

# MODIFICACIONES DE ESTILO DE VIDA PARA PREVENIR Y CONTROLAR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Karen Analía Amarilla de Tascari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Estudios de Postgrado, Universidad del Norte, Paraguay

## RESUMEN

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante y modificable para la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. El alto consumo de sal puede predisponer a los niños a desarrollar hipertensión más adelante. Una reducción moderada en el consumo de sal de la población en todo el mundo daría lugar a una mejora importante en la salud pública. Con respecto al tabaquismo como otro factor de riesgo, existen varias estrategias que pueden usarse para promover el abandono del hábito de fumar. Los médicos están en una excelente posición para ayudar a sus pacientes a dejar de fumar. Las intervenciones dirigidas de pérdida de peso en subgrupos de población podrían ser más efectivas para la prevención de la hipertensión que un enfoque de población general. Se recomienda encarecidamente una dieta rica en frutas y verduras con alto contenido de potasio. Los productos frescos son los mejores. El contenido normal de potasio se reduce cuando los alimentos son enlatados o congelados. El suplemento con calcio reduce la presión arterial en individuos hipertensos

durante la inhibición crónica de la óxido nítrico sintasa y la dieta alta en calcio mejora la vasorelajación en la hipertensión deficiente en óxido nítrico. El magnesio debe ser considerado por cualquier persona que busque prevenir o tratar la presión arterial alta. La base para una presión arterial saludable consiste en una dieta saludable, ejercicio adecuado, reducción del estrés y cantidades suficientes de potasio y magnesio, pero se requieren más investigaciones antes de hacer recomendaciones terapéuticas definitivas sobre el uso de magnesio. El consumo de alcohol es un contribuyente más frecuente a la hipertensión de lo que generalmente se aprecia. Para los pacientes hipertensos en los que el estrés parece ser un problema importante, el manejo del estrés debe considerarse como una intervención. Las intervenciones conductuales cognitivas individualizadas tienen más probabilidades de ser efectivas que las intervenciones de un solo componente.

**Palabras claves:** Hipertensión arterial, factores de riesgo, prevención, estilo de vida.

## ABSTRACT

High blood pressure is the most important and modifiable risk factor for cardio-vascular disease and mortality. High salt intake may predispose children to hypertension later. A moderate reduction in the consumption of salt by the population worldwide would lead to a significant improvement in public health. With respect to smoking as another risk factor, there are several strategies that can be used to promote smoking cessation. Physicians are in an excellent position to help their patients quit smoking. Targeted weight loss interventions in population subgroups could be more effective in preventing hypertension than a general population approach. A diet rich in high potassium present in fruits and vegetables is highly recommended. Fresh products are the best. The normal potassium content is reduced when food is canned or frozen. Supplementing with calcium lowers blood pressure in

hypertensive individuals during chronic inhibition of nitric oxide synthase and a high calcium diet improves vasorelaxation in nitric oxide deficient hypertension. Magnesium should be considered by anyone looking to prevent or treat high blood pressure. The basis for healthy blood pressure is a healthy diet, physical exercise, stress reduction, and sufficient amounts of potassium and magnesium, but more research is required before making definitive therapeutic recommendations for magnesium use. Alcohol consumption is a more frequent contributor to hypertension than is generally appreciated. For hypertensive patients in whom stress appears to be a major problem, stress management should be considered as an intervention. Individualized cognitive behavioral interventions are more likely to be effective than single-component interventions.

**Keywords:** High blood pressure, risk factors, prevention, lifestyle.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión es un importante desafío de salud pública en todo el mundo debido a su alta prevalencia y al aumento concomitante en el riesgo de enfermedad cardiovascular-renal (1). El aumento de la edad es un factor de riesgo inmodificable para desarrollar hipertensión. El riesgo de por vida de desarrollar hipertensión es, por lo tanto, de gran importancia. En el Framingham Heart Study, los investigadores informaron que el riesgo de hipertensión durante la vida era aproximadamente del 90% para aquellos pacientes, hombres y mujeres, que eran normotensos a la edad de 55 o 65 años y que habían sobrevivido hasta los 80 a 85 años, respectivamente (2). Todos, por lo tanto, están en riesgo y es imposible predecir quién no desarrollará hipertensión con el aumento de la edad. Sin embargo, hay varios factores causales importantes para la hipertensión esencial. Estos incluyen obesidad, aumento de la ingesta diaria de sodio, ingesta de grasas y alcohol, y la falta de actividad física. También se ha implicado comer muy poca fruta y verdura o alimentos integrales.

Motivar a los pacientes para lograr modificaciones en el estilo de vida es probablemente uno de los aspectos más difíciles del manejo de la hipertensión. Tener una relación de confianza entre el proveedor de atención médica y el paciente es uno de los aspectos más importantes al motivar a los pacientes. La adhesión a las intervenciones de estilo de vida por parte de los propios trabajadores de la salud es probablemente el mejor punto de partida. Las modificaciones de estilo de vida establecidas desde hace mucho tiempo que efectivamente reducen la presión arterial incluyen la pérdida de peso, la ingesta reducida de sodio, el aumento de la actividad física y la ingesta limitada de alcohol. Estas modificaciones de estilo de vida se recomiendan para personas no hipertensas con presión arterial superior a la óptima, conocidas como "prehipertensivos", y como terapia inicial en la hipertensión en etapa 1 (3).

Para las personas que toman medicamentos antihipertensivos, se recomienda la modificación de estilo de vida como terapia complementaria. Los ensayos clínicos controlados aleatorios han documentado en repetidas ocasiones los beneficios del tratamiento con medicamentos antihipertensivos en la reducción de la incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (4-6). La intervención no farmacológica (modificación del estilo de vida) ofrece una alternativa atractiva para prevenir y tratar la hipertensión a un bajo costo y con un riesgo mínimo (5). Esta revisión resume la evidencia relacionada con las modificaciones del estilo de vida y la reducción de la presión arterial.

# MATERIAL Y MÉTODO

## Diseño del estudio

La metodología seleccionada para esta tesis fue la revisión bibliográfica sistematizada, según lo establecido por la Facultad de Estudios de Posgrado de la Universidad del Norte. Este tipo de investigación consiste en realizar una investigación exhaustiva sobre un tema específico y acotado usando como base investigaciones recientes publicadas en revistas científicas internacionales. En esencia, la investigación bibliográfica es una investigación rigurosa sobre otras investigaciones hechas previamente, mediante un sistema sólido y riguroso. Su propósito final, como el de toda investigación, consiste en generar conocimiento novedoso que emerge como consecuencia de haber realizado dicha investigación.

Con el fin de garantizar una adecuada revisión sistemática e incrementar la fiabilidad y reproducibilidad del proceso, se siguieron las guías PRISMA (por sus siglas en inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, es decir, Elementos Preferidos para el Reporte de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis). PRISMA es un conjunto mínimo de elementos basado en evidencia para la presentación de informes en revisiones sistemáticas y metaanálisis. PRISMA se centra en la presentación de informes de revisiones que evalúan ensayos aleatorios, pero también puede utilizarse como base para informar de revisiones sistemáticas de otros tipos de investigación, en particular evaluaciones de intervenciones. PRISMA se encuentra disponible en <http://prisma-statement.org/>.

El tema seleccionado y esta tesis fueron aprobadas por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica de la Universidad del Norte.

## Identificación de fuentes de información

Para la selección de fuentes de información se recurrieron a las bases de datos de MEDLINE, BioMed Central, Scopus y ScienceDirect a través del portal del Centro de Información Científica del CONACYT (CICCO). El Portal CICCO ofrece el acceso al texto completo de miles de recursos de información (revistas, artículos, libros, entre otros, en diferentes formatos) de colecciones especializadas pertenecientes a las editoriales más prestigiosas a nivel mundial ELSEVIER y CABI a través del descubridor bibliográfico WordCat de la OCLC, así como a colecciones perpetuas de las prestigiosas editoriales IEEE, SAGE, Springer Nature, Wiley, Oxford University Press (OUP), Ebsco y Clarivate Analytics. El Portal CICCO se encuentra disponible en <http://cicco.conacyt.gov.py/>.

Usando el Portal CICCO se buscaron artículos de investigación con los siguientes términos: "hipertensión arterial", "factores de riesgo", "prevención", "estilo de vida", y sus equivalentes en inglés.

## Criterios de selección

Solamente se incluyeron artículos de investigación original publicados en revistas científicas internacionales indexadas revisadas por pares que se encontraban disponibles en su versión completa. Los artículos científicos fueron revisados de acuerdo con su contenido, calidad y solidez del diseño metodológico y pertinencia de los resultados para el tema investigado. Usando los criterios antedichos se identificaron a través del Portal CICCO potenciales artículos de investigación. Los resúmenes de los artículos fueron revisados y aquellos que fueron considerados apropiados fueron consultados en su versión completa.

## Resultados de la selección

Tras la aplicación de los criterios especificados previamente, fueron seleccionados 192 artículos de investigación, que fueron ingresados a la base de datos de Zotero de la autora para su registro y análisis. Los artículos de investigación fueron analizados y los resultados relevantes fueron extraídos para la confección de la presente revisión bibliográfica sistematizada.

# SODIO DIETARIO

## Ingesta de sodio

Algunos consideran que aproximadamente el 50% de las personas hipertensas y el 25% de las personas normotensas son sensibles a la sal, un término que describe la tendencia de la presión sanguínea a disminuir durante la reducción de sal y aumentar durante la reposición de sal. La sensibilidad a la sal y la resistencia a la sal tienen una variedad de determinantes, que incluyen genética, origen étnico, edad, masa corporal, calidad de la dieta y la presencia de otras comorbilidades asociadas, como diabetes mellitus y disfunción renal (6,7).

El sodio está naturalmente presente en una variedad de alimentos diferentes y representa aproximadamente el 12% de la ingesta total. La sal utilizada a discreción de un individuo (en la mesa o mientras cocina) proporciona aproximadamente el 11%. Más del 75% se deriva de la sal agregada en el procesamiento de alimentos (8). Las recomendaciones actuales de salud pública en la mayoría de los países son reducir la ingesta de sal de aproximadamente 9 g/día a 12 g/día a los niveles más bajos de 5 g/día a 6 g/día. Como la presión arterial elevada en todo su rango es una causa importante de enfermedad cardiovascular, una reducción en la ingesta de sal, si disminuye la presión arterial, reduciría el riesgo cardiovascular.

## Estudios poblacionales y ensayos clínicos

Tanto los estudios de cohorte prospectivos como los ensayos de resultados han demostrado que una menor ingesta de sal está relacionada con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (9). Recientemente, un metanálisis mostró que una reducción moderada a largo plazo de la ingesta de sal de 4.4 g/día en promedio, causa disminuciones significativas en la presión arterial en personas con presión arterial elevada y normal. Este estudio también mostró una relación dosis-respuesta significativa entre la reducción en la ingesta de sal y la caída de la presión arterial sistólica (10).

Un reciente ensayo controlado aleatorio, realizado en el norte rural de China, evaluó los efectos a largo plazo de un sustituto de sal con bajo contenido de sodio y potasio en comparación con la sal normal en la presión arterial en 608 personas de alto riesgo. La diferencia general promedio en la presión arterial sistólica entre los grupos aleatorizados fue de 3.7 mm Hg ( $P < 0.001$ ), y la presión arterial sistólica fue significativamente menor en el grupo sustituto de la sal que en el grupo de sal normal a los 6, 9 y 12 visitas mensuales (todas  $P < 0.02$ ). La magnitud de esta reducción aumentó con el tiempo ( $P = 0.001$ ) con la reducción neta máxima de 5.4 mm Hg lograda a los 12 meses (11).

El efecto de una ingesta crónica alta en sal es un aumento gradual de la presión arterial a lo largo de la vida. El Estudio Internacional de Sal y Presión Arterial sugirió una fuerte relación entre la ingesta de sal y un aumento progresivo de la presión arterial con la edad, que fue de 0.4 mm Hg por año para una ingesta de sal de 6 g/día. Por lo tanto, es probable que una reducción en la ingesta de sal atenúe el aumento de la presión arterial con el envejecimiento, además del efecto inmediato de disminución de la presión arterial (12).



A partir de la evidencia anterior, está claro que las recomendaciones para reducir la sal de 5 g/día a 6 g/día tendrán un efecto significativo en la presión arterial, pero no son ideales. En los Estados Unidos, se recomienda que la ingesta de sodio se reduzca a menos de 2.3 g/día (equivalente a aproximadamente 6 g/día de sal) para la mayoría de los adultos, con una reducción adicional a 1.5 g/día (4 g/día de sal) para aproximadamente la mitad de la población, incluidos los afroamericanos, todos los adultos de 51 años o más, y las personas con hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.

## Patogénesis

Cuando se carga sal de sodio, los factores que inhiben la actividad de sodio-potasio-adenosina trifosfatasa (ATPasa) aumentan en la sangre circulante y en algunos tejidos. Como los inhibidores de la actividad sodio-potasio-ATPasa se identificaron como glucósidos digitálicos, se denominan factores endógenos de tipo digital (EDLF) (14), que incluyen ouabaína, digoxina, marinobufagenina, marinobufotoxina, telocinobufagin, proscillaridina A, bufalina y otros. Hay 2 tipos de EDLF que son cardenólidos derivados de plantas y bufadienólidos derivados de sapos. Como estas moléculas contienen un núcleo esteroide y aumentan la contractilidad cardíaca y vascular al inhibir las ATPasas de sodio-potasio en las membranas celulares, se denominan esteroides cardiotónicos.

La evidencia farmacológica indica que el nivel circulante de los esteroides cardiotónicos puede no ser lo suficientemente alto como para ejercer efectos fisiológicos porque la subunidad principal de los esteroides cardiotónicos-ATPasa, la subunidad alfa-1, es resistente a la ouabaína. En los últimos años, los EDLF se han convertido en un jugador clave, al menos localmente en el cerebro, en el inicio de la hipertensión inducida por sodio (15). La administración continua de mineralocorticoides conduce a la retención de sodio, lo que a su vez conduce a la natriuresis cuando el nivel de sodio excede un límite. Este fenómeno se conoce como escape de mineralocorticoides. Las dos causas principales de natriuresis son el aumento

de la tasa de filtración glomerular y la disminución de los niveles de aldosterona, pero ninguno está involucrado en el escape de mineralocorticoides. El factor involucrado en este fenómeno se conoce como "el tercer factor", y el candidato más probable para este tercer factor es un EDLF: la supresión de la actividad tubular renal de sodio-potasio-ATPasa aumenta notablemente la excreción de sodio, y los EDLF lo suprimen (16). La investigación de los EDLF condujo al descubrimiento de muchos otros factores que actúan en concierto con ellos en respuesta a la carga de sodio en el sistema nervioso central. La teoría propuesta de que el metabolismo del sodio está influenciado por los EDLF y otros factores en el sistema nervioso central, y que esto es esencial en la génesis de la hipertensión, ahora se ha confirmado (17).

