientes con enfermedades, que pudieron afectar la función gastrointestinal o el efecto probiótico;
- Incluyeron a pacientes con enfermedad renal, cirrosis o ascitis;
- Estudiaron a pacientes con hipertensión secundaria;
- Incluyeron a pacientes con tratamiento antibiótico;
- Estudiaron a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia;
- Incluyeron a pacientes fuera del rango de edad propuesto.

2.2 Metodología de búsqueda

Fuentes de la información

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se consultaron las bases de datos electrónicas PubMed, Cochrane Library, Tripdatabase y Dialnet. Las palabras claves que se emplearon fueron: *Hypertension AND Probiotics*, *Blood pressure AND Probiotics*, *Hypertension AND Fermented milk*, *Blood pressure AND Fermented milk*, *Hypertension AND Lactobacillus*, *Blood pressure AND Lactobacillus*, *Hypertension AND Bifidobacterium*, *Blood pressure AND Bifidobacterium*. No se utilizaron fuentes adicionales para recabar datos bibliográficos.

Estrategia de búsqueda

La misma se expone en el diagrama de flujo (*Figura N°2*) presentado en la sección 2.3 *Selección de estudios*.

2.3 Selección de artículos y análisis de datos

Selección de estudios

Luego de buscar de forma independiente en las bases de datos electrónicas anteriormente mencionadas, la pesquisa arrojó un total de 695 artículos, que después de aplicar el filtro de búsqueda de estudios en un rango de 10 años; se eligieron 191 referencias, de las cuales, empleando la herramienta de remoción de duplicados del programa *Zotero*, quedaron 75 elegibles.



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

Posteriormente se llevó a cabo la lectura de los resúmenes teniendo en cuenta solo aquellos que eran ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en humanos, con lo cual, 31 estudios fueron seleccionados. Por último, se procedió a la revisión completa de los textos, seleccionando 8 ECA, que cumplieron con los criterios de inclusión de la presente revisión. En la *Figura N°2* se describe el proceso, a través de un diagrama de flujo.

Extracción primaria de los datos

Se realizó a través de un formulario de selección de datos, en forma independiente para cada estudio. Allí se recabaron datos generales e información concerniente a los criterios de inclusión propuestos. El mismo está a disposición, en la sección *ANEXOS*.

Valoración del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Para evaluar el riesgo de sesgo de forma individual en cada estudio, se empleó la herramienta propuesta por el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. Esta herramienta, analiza seis tipos de sesgos: De selección, en el que incluye generación de la secuencia y ocultación de la asignación; de realización, de desgaste, de detección, de notificación y otros sesgos. Para lograr este propósito, se realizó, dentro del formulario de selección de datos mencionado anteriormente, una tabla de resumen de riesgo de sesgo y se clasificaron los estudios en: “*bajo riesgo de sesgo*”, “*alto riesgo de sesgo*” y “*riesgo poco claro de sesgo*”. Posteriormente, se llevó a cabo, un gráfico esquemático del análisis de sesgos de cada estudio. Tanto las tablas como el gráfico se pueden consultar en la sección *ANEXOS*.

Síntesis de los datos

Una vez extraídos los datos, fueron organizados sistemáticamente en una tabla resumen (Ver *tabla N°2* sección *ANEXOS*), para posteriormente ser comentados de forma narrativa en la sección 3. *RESULTADOS*.

3. RESULTADOS

3.1 Descripción de los estudios

Estudios incluidos

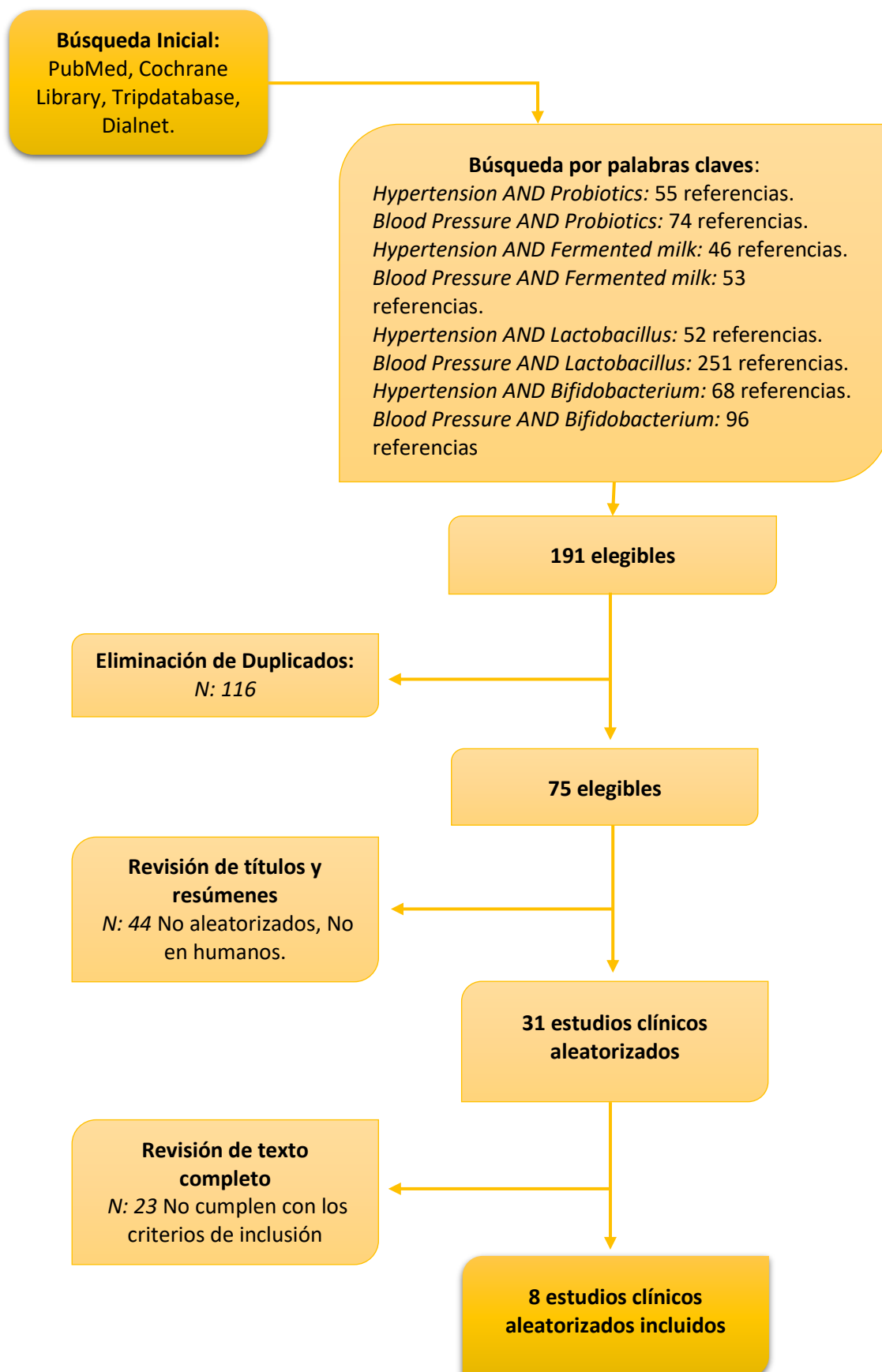
En la *tabla N°2* en la sección *ANEXOS*, se presentan las características generales de los estudios incluidos. A continuación, se describen de forma narrativa.

Participantes:

Se incluyeron 513 participantes en total en las investigaciones (236 femeninos, 277 masculinos) variando en un rango entre 25 a 104 participantes; con edades entre 25 a 78 años. Los estudios fueron realizados en distintos países, siendo Finlandia el país más frecuente (*Hautaniemi et al, 2015, Jauhiainen et al, 2012 y Turpeinen et al, 2011*), seguido de Italia (*Crippa et al, 2018 y Mazza et al, 2018*). También se incluyeron estudios realizados en Estados Unidos (*Germino et al, 2010*), en Irán (*Hariri et al, 2015*) y en Rusia (*Sharafedinov et al, 2013*).



Figura N°2: Proceso de búsqueda y selección de estudios



En cuatro estudios se analizó a hipertensos (**Crippa et al, 2018, Germino et al, 2010; Jauhainen et al, 2012 y Turpeinen et al, 2011**), en un estudio, a pacientes con diabetes tipo 2 (**Hariri et al, 2015**); en uno, a pacientes con síndrome metabólico (**Hautaniemi et al, 2015**), en otro, a pacientes hipertensos e hipercolesterolémicos con síndrome metabólico (**Mazza et al, 2018**) y, por último, un estudio analizó a sujetos obesos e hipertensos (**Sharafedinov et al, 2013**). Por otro lado, el rango de presión arterial basal en los estudios fluctuó entre valores de PAS de 134 a 159 mmHg y PAD de 88 a 107 mmHg. Además, se permitió el uso de medicamentos antihipertensivos, siempre que la dosis y el fármaco no cambiaran durante el período de estudio en las investigaciones de **Crippa et al, 2018 y Sharafedinov et al, 2013**. En el resto de los estudios, exceptuando a **Hariri et al, 2015** que no indicó si estaba permitido el uso de fármacos antihipertensivos, señalaron que no fueron autorizados o, los pacientes no los consumieron durante el tiempo que duró la intervención.

Intervención:

Las intervenciones en los ocho estudios incluidos fueron muy heterogéneas. En la *tabla N°3*, se especifican las mismas. En dos investigaciones se utilizó suplementos (**Germino et al, 2010 y Mazza et al, 2018**), mientras que, en el resto, alimentos. **Crippa et al, 2018 y Sharafedinov et al, 2013**, utilizaron queso como fuente de probióticos. **Hautaniemi et al, 2015, Jauhainen et al, 2012 y Turpeinen et al, 2011**, utilizaron leche fermentada, y **Hariri et al, 2015**, leche de soja probiótica. En la mayoría de los estudios se utilizó un solo género de probiótico: *Lactobacillus*. En tres estudios, los *Lactobacillus* eran de la especie *Helveticus* (**Hautaniemi et al, 2015, Jauhainen et al 2012 y Turpeinen et al, 2011**), y dos, de la especie *Plantarum* (**Hariri et al, 2015 y Sharafedinov et al, 2013**). En un estudio (**Mazza et al, 2018**), se utilizó levadura de arroz rojo, conocida científicamente como *Monascus Purpureus*; y en las investigaciones de **Crippa et al, 2018 y Germino et al, 2010**, aunque no se detalla el microorganismo probiótico utilizado, implementaron lactotripéptidos con acción antihipertensiva derivados de la fermentación bacteriana. También en los estudios de **Sharafedinov et al, 2013 y Mazza et al, 2018**, se combinó el uso dietas con probióticos. En la primera intervención, los participantes siguieron una dieta hipocalórica de 1512 kcal; mientras que, en el segundo estudio, una alimentación basada en la dieta mediterránea.

Con respecto a la dosis diaria de probióticos, la misma varió entre 4×10^9 UFC a $7,5 \times 10^{12}$ UFC o una ingesta diaria de lactotripéptidos entre 0,21 mg a 75 mg. A su vez, la duración de las intervenciones fue heterogénea. La más corta, consistió en 2 periodos de 24 horas (**Turpeinen et al, 2011**), seguida de 3 semanas (**Sharafedinov et al, 2013**), 6 semanas (**Germino et al, 2010**); 8 semanas (**Crippa et al, 2018, Hariri et al, 2015 y Mazza et al, 2018**); 12 semanas (**Hautaniemi et al, 2015**) y, por último, 24 semanas (**Jauhainen et al, 2012**).