Cuando se reduce la ingesta de sal, hay una caída en el volumen extracelular y la estimulación fisiológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como del sistema nervioso simpático. Estas respuestas compensatorias son más grandes con disminuciones repentinas y grandes en la ingesta de sal y mucho más pequeñas o mínimas con una reducción moderada de la sal a más largo plazo, por lo que con una reducción moderada a largo plazo de la ingesta de sal solo hay un pequeño aumento fisiológico en la actividad de la renina plasmática, la aldosterona y noradrenalina (18,19).

Con mucho, la estimación más confiable del efecto de reducir la ingesta de sal en la presión arterial proviene ahora del gran y bien controlado ensayo DASH-Sodium (Enfoques dietéticos para detener la hipertensión) (3). El ensayo fue un estudio multicéntrico de alimentación de 14 semanas en el que 412 participantes, 169 de los cuales hipertensos y 243 normotensos, fueron asignados al azar en un estudio de grupos paralelos para consumir una dieta estadounidense normal o la dieta DASH (es decir, rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa). Luego se asignaron al azar a un estudio cruzado de 3 ingestas de sal: aproximadamente 8 g, 6 g y 4 g por día. Los resultados mostraron que reducir la ingesta de sal redujo la presión

arterial en individuos hipertensos y normotensos, tanto en la dieta estadounidense normal como en la dieta DASH. Cuanto menor es la ingesta de sal, menor es la presión arterial.

En la dieta estadounidense normal, cuando la ingesta de sal se redujo de 8 g/día a 4 g/día, la caída promedio de la presión arterial fue de 8.7/4.5 mm Hg en hipertensos y 5.3/2.6 mm Hg en individuos normotensos. En la dieta DASH, la presión arterial fue más baja, como se encontró en el estudio DASH original (10), pero la restricción de sal aún redujo significativamente la presión arterial en individuos hipertensos y normotensos. La combinación de restricción de sal y la dieta DASH redujo la presión arterial en 11.5/5.7 mm Hg y 7.1/3.7 mm Hg en hipertensos y normotensivos respectivamente (20).

## Recomendaciones

Actualmente, en la mayoría de los países desarrollados, la sal ya no se agrega a los alimentos para bebés, y las concentraciones de sal en la leche de fórmula son muy similares a las de la leche humana. El consumo de sal en los niños de los países desarrollados aumenta debido al consumo frecuente de alimentos procesados. Las comidas de restaurantes, comidas rápidas y bocadillos son generalmente muy altas en sal, grasa y azúcar. Esta alta ingesta de sal puede predisponer a los niños a desarrollar hipertensión más tarde (21). La industria alimentaria puede lograr una reducción en la ingesta de sal en los niños mediante una reducción gradual y sostenida de la cantidad de sal agregada a los alimentos de los niños. Un programa integral de comidas escolares, combinado con consejos para padres e hijos, también ayudará a reducir la sal, las grasas y el azúcar en las dietas de los niños. Una reducción moderada en el consumo de sal de la población en todo el mundo daría lugar a una mejora importante en la salud pública a bajo costo, o más rentable que el control del tabaco (22,23).

# TABAQUISMO

## Impacto

Fumar sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Las personas que fuman están expuestas no solo a la nicotina, el tabaco, el alquitrán, el monóxido de carbono, sino también a al menos otras 50 sustancias químicas tóxicas.

## Patogénesis

El tabaquismo crónico causa hipertensión, aumenta el estrés oxidativo, afecta la biodisponibilidad del óxido nítrico, la disfunción endotelial y la remodelación cardíaca (24,25). La nicotina actúa como un agonista adrenérgico, mediando la liberación de catecolaminas locales y sistémicas y posiblemente la liberación de vasopresina. En un estudio de monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas, los fumadores mantuvieron una presión arterial sistólica ambulatoria media durante el día más alta que los no fumadores, a pesar de que los niveles de presión arterial en el consultorio fueron similares (26). Estos hallazgos reflejan el hecho de que los pacientes no fuman durante la medición de la presión arterial en el consultorio y, por lo tanto, la presión arterial que se registra puede no representar la presión arterial habitual del sujeto.

Paradójicamente, varios estudios epidemiológicos han encontrado que los niveles de presión arterial entre los fumadores de cigarrillos eran iguales o inferiores a los de los no fumadores (27). La evidencia de la encuesta de salud de Inglaterra mostró que los fumadores masculinos mayores tenían una presión arterial sistólica más alta ajustada por edad, índice de masa corporal, clase social y consumo de alcohol que los hombres no fumadores. No se observaron tales diferencias entre los hombres más jóvenes o para la presión arterial diastólica en ninguno de los grupos de edad (28). Un estudio transversal para aclarar la relación dosis-efecto de los hábitos de fumar con

la presión arterial en los hombres japoneses mostró que no hubo diferencias significativas en la presión arterial sistólica y diastólica ajustada entre no fumadores y exfumadores (29).

Según la evidencia, la función plaquetaria y endotelial, la rigidez arterial, la aterosclerosis, el estrés oxidativo, la inflamación, la variabilidad del ritmo cardíaco y el metabolismo energético son sensibles a las toxinas del humo de segunda mano. Los efectos del tabaquismo pasivo incluso breve (minutos a horas) a menudo son casi tan grandes (con un promedio de 80% a 90%) como el tabaquismo crónico activo (30). La Organización Mundial de la Salud publicó una guía sobre la reducción del daño del tabaco enfatizando que el tabaquismo pasivo compromete la salud no solo cuando las personas se exponen con frecuencia durante períodos prolongados de tiempo, pero también después de una exposición breve. Parece que hay una relación dosis-respuesta, con una mayor exposición asociada con un mayor riesgo (31).

En un estudio que publicó el impacto de la exposición al humo del cigarrillo en la presión arterial de los niños de primaria en Kermanshah, Irán, la presión arterial sistólica y diastólica media del grupo de exposición fue mayor que la del grupo sin exposición. Mientras tanto, la diferencia entre los dos grupos según el sexo no fue significativa (32).

En 2003 se demostró que la exposición aguda al tabaquismo pasivo tenía efectos nocivos sobre la forma de onda de la presión arterial en hombres jóvenes sanos pero no en mujeres, lo que sugiere una posible protección del sexo femenino contra los cambios funcionales en las arterias. El tabaquismo pasivo se asoció con un aumento de la presión arterial sistólica braquial y aórtica a los 60 minutos solo en los hombres. El índice de aumento aumentó de 60 minutos solo en los hombres (33). En los ex fumadores, la duración del abandono del hábito de fumar tiene una relación lineal significativa con la mejora en la velocidad de la onda del pulso y los parámetros de rigidez arterial vuelven a niveles no significativos después de una década de dejar de fumar (34).

Los resultados de una encuesta realizada para evaluar la correlación entre el tabaquismo y la presión arterial y la presión del pulso entre los maestros que residen en Shiraz, en el sur de Irán, mostraron que el rango promedio de hipertensión sistólica y diastólica y la presión del pulso fue mayor en los fumadores empedernidos que en los que fumaban menos de 20 paquetes por año, aunque la diferencia no fue significativa (35).

Se ha demostrado claramente que el riesgo de excreción normal-alta de albúmina urinaria y microalbuminuria aumenta en sujetos fumadores en comparación con las personas no fumadoras de la población general (36). Estos datos indican que al menos en los hombres, fumar aumenta el riesgo de llegar a la etapa renal terminal. De interés, la magnitud del efecto renal adverso del tabaquismo parece ser independiente de la enfermedad renal subyacente. La supervivencia del injerto de riñón disminuye en los fumadores, lo que indica que fumar también daña el trasplante de riñón. Se ha demostrado que dejar de fumar reduce la tasa de progresión de la insuficiencia renal tanto en pacientes con enfermedad renal como en pacientes con trasplante de riñón (36).

## Recomendaciones

A pesar de la conciencia pública sobre los riesgos para la salud del tabaquismo, millones de personas en todo el mundo continúan fumando, en gran parte porque dependen física y psicológicamente de la nicotina. Existen varias estrategias que pueden usarse para promover el abandono del hábito de fumar, incluidos los consejos de un médico, la terapia de reemplazo de nicotina, la modificación del comportamiento y los programas para dejar de fumar. Los médicos están en una excelente posición para ayudar a sus pacientes a dejar de fumar. Debido a que varios de los factores motivadores se relacionan con el mejoramiento del bienestar físico, es importante que los médicos discutan las consecuencias del tabaquismo en la salud con sus pacientes.

# OBESIDAD

## Impacto

La obesidad ha sido aceptada como un factor de riesgo establecido para presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas más altas. En todo el mundo, la incidencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado. Existe una relación positiva directa entre el sobrepeso y la hipertensión, de modo que se ha estimado que el control de la obesidad puede eliminar el 48% de la hipertensión en causásicos (37).

## Patogénesis

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de la relación entre la hipertensión y la obesidad y el efecto de la pérdida de peso sobre la presión arterial, existen varias vías biológicas probables. El sistema reninangiotensina-aldosterona está hiperactivado en personas obesas. Además, la actividad del sistema nervioso simpático aumenta en sujetos obesos hipertensos, lo que podría inducir efectos renales relacionados con la obesidad. Alternativamente, puede haber inhibición del sistema de péptidos natriuréticos. La disminución de la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia como parte del síndrome metabólico también pueden formar un vínculo esencial entre la obesidad y la hipertensión (37).

Estudios recientes han demostrado que el tejido adiposo es un órgano endocrino importante que secreta una variedad de sustancias bioactivas, denominadas adipocitocinas. La secreción de adipocitocinas se altera a medida que se desarrolla la obesidad, lo que puede inducir trastornos metabólicos. El tejido adiposo visceral acumulado produce y secreta una serie de adipocitocinas, como leptina, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina-6, angiotensinógeno y ácidos grasos no esterificados, que inducen el desarrollo de hipertensión (38).

La leptina es una hormona derivada de adipocitos que actúa en el hipotálamo para regular el apetito, el gasto energético y la salida del sistema nervioso simpático. Uno de los principales mecanismos que conducen al desarrollo de la hipertensión inducida por la obesidad parece ser la activación simpática mediada por la leptina. La leptina cambia negativamente la curva de presión renal-natriuresis, lo que lleva a una relativa retención de sodio. Aunque la obesidad se asocia generalmente con la resistencia a las acciones anoréxicas y reductoras de peso de la leptina, los estudios experimentales demostraron que se preservan sus acciones simpatoexcitadoras y presoras. Esta resistencia selectiva a la leptina de la obesidad, junto con la hiperleptinemia, puede desempeñar un papel crítico en las complicaciones cardiovasculares de la obesidad (39). Otros péptidos derivados de adipocitos también pueden afectar la presión arterial. Los niveles circulantes de adiponectina disminuyen en la resistencia a la insulina inducida por la obesidad, y algunos estudios sugieren que la adiponectina es protectora contra la hipertensión a través de un mecanismo dependiente del endotelio (40).

## Ensayos clínicos

Los resultados obtenidos con modelos experimentales de hipertensión asociada a la obesidad indican un papel potencial para los factores proinflamatorios vasculares y el estrés oxidativo en la disfunción endotelial en esta condición. Los ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasas muestran un aumento de la presión arterial y un deterioro en la relajación de la aorta en respuesta a la acetilcolina, un vasodilatador dependiente del endotelio. Se ha propuesto que la disfunción endotelial en este modelo es consecuencia de la reducción de la defensa antioxidante y la activación local de la vía del factor nuclear  $\kappa$ B y el aumento de la generación de superóxido en la pared vascular, lo que indica que estos dos factores pueden ser el vínculo entre la obesidad y la hipertensión (41).



El cociente respiratorio es un parámetro que refleja la utilización de los nutrientes. Los sujetos que tienden a quemar menos grasa tienen un mayor cociente respiratorio. Para investigar la relación entre el cociente respiratorio y los factores de riesgo cardiovascular, un estudio transversal realizado en 2013 mostró que el alto valor del cociente respiratorio está asociado con una alta prevalencia de hipertensión y es posible que en los sujetos con hipertensión respiratoria el cociente y el alto índice de masa corporal, la activación del sistema renina angiotensina, junto con la reducción de la utilización de depósitos de grasa endógenos, podrían aumentar el riesgo de hipertensión (42).

La pérdida de peso se ha propuesto como un medio eficaz no farmacológico para la prevención primaria de la hipertensión. Un primer metanálisis realizado por Staessen y sus colegas en 1988 mostró una reducción en la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica de 2.4 mm Hg y 1.5 mm Hg por kilogramo de pérdida de peso, respectivamente (43). Recientemente se han informado varios estudios que respaldan el papel de la pérdida de peso en la prevención y tratamiento de la hipertensión. Bao y sus colegas examinaron los efectos de la reducción de peso en la presión arterial ambulatoria entre 63 hipertensos con sobrepeso de 40 a 70 años en un ensayo clínico. La restricción calórica resultó en una pérdida de peso promedio de 5.6 kg durante 16 semanas en el grupo de intervención. Se observó una reducción significativa en la presión arterial media sistólica ( $76.1 \pm 2.6$  mm Hg) y diastólica ( $74.6 \pm 1.5$  mm Hg) en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. Estos ensayos proporcionan evidencia adicional de que la pérdida de peso es un enfoque efectivo para el tratamiento y la prevención de la hipertensión (44).

Incluso una reducción moderada en el peso corporal puede causar una reducción significativa en la actividad de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona en la circulación y en el tejido adiposo, lo que contribuye en gran medida a la disminución de la presión arterial. La pérdida de peso del 5% se asocia con la reducción de los niveles de angiotensinógeno (27%),

renina (43%), aldosterona (31%), actividad de la enzima convertidora de angiotensina (12%) y expresión de angiotensinógeno en el tejido adiposo (20%) (45).