Tabla N°3: Detalle de las intervenciones/control de los estudios incluidos

| ESTUDIOS INCLUIDOS | INTERVENCIÓN / CONTROL |
|---------------------------------|---|
| Crippa et al, 2018 | 30gr de Queso Grana Padano DOP con 0,12mg de VPP y 0,09mg de IPP / 30gr de queso placebo |
| Germino et al, 2010 | Suplemento en polvo AmealPeptide con 75mg de lactotripéptidos para diluir en jugo de manzana / Placebo |
| Hariri et al, 2015 | 200ml de Leche de soja probiótica L. plantarum A7(4x10 ⁹ UFC) / Placebo |
| Hautaniemi et al, 2015 | 250ml de Leche fermentada L. helveticus Lc 1936 con 5mg o 25 mg de lactotripéptidos y 2gr fitoesteroles / Placebo |
| Jauhiainen et al, 2012 | 200ml de Leche fermentada L. helveticus LBK-16H con 5mg lactotripéptidos/ Placebo 400ml de Leche fermentada L. helveticus LBK-16H con 50mg lactotripéptidos/ Placebo |
| Mazza et al, 2018 | 1 cápsula de suplemento Liposcudil Plus con Levadura de arroz rojo (Monascus Purpureus) + Dieta mediterránea / Dieta mediterránea |
| Sharafedinov et al, 2013 | 50gr de Queso probiótico L. plantarum TENSIA (7,5 x 10 ¹² UFC) + Dieta hipocalórica / Queso regular + Dieta hipocalórica. |
| Turpeinen et al, 2011 | 250gr de Leche fermentada L. helveticus con 25mg de lactotripéptidos y 2gr fitoesteroles / Placebo |

Desenlaces:

En la *tabla N°4* se describen todos los desenlaces medidos de los estudios incluidos. Los cambios de la PA se analizaron como desenlace primario en todas las investigaciones. Sin embargo, cada estudio midió la PA a través de diferentes métodos. **Crippa et al, 2018** utilizó tres herramientas de medición: presión arterial en consultorio (PAC), medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y presión arterial en consultorio automática (PAC automática). **Germino et al, 2010**, evaluó la eficacia del suplemento probiótico a través de la medición de la media de 24 hs. y la media diurna de PAS, utilizando el método MAPA. A su vez, por el método de PAC midió variaciones de la PA, desde el inicio a final de la intervención. Por su parte, **Hariri et al, 2015, Mazza et al, 2018 y Sharafedinov et al, 2013**, utilizaron solo la herramienta de PAC. **Jauhiainen et al, 2012 y Turpeinen et al, 2011**, aplicaron MAPA como único método para valorar la PA. Por último, **Hautaniemi et al, 2015**, empleó el método automático de medición de PA, para que los participantes sean mensurados en sus hogares.

En lo que respecta a los desenlaces secundarios, en cuatro intervenciones (**Germino et al, 2010, Jauhiainen et al 2012, Mazza et al, 2018 y Turpeinen et al, 2011**), con el objetivo de garantizar



la seguridad de los productos probados, se registraron efectos adversos (EA). En ninguno de los estudios se midió el impacto de la utilización de medicamentos antihipertensivos.

Tabla N°4: Desenlaces primarios y secundarios medidos en los estudios incluidos

| ESTUDIOS INCLUIDOS | DESENLACES | |
|---------------------------------|--|--|
| | Primarios | Secundarios |
| Crippa et al, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la PA utilizando MAPA, Y PAC Automática. | <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de normalización de la PA luego de la intervención. |
| Germino et al, 2010 | <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia del producto a través de la media de 24hs de PAS y la media diurna de PAS utilizando MAPA. • Cambios de PA desde el inicio utilizando PAC. | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el IMC. • Influencia de tratamientos previos. • Estados dippers o non dippers. • Medición de la seguridad a través de registros de EA. |
| Hariri et al, 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en medidas antropométricas. • Cambios en PA utilizando PAC. | <ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de nutrientes y AF a través de recuerdo de dieta, registro de 24hs y cuestionario internacional de AF. |
| Hautaniemi et al, 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el perfil lipídico. • Cambios en las medidas hemodinámicas. • Cambio de la PA utilizando medición de PA en hogar. | <ul style="list-style-type: none"> • - |
| Jauhiainen et al, 2012 | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la PA utilizando MAPA. • Análisis Lipodémico. | <ul style="list-style-type: none"> • Registro de EA. • Cambios en el peso y/o IMC. |
| Mazza et al, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia del producto a través de cambios en el perfil lipídico y glucosa plasmática. • Cambios en la PA utilizando PAC. • Cambios en el ritmo cardíaco. | <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad a través de registro de EA. |
| Sharafedinov et al, 2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la PA utilizando PAC. • Cambios en medidas antropométricas. • Cambios en biomarcadores de función hepática y renal. • Glucosa plasmática. • Perfil lipídico. • Poliaminas urinarias. | <ul style="list-style-type: none"> • Conteo de lactobacillus fecales e intestinales por métodos moleculares. |
| Turpeinen et al, 2011 | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la PA, utilizando MAPA. • Función vascular. | <ul style="list-style-type: none"> • Biomarcadores del Sistema RAA. • Registro de EA para medir seguridad del producto. |



Diseño:

En lo concerniente al diseño de los estudios incluidos, todos se realizaron de manera aleatoria. A su vez, todos aplicaron un enmascaramiento doble ciego y con placebo controlado, exceptuando a **Mazza et al, 2018**, quien fue el único estudio de tipo abierto y multicéntrico. **Crippa et al, 2018 y Turpeinen et al, 2011**, tuvieron un tipo de exposición cruzada, el resto, exposición paralela. En relación con la cantidad de grupos presentes en las intervenciones, solo la investigación de **Hautaniemi et al, 2015**, consistió en dos grupos de intervención, y uno control; los demás, solo tuvieron un grupo de intervención y un grupo control. Así mismo, al momento de seleccionar los estudios con el objetivo de recabar la información más reciente, se realizó una búsqueda entre los años 2010 y 2020, siendo incluidos un estudio del año 2010 (**Germino et al, 2010**), un estudio del año 2011 (**Turpeinen et al, 2011**); un estudio del año 2012 (**Jauhiainen et al, 2012**); un estudio del año 2013 (**Sharafedinov et al, 2013**); dos del año 2015 (**Hariri et al, 2015 y Hautaniemi et al, 2015**) y dos del año 2018 (**Crippa et al, 2018 y Mazza et al, 2018**).

Estudios excluidos

De la búsqueda inicial, se eliminaron 504 referencias, claramente irrelevantes para la revisión. Luego de descartar referencias duplicadas, se excluyeron 116 ensayos. Posteriormente, al analizar el diseño de estos, la principal causa de exclusión fue por no ser ECA, ni ser realizados en humanos, por lo que, se eliminaron 44 estudios. Por último, 23 estudios que no encajaban dentro de los criterios de inclusión se excluyeron. Por lo tanto, en total, 687 referencias fueron excluidas. En la *tabla N°5* se resumen las razones de la exclusión.

Tabla N°5: Razones de exclusión de estudios

| ESTUDIO | RAZÓN DE LA EXCLUSIÓN |
|--|---|
| Ahn et al, 2015 | Excluye hipertensión. |
| Asemi Z et al, 2017 | Analiza valores de prehipertensión. No indica cómo se midió la presión arterial. |
| Beltrán – Barrientos et al, 2018. | Analiza valores de prehipertensión. |
| Chang et al, 2011 | No estudia hipertensión. |
| Conway et al, 2014 | Analiza pacientes hipercolesterolémicos, pero con valores normales o límites de presión arterial. |
| Dahlberg et al, 2017 | No utiliza probióticos, no estudia hipertensión. |
| Firouzi et al, 2016 | Analiza valores de prehipertensión. |
| Gouni-Berthold et al, 2012 | Analiza valores de prehipertensión, no indica tipo y cantidad de probióticos utilizados. |
| Hove et al, 2015 | Analiza valores de prehipertensión. |
| Hsieh et al, 2018 | No indica cómo se midió la presión arterial. No indican los valores iniciales. |
| Hütt et al, 2015 | Analiza valores de normotensos y prehipertensión. |
| Ito et al 2017 | Analiza pacientes hipercolesterolémicos, pero con valores normales o límites de presión arterial. |
| Ivey et al, 2015 | Analiza valores de prehipertensión. |
| Jauhiainen et al, 2010 | Publicación duplicada. Se focaliza en la rigidez arterial. |



| | |
|--|--|
| Lee C-Y et al, 2016 | Analiza pacientes hiperlipidémicos, no indica cómo se midió la presión arterial, y solo la toma como valor demográfico. |
| Lee S-J et al, 2014 | Analiza pacientes obesos, pero no indica cómo se midió la presión arterial, solo la toma como valor demográfico. |
| Mahboobi et al, 2014 | No estudia hipertensión. |
| Rekssupphol y Rekssupphol, 2015 | Analiza pacientes hipercolesterolémicos, no indica cómo se midió la presión arterial, y solo la toma como valor demográfico. |
| Stadlbauer et al, 2015 | No indica cómo se midió la presión arterial, solo la toma como valor demográfico. |
| Szulinska et al, 2018 | Analiza valores de prehipertensión. |
| Usinger et al, 2010 a | Analiza valores de prehipertensión. |
| Usinger et al, 2010 b | Analiza valores de prehipertensión. |
| Yamasue et al, 2010 | Estudio abierto de un solo brazo. |

Riesgo de sesgo en estudios incluidos

Generación aleatoria de la secuencia:

Todos los estudios elegidos, se realizaron de forma aleatoria. Sin embargo, **Germino et al, 2010**, **Jauhiainen et al, 2012** y **Turpeinen et al, 2011**; realizaron la elección de los individuos aleatoriamente, pero no declararon el tipo de herramienta que implementaron. Por lo tanto, se considera para estos tres, un riesgo de sesgo poco claro. Por el contrario, el resto de los estudios indicaron la forma de aleatorización de la secuencia, a través de programas de computadora (**Crippa et al, 2018**, **Hariri et al, 2015**, **Mazza et al, 2018** y **Sharafedtinov et al, 2013**) o en listas de aleatorización clasificadas por sexo (**Hautaniemi et al, 2015**); por lo que el riesgo de sesgo es bajo.

Ocultación de la asignación:

Hariri et al, 2015 y **Sharafedtinov et al, 2013**, son los únicos estudios incluidos que describieron el proceso de ocultación de la asignación de forma completa, por lo que se clasificaron con riesgo de sesgo bajo. De igual forma, **Mazza et al, 2018**, también se clasifica con riesgo de sesgo bajo, aunque no realizó ocultación de la asignación por ser un estudio abierto. El resto de los estudios fueron clasificados con sesgo poco claro, porque no informaron la realización de la ocultación (**Hautaniemi et al, 2015**, **Jauhiainen et al, 2012** y **Turpeinen et al, 2011**) o faltan detalles de la misma (**Crippa et al, 2018** y **Germino et al 2010**).

Cegamiento de participantes y personal:

Todos los estudios exceptuando al de **Mazza et al, 2018**, que es un estudio abierto; declararon que son doble ciego, pero no brindaron más información al respecto, de manera que, se supone que se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal, y es poco probable que se haya roto el cegamiento y de esta forma, lograr un riesgo de sesgo bajo.

Cegamiento de evaluadores de los resultados:



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

Con respecto al sesgo de detección, en cinco de los estudios no se declara si hubo cegamiento de los evaluadores (**Crippa et al, 2018**, **Germino et al 2010**, **Hautaniemi et al, 2015**, **Jauhiainen et al, 2012** y **Turpeinen et al, 2011**) por lo que, el riesgo de sesgo es poco claro. En el estudio de **Mazza et al, 2018**, no se realizó por ser un estudio abierto, sin embargo, se considera como riesgo de sesgo bajo; al igual que los estudios de **Hariri et al, 2015** y **Sharafedtinov et al, 2013**, quienes detallaron como se realizó el cegamiento y aseguraron que no se rompió hasta luego de realizar el procesamiento de los resultados.

Datos de resultados incompletos:

Crippa et al, 2018, y **Hautaniemi et al, 2015**, presentaron faltante de resultados. Por un lado, **Crippa et al, 2018**, al momento de presentar los resultados de los valores de PA, solo publicaron resultados en media y DS de la PAC, sin embargo, el resto de los valores de PAC automática y MAPA solo fueron presentados en valores de mmHg en los que decreció la PA. Por otro lado, **Hautaniemi et al, 2015**, midieron la PAC automática al inicio, pero no indicaron los valores finales de la misma luego de la intervención; por lo tanto, el riesgo de sesgo en estos estudios es alto. En lo concerniente a la pérdida de participantes, en las investigaciones de **Mazza et al, 2018**, **Sharafedtinov et al, 2013** y **Turpeinen et al, 2011**, no se presentaron pérdidas de participantes, sin embargo, en total, en el resto de los estudios, hubo 39 abandonos de participantes, lo cual se considera un número bajo.

Notificación selectiva de los resultados:

De los estudios analizados, se pudo acceder al protocolo de tres de los ocho estudios incluidos: **Hariri et al, 2015**, **Sharafedtinov et al 2013** y **Hautaniemi et al, 2015**; en los cuáles se pudo apreciar que los desenlaces que se habían propuesto se cumplieron en la investigación publicada. Sin embargo, en el resto de los ensayos, no se pudo acceder al protocolo, a pesar de esto, todos mostraron resultados ya sea significativos o no, para la reducción de la presión arterial; por lo tanto, el riesgo de sesgo es bajo.

Otros sesgos:

Dentro de este apartado, se tuvo en cuenta la financiación de los estudios por medio de empresas con fines económicos por sus productos, dado que, la mayoría de los investigadores, excepto **Mazza et al, 2018**, reconocen que trabajan o que reciben apoyo económico de industrias farmacéuticas o alimenticias, y esto puede ocasionar un sesgo de publicación (**Higgins, Green, 2011**), por lo que, se considera un riesgo de sesgo poco claro para la mayoría, y un riesgo bajo para **Mazza et al, 2018**.

3.2 Resultados de los estudios individuales

Debido a la gran heterogeneidad de los estudios, no fue posible continuar con un metaanálisis, impedido a nivel clínico por factores como la diversidad en los participantes, tanto en grupo etario,



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

como en patologías y localización geográfica; la variabilidad de las intervenciones (Dosis, composición de probióticos y duración); y en los desenlaces, principalmente en el método de medición de la PA y en la presentación de los resultados de forma estadística. También, a nivel metodológico se observaron impedimentos, esencialmente en el diseño de las intervenciones. Por lo que, se describirán los principales resultados obtenidos en cada investigación, resaltando los desenlaces propuestos en el protocolo del trabajo.

Desenlaces primarios

1) *Cambios en la presión arterial sistólica (PAS), en la presión arterial diastólica (PAD) o ambas, en relación con el placebo o no tratamiento:*

Debido a la variabilidad en los métodos de medición de la PA, se dividen los ensayos en tres categorías: Presión arterial en consultorio (PAC), Medición ambulatoria de la presión arterial de 24 hs (MAPA), PAC y MAPA.

a) Presión arterial en consultorio (PAC):

Hariri et al, 2015 estudió el efecto de la leche de soja probiótica enriquecida con *Lactobacillus Plantarum A7* en las medidas antropométricas y valores de presión arterial en 40 pacientes con diabetes tipo 2, obteniendo luego de la intervención en el grupo de estudio, una reducción de la PAS de $13,05 \pm 0,16$ mmHg frente a $14,7 \pm 0,48$ mmHg del inicio ($p:0,001$) y una PAD de $9,1 \pm 1$ mmHg frente a $10 \pm 0,7$ mmHg ($p:0,031$) del inicio del tratamiento. A diferencia de estos valores, el grupo control que consumió leche de soja sin fermentar, no redujo los valores de PA.

Por su parte, **Hautaniemi et al, 2015**, investigó el efecto de un producto a base de leche fermentada con *Lactobacillus Helveticus LC 1936* con LTP y fitoesteroles sobre la presión arterial, lípidos plasmáticos, resistencia vascular sistémica y gasto cardíaco en 104 pacientes con síndrome metabólico. El estudio se dividió en tres grupos, de los cuales dos pertenecían a la intervención, uno con 5mg de LTP y 2gr de fitoesteroles (LTP5) el otro, con 25 mg de LTP y 2 gr de fitoesteroles (LTP25); y uno con placebo. El método que utilizó para medir la PA fue a través de PAC automática en laboratorio, que sirvió para las pruebas hemodinámicas, y también PA automática en el hogar, que sirvió para comprobar el efecto antihipertensivo del producto. Con respecto a esta última técnica, pudo observar que los valores de PAS decrecieron en todos los grupos con relación al inicio del tratamiento en 1,4 mmHg (LTP5), 1,1 mmHg (LTP25) y 2,4mmHg (placebo), sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p:0,055$) entre los grupos. Por otro lado, la PAD fue menor en el grupo LTP5 que en grupo LTP25 al final del tratamiento ($-1,3$ mmHg vs. $-1,0$ mmHg) ($p: 0,009$), no obstante, ninguno de los grupos difirió del placebo ($-1,3$ mmHg). Por lo que el autor concluyó que, no se observó efecto antihipertensivo con las dosis utilizadas del producto y con el tiempo de duración de la intervención.



A su vez, en el estudio abierto de **Mazza et al, 2018**, cuyo objetivo fue analizar la eficacia de un suplemento de *Monacolina K* proveniente de Levadura de arroz rojo y *CoQ10*, en 104 sujetos hipertensos e hipercolesterolémicos con síndrome metabólico; pudo observar diferencias entre aquellos que, recibían el suplemento nutricional más la realización de la dieta mediterránea, y quienes solo realizaron dieta. Observó que, el grupo intervención que combinaba la dieta con el suplemento disminuyó la PAS 5,2 mmHg y la PAD 4,9 mmHg ($p < 0,001$) con respecto al inicio, frente a la reducción de los valores de PAS de 3,0 mmHg y de PAD de 2,9 mmHg ($p < 0,05$) del grupo control, quien solo realizaba dieta.

También, **Sharafedinov et al, 2013**, utilizó el método de PAC para evaluar la variación de la presión arterial en 40 pacientes con obesidad e hipertensión. Su objetivo de estudio fue analizar la eficacia de una dieta hipocalórica suplementada con queso probiótico con *Lactobacillus Plantarum TENSIA*. Cabe destacar que, tanto el grupo de observación (Dieta hipocalórica más queso probiótico) como el grupo control (Dieta hipocalórica más queso placebo), estaban tratados con drogas antihipertensivas, obteniendo una notable reducción de la PA, similar en ambos grupos. La única diferencia significativa fue en PAD nocturna, en la cual los valores se redujeron a favor del grupo control (- 3,2 mmHg vs. -1,6 mmHg del grupo intervención) ($p:0,026$).

Sin embargo, Al momento de realizar un conteo de *Lactobacillus plantarum TENSIA* sobrevivientes en muestras de materia fecal, observó una relación entre la colonización intestinal de *plantarum TENSIA* y la disminución en la PAD diurna ($r:0,617$ $p:0,0248$) y la tendencia a valores más bajos en la PAS diurna ($r: -0,527$ $p:0,0640$) al final del estudio, luego de ajustar por IMC, edad y sexo.

b) Presión arterial de 24 hs (MAPA):

Jauhainen et al, 2012, evaluó, en 89 pacientes hipertensos, el efecto de un producto a base de leche fermentada con *Lactobacillus Helveticus LBK-16H* por 24 semanas divididas en dos periodos. En el primero, de 12 semanas, observó que, en el grupo que consumió una dosis de 5mg de lactotripéptidos (LTP) en 200 mg de producto, no tuvo un efecto antihipertensivo, sin embargo, el grupo placebo, mostró una reducción leve, pero significativa de la PA, tanto sistólica como diastólica con respecto al inicio del tratamiento. Posteriormente, en el segundo periodo de 12 semanas, el grupo de estudio recibió 200 ml de producto dos veces al día, con una dosis total de 50 mg de LTP, teniendo una marcada reducción de la PAS y PAD, lo que no ocurrió en el grupo placebo. Además, pudo ver que ambas decrecían más durante la noche que durante el día. Los efectos del tratamiento para las mediciones de 24 horas en PAS y PAD fueron -2.6 mmHg (95% IC: -5.7 a 0.4) y -1.3 mmHg (95% IC: -3.4 a 0.8) respectivamente con relación al placebo; no obstante, ninguno de estos datos, fue estadísticamente significativo.



También **Turpeinen et al, 2011**, utilizó el método MAPA para evaluar el impacto de un producto a base de leche fermentada con *Lactobacillus Helveticus* que contenía 25mg de LTP y 2 gr de fitoesteroles en una toma diaria de 250ml, en 25 pacientes hipertensos. El estudio consistió en dos periodos de 24 hs, con un periodo de lavado intermedio de 2 semanas. Pudo observar que, luego de la intervención, tanto la PAS como la PAD y la media de 24 hs, tendió a valores menores en el grupo activo, en comparación con el placebo. El valor de la PAS luego del tratamiento, ajustado al valor inicial arrojó una diferencia de 2,1 mmHg (p:0,045) menos. A su vez, las cifras correspondientes del PAD fueron de 1,6mmHg menos, a favor del grupo activo (p:0,03). Por último, la media de la PA de 24 hs, ajustada al valor inicial fue de 1,9 mmHg menos (p:0,014). Por lo tanto, todos los valores del PA cambiaron a favor del producto probiótico.

c) PAC Y MAPA:

Germino et al, 2010, para evaluar la eficacia del suplemento probiótico en polvo con 75mg de LTP en la presión arterial de 81 pacientes recientemente diagnosticados e hipertensos grado 1 y 2 no tratados farmacológicamente, utilizó como primera medida de eficacia la media de PAS diurna y la media de 24hs por el método MAPA, y, en segundo lugar, el método PAC con un dispositivo automático.

El cambio de la media de la PAS diurna, desde el inicio hasta el final de la intervención, resultó en una reducción significativa de 3,6mmHg (p:0,013) mientras que el grupo placebo no modificó sus valores. También el cambio de la media de 24hs del grupo intervención en comparación con el placebo, tuvo una disminución de valores de PA de 2mmHg desde el inicio, tendiendo a ser significativamente estadístico (p:0,071).

Con respecto a la medición por PAC automático, la PA disminuyó significativamente en ambos grupos tanto en la PAS y en la PAD. El autor lo atribuye a un efecto placebo que se da, cuando se estudia un numero pequeño de pacientes.

De modo similar, **Crippa et al, 2018**, utilizó los métodos de medición que **Germino et al, 2010**, incluyendo también la medición por PAC manual. En su estudio, tuvo como objetivo evaluar el efecto de una porción de 30 gr de queso Grana Padano D.O.P con LTP con acción inhibitoria de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA) en la presión arterial de un grupo de 30 pacientes con hipertensión. Como resultado, por PAC manual, obtuvo una reducción de la PAS y PAD al final de la intervención con respecto al placebo, de 4,83 mmHg (p:0,0085) y 3,56 mmHg (p:0,0126) respectivamente. A su vez, con el método de PAC automática, observó que solo decreció la PAS en relación con el placebo al final de la intervención en 5,7 mmHg (p:0,0040), mientras que, la PAD no tuvo una reducción estadísticamente significativa (2,60 mmHg p:0,096). Por último, por el método MAPA, al analizar la media de 24hs, la PAS se redujo 4,4 mmHg con respecto al placebo (p:0,0405) y la PAD 3,7 mmHg (p:0.0163). Además, al analizar los valores diurnos por MAPA, pudo comprobar que tanto los valores de PAS y PAD diurnos eran menores en relación con el periodo nocturno. Los valores obtenidos fueron 4,83 mmHg de PAS con



respecto al placebo (p:0,0398) y 3,5 mmHg de PAD (p:0,0371). Durante el periodo nocturno, no hubo una reducción estadísticamente significativa de la PA.

2) Duración de la intervención mayor o menor a 8 semanas:

En referencia a la duración de la intervención, con relación al efecto probiótico en la disminución de la presión arterial, los estudios de **Hautaniemi et al, 2015** y **Jauhiainen et al, 2012** fueron los únicos que llevaron una intervención mayor a 8 semanas, respectivamente 12 y 24 semanas. Tanto **Hautaniemi et al, 2015** como **Jauhiainen et al, 2012** probaron un producto a base de leche fermentada con LTP en dosis diferentes, sin embargo, ninguno de los dos pudo afirmar que las intervenciones a largo plazo produjeron un efecto antihipertensivo en los participantes. Por el contrario, el resto de los estudios con una duración menor a 8 semanas, presentaron una reducción considerable de la PA.

3) Dosis de probióticos utilizada

Debido a la heterogeneidad en las dosis y tipos de probióticos utilizados, para evaluar este desenlace primario, se clasificarán los estudios clínicos en tres categorías según: *Unidad formadora de colonias (UFC)*, *Lactotripéptidos (LTP)* y, por último, *Otro probiótico*:

a) Unidad formadora de colonias (UFC):

Los dos estudios que mencionan la dosis de probióticos utilizada en UFC, son **Hariri et al, 2015** y **Sharafedinov et al, 2013**. Ambos utilizaron el género *Lactobacillus*, de la especie *Plantarum*, sin embargo, el tipo de cepa en el primero es A7, y en el segundo, *TENSIA*. Aunque ambos tuvieron resultados positivos sobre la PA, la intervención de **Hariri et al, 2015**, fue más eficiente en conseguir una reducción significativa de los valores de PA del grupo intervención. El autor lo atribuye a la especificidad de la cepa, dado que se comprobó que el efecto antihipertensivo en humanos varía según las diferentes especies y cepas de probióticos que se utilicen.

b) Lactotripéptidos (LTP):

En este grupo, se engloba a la mayoría de los estudios incluidos. **Hautaniemi et al, 2015**, **Jauhiainen et al, 2012** y **Turpeinen et al, 2011** utilizaron en las intervenciones productos similares a base de leche fermentada con *L. Helveticus* variando el tipo de cepa a utilizar: El primero, *Lc1936*, el segundo, *LBK-16H*, y el último, sin tipificación. **Hautaniemi et al, 2015**, utilizó dos concentraciones de LTP, 5 mg y 25 mg. Pudo notar que, aunque los valores de PA decrecieron en todos los grupos, incluyendo al placebo, ninguna de las reducciones fue significativa. Por su parte, **Jauhiainen et al, 2012**, utilizó concentraciones de 5mg y 50 mg; sin embargo, con las mínimas concentraciones, no obtuvo resultados positivos en la disminución de la PA del grupo de estudio. Posteriormente, con concentraciones de 50mg, observó que PAS y PAD disminuyeron en relación con el placebo, pero sin ser significativamente estadísticas. Por último,



Turpeinen et al, 2011, después de analizar el efecto del producto probiótico sobre la PA con una única dosis de 25 mg, advirtió que disminuyó la PA sistólica y diastólica en pacientes hipertensos.