Huang y sus colegas examinaron la relación entre los cambios de peso a largo plazo y el riesgo de hipertensión. La incidencia de hipertensión se redujo en un 15% para una pérdida de peso a largo plazo (12 a 15 años) de  $5.0 \pm 9.9$  kg y en un 26% para una pérdida de peso a largo plazo de 10 kg o más en comparación con ningún cambio. El aumento de peso a largo plazo, por otro lado, aumentó significativamente la incidencia de hipertensión. Los cambios de peso a mediano plazo (de 2 a 14 años) tuvieron efectos similares sobre el riesgo de hipertensión. Este estudio sugiere que incluso el aumento de peso moderado en adultos puede aumentar el riesgo de hipertensión, mientras que la pérdida de peso reduce sustancialmente este riesgo (46). Un metaanálisis del ejercicio aeróbico y la presión arterial mostró que la presión arterial se redujo significativamente incluso en ensayos en los que la pérdida de peso general fue mínimo debido a diferencias interindividuales en la presión arterial y el peso corporal. Esto sugiere que el ejercicio reduce la presión arterial independientemente de los cambios en el peso corporal (47).

Becque y colaboradores (48) informaron que el 80% de los adolescentes obesos tenían presión arterial elevada y que el 97% de los adolescentes obesos mostraban niveles elevados de triglicéridos en suero, colesterol de lipoproteína de alta densidad disminuido y niveles de colesterol total elevados junto con presiones sanguíneas sistólicas o diastólicas elevadas. Muchos experimentos han demostrado que el colesterol plasmático es aumentado por los ácidos grasos saturados de la dieta, reducido por los poliinsaturados y ligeramente afectado por los ácidos grasos monoinsaturados. El colesterol plasmático disminuye si se reduce el porcentaje de energía dietética proporcionada por las grasas, mientras que las dietas altas en almidón no aumentan los triglicéridos a menos que las personas sean obesas (49).

## Recomendaciones

Las intervenciones dirigidas de pérdida de peso en subgrupos de población podrían ser más efectivas para la prevención de la hipertensión que un enfoque de población general. En conclusión, la pérdida de peso hace una contribución importante al tratamiento de la hipertensión, especialmente en sujetos que toman medicamentos antihipertensivos. Es probable que la prevención del aumento de peso tenga un gran impacto en la carga de la hipertensión y, en consecuencia, en las enfermedades cardiovasculares en la población general.

## DIETA

Hasta la fecha, los ensayos más definitivos dirigidos al manejo nutricional de la hipertensión son los Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (DASH, por sus siglas en inglés, Dietary Approaches to Stop Hypertension) y los ensayos DASH-Sodio (3). Brevemente, DASH se centró en establecer patrones dietéticos para disminuir la presión arterial, con el consumo típico de sodio. El ensayo DASH-Sodium demostró que reducir la ingesta de sodio de 100 mmol/día a 50 mmol/día redujo significativamente la presión arterial en individuos, ya sea con la dieta DASH o con la dieta típica de Estados Unidos (3). Los estudios sugieren que la ingesta de aceite de pescado a un nivel de aproximadamente 4 g/día reduce la presión arterial sistólica de aproximadamente 1.7 mm Hg a 2.1 mm Hg y la presión arterial diastólica de 1.5 mm Hg a 1.6 mm Hg. Estos efectos tienden a ser mayores en personas mayores de 45 años y en poblaciones con lecturas de presión arterial superiores a 140/90 mm Hg (50).

Los ácidos grasos monoinsaturados, particularmente el aceite de oliva, pueden ayudar a reducir la presión arterial. El aceite de oliva es una rica fuente de ácidos grasos monoinsaturados y generalmente se ha asociado con la popular dieta mediterránea, que se ha promovido como tratamiento

para la enfermedad cardiovascular. Pequeños estudios clínicos de la dieta mediterránea han demostrado una presión sanguínea reducida, mejores perfiles de lípidos y marcadores reducidos de inflamación vascular (51). En 2009, los resultados de una cohorte prospectiva de 160 receptores de aloinjerto de riñón adulto mostraron que los sujetos en el tercil más alto de puntajes para la dieta mediterránea tenía una probabilidad significativamente menor de síndrome metabólico que aquellos en el tercil más bajo. Los sujetos en el tercil más alto de puntajes por consumir grasas y azúcares tenían probabilidades significativamente mayores de síndrome metabólico en comparación con aquellos en el tercil más bajo. Este estudio mostró que el patrón dietético mediterráneo está asociado con un riesgo reducido de síndrome metabólico en receptores de trasplante renal (52).

“Prevención con Dieta Mediterránea” fue un ensayo de alimentación a gran escala que evaluó los efectos de 2 dietas mediterráneas, una suplementada con aceite de oliva y la otra suplementada con nueces mixtas, en comparación con una dieta baja en grasas, en los resultados de enfermedades cardiovasculares. Los resultados demostraron reducciones significativas en la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en los participantes en las dos condiciones de la dieta mediterránea en comparación con los controles de la dieta baja en grasas. En particular, los participantes con hipertensión mostraron una reducción aún mayor en la presión arterial sistólica en las dos condiciones de la dieta mediterránea (53).

El efecto de la dieta mediterránea sobre la hipertensión puede estar mediado por electrófilos lipídicos como el ácido 10-nitro-oleico, que inhibe la actividad hidrolasa en un modelo de ratón. Los investigadores examinaron si la inhibición de la epóxido-hidrolasa soluble está asociada con una reducción de la presión sanguínea in vivo. Los autores utilizaron un modelo de ratón knock-redox muerto con epóxido-hidrolasa Cys521Ser (KI) que era resistente a esta inhibición y descubrieron que en ratones de tipo salvaje, pero no KI, el lípido electrófilo 10-nitro-oleico inhibía la actividad hidrolasa y reducía la presión sanguínea en un modelo de hipertensión inducida por

angiotensina II. Después del tratamiento con ácido 10-nitro-oleico, las proporciones de isómeros de ácido epoxieicosatrienoico/ácido dihidroxi-epoxieicosatrienoico se incrementaron en plasma de ratones de tipo salvaje, pero no KI. Se observó la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble en ratones de tipo salvaje, pero no KI, que fueron alimentados con componentes clave de la dieta mediterránea (ácido linoleico y nitritos) que elevan los niveles electrofílicos de ácido graso nitro. Esta observación reveló que los electrófilos lipídicos, como el ácido 10-nitro-oleico, median las acciones de señalización antihipertensiva al inhibir la epóxido hidrolasa soluble y sugirieron un mecanismo que explica la protección contra la hipertensión que proporciona la dieta mediterránea (54).

La fibra dietética influye en la saciedad y reduce la ingesta de energía. Por lo tanto, puede influir en la presión arterial por un efecto mediador a través de la reducción de peso (55). Los estudios de observación sugieren una relación inversa entre el consumo de fibra en la dieta y el riesgo de hipertensión. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios de fibra dietética en la presión arterial, los resultados de 25 estudios sugirieron que la ingesta de fibra dietética puede reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión con reducciones más pequeñas en los participantes normotensos (55).

## POTASIO

### Impacto

Todos saben que la ingesta alta de sodio puede aumentar el riesgo de hipertensión. El potasio también puede desempeñar un papel. Sin embargo, la proporción de sodio a potasio puede ser más importante que las cantidades específicas de sodio o potasio que consume una persona. Los datos respaldan la opinión de que un aumento en la relación de potasio/sodio disminuiría la presión arterial en la población general y

disminuiría significativamente la mortalidad cardiovascular (56). Incluso en receptores de trasplante de riñón restaurar una ingesta equilibrada de proporción de sodio y potasio podría ser una oportunidad no farmacológica para mejorar el control de la presión arterial (57).

Aumentar el potasio en la dieta tiene un efecto protector, reduce la presión arterial en personas con hipertensión y no tiene efectos adversos sobre las concentraciones de lípidos en sangre, las concentraciones de catecolaminas o la función renal en adultos (58). En comparación con las dietas basadas en alimentos naturales, las dietas basadas en alimentos procesados son altas en sodio y bajas en potasio. Por ejemplo, 2 lonchas de jamón (57 g) contienen 32,0 mmol de sodio y 4,0 mmol de potasio. Por el contrario, las dietas que contienen abundantes frutas y verduras son pobres en sodio y ricas en potasio (59). Por ejemplo, una naranja (131 g) no contiene sodio y contiene 6.0 mmol de potasio, y una taza de guisantes hervidos contiene 0.3 mmol de sodio y 9.8 mmol de potasio.

## Estudios poblacionales y ensayos clínicos

Los estudios poblacionales han mostrado una relación inversa de la ingesta de potasio con la presión arterial, la prevalencia de hipertensión o el riesgo de accidente cerebrovascular. Después de ajustar las variables potencialmente confusas, los investigadores de INTERSALT estimaron que una disminución en la excreción de potasio en 50 mmol/día se asoció con un aumento en la presión sistólica de 3.4 mm Hg y un aumento en la presión diastólica de 1.9 mm Hg. La relación urinaria de potasio-sodio en el estudio INTERSALT tuvo una relación inversa significativa con la presión arterial (60). En estudios clínicos, una dieta baja en potasio (10 mmol/día a 16 mmol/d) junto con la ingesta habitual de sodio de los participantes (120 mmol/día a 200 mmol/día) causó retención de sodio y una elevación de la presión sanguínea. En promedio, la presión sistólica aumentó en 6 mm Hg y la presión diastólica en 4 mm Hg en sujetos normotensos, y la presión sistólica aumentó en 7 mm Hg y la presión diastólica en 6 mm Hg en sujetos hipertensos (61).

Un metaanálisis que evaluó los efectos del aumento de la ingesta de potasio en la presión arterial concluyó que la suplementación con potasio ( $\geq 60$  mmol/día) redujo la presión sistólica en un promedio de 4.4 mm Hg y la presión diastólica en un promedio de 2.5 mm Hg en sujetos hipertensos. La presión sistólica se redujo un promedio de 1.8 mm Hg y la presión diastólica un promedio de 1.0 mm Hg en sujetos normotensos (62). La suplementación con potasio puede reducir la necesidad de medicación antihipertensiva, pero es preferible la fuente natural de potasio. Actualmente, no se recomienda la suplementación farmacológica de potasio como método para obtener la ingesta diaria recomendada de potasio (63)

Un estudio mostró que con un aumento de la ingesta de potasio en la dieta en sujetos hipertensos, el 81% de los sujetos necesitaban menos de la mitad de la medicación inicial y el 38 % no requirió medicación antihipertensiva para el control de la presión arterial, en comparación con el 29% y el 9%, respectivamente, en el grupo de control al año de seguimiento (64). En el ensayo DASH, una dieta rica en frutas y verduras, redujo la sistólica presión en los 133 sujetos hipertensos en 7,2 mm Hg y la presión diastólica en 2,8 mm Hg, a un nivel constante de ingesta de sodio. El contenido de potasio de la dieta de frutas y verduras era más del doble que el de la dieta estadounidense típica. Por lo tanto, su mayor proporción de potasio/sodio probablemente explica la mayor parte de la reducción observada en la presión arterial (65).

Las guías aconsejan a los adultos que consuman al menos 120 mmol de potasio por día (aproximadamente 4.7 g de potasio por día). Estos objetivos requerirían modificaciones para grupos especiales, incluidos atletas competitivos, personas que trabajan en ambientes calurosos, pacientes con enfermedad renal crónica o diabetes y personas que toman medicamentos que afectan el equilibrio de potasio. Las formas de potasio que no contienen cloruro, como las que se encuentran naturalmente en frutas y verduras, ofrecen una mayor entrada celular a cambio de sodio y mayores efectos antihipertensivos (66,67).

## Patogénesis

Una dieta alta en potasio y aumentos en el potasio sérico, incluso dentro del rango fisiológico, causan vasodilatación dependiente del endotelio al hiperpolarizar la célula endotelial a través de la estimulación de la bomba de sodio y la apertura de los canales de potasio. La hiperpolarización endotelial se transmite a las células vasculares del músculo liso, lo que resulta en una disminución del calcio citosólico, que a su vez promueve la vasodilatación. El agotamiento experimental del potasio inhibe la vasodilatación dependiente del endotelio (68).

Los estudios experimentales sugieren que, además de sus efectos sobre el tono vascular, una dieta rica en potasio disminuye el riesgo cardiovascular al inhibir la trombosis arterial, la aterosclerosis y la hipertrofia medial de la pared arterial. Además del aumento de la vasodilatación, otros mecanismos propuestos por los cuales el potasio puede influir en la presión arterial incluyen la natriuresis, las alteraciones del sodio intracelular y la tonicidad, la modulación de la sensibilidad del barorreceptor, la sensibilidad vasoconstrictora reducida a la norepinefrina y la angiotensina II, el aumento de la calicreína sérica y urinaria, el aumento de la actividad sodio-potasio ATPasa y alteración en la síntesis ADN y proliferación en las células del músculo liso vascular y del sistema nervioso simpático, mejor sensibilidad a la insulina, reducción de la disfunción diastólica cardíaca, disminución de la formación de neointima vascular, reducción del factor  $\beta$  de crecimiento transformante y disminución del fosfato de dinucleótido adenina de nicotinamida-oxidasa, estrés oxidativo e inflamación (66-70).

En los últimos años, se ha identificado varias quinasas no reconocidas previamente que interactúan en la nefrona distal, desempeñando funciones importantes en la regulación del sodio, potasio, y la presión arterial. Entre éstas se encuentran los WNK, que regulan el canal de potasio medular externo renal (ROMK) (71), el cotransportador de cloruro de sodio y potasio tipo 2 (NKCC2) (72), el cotransportador de cloruro de sodio (NCC) (73,74) y el canal epitelial de sodio (75). Se expresan cuatro WNK en el riñón, WNK1,



WNK1 específico del riñón (KS-WNK1), WNK3 y WNK4, siendo más abundantes a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona (76). De estos, WNK1, WNK3 y WNK4 fosforilato SPAK y OSR1-dos quinasas altamente homólogas son fosforiladas y activadas por WNK, que a su vez fosforilan y activan NKCC2 y NCC. Se cree que WNK4 inhibe la actividad de NCC al reducir su abundancia de membrana plasmática (77). WNK1 modula NCC no solo a través de WNK4. Evidencia reciente sugiere que WNK1 regula el tráfico al facilitar los pasos finales de la inserción de NCC en la membrana plasmática (78). El papel exacto de WNK3 en la regulación de NCC sigue siendo difícil de alcanzar, pero los estudios de células mostraron que WNK3 es un regulador positivo de NCC y que el efecto neto sobre NCC está determinado por el antagonismo entre WNK3 y WNK4. La fosforilación de NKCC2 también requiere una interacción entre WNK3 y SPAK, ya que WNK3 es catalíticamente inactivo y previene la activación de NKCC2 (72).

Los WNKs también modulan ROMK al afectar la endocitosis mediada por clatrina. Los principales transportadores renales de sodio y potasio están regulados por la aldosterona, incluidos el NCC, el canal epitelial de sodio y ROMK. Cuando la aldosterona se secreta en respuesta a la angiotensina II, su efecto principal es la retención de cloruro de sodio. Cuando se estimula en respuesta a la hipercalemia, su efecto primario es kaliurético (79).

La ingesta de potasio en la dieta tiene efectos sustanciales sobre la abundancia de WNK. Tanto la relación KS-WNK1/WNK1 como la abundancia de WNK4 aumentan en las dietas altas en potasio (hipercalemia), pero no en una dieta baja en sodio (hipovolemia). El aumento en KS-WNK1 y WNK4 favorecería el transporte eléctrico con secreción de potasio. La red WNK también está modulada por la angiotensina II, que se eleva cuando la hipovolemia estimula la secreción de aldosterona, pero no cuando la hipercalemia estimula. De hecho, la angiotensina II, a través de WNK4, activa NCC, favoreciendo la reabsorción de cloruro de sodio durante la hipovolemia (80). La deficiencia de potasio aumenta la expresión de serina/treonina-proteína quinasa WNK-1, lo que podría crear un desequilibrio

entre la actividad del rectificador interno sensible a ATP el canal de potasio 1 y el canal de sodio epitelial, lo que resulta en una mayor retención de sodio (81).

Los WNK son un nuevo enlace prometedor para la hipertensión. Varios estudios mostraron polimorfismos de un solo nucleótido y los haplotipos en los genes WNK1 y WNK4 no solo están asociados con la variación de la presión arterial, sino también con la severidad de la hipertensión, la sensibilidad a la sal, la sensibilidad a las tiazidas y la excreción de potasio en la orina (82-87). Estos hallazgos hacen que los WNK sean candidatos obvios como objetivos de drogas, y varias estrategias de detección ya están progresando.

## Recomendaciones

En 2006, la Asociación Americana del Corazón emitió nuevas pautas que sugieren un aumento en la ingesta de potasio a 120 mmol/día (4.7 g/día), que es el nivel proporcionado en la dieta DASH (88). En 2010, la Sociedad Americana de Hipertensión recomendaba alrededor de 4.7 g/día de potasio. Las pautas más recientes de la Sociedad Europea de Hipertensión también apoyan el aumento de la ingesta de potasio basado en la dieta DASH (89). Además, la declaración de la Organización Mundial de la Salud de 2003 recomienda una dieta alta en frutas y verduras, reducción de la ingesta de sodio en la dieta y un aumento de la ingesta de potasio en la dieta para reducir la incidencia de hipertensión. Además de educar al público, es esencial un acuerdo de la industria alimentaria para limitar la desviación del contenido catiónico de los alimentos procesados de sus contrapartes naturales.

Seguir estas recomendaciones requeriría un enfoque integral basado en la cultura, dirigido tanto al público en general como a los profesionales de la salud (90). Se recomienda una dieta rica en frutas y verduras con alto contenido de potasio. Los productos frescos son los mejores. El contenido normal de potasio se reduce cuando los alimentos son enlatados o congelados. La cantidad diaria recomendada de potasio se ha establecido

en 3500 mg. El potasio se puede encontrar en muchos alimentos, especialmente carne, leche, frutas y verduras, por lo que las personas que comen una variedad de alimentos deberían poder alcanzar la cantidad recomendada.

## CALCIO

### Impacto

Los niveles de calcio se encuentran alterados en la hipertensión esencial. Se han identificado niveles elevados de calcio libre citosólico basal, así como una cinética defectuosa de unión a la membrana y de transporte de calcio en plaquetas, eritrocitos, linfocitos y adipocitos de sujetos hipertensos, en los que los niveles de presión arterial estaban estrecha y directamente relacionados con el contenido de calcio (91). Estudios anteriores indican que las concentraciones de calcio extracelular también pueden diferir entre personas hipertensas y normotensas. Algunos investigadores han encontrado una asociación altamente significativa entre el calcio sérico y la presión arterial sistólica y diastólica en ambos sexos. Sudhakar y sus colegas encontraron que los niveles de calcio total en suero disminuyeron significativamente en pacientes con hipertensión esencial y sus familiares de primer grado (92).

Varios estudios epidemiológicos y de laboratorio han relacionado los bajos niveles de calcio, ya sea debido a deficiencias en la dieta o alteración del metabolismo del calcio, a una presión arterial más alta o hipertensión. Uno de los estudios más grandes para examinar esta relación fue la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición realizada por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos. Encontraron que había un umbral de 400 mg/día a 600 mg/día de calcio en la dieta. El riesgo de hipertensión arterial aumentaba dramáticamente a niveles por debajo de este umbral, mientras que los beneficios cardiovasculares aumentan

modestamente con una ingesta más alta. Este umbral puede variar según la población de pacientes.

Varios estudios indican que el metabolismo anormal del calcio es probablemente la causa de la presión arterial alta en lugar de ser el resultado de cambios cardiovasculares asociados con la hipertensión. En ratas genéticamente hipertensas que recibieron un suplemento de calcio durante el desarrollo de la hipertensión, la presión arterial fue significativamente más baja en comparación con las que no recibieron el suplemento (93). Los estudios han indicado que si bien aumentar la ingesta de calcio podría no ser ventajoso para la población en general con respecto a la hipertensión, hay ciertos grupos que se beneficiarían claramente del aumento de la ingesta de calcio.

Aproximadamente el 10% de los embarazos están acompañados de hipertensión, la preeclampsia representa la mitad de estos casos. Las mujeres en riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo generalmente responden al aumento de calcio, y la incidencia de hipertensión se reduce hasta un 40% a 50% en aquellas con una ingesta de 1500 mg/día a 2000 mg/día (hay un aumento diario requerimiento de calcio debido a procesos fetales que dependen de las reservas de calcio materno). Los niveles de calcio en la sangre materna también afectan la presión sanguínea del recién nacido (94).

Los pacientes con hipertensión sensible a la sal representan otro grupo para el cual el aumento de la ingesta de calcio parece ser altamente beneficioso. Se ha demostrado que las respuestas en la presión sanguínea a la ingesta de sal dependen adicionalmente de la idoneidad de la ingesta de minerales en la dieta (calcio, magnesio y potasio) (95). También hay evidencias considerables de que una mayor ingesta de calcio reduce el riesgo de hipertensión en individuos con dietas altas en sodio, y en aquellas con un mayor riesgo de hipertensión, como las personas con antecedentes familiares de hipertensión arterial.

La ingesta de calcio necesaria para producir un efecto sobre la presión arterial se encuentra dentro de los valores de las dietas recomendadas (actualmente 800 mg/día, 1200 mg/día para los de 19 a 24 años). Por lo tanto, la correlación inversa entre la ingesta de calcio y la presión arterial alta proporciona una razón adicional por la cual las personas de todas las edades, géneros y etnias deben cumplir con las dietas recomendadas para el calcio (95). Un estudio realizado para investigar la influencia del aumento del calcio en la dieta en el desarrollo de hipertensión arterial inducida por anticonceptivos orales mostró que la administración de anticonceptivos orales condujo a aumentos significativos en la presión sanguínea y el volumen sanguíneo. Por el contrario, causó reducciones significativas en los niveles plasmáticos de calcio.

El aumento de calcio en la dieta atenuó la elevación de la presión arterial inducida por los anticonceptivos orales y anuló los cambios asociados en el volumen sanguíneo, el calcio plasmático y la excreción urinaria de agua. Los resultados indican que el aumento de la ingesta de calcio frenó el desarrollo de presión arterial alta y el aumento del volumen sanguíneo asociado durante el uso de anticonceptivos orales. El efecto beneficioso del aumento de calcio en la dieta durante el uso de anticonceptivos orales puede explicarse por una mejor respuesta diurética y vasorelajante conservada.

Se postula que las grasas saturadas en los productos lácteos ricos en grasas pueden mitigar los efectos beneficiosos de otros componentes de los productos lácteos, incluido el calcio. La capacidad del calcio para formar jabones es mayor cuando se aumenta la ingesta de grasa (97). Por lo tanto, el alto contenido de grasa en los alimentos podría dificultar la absorción de calcio y reducir la biodisponibilidad del calcio. Los datos experimentales también mostraron que la ingesta de productos lácteos bajos en grasa, calcio y vitamina D se asociaron inversamente con el riesgo de hipertensión en mujeres de mediana edad y mayores, lo que sugiere su papel potencial en la prevención primaria de la hipertensión y sus complicaciones cardiovasculares (98).

## Patogénesis

El calcio en la dieta puede disminuir la actividad del sistema renina-angiotensina, mejorar el equilibrio sodio-potasio e inhibir la constricción de las células del músculo liso vascular. La alta ingesta de calcio facilita la pérdida de peso y mejora la sensibilidad a la insulina, lo que también contribuye a la reducción de la presión arterial (99). El calcio tiene un efecto directo sobre el tono vascular periférico. Se cree que las alteraciones en el calcio intracelular están involucradas en la vía común que media la secreción y la acción de muchas hormonas, incluida la acción presora de las catecolaminas y la angiotensina II.

Se ha planteado la hipótesis de que, debido al transporte transmembrana de calcio aberrante, los niveles más bajos de calcio ionizado en suero en los sujetos hipertensos pueden de hecho reflejar niveles aumentados de calcio ionizado intracelular, lo que explicaría la vasoconstricción arteriolar en la hipertensión (100). Los estudios in vitro han demostrado la estabilización de la membrana y la consiguiente relajación de los músculos lisos vasculares al aumentar los niveles extracelulares de calcio ionizado (101).

Grobbee y sus colegas observaron diferencias en los índices de metabolismo del calcio en la descendencia normotensiva de padres con y sin hipertensión. En las edades seleccionadas, la descendencia en ambos grupos tenía diferencias limitadas en la presión arterial. Los niveles medios de calcio en suero fueron significativamente más bajos, y la hormona paratiroidea en plasma fue significativamente más alta en los descendientes que tenían 2 padres hipertensos en comparación con aquellos con padres normotensos, sin diferencias en la ingesta de calcio en la dieta (102). Estudios sobre privación de calcio durante el desarrollo de modelos animales con una predisposición genética a la hipertensión también se han llevado a cabo. La mayoría informa que la presión arterial aumentó significativamente asociada con la baja ingesta de calcio.

Se informa que el calcio sérico ionizado es más bajo en pacientes hipertensos con baja renina y más alto en pacientes hipertensos con alta renina que en hipertensos con renina normal o en normotensivos. La actividad de renina en plasma en la hipertensión esencial tiene una correlación negativa continua con el magnesio sérico y una correlación positiva con el calcio ionizado sérico. Por lo tanto, la renina plasmática en la hipertensión puede reflejar cambios en el flujo de calcio y magnesio a través de las membranas celulares (103). Además de estos, hay muchos otros factores que, directa o indirectamente, están implicados en la patogénesis de la hipertensión esencial y están influenciados por el nivel de calcio en suero. La disfunción de las células endoteliales es una de ellas, ya que se acompaña de una disminución en la producción o liberación de óxido nítrico y el aumento de los factores de contracción con el aumento resultante de la resistencia vascular periférica (104).

En resumen, la hipertensión esencial se asocia con una variedad de perturbaciones en la fisiología del calcio. Se demostró que la suplementación con calcio redujo la presión arterial en individuos hipertensos durante la inhibición crónica de la óxido nítrico sintasa y se observó que una dieta alta en calcio mejora la vasorelajación en la hipertensión deficiente en óxido nítrico.

## MAGNESIO

### Impacto

El magnesio es un mineral biológicamente activo que se encuentra en alimentos ricos en granos integrales, vegetales de hoja verde y nueces. Los estudios experimentales han observado una estrecha relación inversa entre la ingesta dietética o la suplementación de magnesio y el nivel de presión arterial, lo que indica el papel potencial de la deficiencia de magnesio en la patogénesis de la hipertensión esencial (105). Se demostró que el bajo nivel

de magnesio en suero es una causa de aterogénesis y la calcificación de tejidos blandos (106). También se ha informado una relación entre el sistema renina-angiotensina, el magnesio y la presión arterial.

Los pacientes hipertensos con alta actividad de renina tienen niveles de magnesio en suero significativamente más bajos que los sujetos normotensos, y la actividad de renina en plasma está inversamente asociada con el magnesio en suero (107). Los estudios han demostrado que la suplementación con magnesio se asoció con una ligera reducción de los niveles de presión arterial de 24 horas en pacientes con hipertensión leve, que puede evaluarse mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (108).

## Patogénesis

El magnesio modifica el tono vascular mediante la regulación del endotelio y las funciones de las células del músculo liso, junto con un papel importante en la vía clásica de liberación de óxido nítrico. Los experimentos en animales también han mostrado una mayor producción de prostaciclina y óxido nítrico por magnesio, promoviendo la vasodilatación independiente del endotelio y dependiente del endotelio (109).

Uno de los mecanismos por los cuales el magnesio reduce la presión arterial es actuando como un bloqueador natural del canal de calcio. Este efecto mimético del magnesio produce la producción de prostaciclina vasodilatadora y óxido nítrico. El magnesio compite con el sodio por los sitios de unión en las células del músculo liso vascular, se une al potasio de manera cooperativa, mejora la disfunción endotelial en pacientes hipertensos y diabéticos, disminuye el calcio y el sodio intracelular y reduce la presión arterial (110,111). El magnesio también es un cofactor esencial para la enzima delta-6-desaturasa, que cataliza el paso limitante de la velocidad para la conversión de ácido linoleico en ácido gamma-linoleico. El ácido gamma-linoleico, a su vez, se alarga para formar ácido dihomo-gammalinoleico, el precursor de la prostaglandina E1, es un vasodilatador y



un inhibidor de plaquetas. Los estados bajos de magnesio conducen a cantidades insuficientes de prostaglandina E1, causando vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

El aumento del flujo de magnesio a través de la regulación alterada del intercambiador vascular de sodio y magnesio, y la disminución de la entrada de magnesio debido a una expresión o actividad defectuosa de TRPM6 vascular y renal pueden ser importantes. Encontrado en las células epiteliales, TRPM7 actúa como una quinasa de señalización involucrada en el crecimiento de células musculares lisas vasculares, apoptosis, adhesión, contracción, organización del citoesqueleto y migración, y está modulada por agentes vasoactivos, presión, estiramiento y cambios osmóticos. Por lo tanto, TRPM7 altera los niveles de magnesio intracelular a través de cambios en el flujo de salida y afluencia, que pueden estar relacionados con el inicio y el agravamiento de la hipertensión (114).