También, **Crippa et al, 2018** y **Germino et al, 2010**, utilizaron lactotripéptidos en sus intervenciones, sin embargo, no indicaron el tipo de microorganismo que se empleó para la producción de estos. A pesar de la ínfima cantidad de LTP (1,01 mg IPP-VPP) contenidos en 30gr de queso Grana Padano, **Crippa et al, 2018**, pudo obtener resultados significativos en la reducción de los valores de PA tanto por PAC, PA automática, y MAPA, considerando eficiente su implementación dietética en pacientes hipertensos. A su vez, **Germino et al, 2010**, empleó un suplemento probiótico con 75 mg de LTP para diluir, obteniendo también, una reducción efectiva de la PAS diurna en el grupo intervención.

c) Otro probiótico:

A diferencia de los otros estudios que utilizaron probióticos de origen bacteriano, **Mazza et al, 2018** utilizó como fuente de probióticos un suplemento a base de levadura de arroz rojo (*Monascus Purpureus*) que contenía por cada cápsula de 333 mg de levadura, 10 mg de Monacolina K y 30 mg de CoQ10. En conjunto con el seguimiento de una dieta mediterránea, pudo observar que el grupo intervención, tuvo una reducción significativa de los valores de PA y también una mejoría en el perfil lipídico y glucémico de los pacientes con síndrome metabólico.

Desenlaces secundarios

1) *Utilización de medicamentos antihipertensivos:*

Con respecto al efecto que tuvieron las intervenciones sobre los pacientes, con relación al consentimiento de utilizar medicamentos antihipertensivos, se puede observar en la *Tabla N°6* que, de los ocho estudios incluidos, solo **Crippa et al, 2018** y **Sharafedtinov et al, 2013**, permitieron su uso; mientras que **Hariri et al, 2015** no lo declara. Esta relación es importante debido a que, al impedir el uso de medicación, los investigadores pudieron estimar el efecto real de los probióticos sobre la hipertensión arterial.

Tabla N°6: Utilización de medicación antihipertensiva en los estudios incluidos

| ESTUDIO | MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA | TIPO DE FÁRMACO |
|---------------------------|---|---|
| Crippa et al, 2018 | n:21 Si reciben medicación, n:9 No reciben medicación. No indica si pertenecen al grupo | Inhib. ECA, Diuréticos, Beta-bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes del receptor de |



| | intervención o control. | angiotensina y combinaciones. |
|----------------------------------|---|--|
| Germino et al, 2010 | No reciben medicación. | - |
| Hariri et al, 2015 | No indica. | No indica. |
| Hautaniemi et al, 2015 | No reciben medicación. | - |
| Jauhiainen et al, 2012 | No reciben medicación. | - |
| Mazza et al, 2018 | No reciben medicación. | - |
| Sharafedtinov et al, 2013 | Si. n:21 del grupo probiótico, y n:12 del grupo placebo reciben medicación. | Antagonistas del calcio, Beta-bloqueantes, Inhib. ECA, Diuréticos y otras combinaciones. |
| Turpeinen et al, 2011 | No reciben medicación | - |

2) Manifestación de efectos adversos (EA):

En este apartado, se analizaron los efectos adversos que pudieron ocasionar la utilización de probióticos en el tratamiento de la HTA. En la *Tabla N°7* se especifican los mismos.

En los estudios de **Crippa et al, 2018, Hariri et al, 2015, Hautaniemi et al, 2015 y Mazza et al, 2018**, luego de las intervenciones, no se presentaron efectos adversos, por lo que, la utilización de los alimentos fermentados y del suplemento probiótico, fueron bien tolerados por los participantes. Además, con la ventaja que en tres de los estudios antes mencionados (**Crippa et al, 2018, Hariri et al, 2015 y Mazza et al, 2018**), los probióticos utilizados tuvieron un impacto positivo en la reducción de la PA.

Por el contrario, los estudios de **Germino et al, 2010, Jauhiainen et al, 2012, Sharafedtinov et al, 2013 y Turpeinen et al, 2011**, informaron efectos adversos. **Jauhiainen et al, 2012, y Turpeinen et al, 2011**, a pesar de que identificaron EA, no los relacionaron con las intervenciones realizadas. Por su parte, **Sharafedtinov et al, 2013**, reconoció que, el tipo de queso utilizado tanto en la intervención como en el placebo causó constipación ocasional en los participantes, sin embargo, no declaró el número de quiénes la padecieron. Por último, **Germino et al, 2010**, con el objetivo de garantizar la seguridad del producto probiótico estudiado, identificó que, dentro de la población de seguridad (Todos aquellos participantes que tomaron por lo menos



una vez el producto), un 25,3% de los participantes sufrieron EA, clasificándolos mayormente en leves o moderados y solo dos, identificados como severos.

Tabla N°7: Efectos adversos (EA) presentados en los estudios incluidos

| ESTUDIO | EFECTOS ADVERSOS (E.A) |
|---------------------------------|--|
| Crippa et al, 2018 | No se presentan. |
| Germino et al, 2010 | Si. Del total de 91 participantes, considerados la población de seguridad, 23 tuvieron EA (25,3%). Se clasificaron entre infecciones, trastornos en el sistema nervioso y trastornos gastrointestinales. La mayoría de los EA fueron leves a moderados. Solo 2 se clasificaron como severos: Dolor de cabeza y herpes Zóster. 3 pacientes discontinuaron el estudio por presentar EA: 2 del grupo placebo por presentar palpitaciones y dolor difuso en cadera, abdomen y espalda baja, y 1 del grupo intervención, por presentar distensión abdominal y disnea. |
| Hariri et al, 2015 | No se presentan. |
| Hautaniemi et al, 2015 | No se presentan. |
| Jauhiainen et al, 2012 | Si. Del total de 89 participantes, 2 pacientes (2,3%) en el grupo de intervención, presentaron diarrea, hinchazón abdominal y Sme. de piernas inquietas. En el grupo placebo, 4 pacientes (4,5%) presentaron diarrea, náuseas y vómitos. Los EA sucedieron de forma ocasional y los investigadores no lo relacionan con el tratamiento. |
| Mazza et al, 2018 | No se presentan. |
| Sharafedinov et al, 2013 | Si. Ambos grupos presentaron constipación ocasional. No se declara qué cantidad de pacientes sufrieron el EA. |
| Turpeinen et al, 2011 | SI. 2 pacientes de 25 (8%), presentaron EA, pero los investigadores no lo relacionan con el tratamiento. No se describe que clase de EA. |

4. DISCUSIÓN

4.1 Resumen de resultados principales

En esta revisión, se analizó sistemáticamente estudios controlados aleatorizados, con el fin de clarificar los efectos de la implementación de probióticos en el tratamiento de la hipertensión arterial primaria en humanos. Se observó que, en todos los casos se utilizó un solo genero microbiano, ya sea, bacterias del género *Lactobacillus* o levaduras de arroz rojo, *Monascus Purpureus*. En los estudios que implementaron *Lactobacillus* como fuente de probióticos, varió la especie, cepa y dosis de suministro. A su vez, el uso de este tipo de microorganismo a través de la fermentación láctea, maduración de los quesos o fermentación industrializada, permitió la producción de péptidos bioactivos, principalmente del tipo *IPP* y *VPP*, con función inhibitoria de la enzima convertidora de Angiotensina. Por su parte, el estudio que utilizó como fuente probiótica levadura de arroz rojo; a través de fermentación de la misma, contribuyó a la liberación



de *Monacolina K*, un producto con función inhibitoria de la enzima *HMG-CoA reductasa*, interviniendo en la reducción del proceso aterosclerótico a través de la disminución de triglicéridos y colesterol LDL, citoquinas proinflamatorias, radicales libres y en la actividad de la hormona Angiotensina II, por lo tanto, promoviendo la adecuada función endotelial y la regularización de los valores de presión arterial.

Con respecto a la fuente de probióticos, seis estudios utilizaron alimentos elaborados a partir de leche fermentada, leche de soja y quesos probióticos; y, solo dos, suplementos con actividad probiótica. Además, como complemento del uso de probióticos en la reducción de la PA, se implementó el uso de una dieta hipocalórica y una mediterránea, en dos intervenciones.

Otro aspecto por considerar fue que, en todos los estudios incluidos, se reportaron cambios en la PA, la cual, fue mensurada a través de diferentes métodos. En la mayoría de los estudios, se optó por la implementación de PAC, no obstante, dos estudios utilizaron MAPA, y dos, una combinación de ambos.

Asimismo, de los ocho estudios analizados, cinco, mostraron efectos a favor del uso de probióticos sobre la HTA, uno, no tuvo resultados concluyentes con el efecto propuesto; y dos, a pesar de que se produjeron reducciones en la PA, no fueron significativamente estadísticas con relación al grupo control.

En adición, en aquellas investigaciones que analizaron la variación de la PA durante el día, se observó lo siguiente: Dos estudios, reportaron una mayor reducción PA sistólica y diastólica por la mañana, siguiendo esta misma línea, otro, reportó mayor disminución de los valores solo de la PAS, y otro, contrario a lo mencionado, observó valores más bajos de PAS Y PAD durante el periodo nocturno, en vez del diurno.

También, como apreciación, aquellos estudios que tuvieron una duración mayor a 8 semanas no pudieron afirmar el efecto antihipertensivo de los productos probióticos.

A su vez, al analizar el uso de antihipertensivos en las intervenciones, se advirtió que, en la mayoría de las investigaciones no se permitió su uso, un requisito fundamental, al momento de medir la magnitud del efecto probiótico sobre la PA. Sin embargo, dos, consintieron su uso habitual, registrando una gama amplia de fármacos como inhibidores ECA, diuréticos, betabloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes del receptor de angiotensina y otras combinaciones. No obstante, un estudio no mencionó el uso de estos, por lo tanto, no se pudo hacer un análisis en este tópico.

En lo que atañe a los efectos adversos, estos, estuvieron relacionados mayormente con síntomas gastrointestinales ocasionales, y aunque se dieron otros tipos de EA, los investigadores no los correlacionaron con las intervenciones. Sin embargo, en líneas generales, el uso de probióticos fue bien tolerado por los participantes de las intervenciones.



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

4.2 Calidad y aplicabilidad de la evidencia

En lo referente a la calidad de los estudios incluidos, para evaluarla se tuvo en cuenta la evaluación del riesgo de sesgo para cada estudio, siguiendo las recomendaciones de la *Colaboración Cochrane*, en el cual, se considera calidad baja, a aquellos estudios con más de tres riesgos inciertos o dos riesgos altos de sesgo; moderada, si no se identificaron más de tres riesgos inciertos o uno alto y, si no se identificó más de un riesgo incierto, el estudio se considera de alta calidad. Por lo que, considerando estos lineamientos, cinco estudios presentaron baja calidad y tres, alta calidad.

Con respecto a la aplicabilidad de la evidencia, la población analizada en este estudio son pacientes con hipertensión primaria grado 1 y grado 2, que, a pesar de pertenecer a regiones distintas que Latinoamérica, los resultados obtenidos sobre el efecto probiótico antihipertensivo son igualmente aplicables para esta región. Además, en Argentina, aunque dentro del mercado alimentario, no existe una amplia variedad de productos como leche fermentada o quesos probióticos, se puede optar por otros con capacidad probiótica como el yogur, alimentos fermentados caseros, suplementos dietarios con probióticos y levadura de cerveza.

4.3 Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Considerando la evidencia acumulada, se incurrió en algunos sesgos, principalmente el sesgo de ubicación, dado que, solo se consultó en bases de datos electrónicas como PubMed, Cochrane Library, Tripdatabase y Dialnet, dejando de lado otras bases de datos y fuentes de información. Otro sesgo fue el idioma, ya que, la mayoría de las publicaciones se encuentran en idioma inglés, y al no ser el idioma nativo de la autora, se pudieron ocasionar errores de traducción; además, no se pudieron acceder a ciertos artículos por encontrarse en idiomas como el ruso o el iraní y solo disponer de resúmenes en inglés, y no, los estudios completos.

También, como se mencionó anteriormente, se incurrió involuntariamente en el sesgo de publicación, pues, todos los estudios recabados, exceptuando a **Mazza et al, 2018**, fueron financiados por empresas farmacéuticas y o alimenticias, seguramente, influyendo los resultados obtenidos y en la visibilidad dentro de las bases de datos consultadas.

4.4 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios

A partir de los resultados expuestos referentes a la implementación de probióticos para el tratamiento de la HTA primaria, se informa que, esta revisión concuerda ampliamente con los resultados obtenidos del estudio de *Qi et al, 2020* titulado: “*El efecto de la suplementación con probióticos sobre la presión arterial: Una revisión sistemática y metaanálisis*”, el cual analizó 23 ECA, observando una clara reducción de la PAS y la PAD en aquellos grupos tratados con probióticos en comparación con los grupos control. A su vez, al igual que lo advertido en esta investigación, el efecto antihipertensivo de los probióticos duró un periodo corto de entre 8 a 10 semanas, en contraparte con el análisis pionero de *Khalesi et al, 2014*, “*Efecto de los probióticos*



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

en la presión arterial: *Una revisión y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados*”, quien afirmó que, con un tratamiento probiótico mayor a 8 semanas, se genera un mayor impacto sobre la disminución de los valores de PA. Sin embargo, aquí no se puede afirmar lo mismo, dado que, solo dos estudios incluidos fueron realizados a largo plazo, sin resultados concluyentes, por lo que, sería útil realizar más intervenciones a largo plazo, en estudios futuros. También, se concuerda con los resultados obtenidos de la revisión sistemática y metaanálisis de *Chi et al, 2020, “Efecto de los probióticos en pacientes con hipertensión”* donde observó en 14 ECA, una disminución de la PAS y de la PAD modesta pero significativa, importante para reducir el riesgo cardiovascular. Además, encontró que la suplementación con probióticos puede reducir la glucosa en sangre y el Índice de masa corporal (IMC) en pacientes hipertensos.

Asimismo, contrario a *Khalesi et al, 2014*, quien indicó que la reducción de la PA es mayor consumiendo multiespecies de probióticos, esta revisión no puede aseverar lo mismo, pues, solo se analizaron intervenciones con un solo tipo de microorganismo probiótico. A pesar de esto, existen coincidencias con la revisión sistemática y metaanálisis de *Lewis-Mikhael et al, 2020*, en donde, luego de analizar el efecto antihipertensivo del probiótico *Lactobacillus Plantarum* sobre la PA en 7 ECA, afirmó que existe un efecto más pronunciado en la disminución de PAS y PAD en sujetos hipertensos, en comparación con aquellos que utilizan multiespecies de probióticos. No obstante, *Chi et al, 2020*, propone una disonancia con lo expuesto por *Lewis-Mikhael et al, 2020*, quien sugiere que, el efecto antihipertensivo varía según la especie y cepa de probiótico o una combinación de estos; y no se puede determinar un óptimo método terapéutico dado que cada estudio o revisión, analiza diferente cepas o combinaciones. Por lo tanto, recomienda que, la interacción y el efecto sinérgico de los probióticos deben considerarse al diseñar los ensayos clínicos en futuras investigaciones.

En lo concerniente al tipo de probiótico examinado en este trabajo, el género *Lactobacillus*, fue el más utilizado en las intervenciones, coincidiendo con la revisión y metaanálisis de 18 ECA, de *Liu et al, 2020, “El efecto del consumo de Lactobacillus en la presión arterial humana”* afirmando que este género, es uno de los más importantes para regular los factores de riesgo cardiovasculares. Asimismo, mostró que el uso de este probiótico, comparado con el placebo, favorecía una reducción modesta de 2,74 mmHg de PAS y 1,50 mmHg de PAD, y a su vez, señaló que, el uso en formato de suplemento encapsulado favorecía a una significativa reducción, en comparación con el uso de lácteos u otros alimentos probióticos; sin embargo, a pesar de este hallazgo, esta revisión no puede favorecer la última afirmación, dado que, solo se incluyeron dos estudios con suplementos.

Por otro lado, también se examinó un estudio que utilizó como probiótico la levadura de arroz rojo (*Monascus Purpureus*), y, a pesar de que, se advirtieron efectos positivos en la reducción de la PA, en la revisión sistemática de *Xiong et al, 2017* titulada *“Los efectos del suplemento dietético de arroz de levadura roja sobre la presión arterial, el perfil lipídico y la proteína C reactiva*



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

en la hipertensión” no pudo dar muchas certezas, pues, luego de estudiar 21 ensayos, observó que la combinación de la levadura de arroz rojo más la terapia convencional antihipertensiva mostró efectos reductores significativos sobre el colesterol total sérico (CT), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y la proteína C reactiva (PCR), pero no mostró ningún efecto significativo sobre la PA sistólica, PA diastólica, triglicéridos (TG) y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), en comparación con el uso de placebo más terapia convencional antihipertensiva; por lo que serían necesarios más ensayos clínicos rigurosamente diseñados, antes de poder recomendar la levadura de arroz rojo a pacientes hipertensos.

En este mismo orden de ideas, también es necesario mencionar la tolerabilidad y efectos adversos de los probióticos. En este análisis, se observó una buena tolerancia a los probióticos, obteniendo efectos adversos ocasionales relacionados con alteraciones gastrointestinales, coincidiendo así, con la revisión de *Miremadi et al, 2016, “Efectos hipocolesterolémicos y propiedades antihipertensivas de los probióticos y prebióticos: Una revisión”* quien, declara que, la mayoría de las cepas utilizadas como probióticos, se reconocen como parte de la microflora normal de los humanos, por lo que son seguras para su consumo. A pesar de esto, continuamente son evaluados por la OMS y agencias nacionales e internacionales responsables de la seguridad alimentaria o la salud pública, las cuales, pudieron demostrar algunos efectos adversos a través de informes de casos, resultados de ensayos clínicos y modelos experimentales; incluyendo entre ellos, infecciones sistémicas, actividades metabólicas deletéreas, estimulación inmunológica excesiva en individuos susceptibles, transferencia de genes y efectos secundarios gastrointestinales. No obstante, es cada vez mayor el uso de probióticos para tratar, prevenir o mitigar enfermedades, por lo que, es necesario que la comunidad científica, para validar esos efectos, realicen una vigilancia activa y a su vez, investiguen los posibles mecanismos involucrados causantes de los mismos.

4.5 Limitaciones

Aunque se siguió en un proceso sistemático para reducir al máximo los sesgos posibles, como se refirió anteriormente, no fue posible llegar a un metaanálisis debido a diversidad de métodos para medir la PA, dosis y tipos de probióticos, duraciones de las intervenciones, estudios con reducida cantidad de participantes, faltante de datos, entre otros; por lo que hubiese sido más conveniente, refinar aún más las delimitaciones de la investigación para minimizar la heterogeneidad de la misma. También, otra limitación se debe al idioma, dado que, solo se encontraron estudios en inglés y ninguno en español, como se propuso inicialmente.

5. CONCLUSIÓN

5.1 Implicancias para la práctica

Concluyendo con lo expuesto, se reconoce que, a pesar de obtener en la mayoría de los estudios, resultados positivos en la reducción de la presión arterial luego de la intervención con probióticos;



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

en algunos, no se alcanzaron reducciones estadísticamente significativas en comparación con el placebo; sin embargo, como se mencionó, con modestas disminuciones en los valores de PA, merma el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y morbimortalidad, por lo que, se considera válido el uso de probióticos para este fin; ya que implican beneficios a la biota intestinal, manteniendo su homeostasis, fomentando de esta manera, la preservación de la salud integral. Asimismo, los probióticos presentes en alimentos, son plausibles de incluirse en la alimentación cotidiana, dado que, son de fácil acceso y adquisición, siendo una estrategia factible en la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial a nivel poblacional, además, teniendo la ventaja de poder ser elaborados de forma hogareña a través de la fermentación; no obstante, a este nivel, no se garantiza que el tipo y cantidad de microorganismos producidos tengan acción probiótica, pudiendo existir contaminación y riesgo de toxicidad.

A su vez, como acciones complementarias a esta revisión, se propone seguir las recomendaciones de las guías de prevención y tratamiento de la hipertensión arterial, aplicando desde el punto de vista nutricional, planes alimentarios basados en la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), dieta mediterránea o vegetariana, las cuales, se basan en el consumo de alimentos de alto contenido en fibra y bajos en grasas saturadas y colesterol, como así también, azúcares y carbohidratos refinados, evitando, el consumo excesivo de sal, bebidas alcohólicas y tabaco. Además, se plantea la inclusión de productos nutraceuticos, ampliamente estudiados por sus funciones promotoras de la salud cardiovascular, que consisten en interacciones entre macro y micronutrientes, agentes antioxidantes y los genes del individuo, con el fin de prevenir, controlar y tratar la hipertensión arterial a través de numerosos mecanismos relacionados con la biología vascular tales, como el estrés oxidativo, la inflamación y la disbiosis intestinal (*Cicero - Colletti, 2015*).

5.2 Implicancias para la investigación

El campo de estudio del *microbioma humano*, conjunto de microbios que colonizan el organismo y los genes que los codifican, es muy reciente y los alcances que puede tener en la prevención y modificación de patologías, todavía se encuentra en etapa de exploración; por lo que, es esencial la realización de un mayor número de ensayos clínicos en humanos, para esclarecer los mecanismos de acción, especies, cepas y dosis de probióticos más efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares.

En relación con los estudios clínicos, la mayoría, se realizan en países europeos y asiáticos, de modo que, sería conveniente aplicar intervenciones similares a las que se planteó en esta revisión, en población latinoamericana. También, se sugiere realizar investigaciones en pacientes masculinos y femeninos por separado, para analizar en cada género, la magnitud del impacto antihipertensivo de los probióticos.

Además, en lo referente a la modulación de la flora intestinal, están en avance varias estrategias que favorecen el equilibrio de esta. Entre ellas, se encuentra la realización de trasplantes de



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

microbiota a través de donación fecal, que, a pesar de estar en etapa experimental, son considerados una herramienta prometedora para regular la disbiosis intestinal y mejorar, e incluso revertir la hipertensión arterial (*Felizardo et al, 2019*). También, está en proceso el desarrollo de una cartera más amplia de productos alimenticios o suplementos con agregado de probióticos, prebióticos o una combinación de ambos (*Simbióticos*) (*Wuyts et al, 2020*); por lo que, este ámbito de trabajo será crucial en los próximos años para ciencias como la biotecnología y la nutrición, tanto a nivel nacional como internacional. Asimismo, desde esta última ciencia, será fundamental la instrucción en este campo de investigación, para instaurar en la población el consumo habitual de probióticos en conjunto a otras estrategias higiénico-dietéticas, y mejorar así, la salud y la calidad de vida colectiva.

Adicionalmente, a medida que vayan surgiendo avances científicos en el uso de probióticos, será importante que se incluyan, en guías de tratamiento de la hipertensión arterial, como alternativas nutricionales para disminuir la ingesta de fármacos y evitar el desarrollo de efectos adversos, y, por lo tanto, contribuir a la adhesión al tratamiento por parte de los pacientes.



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

6. AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, mi Padre Celestial, que me da la vida y me permite continuar con salud, fuerzas y empeño para que avance en toda circunstancia, y, también ahora, en esta etapa de culminación de esta tesis de grado e inicio de la carrera profesional.

Gracias a mis padres, por el acompañamiento y apoyo durante toda la vida y en especial, durante el desarrollo de este trabajo de investigación; en particular reconociendo a mi madre por su amor, dedicación, paciencia y palabras de aliento para creer en mí misma y motivarme a salir adelante cada día.

Gracias a la Universidad Belgrano, por brindarme la oportunidad de recibir una formación integral, y a cada una de las personas que forman parte de ella, quienes trabajan con dedicación y responsabilidad para que la institución continúe creciendo. En especial, agradecer a la directora de la carrera de la Lic. en Nutrición, Lic. Beatriz Ravanelli por el acompañamiento brindado durante toda la carrera, y también reconocer a cada uno de los profesores quienes me impartieron sus conocimientos y pasión por esta profesión; y en particular, a la Lic. Flavia Olivia por aceptar ser mi tutora y por disponer de su tiempo, en realizar una cuidadosa revisión y aportar valiosas sugerencias al presente trabajo.

A todos, ¡Muchas gracias!



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matrícula: 1201-2833

7. BIBLIOGRAFÍA

7.1 Estudios incluidos

Crippa et al, 2018.

Crippa G., Zabzuni D., Bravi E., Piva G., De Noni I., Bigli E., Rossi F. (2018). Randomized, double blind placebo - controlled pilot study of the antihypertensive effects of Grana Padano D.O.P cheese consumption in mild-moderate hypertensive subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22:7573-7581 DOI: 10.26355/eurrev_201811_16299.

Germino et al, 2010.

Germino Wilford F., Neutel Joel, Nonaka Mako, Hendler Sheldon. (2010). The impact of lactotriptides on blood pressure response in stage 1 and stage 2 hypertensives. *J Clin Hypertens*, 12:153-159 DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00250.x.

Hariri et al, 2015.