Los niveles elevados de magnesio extracelular inhiben la entrada de calcio. Por el contrario, el magnesio extracelular reducido activa la entrada de calcio a través de los canales de calcio. Las bajas concentraciones de magnesio intracelular estimulan la movilización mediada por trifosfato de inositol del calcio intracelular y reducen la actividad de ATPasa de calcio. Por lo tanto, el flujo de calcio y la recaptación de calcio reticular sarcoplásmico se reducen, lo que conduce a la acumulación citosólica de calcio y al aumento de la concentración de calcio intracelular, que es un factor esencial para la vasoconstricción (115).

## Ensayos clínicos

Algunos estudios han demostrado que la presión arterial disminuye después de la suplementación con magnesio. La administración de óxido de magnesio (400 mg/día) durante 8 semanas en pacientes con hipertensión puede reducir los niveles de presión arterial. Esta reducción ya se detecta en las mediciones del consultorio y en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (116). En el ensayo DASH, hubo un aumento en la excreción urinaria

de magnesio en los participantes en la dieta combinada (productos lácteos bajos en grasa y frutas y verduras) consistente con un aumento en la ingesta dietética de este nutriente. No está claro si el efecto de la dieta combinada en la reducción de la presión arterial se relacionó con una mayor ingesta de magnesio para los participantes hipertensos o normotensos (3,117).

Además, el magnesio reduce la excitabilidad nerviosa y muscular, estabiliza la conductividad cardíaca e influye en la transmisión neuroquímica, y también afecta los niveles circulantes de norepinefrina y la síntesis de serotonina (118). Un estudio publicado en 1983 encontró que tomar 600 mg de magnesio al día reduce la presión arterial sistólica en un promedio de 7.6 mm Hg y la presión diastólica en un promedio de 3.8 mm Hg (104). En otro estudio de doble ciego controlado con placebo publicado en 1997, los pacientes que tomaron 411 mg a 548 mg de magnesio diariamente experimentaron reducciones significativas en la presión arterial sistólica y diastólica (119). Joosten y sus colegas mostraron en 2013 que la excreción urinaria de magnesio se asoció con el riesgo de hipertensión de forma logarítmica inversa, y esta asociación se mantuvo después del ajuste por edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, antecedentes familiares de hipertensión y excreción urinaria de sodio, potasio y calcio. Cada incremento de 1 unidad en la excreción urinaria de magnesio se asoció con un riesgo 21% menor de hipertensión después del ajuste multivariable (120). También se ha demostrado que la ingesta dietética de magnesio está inversamente asociada con el riesgo de mortalidad en individuos mediterráneos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (121).

## Recomendaciones

La producción moderna de alimentos contribuye a los problemas al utilizar cantidades inadecuadas de magnesio en los fertilizantes vegetales, así como al emplear técnicas de crecimiento acelerado que reducen el contenido de magnesio. Los hábitos alimenticios de hoy también exacerban el problema. Las bebidas gaseosas contienen grandes cantidades de

fosfatos que interfieren con la absorción de magnesio. Las dietas que contienen grandes cantidades de grasa, sal, café o alcohol también interfieren con la absorción de magnesio o causan pérdida de magnesio. Las verduras verdes, granos enteros y nueces contienen cantidades sustanciales de magnesio.

En resumen, el magnesio debe ser considerado por cualquier persona que busque prevenir o tratar la presión arterial alta. La base para una presión arterial saludable consiste en una dieta saludable, ejercicio adecuado, reducción del estrés y cantidades suficientes de potasio y magnesio. Antes de hacer recomendaciones terapéuticas definitivas sobre el uso de magnesio en el manejo de la hipertensión se requieren de ensayos clínicos bien controlados, a largo plazo, en pacientes hipertensos cuidadosamente caracterizados. Actualmente, la suplementación con magnesio no se recomienda como medio de tratamiento hipertensivo.

## ACTIVIDAD FÍSICA

### Impacto

Como factor de riesgo único, se cree que la inactividad física es responsable del 5% al 13% de la hipertensión en la actualidad. Los datos disponibles de un metaanálisis reciente mostraron que el entrenamiento aeróbico de fitness reduce la presión arterial aproximadamente 7/5 mm Hg en personas con hipertensión leve a moderada.

Un solo episodio de actividad física produce una disminución aguda de la presión arterial, llamada hipotensión post ejercicio. Los episodios repetidos de actividad física son, por lo tanto, una estrategia para reducir la presión arterial. Este efecto agudo de una mayor actividad no es el beneficio completo, ya que la actividad física también tiene un efecto más duradero. Estos diferentes efectos de la actividad física están mediados por diferentes

mecanismos, lo que resulta en cambios de resistencia periférica total, gasto cardíaco o ambos.

## Estudios poblacionales y ensayos clínicos

En un metanálisis que incluyó 72 ensayos, 105 grupos de estudio y 3936 participantes, los autores informaron reducciones en la resistencia vascular sistémica, la noradrenalina plasmática y la actividad de la renina plasmática como las principales razones de la disminución de la presión arterial. después del ejercicio (123). En las últimas 2 décadas, varios estudios han demostrado que la función endotelial está alterada en pacientes hipertensos. La función endotelial mejorada es otro posible mediador de la respuesta hipotensiva observada con el entrenamiento físico. Durante la actividad física dinámica en personas sanas, como correr, la presión arterial sistólica normalmente aumenta durante el ejercicio en sí. En personas con hipertensión, la elevación de la presión arterial puede ser más pronunciada. La presión diastólica permanece igual o aumenta levemente durante el esfuerzo, principalmente debido a la capacidad vasodilatadora reducida (124).

Después de la actividad física dinámica, la presión sanguínea cae entre 10 mm Hg y 20 mm Hg durante las próximas horas, en comparación con la presión normal en reposo de la persona. Este efecto se llama "hipotensión post-ejercicio". El tiempo que dura esta presión arterial baja después del ejercicio parece depender de factores como la duración e intensidad de la actividad física, y si la actividad fue continua o no. La misma actividad física total, dividida en sesiones más pequeñas, tuvo un mayor efecto de disminución de la presión que una sesión larga. Se cree que la disminución de la presión arterial en las 24 horas posteriores a la actividad física está mediada principalmente por una reducción transitoria en el volumen sistólico o la modulación del tono nervioso simpático (124).

Cuando se trata de entrenamiento estático pesado, hay un aumento más fuerte en la presión arterial sistólica y diastólica durante el entrenamiento en sí mismo, que en el ejercicio dinámico. Según un nuevo metaanálisis, el entrenamiento de fuerza puede reducir la presión arterial sistólica y diastólica en aproximadamente 3 mm Hg a 4 mm Hg (125). Estos estudios concluyeron que el entrenamiento de fuerza de intensidad moderada no está contraindicado en la hipertensión e incluso puede conducir a una disminución de la presión sanguínea, aunque se necesitan más estudios con respecto a los efectos a largo plazo.

Un metaanálisis también mostró que el entrenamiento de resistencia dinámica reduce la presión arterial en aproximadamente 7/5 mm Hg en personas con hipertensión esencial leve a moderada (126). El efecto de la actividad física que reduce la presión arterial es, como era de esperar, más alto en personas con hipertensión establecida en comparación con aquellos con presión arterial normal (2/2 mm Hg). Los efectos parecen ser los mismos en personas que toman medicamentos antihipertensivos. El efecto reductor de la presión arterial del entrenamiento dinámico no es duradero y requiere una actividad regular continua para mantenerse.

La actividad física regular no solo disminuye la presión arterial en reposo, sino que también disminuye la respuesta de la presión arterial durante el esfuerzo físico y el estrés mental (126). Los efectos generalmente se aplican independientemente de la edad, el sexo y el origen étnico. Se ha sugerido que la reducción de la presión arterial fue menor en las personas mayores, que a menudo han sufrido hipertensión durante más tiempo y, por lo tanto, se puede esperar que tengan cambios vasculares más establecidos. Un estudio parece confirmar esto, al mostrar que 6 meses de entrenamiento físico produjeron una presión arterial diastólica pero no sistólica más baja en personas de 55 a 75 años, mientras que no se observó una mejora apreciable en la rigidez de la aorta (127). Por otro lado, el metaanálisis de Fagard y Cornelissen no mostró una reducción de la eficacia de la actividad física en pacientes hipertensos mayores (128).

La eficacia de la actividad física en la reducción de la presión arterial elevada ya no se cuestiona; El desafío ahora es verificar la cantidad y la frecuencia del ejercicio que producirá los máximos beneficios para la salud con un riesgo relativamente bajo de lesiones. En este sentido, el ejercicio de intensidad baja a moderada (aproximadamente del 60% al 85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha por la edad) es más eficaz para reducir la presión arterial en comparación con las intensidades más altas. Una revisión publicada en 2010 evaluó los efectos del ejercicio aeróbico regular sobre los niveles de presión arterial evaluados durante todo el período de 24 horas (129). En la mayoría de los estudios, se demostró que el entrenamiento aeróbico reduce la mayoría de los resultados ambulatorios de la presión arterial entre las personas con hipertensión. Sin embargo, se observó que las respuestas fueron muy variables entre los individuos.

El efecto de los programas para caminar sobre la presión arterial se revisó en 2010. Nueve de 27 ensayos informaron reducciones significativas en la presión arterial sistólica o diastólica. Los ensayos que demostraron un efecto significativo utilizaron regímenes de ejercicio más intensos y frecuentes (sesiones de 36.5 minutos realizados 4.4 días/semana) durante períodos más largos (19 semanas). Entre los estudios positivos, la reducción media general de la presión arterial entre los grupos de intervención y control desde el inicio hasta el final del seguimiento varió de 5.2 mm Hg a 11.0 mm Hg y de 3.8 mm Hg a 7.7 mm Hg para las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas, respectivamente (130).

Los resultados de un estudio realizado en 2012 mostraron que la combinación de entrenamiento aeróbico de alta intensidad intermitente (>80% a 90% de la frecuencia cardíaca máxima) con entrenamiento aeróbico de intensidad moderada (>60% frecuencia cardíaca máxima) fue más eficaz que el entrenamiento continuo en la etapa 1 hipertensión (presión arterial ambulatoria media, 153/93 mm Hg). La presión arterial sistólica ambulatoria se redujo en 12 mm Hg ( $P < 0.001$ ) y 4.5 mm Hg ( $P = 0.05$ ) mediante entrenamiento continuo. La función endotelial mejorada medida

por la dilatación mediada por flujo se observó solo en el grupo intermitente combinado (131).

El ejercicio aeróbico también puede afectar positivamente la presión arterial y la masa ventricular izquierda entre las personas con hipertensión límite. En un estudio controlado de 52 hombres de mediana edad con presión arterial alta normal o levemente elevada, 16 semanas de ciclismo estacionario 3 veces por semana durante 45 minutos a una frecuencia cardíaca máxima del 60% al 80% resultaron en una reducción muy significativa de la sangre en reposo presión (-12/-6.5 mm Hg) en comparación con los individuos en el grupo de control (-3/-1.1 mm Hg) (132). En un estudio aleatorizado, se evaluaron los efectos del ejercicio aeróbico versus el de resistencia en hombres y mujeres posmenopáusicas con prehipertensión o etapa 1 de hipertensión esencial (133). Entre las mujeres, hubo mayores reducciones de la presión arterial después de la resistencia en comparación con el ejercicio aeróbico. Los hombres, por otro lado, tuvieron efectos comparables en la presión arterial después de cualquiera de los modos de ejercicio, confirmando los efectos beneficiosos de ambos tipos de ejercicio para hombres y mujeres.

Los resultados de otro estudio realizado en 2012 proporcionaron evidencia de que el entrenamiento con ejercicios aeróbicos podría reducir efectivamente la presión arterial incluso entre las personas con hipertensión resistente, definida como una presión arterial de 140/90 mm Hg y más con 3 medicamentos o una presión arterial controlada por 4 medicamentos y más. En comparación con los individuos en el grupo de control, los niveles de 24 horas de las presiones sistólica ( $-5.4 \pm 12.2$  mm Hg versus  $2.3 \pm 7.3$  mm Hg;  $P = 0.03$ ) y diastólica ( $-2.8 \pm 5.9$  mm Hg versus  $0.9 \pm 4.1$  mm Hg;  $P = 0.01$ ) se redujeron significativamente con el entrenamiento aeróbico (134). Posteriormente, la mayoría de los estudios han demostrado que hacer ejercicio al 40% al 70% de la absorción máxima de oxígeno (correspondiente al 50% al 85% de la frecuencia cardíaca individual máxima) disminuye la presión arterial tanto como hacer ejercicios más intensivos (135). Finalmente,

en 2013, la Asociación Americana del Corazón recomendó realizar ejercicio de intensidad moderada o alta (alcanzar más del 40% al 60% de la frecuencia cardíaca máxima) durante al menos 30 minutos la mayoría de los días por semana para lograr un total de al menos 150 minutos por semana para bajar la presión arterial (136).

En la práctica, se ha demostrado que una actividad que deja sin aliento, pero en la que aún puede mantenerse una conversación con relativa facilidad, corresponde a una intensidad media actividad. Para muchas personas con hipertensión no entrenadas, las actividades relativamente simples, como caminar, son por lo tanto suficientes para lograr una reducción de la presión arterial (137). Los episodios de actividad física de corta duración, como 3 a 20 minutos, pueden reducir la presión arterial, pero duraciones más largas parecen estar relacionadas con una disminución mayor y más duradera de la presión arterial. Por lo tanto, se recomiendan sesiones de 30 a 45 minutos como adecuadas para lograr un buen efecto de reducción de la presión (138).

Para aprovechar al máximo el efecto de disminución de la presión arterial aguda de la actividad física, que dura hasta 24 horas, generalmente se recomienda que el ejercicio se realice la mayoría de los días de la semana. El aumento de la actividad física deberá mantenerse continuamente para que se mantenga el efecto reductor de la presión arterial. Después de 4 a 6 meses, el efecto máximo sobre la presión arterial, con respecto a la reducción de la presión, parece alcanzarse. Si el individuo deja de hacer ejercicio, la presión arterial vuelve al mismo nivel que antes de comenzar el ejercicio. Esto puede ocurrir tan rápido como dentro de 10 días, posiblemente dependiendo de cuánto tiempo el individuo hizo ejercicio regularmente (139).

Se han realizado algunos metaanálisis sobre los efectos reductores de la presión arterial del ejercicio isométrico. En una revisión publicada en 2010, se evaluó el efecto del entrenamiento isométrico con agarre manual que duró al menos 4 semanas (140). El resultado principal mostró una disminución del



10% tanto en la presión arterial sistólica como diastólica. Otro metaanálisis publicado en 2011 también evaluó el impacto de varias modalidades diferentes de entrenamiento de resistencia (141). Un análisis de subgrupos del ejercicio de agarre isométrico solo mostró mayores disminuciones en las presiones sanguíneas sistólica (-13.5 mm Hg) y diastólica (-7.8 mm Hg) en comparación con la resistencia dinámica entrenamiento (-2.7/-2.9 mm Hg).

En 2 estudios, la presión máxima promedio durante la doble presión de la pierna para el grupo alcanzó 320/250 mm Hg en individuos con presión arterial normal en reposo, con presiones en un sujeto que excedieron 480/350 mm Hg. En estos estudios, el enorme aumento de la presión arterial puede atribuirse al levantamiento de un peso pesado al agotamiento y al efecto de la maniobra de Valsalva (142). Sin embargo, los siguientes estudios no observaron el tremendo aumento de la presión arterial reportado por estudios previos, en parte evitando el efecto Valsalva, pero aún así sus hallazgos con respecto a la reducción de la presión arterial son inconsistentes. Algunos sugirieron un posible efecto antihipertensivo del entrenamiento de fuerza, mientras que otros no encontraron ninguno. En 2 de los estudios, se observó una reducción pequeña (5 mm Hg), pero significativa en la presión arterial diastólica (143). No se notaron cambios en la presión arterial después de 6 meses de entrenamiento de fuerza en un grupo de 70 a 79 años de edad de hombres y mujeres, o en un grupo de hombres de mediana edad previamente sedentarios después de 20 semanas de entrenamiento de fuerza (144).

En base a estos datos, el Colegio Americano de Medicina Deportiva concluyó que los estudios no han sido consistentes en demostrar que el entrenamiento de fuerza reduce la presión arterial en individuos hipertensos. En consecuencia, el Colegio Americano de Medicina del Deporte, la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan que el tipo principal de ejercicio para el manejo de la presión arterial sea aeróbico, complementado con entrenamiento de resistencia. Debe evitarse el ejercicio isométrico de alta intensidad, como levantar pesas

pesadas. Aunque se ha demostrado que la pérdida de peso disminuye la presión arterial, algunos estudios encontraron que la respuesta de la presión arterial al entrenamiento no depende de los cambios en la masa corporal (144,145).

En un estudio reciente realizado en 2014, la actividad física atenuó la asociación positiva entre el peso y el riesgo de hipertensión, especialmente para las mujeres obesas. En comparación con las mujeres altamente activas de peso normal, el riesgo de hipertensión en las mujeres obesas altamente activas fue 3.4 veces mayor y en las mujeres obesas inactivas, fue 4.9 veces mayor. Significa que tanto la actividad física como el mantenimiento de un peso corporal saludable están asociados con un menor riesgo de hipertensión. La actividad física redujo pero no eliminó el efecto de la obesidad sobre el riesgo de hipertensión (146).

El ejercicio tiene el efecto más potente sobre la vasodilatación dependiente del endotelio, y se cree que el óxido nítrico derivado del endotelio es necesario para mantener una respuesta vascular adecuada a las mayores demandas de flujo sanguíneo durante el ejercicio. El estrés cortante es un componente importante del ejercicio, afecta la concentración de óxido nítrico vascular y aumenta la velocidad del sistema de transporte endotelial de alta afinidad/baja capacidad para la L-arginina. Esto garantiza la disponibilidad del sustrato, como el paso limitante de la velocidad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, que genera especies reactivas de oxígeno en ausencia de L-arginina (144-147).

Por lo tanto, el entrenamiento físico puede corregir la vasodilatación dependiente del endotelio mediante una variedad de mecanismos. Primero, el esfuerzo cortante aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa en las células endoteliales. En segundo lugar, el esfuerzo cortante induce una regulación positiva de la superóxido dismutasa que contiene cobre y zinc citosólico, un eliminador de radicales libres. La inactivación del óxido nítrico por un superóxido vascular u otras especies reactivas de oxígeno puede por lo tanto atenuarse. Tercero, la supresión mediada por el esfuerzo cortante de

la enzima convertidora de angiotensina puede influir en la relajación dependiente del endotelio al afectar la concentración local de bradiquinina manteniéndola activa (147,148).

En resumen, considerando la creciente prevalencia del estilo de vida sedentario en la mayoría de las comunidades, la implementación de recomendaciones sobre la actividad física dada por los comités de expertos debería recibir alta prioridad. Si solo se pueden mejorar y mantener los niveles de ejercicio de la población, se puede controlar la carga de riesgo cardiovascular.

## CONSUMO DE CAFEÍNA

### Impacto

La cafeína es ampliamente consumida por personas de todas las edades. Los hombres y las mujeres de 35 a 64 años se encuentran entre los mayores consumidores de cafeína (149). Aunque puede existir un vínculo entre el consumo de cafeína (particularmente café) y la hipertensión, los efectos del consumo de café en la presión arterial parecen depender del momento del consumo y determinación posterior de los valores de presión arterial. En general, la relación entre la ingesta de cafeína y el desarrollo de hipertensión tiene muchas paradojas (150). Narkiewicz y sus colegas encontraron una presión arterial sistólica más alta en los hombres italianos que tomaron 4 o más tazas de café por día en comparación con los no bebedores, pero solo para la presión arterial ambulatoria durante el día y no para la presión arterial en el consultorio (151). Sin embargo, Balk y Hoekstra mostraron que el consumo moderado y alto (2 tazas por día) de café se asoció significativamente con un colesterol de lipoproteína de alta densidad más bajo en las mujeres. Para los hombres, el consumo de café no se asoció con ninguno de los componentes del síndrome metabólico.

Dos grandes estudios transversales de los Estados Unidos mostraron una correlación negativa del café con la presión arterial (153,154). El café también mostró una correlación débil negativa con la presión arterial sistólica y diastólica en la cohorte danesa MONICA después del ajuste multivariable (155). López-García y sus colegas en un análisis transversal, de 730 mujeres sanas y 663 diabéticas estudiaron café con cafeína y descafeinado en relación con la función endotelial y no encontraron asociación. En estos datos, se observó una relación inversa en forma de U entre el consumo de café y la presencia de hipertensión en mujeres sanas (156).

Una revisión sistemática y un metanálisis de las publicaciones identificadas en la búsqueda de PubMed hasta el 30 de abril de 2011 sobre el efecto de la cafeína o la ingesta de café en el cambio de la presión arterial mostraron que en 5 ensayos, la administración de 200 mg a 300 mg de cafeína produjo un aumento medio de 8,1 mm Hg en presión arterial sistólica y de 5,7 mm Hg en presión arterial diastólica. El aumento de la presión sanguínea se observó en la primera hora después de la ingesta de cafeína y duró 3 horas. En 3 estudios sobre el efecto a largo plazo (2 semanas) del café, no se observó aumento de la presión arterial después de comparar el café con una dieta libre de cafeína o con el café descafeinado (157).

Un grupo de investigación japonés demostró un efecto beneficioso del ácido clorogénico del extracto de café en grano verde sobre la vasoreactividad y la presión arterial en hipertensos leves, con una reducción de alrededor de 3 mm Hg a 4 mm Hg (158). Un metanálisis sugirió mayores elevaciones de la presión arterial en el caso de uso prolongado de café (> 6 semanas), edad más joven (<40 años) y altos niveles de consumo de café (> 5 tazas por día) (159).

Un gran estudio de cohorte en 2013 mostró una asociación positiva entre el consumo de café y la mortalidad por todas las causas en hombres y en hombres y mujeres menores de 55 años. Sobre la base de estos hallazgos, parece apropiado sugerir que las personas más jóvenes eviten el consumo

excesivo de café (es decir, un promedio de > 4 tazas por día) (160).

## Patogénesis

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales la cafeína podría elevar la presión arterial, incluida la hiperactivación simpática, el antagonismo de los receptores de adenosina, el aumento de la liberación de noradrenalina a través de efectos directos sobre la médula suprarrenal, los efectos renales y la activación del sistema renina-angiotensina (161).

Otro grupo mostró una vasodilatación mejorada dependiente del endotelio después de la administración aguda de cafeína en hombres jóvenes sanos, un mecanismo por el cual la cafeína podría reducir la presión arterial (162). Shechter mostró que la ingestión aguda de cafeína mejoró significativamente la función endotelial evaluada por la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial en sujetos con y sin enfermedad coronaria y se asoció con marcadores plasmáticos inferiores de inflamación (163).

A partir de la investigación experimental, ha quedado claro que la administración de cafeína eleva la presión arterial de manera aguda, pero la tolerancia a este efecto se desarrolla rápidamente y los bebedores de café son menos propensos a mostrar una respuesta de presión arterial después de la ingesta de cafeína (164). Se muestra que el espresso contiene altas cantidades de fibra soluble y los polifenoles antioxidantes asociados y es posible que los minerales y polifenoles que disminuyen la presión sanguínea en el café superen los posibles efectos adversos de la cafeína.

En resumen, hay muchas vías biológicas posibles a través de las cuales una variedad de sustancias bioactivas en el café pueden influir en la presión sanguínea, ya sea resultando en una disminución general de la presión sanguínea o un efecto de elevación de la presión sanguínea del café. Actualmente no está claro si el consumo habitual de café está relacionado con el riesgo de hipertensión, aunque la mayoría de la evidencia sugiere que este no es el caso. La naturaleza precisa de la relación entre el café y la

presión arterial aún no está clara. Se necesitan más estudios prospectivos sobre la ingesta de café y la hipertensión incidente, al igual que los ensayos aleatorios controlados con placebo a largo plazo.

## Recomendaciones

En ausencia de datos científicos definitivos, parecería prudente recomendar moderación cuando se trata de la ingestión de bebidas que contienen cafeína, como café, té y bebidas de cola. Hay poca evidencia que sugiera que el consumo habitual en el promedio actual del equivalente de 2 a 4 tazas de café por día provoca un aumento de la presión arterial de importancia clínica. Debe evitarse la ingestión de grandes cantidades (por ejemplo, >5 a 6 tazas de café por día) si los aumentos de la presión arterial son una preocupación, como en pacientes con hipertensión o en aquellos individuos que tienen un estado prehipertensivo (164).

# CONSUMO DE ALCOHOL

## Impacto

Una gran cantidad de estudios epidemiológicos transversales y prospectivos han demostrado repetidamente que el consumo de alcohol es uno de los factores de riesgo modificables más importantes para la hipertensión entre las poblaciones de una variedad de regiones geográficas, incluidas América del Norte, Europa y Asia (166). La asociación positiva entre la ingesta de alcohol y la presión arterial generalmente persiste después del ajuste por factores de confusión importantes como la edad, la masa corporal, el tabaquismo, el ejercicio y la ingesta de sodio y potasio. Se ha sugerido que el efecto de reducción de la presión arterial de una ingesta reducida de alcohol es menor a largo plazo que en los ensayos de intervención a corto plazo porque los participantes del estudio se adaptan continuamente a los efectos depresores de la abstinencia de alcohol (166,167).

La historia natural del alcoholismo en la hipertensión se puede dividir en 5 fases distintas. En la fase 1, el consumo de alcohol está asociado con un aumento de la presión arterial. Este efecto es independiente de la edad, el sexo, la raza, el consumo de cigarrillos y el consumo de café, y depende de la cantidad de ingestión. En esta fase, el consumo de alcohol aumenta la actividad del sistema nervioso simpático. En la fase 2, la abstinencia del alcohol reduce la presión arterial sistólica y diastólica. El efecto de la presión arterial ocurre en días o meses. En la fase 3, la reanudación del consumo de alcohol aumenta invariablemente la presión arterial y los efectos tóxicos del alcohol emergen en esta fase. En la fase 4, el paciente con hipertensión dependiente del alcohol tiene un alto riesgo de daño hepático. La fase 5 ocurre con el inicio de la enfermedad hepática en etapa terminal cuando la presión arterial generalmente es alta (168).

Se muestra que una reducción en la ingesta de alcohol entre los grandes bebedores reduce significativamente la presión arterial sistólica y diastólica. Los estudios de alcohólicos durante la desintoxicación también respaldan esta asociación con hallazgos de presiones sanguíneas de 140/90 mm Hg o más en más del 50% de los alcohólicos admitidos para desintoxicación, y presiones sanguíneas de 160/95 mm Hg o más en un tercio de los alcohólicos ingresados para desintoxicación sin delirium tremens. La presión arterial vuelve a la normalidad en aproximadamente el 70% de los alcohólicos después de la desintoxicación y permanece normal, si los pacientes permanecen abstinentes. Tras la reintroducción del consumo de alcohol, la presión arterial vuelve a elevarse (166).

Además, se ha sugerido que la protección contra la enfermedad coronaria que ofrece el consumo moderado de alcohol puede estar mediada por un aumento en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y una disminución en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, pero contrarrestada por un aumento en el riesgo debido al aumento de la presión arterial sistólica. La reducción del consumo de alcohol debe recomendarse

como un componente importante de la modificación del estilo de vida para la prevención y el tratamiento de la hipertensión.

En algunos estudios epidemiológicos, se ha establecido una relación lineal de dosis-respuesta, a veces comenzando con un umbral de consumo de 3 bebidas por día (30 g de etanol) y a niveles más altos de consumo, niveles más altos de triglicéridos, aumento de la homocisteína en plasma y un mayor riesgo de observarse diabetes mellitus tipo 2 (170). En otros, la relación ha sido no lineal, especialmente en las mujeres (171). Los ancianos constituyen un grupo de la población general con rasgos específicos. Se espera que las condiciones comórbidas y las interacciones médicas hagan que cualquier uso de alcohol sea dañino. Solo unos pocos estudios han abordado la relación entre el alcohol y la hipertensión en los ancianos, y la mayoría de ellos han mostrado una fuerte asociación entre la prevalencia de hipertensión y la ingesta de alcohol (172).