Hariri Mitra, Salehi Rasaoul, Feizi Awat, Mirlohi Maryam, Kamali Sara, Ghiasvand Reza. (2015). The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscler*, 11(1):74-80 PMID: 26261453 PMCID: PMC4530661.

Hautaniemi et al, 2015.

Hautaniemi Elina J., Tikkakoski Antti J., Tahvanainen Anna, Nordhausen Klaus, Kähkönen Mika, Mattson Tiina, Luhtala Satu, Turpeinen Anu M., Niemelä Onni, Vapaatalo Heikki, Korpela Riita, Pörsti Ilkka H. (2015).

Effect of fermented milk product containing lactotriptides and plant sterol esters on haemodynamics in subjects with the metabolic syndrome-a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*, 114, 376-386 DOI: 10.1017/S0007114515002032.

Jauhiainen et al, 2012.

Jauhiainen T., Niittynen L., Järvenpää S., Hiltunen TP., Rönöback M., Vapaatalo H., Korpela R. (2012). Effects of long-term intake of lactotriptides on cardiovascular risk factors in hypertensive subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66,843-849 DOI: 10.1038/ejcn.2012.44.

Mazza et al, 2018.

Mazza Alberto, Lenti Salvatore, Schiavon Laura, Di Giacomo Ezio, Tomasic Monica, Manunta Roberto, Torin Gioia, Townsend Danyelle M., Rubello Domenico. (2018). Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105:992-996 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.076.

Sharafedinov et al, 2013.

Sharafedinov Khaider K., Plotnikova Oksana A., Alexeeva Ravilay, Sentsova Tatjana B., Songisepp Epp, Stsepetova Jelena ,Smidt Imbi, Mikelsaar Marika. (2013). Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index



and blood pressure indices of obese hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutrition Journal*, 12:138 DOI: 10.1186/1475-2891-12-138.

Turpeinen et al, 2011.

Turpeinen Anu M., Ehlers Pauliina I., Kivimäki Anne S., Järvenpää Salme, Fuller

7.2 Estudios excluidos

Ahn et al, 2015.

Ahn Hyeon Yeong, Kim Minjoo, Chae Jey Sook, Ahn Young-Tae, Sim Jae-Hun, Choi Il-Dong, Lee Sang-Hyun, Lee Jong Ho. (2015). Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduces fasting triglycerides and enhances apolipoprotein A-V levels in non-diabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 241(2):649-656 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.030.

Asemi et al, 2017.

Asemi Z., Aarabi MH., Hajjafari M., Alizadeh SA., Razzaghi R., Maazoochi M., Esmailzadeh A. (2017). Effects of synbiotic food consumption on serum minerals, liver enzymes, and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Int J Prev Med*, 8:4 DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_257_16.

Beltrán-Barrientos et al, 2018.

Beltrán-Barrientos Lilia M., González-Córdova Aaron F., Hernández-Mendoza Adrián, Torres-Inguanzo Eduardo H., Astiazarán-García Humberto, Esparza-

Iris, Wiegert Erol, Jähnchen Eberhard, Vapaatalo Heikki, Korpela Riitta, Wagner Frank . (2011). Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro tripeptide-containing milk product has acute blood pressure lowering effects in mildly hypertensive subjects. *Clin. Exp. Hypertens.*, 33(6):388-396 DOI: 10.3109/10641963.2010.549267.

Romero Julián, Vallejo-Cordoba Belinda. (2018). Randomized double-blind controlled clinical trial of the blood pressure-lowering effect of fermented milk with *Lactococcus lactis*: A pilot study. *J.Dairy Sci*, 101:2819-2825 DOI: 10.3168/JDS.2017-13189.

Chang et al, 2011.

Chang BJ., Park SU., Jang YS., Ko SH., Joo NM., Kim SI., Kim C-H., Chang DK. (2011). Effect of functional yogurt NY-YP901 in improving the trait of metabolic syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65,1250-1255 DOI: 10.1038/ejcn.2011.115.

Conway et al, 2014.

Conway Valérie, Couture Patrick, Gauthier Sylvie, Pouliot Yves, Lamarche Benoit. (2014). Effect of buttermilk consumption on blood pressure in moderately hypercholesterolemic men and women. *Nutrition*, 30,116-119 DOI: 10.1016/j.nut.2013.07.021.

Dahlberg et al, 2017.

Dahlberg Clinton J., Ou Joseph J., Babish John G., Lamb Joseph J., Eliason Sarah, Brabazon Holly, Gao Wei, Kaadige Mohan R., Tripp Matthew. (2017). A 13-week low glycemic load diet and lifestyle modification



program combining low glycemic load protein shakes and targeted nutraceuticals improved weight loss and cardio-metabolic risk factors. *Can.J.Physiol.Pharmacol*, 95:1414-1425 DOI: 10.1139/cjpp-2016-0704.

Firouzi et al, 2016.

Firouzi Somayyeh, Majid Hazreen Abdul, Ismail Amin, Kamaruddin Nor Azmi, Barakatun-Nisak Mohd-Yusof. (2016). Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur.J.Nutr*, 56(4):1535-1550 DOI: 10.1007/s00394-016-1199-8.

Gouni-Berthold et al, 2012.

Gouni-Berthold I., Schulte, D., Krone, W., Lapointe, J., Lemieux, P., Predel, H., & Berthold, H. (2012). The whey fermentation product malleable protein matrix decreases TAG concentrations in patients with the metabolic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 107(11):1694-1706 DOI: 10.1017/S0007114511004843.

Hove et al, 2015.

Hove KD., Brøns C., Færch K., Lund SS., Rossing P., Vaag A. (2015). Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur. J. Endocrinol.*, 172(1):11-20 DOI: 10.1530/EJE-14-0554.

Hsieh et al, 2018.

Hsieh Ming-Chia, Tsai Wan-Hua, Jheng Yu-Pang, Su Shih-Li, Wang Shu-Yi, Lin Chi-Chen, Chen Yi-Hsing, Chang Wen-Wei. (2018). The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 8:16791 DOI: 10.1038/s41598-018-35014-1.

Hütt et al, 2015.

Hütt P., Songisepp E., Rätsep M., Mahlapuu R., Kilk K., Mikelsaar M. (2015). Impact of probiotic *Lactobacillus plantarum* TENSIA in different dairy products on anthropometric and blood biochemical indices of healthy adults. *Benef Microbes*, 6(3):233-243 DOI: 10.3920/BM2014.0035.

Ito et al, 2017.

Ito M., Kusahara S., Yokoi W., Sato T., Ishiki H., Miida S., Matsui A., Nakamori K., Nonaka C., Miyazaki K. (2017). *Streptococcus thermophilus* fermented milk reduces serum MDA-LDL and blood pressure in healthy and mildly hypercholesterolaemic adults. *Benef Microbes*, 8(2):171-178 DOI: 10.3920/BM2016.0102.

Ivey et al, 2015.

Ivey KL., Hodgson JM., Kerr DA., Thompson PL., Stojceski B., Prince RL. (2015). The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(1):46-51 DOI: 10.1016/j.numecd.2014.07.012.

Jauhiainen et al, 2010.



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

Jauhainen T., Rönneck M., Vapaatalo H., Wuolle K., Kautiainen H., Groop P-H., Korpela R. (2010). Long-term intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr*, 64(4):424-431 DOI: 10.1038/ejcn.2010.3.

Lee C-Y et al, 2016.

Lee C-Y., Yu M-C., Perng W-T., Lin C-C., Lee M-Y., Chang Y-L., Lai Y-Y., Lee Y-C., Kuan Y-H., Wei J-C., Shih H-C. (2016). No additional cholesterol-lowering effect observed in the combined treatment of red yeast rice and *Lactobacillus Casei* in hyperlipidemic patients: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Chin J Integr Med*, 1-8 DOI: 10.1007/s11655-016-2530-1.

Lee SJ et al, 2014.

Lee SJ., Bose S., Seo J-G., Chung W-S., Lim C-Y., Kim H. (2014). The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 1-9 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.006.

Mahboobi et al, 2014.

Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, Feizi A, Ghiasvand R, Askari G, Maayeshi N. (2014). The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med* , 5(10):1239-1246 PMID: 25400881 PMCID: PMC4223942.

Rekssupphol S. & Rekssupphol L. 2015.

Rekssupphol S. & Rekssupphol L. (2015). A Randomized Double-blind Controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* Plus *Bifidobacterium bifidum* versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* ,9(3):KC01-KC04 DOI: 10.7860/JCDR/2015/11867.5728.

Stadlbauer et al, 2015.

Stadlbauer V, Leber B, Lemesch S, Trajanoski S, Bashir M, Horvath A, Tawdrous M, Stojakovic T, Fauler G, Fickert P, Hogenauer C, Klymiuk I, Stiegler P, Lamprecht M, Pieber TR, Tripolt NJ, Sourij H. (2015). *Lactobacillus casei* Shirota supplementation does not restore gut microbiota composition and gut barrier in metabolic syndrome: a randomized pilot study. *PLoS ONE*, 10(10):e0141399 DOI:10.1371/journal.pone.0141399.

Szulinska et al, 2018.

Szulinska Monika, Łoniewski Igor, Skrypnik Katarzyna, Sobieska Magdalena, Korybalska Katarzyna, Suliburska Joanna, Bogdaski Paweł. (2018). Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women-A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients*, 10(11):1672 DOI: 10.3390/nu10111672.

Usinger et al, 2010 (a).

Usinger L., Ibsen H., Linneberg A., Azizi M., Flambard B., Jensen LT. (2010). Human in vivo study of the renin-angiotensin-



aldosterone system and the sympathetic activity after 8 weeks daily intake of fermented milk. *Scandinavian Society of Clinical Physiology and Nuclear Medicine*, 30 (2):162-168 DOI: 10.1111/j.1475-097X.2009.00921.x.

Usinger et al, 2010 (b).

Usinger L., Jensen LT., Flambard B., Linnenberg A., Ibsen H. (2010). The antihypertensive effect of fermented milk in individuals with prehypertension or borderline hypertension. *Journal of Human*

7.3 Referencias adicionales

Aluko RE, 2015.

Aluko, RE. (2015). Antihypertensive peptides from food proteins. *Annu Rev Food Sci Technol.* 6:235-62. DOI: 10.1146/annurev-food-022814-015520. PMID: 25884281.

Appel et al, 2006.

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. (2006). Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 47(2):296-308. DOI: 10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6. PMID: 16434724.

Cani et al, 2007.

Cani Patrice D., Amar Jacques, Iglesias Miguel Ángel, Poggi Marjorie, Knauf Claude, Bastelica Delphine, Neyrinck Audrey M, Fava Francesca, Tuohy Kieran M., Chabo Chantal, Waget Aurélie, Delmée Evelyne, Cousi Béatrice. (2007). *Metabolic*

Hypertension, 24(10):678-683 DOI: 10.1038/jhh.2010.4.

Yamasue et al, 2010.

Yamasue K., Morikawa N., Mizushima S. Tochikubo O. (2010). The blood pressure lowering effect of lactotripeptides and salt intake in 24-h ambulatory blood pressure measurements. *Clinical and Experimental Hypertension*, 32(4):214-220 DOI: 10.3109/10641963.2010.491885.

Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, 56 (7):1761-1772. DOI: 10.2337/db06-1491.

Chi et al, 2020.

Chi, C., Li, C., Wu, D., Buys, N., Wang, W., Fan, H., & Sun, J. (2020). Effects of probiotics on patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 22(5), 34. DOI: 10.1007/s11906-020-01042-4

Cicero - Colletti, 2015.

Cicero, A. F. G., & Colletti, A. (2015). Nutraceuticals and blood pressure control: Results from clinical trials and meta-analyses. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension*, 22(3), 203–213. DOI: 10.1007/s40292-015-0081-8

Delucchi A. M. et al, 2017.



Delucchi Alejandro M., Majul Claudio R., Vicario Augusto, Cerezo Gustavo H., Fábregues Guillermo. (2017). Registro Nacional de hipertensión arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. Rev Arg Cardiol, 85;354-360.

Domínguez González et al, 2014.

Domínguez González Karina N., Cruz Guerrero Alma E., González Márquez Humberto, Gómez Ruiz Lorena C., García-Garibaya Mariano, Rodríguez Serrano Gabriela M. (2014). El efecto antihipertensivo de las leches fermentadas. Rev Argent Microbiol., 46(1):58-65.

Dong et al, 2013.

Dong JY, Szeto IM, Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin LQ, Zhao Y. (2013). Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr., 110(7):1188-94. DOI: 10.1017/S0007114513001712. PMID: 23823502.

Egan Brent et al, 2019.

Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Esler M, Mancia G. (2019). The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? Journal of Hypertension, Vol 6: 1148-1153 .

Esquivel Solís V. et al, 2010.

Esquivel Solís Viviana y Jiménez Fernández Maristela. (2010). Aspectos nutricionales en la prevención y tratamiento de la

hipertensión arterial. Rev Costarr Salud Pública, 19(1):42-47.

Felizardo et al, 2019.

Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P, Rossoni LV, Câmara NOS. (2019). The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. Pharmacol Res. 141:366-377. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.019.

He et al, 2017.

He Jan, Zhang Fan, Han Yan. (2017). Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. Medicine,96:51(e9166) DOI:10.1097/MD.0000000000009166.

Higgins, Green, 2011.

Higgins JPT, Green S (2011). Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

Hill et al, 2014.

Hill, C., Guarner, F., Reid, G. et al. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol., 11, 506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.

Jäkälä y Heikki, 2010.



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

Jäkälä P. & Heikki V. (2010). Antihypertensive Peptides from Milk Proteins. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 3(1): 251–272. DOI: 10.3390/ph3010251.

Kang et al, 2017.

Kang Yongbo, Cai Yue. (2017). Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Vol 42(2):110-117. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.09.006.

Khalesi et al, 2014.

Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. (2014). Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 64(4):897-903. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469. PMID: 25047574.

Lau et al, 2017.

Lau, K., Srivatsav, V., Rizwan, A., Nashed, A., Liu, R., Shen, R., & Akhtar, M. (2017). Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 9(8), 859. DOI: 10.3390/nu9080859.

Lewis-Mikhael et al, 2020.

Lewis-Mikhael, A.-M., Davoodvandi, A., & Jafarnejad, S. (2020). Effect of *Lactobacillus plantarum* containing probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian*

Pharmacological Society, 153(104663), 104663. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104663

Liu et al, 2018.

Liu, J., An, N., Ma, C., Li, X., Zhang, J., Zhu, W., Zhang, Y., & Li, J. (2018). Correlation analysis of intestinal flora with hypertension. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(3), 2325–2330. DOI: 10.3892/etm.2018.6500.

Liu et al, 2020.

Liu, J., Zhang, D., Guo, Y., Cai, H., Liu, K., He, Y., ... Guo, L. (2020). The effect of *Lactobacillus* consumption on human blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 54(102547), 102547. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102547

Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles, 2019.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles. (2019). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Informe Definitivo. 165-186.

Miremadi et al, 2016.

Miremadi, F., Sherkat, F., & Stojanovska, L. (2016). Hypocholesterolaemic effect and anti-hypertensive properties of probiotics and prebiotics: A review. *Journal of Functional Foods*, 25, 497–510. DOI: 10.1016/j.jff.2016.06.016



Moraes et al, 2014.

Moraes AC, Silva IT, Almeida-Pititto Bd, Ferreira SR. (Jun 2014). Intestinal microbiota and cardiometabolic risk: mechanisms and diet modulation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 58(4):317-27. DOI: 10.1590/0004-2730000002940. PMID: 24936725.

Pluznik, 2014.

Pluznik, J. (2014). A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*, 2(5):202-207. DOI:10.4161/gmic.27492.

Qi et al, 2020.

Qi, D., Nie, X.-L., & Zhang, J.-J. (2020). The effect of probiotics supplementation on blood pressure: a systemic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 79. DOI: 10.1186/s12944-020-01259-x

Robles-Vera et al, 2017.

Robles-Vera Iñaki, Toral Marta, Romero Miguel, Jiménez Rosario, Sánchez Manuel, Pérez-Vizcaíno Francisco, Duarte Juan. (2017). Antihypertensive Effects of Probiotics. *Current Hypertension Reports.*, Vol.19, Article number: 26. DOI:10.1007/s11906-017-0723-4.

Rosas, 2011.

Rosas, M. R. (2011). Inmunonutrición. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Offarm.*, Vol. 30(4):54-59.

Sánchez R.A. et al, 2010.

Sánchez Ramiro A., Ayala Miryam, Baglivo Hugo, Velázquez Carlos, Burlando Guillermo, et al. (2010). Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. *Rev Chil Cardiol*, Vol 29 N°1: 117-144.

Santamaría R. et al, 2015.

Santamaría R, Gorostidib M. (2015). Hipertensión arterial secundaria: Cuándo y cómo debe investigarse. *NefroPlus*, Vol 7 N°1:1-106.

Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, 2018.

Sociedad Argentina de Cardiología – Federación Argentina de Cardiología – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. (2018). Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Área de Consensos y Normas – *Rev Argent Cardiol*. Vol 86 (Suplemento 2), 1-49.

Upadrasta et al, 2016.

Upadrasta A, Madempudi RS. (2016). Probiotics and blood pressure: current insights. *Integr Blood Press Control.*, 9:33-42. DOI: 10.2147/IBPC.S73246. PMID: 26955291; PMCID: PMC4772943.

Usinger et al, 2012.

Usinger L, Reimer C, Ibsen H. (2012). Fermented milk for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD008118. DOI:10.1002/14651858.CD008118.pub2.

Williams B. et al, 2019.



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. (2019). Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.*, 72(2):160.e1-e78.

Wuyts et al, 2020.

Wuyts, S., Van Beeck, W., Allonsius, C. N., van den Broek, M. F., & Lebeer, S. (2020). Applications of plant-based fermented foods and their microbes. *Current Opinion in Biotechnology*, 61, 45–52. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.09.023

Xiong et al, 2017.

Xiong, X., Wang, P., Li, X., Zhang, Y., & Li, S. (2017). The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid

profile, and C-reactive protein in hypertension: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1831–1851. DOI: 10.1080/10408398.2015.1018987

Yang et al, 2015.

Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. (Jun 2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6):1331-40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.

Yoon et al, 2015.

Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. (2015). Prevalencia y control de la hipertensión en adultos: Estados Unidos, 2011-2014. Resumen de datos de NCHS, 1-8.



8. ANEXOS

8.1 Hoja de selección de artículos potenciales

HOJA DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES

Fuente del estudio:

Título:

Autor/ es:

Fecha de publicación:

Artículo Completo: Si / No

Idioma de publicación:

Criterios de Selección:

PARTICIPANTES:

1. ¿Se estudia a pacientes con HTA? SI / NO Grado: _____
2. ¿La edad de los pacientes es entre los 18 a 75 años? SI / NO
3. Sexo: AMBOS FEM MASC
4. Valor de HTA inicial promedio: _____
5. Comorbilidades: _____
6. Embarazadas: SI /NO En proceso de lactancia: SI/NO
7. N° Total de participantes: _____
8. ¿Reciben tratamiento farmacológico? SI / NO Cuáles?

INTERVENCION:

1. N° de grupos en la intervención: _____
2. Tamaño de la muestra: _____
3. ¿Recibió alguno de los grupos, alimento o suplemento probiótico? SI / NO
4. ¿Qué tipo de Alimento o Suplemento? _____
5. ¿En qué dosis? _____
6. ¿Cuánto tiempo duró la intervención? _____
7. Detalle del tipo de intervención: _____

COMPARACIÓN:

1. N° de grupos en la comparación: _____
2. Tamaño de la muestra: _____
3. ¿Recibió alguno de los grupos, alimento o suplemento probiótico? SI / NO
4. ¿Qué tipo de Alimento / Suplemento? _____
5. ¿En qué dosis? _____
6. ¿Cuánto tiempo duró la comparación? _____
7. Detalle del tipo de comparación _____

DESENLACE:

1. ¿Fue eficiente la utilización de probióticos en disminuir la HTA? SI / NO
2. ¿Disminuyó PAS? SI / NO ¿Cuánto? ¿Disminuyó PAD? SI /NO ¿Cuánto?
¿Disminuyó AMBAS? SI /NO ¿Cuánto?
3. ¿Se presentaron efectos adversos? SI /NO Cuáles? _____
4. Otros detalles del desenlace: _____

DISEÑO:

1. ¿Es un ECA? SI / NO
Características _____



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

ANÁLISIS DE RIESGO DE SEGSOS:

| ESTUDIO: | | |
|---|------------|--------|
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | | |
| Ocultación de la asignación | | |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | | |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | | |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | | |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | | |
| Otros Sesgos | | |
| | | |

INCLUIR ESTUDIO:

INCLUIR: _____

EXCLUIR: _____

DUDOSO: _____

8.2 Análisis de sesgos de estudios incluidos

| ESTUDIO: Crippa et al, 2018 | | |
|---|--|------------|
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes seleccionados aleatoriamente en un ratio 1:1 por programa de computadora | BAJO |
| Ocultación de la asignación | El queso de la intervención al igual que el placebo, estaban envasados en sobres transparentes, ambos con una apariencia externa, aroma y sabor indiscernibles. Los pacientes recibieron dos lotes de 35 sachets cada uno para mantenerlos refrigerados. No indica si tenían algún código de identificación. | POCO CLARO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Afirma que el estudio es Doble ciego, pero no indica más información. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | No se declara información de cegamiento de los evaluadores. | POCO CLARO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | Si. Al momento de presentar los resultados de los valores de la PA, solo se publican resultados en media | ALTO |



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

| | | |
|---|---|---------------|
| | y DS de la PAC, sin embargo, el resto de los valores de PAC automática y MAPA se presentan en mmHg en que decreció la PA. También se declara que hubo 3 participantes que abandonaron el estudio antes del análisis final, y uno que no cumplió con la toma de suplementos. Ninguno de los abandonos fue por efectos adversos o problemas de salud. En total se analizaron los datos de 30 pacientes. | |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio no está disponible. Pero se cree que todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio financiado por empresa Consorzio Grana Padano DOP, Italia. | POCO CLARO |
| ESTUDIO: Germino et al, 2010 | | |
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes seleccionados aleatoriamente en un ratio 2:1 pero no indica la herramienta de aleatorización implementada. | POCO CLARO |
| Ocultación de la asignación | Los suplementos en polvo que contenían lactotripéptidos o placebo, se envasaron en sobres cerrados idénticos, que se dispensaban junto a jugo de manzana en el cual debían ser diluidos. No indica si tenían un código de identificación. | POCO CLARO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Afirma que el estudio es Doble ciego, pero no especifica más información. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | No se declara cegamiento de los evaluadores. | POCO CLARO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | No. Todos los resultados se presentaron. Hubo 10 pérdidas de pacientes durante el estudio. | BAJO |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio no está disponible. Pero se cree que todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio financiado por empresa farmacéutica AmealPeptide, Calpis USA Inc. | POCO CLARO |
| ESTUDIO: Hariri et al, 2015 | | |
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | A los pacientes se les asignaron un número de orden, luego se aleatorizaron por bloques permutados en un ratio 2: 1 por programa de computadora. | BAJO |
| Ocultación de la asignación | Si. El productor de la leche de soja fermentada o placebo, envasó de forma similar y con codificación para garantizar el cegamiento. | BAJO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Si hubo cegamiento de participantes y personal. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Si hubo cegamiento de los evaluadores. Ya que estipularon que el código de aleatorización recién se publicaría al final del ensayo. | BAJO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | No. Todos los resultados se presentaron. También se declara que hubo participantes que abandonaron el estudio. 4 pacientes fueron excluidos del grupo placebo: 1 por antibióticos. 1 por cumplimiento deficiente. 2 por cambio de fármaco. 4 pacientes del grupo intervención: 2 por antibióticos, 1 por cambio de dieta, 1 por | BAJO |



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

| | | |
|---|--|---------------|
| | cumplimiento deficiente. En total se perdieron 8 pacientes y el análisis final se completó con 40 pacientes. | |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio está disponible. Todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio financiado por empresa productora de leche de soja de Isfahan, Iran | POCO CLARO |
| ESTUDIO: Hautaniemi et al, 2015 | | |
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes reclutados por el diario local. Se usaron listas de aleatorización separadas para hombres y mujeres. | BAJO |
| Ocultación de la asignación | No específica. | POCO CLARO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Afirma que el estudio es Doble ciego. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | No se declara información de cegamiento de los evaluadores. | POCO CLARO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | Si. mide la PAC automática al inicio, pero no indica los valores finales luego de la intervención. Hubo pérdida de pacientes: 1 en el momento de preinclusión, 3 del grupo placebo y 2 del grupo intervención por razones personales. 4 excluidos porque no registraron que tomaban medicación y 2 por razones técnicas en los registros hemodinámicos | ALTO. |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio está disponible. Los desenlaces que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio apoyado por industria (Valio Ltd), con fines económicos por su producto. | POCO CLARO |
| ESTUDIO: Jauhiainen et al, 2012 | | |
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes fueron reclutados por medio la prensa local. Fueron seleccionados aleatoriamente pero no indica el método utilizado. | POCO CLARO |
| Ocultación de la asignación | No indica. | POCO CLARO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Afirma que el estudio es Doble ciego. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | No se declara información de cegamiento de los evaluadores. | POCO CLARO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | No. Todos los resultados se presentaron. También se declara que hubo perdidas de pacientes durante el estudio. 1 del grupo intervención y 4 del grupo placebo justo después del periodo de prueba. En total se analizaron 89 pacientes. | BAJO |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio no está disponible. Pero se cree que todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio apoyado por industria (Valio Ltd), con fines económicos por su producto. | POCO CLARO |
| ESTUDIO: Mazza et al, 2018 | | |