El "Estudio sobre el desarrollo del riesgo de la arteria coronaria en adultos jóvenes" fue una cohorte longitudinal de hombres y mujeres afroamericanos y europeos-estadounidenses diseñados para reclutar individuos con una amplia gama de ingresos y educación de cuatro áreas urbanas. En esta cohorte diversa, se examinó la relación entre el consumo de alcohol basal y la hipertensión incidente durante 20 años de seguimiento. No se encontró asociación entre el consumo basal de alcohol y la hipertensión incidente, excepto entre las mujeres de origen europeo en las que cualquier consumo de alcohol se asoció con un menor riesgo de hipertensión incidente (173). Estas discrepancias pueden reflejar diferencias en el diseño de investigación, los métodos y las poblaciones.

El mecanismo a través del cual el alcohol aumenta la presión arterial sigue siendo esquivo. El consumo de alcohol parece estar relacionado con la elevación de la presión arterial, no a través de alteraciones estructurales a largo plazo, sino por cambios neurológicos, hormonales u otros cambios fisiológicos reversibles. Los ensayos clínicos han demostrado que la asociación entre la ingesta de alcohol y la presión arterial alta es causal y



ocurre en cuestión de semanas o menos (169-171). La validez del consumo de alcohol autoinformado también ha sido cuestionada. Sin embargo, una subestimación de la ingesta de alcohol en toda la cohorte, o selectivamente en grandes consumidores, podría haber resultado en una subestimación del nivel de consumo de alcohol al que la presión arterial comienza a aumentar, pero no habría cambiado la pendiente de la asociación (171). Otra consideración al evaluar los estudios sobre el alcohol y las enfermedades es que los hábitos de consumo de alcohol cambian con el tiempo (172). Si las personas que consumen altos niveles de alcohol al inicio disminuyen su consumo durante el seguimiento en mayor medida que las personas que beben menos, los estudios prospectivos subestimarán riesgo asociado con la ingesta de alcohol. Estos hallazgos apoyan firmemente las recomendaciones para la moderación del consumo de alcohol como un medio para prevenir y tratar la hipertensión (74).

El efecto del consumo moderado de alcohol sobre la presión arterial no se comprende completamente. En estudios observacionales se ha informado una asociación lineal, en forma de J o umbral entre el consumo de alcohol y la presión arterial. Se ha planteado la hipótesis de que la activación del sistema nervioso simpático y la alteración del tono vascular son los mecanismos probables que explican la relación entre el consumo excesivo de alcohol y un mayor riesgo de hipertensión. Algunos estudios han sugerido que el alcohol tiene un efecto directo sobre la presión arterial, pero otros han indicado que la abstinencia repetida del alcohol es al menos una explicación de la presión arterial elevada (175).

Se ha propuesto que el efecto del consumo excesivo de alcohol sobre la presión arterial puede estar mediado por las acciones de hormonas como la noradrenalina y el cortisol. En los hombres, la relación entre el consumo de alcohol y la presión arterial sistémica promedio es lineal en el rango de uso moderado a intenso. Sin embargo, en las mujeres, la relación tiene forma de U (175). Se ha encontrado que la excreción de catecolaminas es elevada durante la administración aguda y crónica de alcohol. Estos pacientes

muestran aún más aumentos, especialmente en epinefrina urinaria, con abstinencia abrupta. Los niveles plasmáticos de noradrenalina son más altos de 13 a 24 horas después de dejar de tomar alcohol. Estas observaciones sugieren la estimulación de la secreción medular suprarrenal, así como cambios en la actividad del sistema nervioso simpático (176). Sin embargo, Arkwright y colegas (177) midieron norepinefrina y epinefrina plasmática basal y estimulada en 30 bebedores moderados y 30 no bebedores de la misma edad. A pesar de encontrar una presión arterial significativamente más alta en los bebedores (9 a 7 mm Hg), no se encontraron diferencias en las catecolaminas en plasma. Ibsen y colegas (178) también compararon los valores plasmáticos de noradrenalina en los consumidores de alcohol crónico intenso y moderado. Estos investigadores no encontraron diferencias significativas. Tanto la presión arterial como la frecuencia del pulso fueron mayores en el grupo de mayor ingesta. Estos estudios indican que la presión arterial elevada en alcohólicos crónicos se puede mantener mediante mecanismos distintos a las catecolaminas plasmáticas elevadas.

El etanol y sus metabolitos actúan inicialmente como vasodilatadores, aunque se ha observado vasoconstricción en algunas circulaciones regionales después de la alimentación de etanol a las ratas durante 2 a 6 semanas. Altura y sus colegas (179) observaron que estos animales desarrollaron una mayor tolerancia a las acciones vasodilatadoras del etanol. Además, tales ratas demostrarían una sensibilidad exagerada a los efectos vasoconstrictores de la epinefrina. Sin embargo, con el consumo de alcohol a largo plazo, puede ocurrir una anomalía en la capacidad de respuesta vascular con hiperactividad vascular, que podría ser responsable de la hipertensión observada. Del mismo modo, otras sustancias vasoactivas (por ejemplo, prostaglandinas, angiotensina II, histamina y péptidos intestinales y opioides), o mecanismos neurológicos o neurohumorales podrían ser responsables. También se ha postulado un efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (178-180).

Beevers y coelgas (180) informaron una actividad elevada de la renina plasmática en 28 de 48 alcohólicos crónicos y aldosterona plasmática elevada en 8. Todos los valores volvieron a la normalidad en los siete días posteriores al cese de la bebida. Estos investigadores atribuyeron la actividad elevada de renina plasmática a la baja ingesta de sodio, aunque también notaron un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (valores altos de beta-hidroxilasa de dopamina), lo que sugiere un mecanismo adrenérgico. El cortisol puede ser en parte responsable, ya que los niveles de cortisol en plasma aumentan después de la ingestión aguda de alcohol, y se ha descrito un síndrome similar a Cushing en alcohólicos crónicos (180).

A corto plazo, el consumo de alcohol se considera un estimulante del apetito, que influye en los sistemas neuroquímicos y periféricos para controlar el apetito, como la inhibición de la leptina, el péptido similar al glucagón-1 y la serotonina, y aumenta el efecto del ácido gammaaminobutírico, los opioides endógenos, y neuropéptido Y. Por lo tanto, un mayor consumo de alcohol también puede aumentar el riesgo de obesidad (181).

El consumo de alcohol es un contribuyente más frecuente a la hipertensión de lo que generalmente se aprecia. Parece ser transitorio en la mayoría de los pacientes, pero no es benigno. La hipertensión podría resultar en una lesión dirigida a órganos y podría ser el vínculo causal con el aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular y eventos coronarios observados en los bebedores, así como un contribuyente a la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica. Debido a su naturaleza transitoria, la hipertensión asociada al alcohol puede pasar desapercibida o puede descartarse, por lo que, lamentablemente, una causa potencial importante de morbilidad cardiovascular puede no tratarse.

# MANEJO DEL ESTRÉS

## Impacto

Se ha informado que el estrés psicosocial influye en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis en la población general. La evidencia indica que el estrés psicosocial crónico induce una activación adrenérgica excesiva e hiperreactividad simpática, lo que conduce a la aterosclerosis carotídea. La reducción del estrés con cambios en la dieta o el ejercicio conduce a disminuciones estadísticamente significativas de la presión arterial (182). Desde el punto de vista de Maharishi, el estrés y la enfermedad surgen de una falta de integración de los diversos sistemas fisiológicos del cuerpo. Esto puede resultar en la pérdida de la homeostasis en el sistema cardiovascular que podría expresarse como presión arterial más alta o aumento de la aterosclerosis (183).

Los resultados de un metanálisis en 2009 mostraron que las personas que tenían respuestas más fuertes a las tareas estresantes tenían un 21% más de probabilidades de desarrollar un aumento de la presión arterial en comparación con aquellos con respuestas menos fuertes. Aunque la magnitud del efecto fue relativamente pequeña, enfatizó la importancia de controlar el estrés psicológico como un tratamiento no terapéutico de la presión arterial alta. En 2012, se examinó la asociación entre las reacciones de la presión arterial al estrés psicológico agudo y el estado de hipertensión subsiguiente, y los resultados mostraron que la reactividad de la presión arterial sistólica se relacionó positivamente con la hipertensión futura, pero la reactividad de la presión arterial diastólica no se asoció significativamente con la hipertensión (184).

Los datos de un estudio en 2013 mostraron que la disfunción endotelial era paralela a aumentos significativos en los niveles de adrenalina circulante y una disminución sustancial y dependiente de la dosis en la calidad del sueño y un aumento en la presión arterial sistólica. Estos hallazgos indican

que la hipertensión observada en respuesta a la exposición nocturna al ruido podría explicarse por una mayor activación simpática, pero también por la aparición de disfunción vascular. La acumulación de datos confirma cada vez más que la alteración del sueño por diferentes causas podría representar un riesgo de salud nuevo e importante (185).

Los enfoques no farmacológicos seguros y efectivos para tratar la hipertensión son de interés e importancia para la salud pública. Las técnicas de manejo del estrés que provocan la respuesta de relajación son seguras y efectivas para tratar la hipertensión esencial. La respuesta de relajación es una respuesta fisiológica coordinada caracterizada por una disminución en el consumo volumétrico de oxígeno, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria (186). Esto a menudo se logra mediante la repetición de una palabra, sonido, oración, frase o actividad muscular y no tiene en cuenta los pensamientos de rutina cuando ocurren. Las técnicas que producen la respuesta de relajación incluyen la meditación, el yoga y algunas etapas de la hipnosis. Las posibles implicaciones de este método incluyen un mejor control de la presión arterial, menores costos de tratamiento de la hipertensión, menos efectos secundarios y una mayor adherencia del paciente a la terapia antihipertensiva (187).

El estrés psicológico crónico se asocia con una mayor activación del eje simpático-adrenomedular y mayores niveles circulantes de adrenalina y noradrenalina. Los niveles crónicamente elevados de adrenalina se han implicado en el desarrollo y la progresión de la hipertensión, y se ha demostrado que los sujetos hipertensos han aumentado el tono simpático y parasimpático en comparación con los controles sanos (187). Los pacientes hipertensos tienen disfunción endotelial y bajos niveles plasmáticos de metabolitos de óxido nítrico. Dado que la respuesta de relajación se asocia con un aumento de óxido nítrico en sujetos sanos, se ha planteado la hipótesis de que puede haber aumentado la producción de óxido nítrico endotelial, lo que resulta en dilatación vascular y presión arterial sistólica reducida (188).

Un metaanálisis de 75 ensayos clínicos controlados de tratamientos de manejo del estrés basados en la relajación para la hipertensión mostró que el nivel de presión arterial inicial es muy predictivo de cambios posteriores, con tratamientos que comenzaron con niveles de presión arterial inicial alta produciendo mayores reducciones (189)

Al aprender a manejar el estrés de manera más efectiva y disminuir la excitación emocional negativa, los pacientes pudieron autogenerar cambios medibles y significativos en su fisiología y estado de salud. Se debe alentar la práctica de técnicas de relajación. Una teoría es que, aunque la adaptación a los factores estresantes socioeconómicos puede ser lenta, la respuesta emocional y fisiológica a estos factores estresantes puede modificarse más rápidamente mediante una intervención conductual (190).

La evidencia acumulada muestra que la respiración lenta y regular provoca una gran cantidad de efectos beneficiosos a través del sistema de control de reflejos cardiovasculares, que incluyen una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca y sensibilidad barorrefleja, reducción de la presión arterial y un aumento de la saturación de oxígeno (191). Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego para evaluar el efecto de la modulación de la respiración sobre la presión arterial, guiándose al usuario hacia una respiración lenta y regular creando un patrón musical temporalmente relacionado con los movimientos de respiración monitoreados por un sensor. Se encontró que el uso diario de este método puede cambiar el patrón de respiración. Los resultados mostraron que 10 minutos de uso diario, durante un período de 8 semanas provocó una reducción clínicamente significativa en el nivel de presión arterial, como se verificó semanalmente en la clínica (192). Para los pacientes hipertensos en los que el estrés parece ser un problema importante, el manejo del estrés debe considerarse como una intervención. Las intervenciones conductuales cognitivas individualizadas tienen más probabilidades de ser efectivas que las intervenciones de un solo componente.

## CONCLUSIONES

La hipertensión, que es la presión arterial por encima de lo normal, es el factor de riesgo más importante y modificable para la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. La incidencia está aumentando en la mayoría de los países y se considera que los factores de estilo de vida juegan un papel decisivo en este desarrollo. La obesidad, la inactividad física, las dietas poco saludables, el aumento de la ingesta de sal, el tabaquismo y el estrés psicosocial, en particular, tienen diferentes grados de importancia en diferentes poblaciones. La mayoría de los casos de hipertensión aún no se han detectado o tratado, o no han alcanzado los valores terapéuticos objetivo para el tratamiento. Esto deja mucho espacio para un tratamiento mejorado, tanto a través de un aumento en el tratamiento no farmacológico y la modificación del estilo de vida junto con diferentes opciones farmacológicas.

## RECONOCIMIENTOS

Este estudio fue revisado y evaluado por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica, siendo defendido y aprobado como tesis del programa de Maestría en Enfermería de la Facultad de Estudios de Postgrado, Universidad del Norte (Asunción, Paraguay).

Para adecuarse al estilo de publicación de la Revista UniNorte de Medicina y Ciencias de la Salud (<https://investigacion.uninorte.edu.py/rev-un-med>), el contenido original ha sido modificado por la Oficina Editorial ([editorial@uninorte.edu.py](mailto:editorial@uninorte.edu.py)).