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833




| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
|---|---|------------|
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes seleccionados aleatoriamente. Utiliza paquete SPSS 17 para Windows | BAJO |
| Ocultación de la asignación | No se realizó, ya que es un estudio abierto. | BAJO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | No se realizó. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | No se realizó. | BAJO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | No. Todos los resultados se presentaron. También se declara que no hubo abandonos en el estudio. | BAJO |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio no está disponible. Pero se cree que todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Indica que no se encuentra financiada por una empresa farmacéutica o alimenticia | BAJO |
| ESTUDIO: Sharafedtinov et al, 2013 | | |
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes seleccionados aleatoriamente a través del programa SPSS 17 para Windows y divididos en 2 grupos en un ratio de 2:1. | BAJO |
| Ocultación de la asignación | Las porciones de quesos de intervención y placebo tenían un código. Cada código fue guardado en un sobre cerrado que se abrió una vez obtenidos los resultados de los análisis clínicos y de laboratorio. | BAJO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Afirma que el estudio es Doble ciego. | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Si. El coordinador y asistentes técnicos se ocupaban de confirmar si los participantes consumían el queso, pero no sabían si era de la intervención o del placebo. | BAJO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | No. Todos los resultados se presentaron. No hubo pérdidas de pacientes durante el estudio. | BAJO |
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio está disponible. Todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio apoyado por industria desarrolladora de la bacteria ácido láctica L. TENSIA. | POCO CLARO |
| ESTUDIO: Turpeinen et al, 2011 | | |
| Tipo de sesgo | Comentario | Riesgo |
| Sesgo de Selección | | |
| Generación de la secuencia | Pacientes seleccionados aleatoriamente, pero no indica la herramienta de aleatorización implementada. | POCO CLARO |
| Ocultación de la asignación | No indica. | POCO CLARO |
| Sesgo de Realización | | |
| Cegamiento de los participantes y el personal | Afirma que el estudio es Doble ciego, pero no especifica más información | BAJO |
| Sesgo de Detección | | |
| Cegamiento de los evaluadores | No se declara cegamiento de los evaluadores. | POCO CLARO |
| Sesgo de Desgaste | | |
| Datos de resultados incompletos | No. Todos los resultados se presentaron. No hubo pérdidas de pacientes durante el estudio. | BAJO |



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

| | | |
|------------------------------|--|------------|
| Sesgo de Notificación | | |
| Notificación selectiva | El protocolo del estudio no está disponible. Pero se cree que todos los resultados que fueron planteados inicialmente se completaron en el estudio presentado. | BAJO |
| Otros Sesgos | Estudio apoyado por industria (Valio Ltd), con fines económicos por su producto. | POCO CLARO |

| | Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de Selección) | Ocultación de la asignación (Sesgo de Selección) | Cegamiento de participantes y personal (Sesgo de Realización) | Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de Detección) | Datos de resultados incompletos (Sesgo de Desgaste) | Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de Notificación) | Otros Sesgos |
|--------------------------|---|--|---|--|---|--|--------------|
| Crippa et al, 2018 | + | ? | + | ? | - | + | ? |
| Germino et al, 2010 | ? | ? | + | ? | + | + | ? |
| Hariri et al, 2015 | + | + | + | + | + | + | ? |
| Hautaniemi et al, 2015 | + | ? | + | ? | - | + | ? |
| Jauhainen et al, 2012 | ? | ? | + | ? | + | + | ? |
| Mazza et al, 2018 | + | + | + | + | + | + | + |
| Sharafedinov et al, 2013 | + | + | + | + | + | + | ? |
| Turpeinen et al, 2011 | ? | ? | + | ? | + | + | ? |

-  Riesgo de Sesgo alto
-  Riesgo de Sesgo poco claro
-  Riesgo de Sesgo bajo



Alumna: Alicia Zurita Hlinka
N° Matricula: 1201-2833

8.3 Tabla resumen de características generales de estudios incluidos

Tabla N°2: Características generales de los estudios incluidos

| ESTUDIO | DISEÑO | PARTICIPANTES | PROBIÓTICO | DOSIS | VALORES DE LA INTERVENCIÓN (Cambios desde el inicio del estudio) | | | | | VALORES DEL CONTROL (Cambios desde el inicio del estudio) | | | | |
|----------------------------|--------------------|--|--|--|---|------|--------|--|--|---|------|--------|---|--|
| | | | | | N° G | N° P | D | PAS (mmHg) | PAD (mmHg) | N° G | N° P | D | PAS (mmHg) | PAD (mmHg) |
| Crippa et al, 2018 | AL,DC,PC, DCR, EP. | n:30; ambos sexos; edad: 52,3±12,5; hipertensos; Italia. | Queso Grana Padano (DOP) | 30gr/día cont.: 0.12mg de VPP y 0,095mg de IPP | 1 | 15 | 8 sem. | <i>Inicial:</i> 138,2±9,5 <i>PAC:</i> -6,60 <i>PAC automático:</i> -6,77 <i>MAPA media 24hs:</i> -5.73 | <i>Inicial:</i> 88,1±5,4 <i>PAC:</i> -5,33 <i>PAC automático:</i> -2,53 <i>MAPA media 24hs:</i> -4.77 | 1 | 15 | 8 sem. | <i>Inicial:</i> 138,2±9,5 <i>PAC:</i> -1,77 <i>PAC automático:</i> -1,10 <i>MAPA media 24hs:</i> -1.33 | <i>Inicial:</i> 88,1±5,4 <i>PAC:</i> -1,77 <i>PAC automático:</i> +0.07 <i>MAPA media 24hs:</i> -1.07 |
| Germiño et al, 2010 | AL, DC,PC, DPL. | n:81; ambos sexos; edad: 32-78; hipertensos; EE. UU. | Producto con lactotri péptidos en polvo, diluido en jugo de manzana. | 2 sachets x día. Cont.: 75 mg de IPP-VPP | 1 | 52 | 6 sem. | <i>PAC:</i> 156,6±6,0 (-7,8±0.43) <i>MAPA media 24hs:</i> 146±11,04 (-2+7,48) <i>PAS diurna (MAPA):</i> 152,7±9,14 (-3,6±9,97) | <i>PAC:</i> 92,5±8,31 (-5,72±7,0) <i>MAPA media 24hs:</i> no se registra | 1 | 29 | 6 sem. | <i>PAC:</i> 154±5,98 (-8,6±11,3) <i>MAPA media 24hs:</i> 141,4±9,02 (+0,7±6,46) <i>PAS diurna (MAPA):</i> 149,4±7,34 (0±8,52) | <i>PAC:</i> 91,6±9,61 (-4,3±6,95) <i>MAPA media 24hs:</i> no se registra |



| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------|--|---|---|---|------------|---------|--|--------------------------------------|---|----|---------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hariri et al, 2015 | AL,DC,PC, DPL | n:40; ambos sexos; edad:35-68; diabéticos tipo 2, hipertensos; Irán. | Leche de soja probiótica <i>L. plantarum</i> A7 | 200ml/d. Cont: 4×10^9 UFC. | 1 | 20 | 8 sem. | PAC: $147 \pm 4,8$ ($130,5 \pm 1,6$) | PAC: $100 \pm 7,0$ ($91 \pm 10,0$) | 1 | 20 | 8 sem. | PAC: $143 \pm 7,1$ ($144 \pm 2,3$) | PAC: $107 \pm 9,0$ ($105 \pm 1,2$) |
| Hautaniemi et al, 2015 | AL,DC,PC, DPL | n:104; ambos sexos; edad:35-62 Sme. Metabólico; Finlandia. | Producto a base de leche fermentada probiótica <i>L. Helveticus</i> Lc1936 con péptidos bioactivos y fitoesteroles. | 250 ml/d. cont: 5mg o 25 mg de IPP – VPP y 2 mg de fitoesteroles. | 1 | 36 (5mg) | 12 sem. | PA en hogar: $139,0 \pm 11$ (-1,4) | PA en hogar: 85 ± 7 (-1,3) | 1 | 33 | 12 sem. | PA en hogar: 139 ± 14 (-2,4) | PA en hogar: 87 ± 9 (-1,3) |
| | | | | | 1 | 35 (25 mg) | 12 sem. | PA en hogar: 147 ± 17 (-1,1) | PA en hogar: 91 ± 10 (-1,0) | | | | | |
| Jauhiainen et al, 2012 | AL,DC,PC, DPL | n:89; ambos sexos; edad: 25-55; hipertensos; Finlandia. | Producto a base de leche fermentada probiótica <i>L. Helveticus</i> LBK-16H | Primer periodo (12 sem): 200ml/d. cont: 5mg de IPP-VPP | 1 | 45 | 12sem. | MAPA media 24hs: 148 ± 7 (-1,3) | MAPA media 24hs: 95 ± 5 (-0,5) | 1 | 44 | 12 sem. | MAPA media 24hs: 147 ± 5 (-2,3) | MAPA media 24hs: 94 ± 4 (-1,4) |
| | | | | Segundo periodo (12 sem): 200ml/2x d. Cont: 50mg de IPP-VPP | | | 12 sem. | MAPA media 24hs: 147 ± 8 (-2,3) | MAPA media 24hs: 94 ± 6 (-1,8) | | | 12 sem. | MAPA media 24hs: 145 ± 8 (0,3) | MAPA media 24hs: 93 ± 6 (-0,5) |
| Mazza et al, 2018 | AL,AB,MC | n:104; ambos sexos, edad: $57,4 \pm 8,6$; hipertensos, hipercolesterolémicos con Sme. Metabólico; Italia. | Cápsula de Liposcudil Plus | 1 capsula: 333mg levadura de arroz rojo, 10 mg Monacolina K y | 1 | 52 | 8 sem. | PAC: $144,8 \pm 8,4$ (-5,2) | PAC: $90,7 \pm 4,4$ (-4,9) | 1 | 52 | 8 sem. | PAC: $145,7 \pm 5,1$ (-3,0) | PAC: $91,7 \pm 4,6$ (-2,9) |



| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|------------------|--|---|--|---|----|-------------------|--|--|---|----|---------------------|--|--|
| | | | | 30 mg de CoQ10 | | | | | | | | | | |
| Sharafedinov et al, 2013 | AL,DC,PC, DPL,EP | n:40; ambos sexos; edad: 30-69; obesos, hipertensos con Sme metabólico; Rusia. | Queso probiótico L. plantarum TENSIA. | 50 gr/ día cont: 7,5x10 ¹² UFC. | 1 | 25 | 3 sem. | <i>PAC diurna:</i> 134±1,6 (121,8±1,5) <i>PAC nocturna:</i> 129,4±2,5 (120,6±1,2) | <i>PAC diurna:</i> 82,4±1,2 (78,4±0,9) <i>PAC nocturna:</i> 79,6±1,4 (78,0±1,2) | 1 | 15 | 3sem. | <i>PAC diurna:</i> 131,4±1,8 (120±1,8) <i>PAC nocturna:</i> 130.0±3,3 (119,3±1,6) | <i>PAC diurna:</i> 82,1±1,5 (78,6±1,0) <i>PAC nocturna:</i> 79,6±1,6 (76,4±1,3) |
| Turpeinen et al, 2011 | AL,DC,PC, DCR,UC | n:25; ambos sexos; edad:30-65; hipertensos; Finlandia. | Producto a base de leche fermentada probiótica <i>L.Helvéticus</i> con péptidos bioactivos y fitoesteroles. | 250gr/día contiene n: 25 mg de VPP-IPP y 2 gr fitoesteroles. | 1 | 12 | 2 period. de 24hs | <i>MAPA media 24hs:</i> 155±13 (140±12) | <i>MAPA media 24hs:</i> 90±8 (89±8) | 1 | 12 | 2 period. de 24 hs. | <i>MAPA media 24hs:</i> 155±13 (142±10) | <i>MAPA media 24 hs:</i> 90±8 (91±8) |

Referencias: Valores entre paréntesis hacen referencia a aquellos obtenidos luego de la intervención. AL: Aleatorio, DC: Doble ciego, AB: abierto, PC: Placebo controlado, DPL: Diseño Paralelo, DCR: Diseño Cruzado, EP: Estudio piloto, UC:Unicentro, MC: Multicéntrico, N°G: Número de grupos, N°P: Número de participantes, D: Duración de la intervención/ control, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. PAC: Presión arterial en consultorio. MAPA: Medición ambulatoria de la presión arterial por 24hs. IPP-VPP: Isoleucina-prolina-prolina, Valina-prolina-prolina. UFC: Unidad formadora de colonias bacterianas. Valores entre paréntesis hacen referencia a aquellos obtenidos luego de la intervención.