**Correspondencia:** Mg. Karen Amarilla, Facultad de Estudios de Postgrado, Universidad del Norte, Paraguay  
([amarillakaren99@gmail.com](mailto:amarillakaren99@gmail.com))

**Fecha de recepción:** 31 de agosto de 2020

**Fecha de aceptación:** 28 de octubre de 2020

**Fecha de publicación:** 25 de noviembre de 2020

## REFERENCIAS

1. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ.* 2014;92:10-19C.
2. Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physicians' Desk Reference. *Arch Intern Med.* 2001;161:880-5.
3. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
4. Whelton PK, He J. Blood pressure reduction. In: Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, editors. *Clinical trials in cardiovascular disease. a companion to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: WB Saunders; 1999.
5. Berkow SE, Barnard ND. Blood pressure regulation and vegetarian diets. *Nutr Rev.* 2005;63:1-8.
6. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:285-93.
7. Franco V, Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:247S-55S.
8. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr.* 1991;10:383-93.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.



10. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
11. China Salt Substitute Study Collaborative Group. Adults and sodium: what is the relationship between sodium and blood pressure in adults. *USDA Nutrition Evidence Library*; 2013.
12. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249-53.
13. Institute of Medicine. Strategies to reduce sodium intake in the United States. April 2010. Available from: <http://www.nationalacademies.org/hmd/reports/2010/strategiesto-reduce-sodium-intake-in-the-united-states.aspx>
14. Hamlyn JM, Levinson PD, Ringel R, et al. Relationships among endogenous digitalis-like factors in essential hypertension. *Fed Proc*. 1985;44:2782-8.
15. Yoshika M, Komiyama Y, Konishi M, et al. Novel digitalislike factor, marinobufotoxin, isolated from cultured Y-1 cells, and its hypertensive effect in rats. *Hypertension*. 2007;49:209-14.
16. Ferrari P. Rostafuroxin: an ouabain-inhibitor counteracting specific forms of hypertension. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802:1254-8.
17. Takahashi H, Yoshika M, Komiyama Y, Nishimura M. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertens Res*. 2011;34:1147-60.
18. Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjermann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8:704-11.
19. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med*. 2006;119:275-14.
20. Townsend MS, Fulgoni VL, III, Stern JS, Adu-Afarwuah S, McCarron DA. Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the Third and Fourth National Health and Nutrition Examination Surveys: could we all be right? *Am J Hypertens*. 2005;18:261-9.
21. He FJ, Macgregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension*. 2006;48:861-9.

22. Australian Institute of Health and Welfare: Australia's Health. Canberra; 2007.
23. He FJ, Macgregor GA. Salt intake and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3382-4.
24. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H388-H396.
25. Tuomilehto J, Elo J, Nissinen A. Smoking among patients with malignant hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1086.
26. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA*. 1991;265:2226-8.
27. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J*. 1974;87:558-64.
28. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37:187-93.
29. Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens*. 2002 Feb;16:91-6.
30. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111:2684-98.
31. World Health Organization. Media Centre. Factsheet 317: Cardiovascular diseases. March 2013 (accessed 01 August 2013). Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)
32. Seyedzadeh A, Hashemi F, Soleimani A. Relationship between Blood Pressure and Passive Smoking in Elementary School Children. *Iran J Pediatr*. 2012;22:351- 6.
33. Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults—influence of gender. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:37-43.
34. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007;49:981-5.
35. Abtahi F, Kianpour Z, Zibaenezhad MJ. Correlation between cigarette smoking and blood pressure and pulse pressure among teachers residing in Shiraz, southern Iran. *Iran Cardiovasc Res J*. 2011;5:97-102.
36. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 1:S58-S63.

37. El-Atat F, Aneja A, Mcfarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:823-54.
38. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J.* 2008;7:10.
39. Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol.* 2005;90:683-8.
40. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010;23:1170-8.
41. Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45:392-400.
42. Ferro Y, Gazzaruso C, Coppola A, et al. Fat utilization and arterial hypertension in overweight/obese subjects. *J Transl Med.* 2013;11:159.
43. Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 1988;2:207-17.
44. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension.* 1998;32:710-7.
45. Narkiewicz K. Obesity and hypertension—the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:264-7.
46. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998;128:81-8.
47. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
48. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics.* 1988;81:605-12.
49. Reisin E, Frohlich ED. Effects of weight reduction on arterial pressure. *J Chronic Dis.* 1982;35:887-91.
50. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002;20:1493-9.
51. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello RA, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med.* 2000;160:837-42.
52. Nafar M, Noori N, Jalali-Farahani S, et al. Mediterranean diets are associated with a lower incidence of metabolic syndrome one year

- following renal transplantation. *Kidney Int.* 2009;76:1199-206.
53. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1- 11.
  54. Charles RL, Rudyk O, Pryszyzna O, et al. Protection from hypertension in mice by the Mediterranean diet is mediated by nitro fatty acid inhibition of soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:8167-72.
  55. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens.* 2005;23:475-81.
  56. Bussemaker E, Hillebrand U, Hausberg M, Pavenstadt H, Oberleithner H. Pathogenesis of hypertension: interactions among sodium, potassium, and aldosterone. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:1111-20.
  57. Saint-Remy A, Somja M, Gellner K, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM. Urinary and dietary sodium and potassium associated with blood pressure control in treated hypertensive kidney transplant recipients: an observational study. *BMC Nephrol.* 2012;13:121.
  58. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:f1378.
  59. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
  60. (No author listed). Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988;297:319-28.
  61. Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;115:77-83.
  62. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997;277:1624-32.
  63. Nguyen H, Odelola OA, Rangaswami J, Amanullah A. A review of nutritional factors in hypertension management. *Int J Hypertens.* 2013;2013:698940.
  64. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med.* 1991;115:753-9.
  65. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group.

- N Engl J Med. 1997;336:1117-24.
66. Dahl LK, Leifl G, Heine M. Influence of dietary potassium and sodium/potassium molar ratios on the development of salt hypertension. *J Exp Med.* 1972;136:318-30.
  67. Parker K, He J, Cutler A, et al. Potassium and blood pressure. *MJIM* 2003;275:1620-32.
  68. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290:R546-R552.
  69. Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res.* 2004;12:582-90.
  70. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:309-17.
  71. Lazrak A, Liu Z, Huang CL. Antagonistic regulation of ROMK by long and kidney-specific WNK1 isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:1615-20.
  72. Rinehart J, Kahle KT, de Los HP, et al. WNK3 kinase is a positive regulator of NKCC2 and NCC, renal cationCl<sup>-</sup> cotransporters required for normal blood pressure homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:16777-82.
  73. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest.* 2003;111:1039-45.
  74. Serysheva E, Mlodzik M, Jenny A. WNKs in Wnt/betacatenin signaling. *Cell Cycle.* 2014;13:173-4.
  75. Naray-Fejes-Toth A, Snyder PM, Fejes-Toth G. The kidney-specific WNK1 isoform is induced by aldosterone and stimulates epithelial sodium channel-mediated Na<sup>+</sup> transport. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:17434-9.
  76. Subramanya AR, Yang CL, McCormick JA, Ellison DH. WNK kinases regulate sodium chloride and potassium transport by the aldosterone-sensitive distal nephron. *Kidney Int.* 2006;70:630-4.
  77. Moriguchi T, Urushiyama S, Hisamoto N, et al. WNK1 regulates phosphorylation of cation-chloride-coupled cotransporters via the STE20-related kinases, SPAK and OSR1. *J Biol Chem.* 2005;280:42685-93.
  78. Hoorn EJ, Nelson JH, McCormick JA, Ellison DH. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:605-14.
  79. Vasuvattakul S, Quaggin SE, Scheich AM, et al. Kaliuretic response to aldosterone: influence of the content of potassium in the diet. *Am J*

- Kidney Dis. 1993;21:152-60.
80. O'Reilly M, Marshall E, Macgillivray T, et al. Dietary electrolyte-driven responses in the renal WNK kinase pathway in vivo. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2402-13.
  81. Mohanlal V, Parsa A, Weir MR. Role of dietary therapies in the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:413-22.
  82. Tobin MD, Raleigh SM, Newhouse S, et al. Association of WNK1 gene polymorphisms and haplotypes with ambulatory blood pressure in the general population. *Circulation*. 2005;112:3423-9.
  83. Newhouse SJ, Wallace C, Dobson R, et al. Haplotypes of the WNK1 gene associate with blood pressure variation in a severely hypertensive population from the British Genetics of Hypertension study. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1805-14.
  84. Osada Y, Miyauchi R, Goda T, et al. Variations in the WNK1 gene modulates the effect of dietary intake of sodium and potassium on blood pressure determination. *J Hum Genet*. 2009;54:474-8.
  85. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. WNK1 kinase polymorphism and blood pressure response to a thiazide diuretic. *Hypertension*. 2005;46:758-65.
  86. Newhouse S, Farrall M, Wallace C, et al. Polymorphisms in the WNK1 gene are associated with blood pressure variation and urinary potassium excretion. *PLoS One*. 2009;4:e5003.
  87. Serysheva E, Berhane H, Grumolato L, et al. Wnk kinases are positive regulators of canonical Wnt/beta-catenin signalling. *EMBO Rep*. 2013;14:718-25.
  88. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.
  89. (No author listed). 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
  90. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr*. 1991;10:383-93.
  91. Park K. Hypertension. Park K, Jabalpur, editors. In: Park's textbook of preventive and social medicine. 20th ed. Banarasidas Bhanot; 2009. p. 323-7.
  92. Sudhakar K, Sujatha M, Babu SR, Padmavathi P, Reddy PP. Serum calcium levels in patients with essential hypertension and their first degree relatives. *Indian J Clin Biochem*. 2004;19:21-3.

93. Grobbee DE, van Hooff IM, Hofman A. Calcium metabolism and familial risk of hypertension. *Semin Nephrol.* 1995;15:512-8.
94. Reusser ME, McCarron DA. Micronutrient effects on blood pressure regulation. *Nutr Rev.* 1994;52:367-75.
95. McCarron DA. Role of adequate dietary calcium intake in the prevention and management of salt-sensitive hypertension. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:712S-6S.
96. Olatunji LA, Soladoye AO. High-calcium diet reduces blood pressure, blood volume and preserves vasorelaxation in oral contraceptive-treated female rats. *Vascul Pharmacol.* 2010;52:95-100.
97. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:972-9.
98. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.* 2008;51:1073-9.
99. Hilary GJ, Richards JK, Bunning RL. Blood pressure responses to high-calcium skim milk and potassium-enriched high-calcium skim milk. *J Hypertens.* 2000;18:1331-9.
100. Sela S, Shurtz-Swirski R, Farah R, et al. A link between polymorphonuclear leukocyte intracellular calcium, plasma insulin, and essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:291-5.
101. Endres DB, Rude RK. Calcium. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 4th ed. New Delhi: Saunders Elsevier; 2006. p. 1892-905.
102. Grobbee, DE, van Hooff IMS, Hofman A. Calcium metabolism and familial risk of hypertension. *Semin Nephrol.* 1995;15:512-8.
103. Hazari MA, Arifuddin MS, Muzzakar S, Reddy VD. Serum calcium level in hypertension. *N Am J Med Sci.* 2012;4:569-72.
104. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N Engl J Med.* 1983;309:888-91.
105. Touyz RM, Pu Q, He G, et al. Effects of low dietary magnesium intake on development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: role of reactive oxygen species. *J Hypertens.* 2002;20:2221-32.
106. Rosanoff A. The missing mineral—magnesium. Nutritional Magnesium Association. Available from: [www.nutritionalmagnesium.org/MgCVD.pdf](http://www.nutritionalmagnesium.org/MgCVD.pdf)

107. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N Engl J Med*. 1983;309:888-91.
108. Kawano Y. Role of blood pressure monitoring in nonpharmacological management of hypertension. *Blood Press Monit*. 2002 Feb;7:51-4.
109. Northcott CA, Watts SW. Low (Mg<sup>2+</sup>)<sub>e</sub> enhances arterial spontaneous tone via phosphatidylinositol 3-kinase in DOCA-salt hypertension. *Hypertension*. 2004;43:125-9.
110. McCarty MF. Complementary vascular-protective actions of magnesium and taurine: a rationale for magnesium taurate. *Med Hypotheses*. 1996;46:89-100.
111. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res*. 2010;23:131-7.
112. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J*. 2006;1:420-39.
113. Das UN. Nutrients, essential fatty acids and prostaglandins interact to augment immune responses and prevent genetic damage and cancer. *Nutrition*. 1989;5:106-10.
114. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:843-7.
115. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Magnesium and vascular changes in hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:754250.
116. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension*. 1998;32:260-5.
117. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-24. *Lifestyle Modifications for Hypertension —Samadian et al Iranian Journal of Kidney Diseases | Volume 10 | Number 5 | September 2016 261*
118. Rude RK. Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res*. 1998;13:749-58.
119. Itoh K, Kawasaki T, Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br J Nutr*. 1997;78:737-50.
120. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension*. 2013;61:1161-7.



121. Guasch-Ferre M, Bullo M, Estruch R, et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 2014;144:55-60.
122. Desouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000;102:1351-7.
123. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323:22-7.
124. Gordon NF. Hypertension. In: Durstine JL, editor. *ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities.* Champaign (IL): Human Kinetics; 1997.
125. Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:4-8.
126. Santaella DF, Araujo EA, Ortega KC, et al. Aftereffects of exercise and relaxation on blood pressure. *Clin J Sport Med.* 2006;16:341-7.
127. Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, et al. Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:756-62.
128. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:12-7.
129. Cardoso CG, Jr., Gomides RS, Queiroz AC, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65:317-25.
130. Lee LL, Watson MC, Mulvaney CA, Tsai CC, Lo SF. The effect of walking intervention on blood pressure control: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2010;47:1545-61.
131. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:151-60.
132. Pitsavos C, Chrysohoou C, Koutroumbi M, et al. The impact of moderate aerobic physical training on left ventricular mass, exercise capacity and blood pressure response during treadmill testing in borderline and mildly hypertensive males. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52:6-14.
133. Collier SR, Frechette V, Sandberg K, et al. Sex differences in resting hemodynamics and arterial stiffness following 4 weeks of resistance versus aerobic exercise training in individuals with pre-hypertension to stage 1 hypertension. *Biol Sex Differ.* 2011;2:9.
134. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension.*

- 2012;60:653-8.
135. Smelker CL, Foster C, Maher MA, Martinez R, Porcari JP. Effect of exercise intensity on postexercise hypotension. *J Cardiopulm Rehabil.* 2004;24:269-73.
  136. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2013;61:1360-83.
  137. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens.* 2004;22:1881-8.
  138. Park S, Rink LD, Wallace JP. Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens.* 2006;24:1761-70.
  139. Elley R, Bagrie E, Arroll B. Do snacks of exercise lower blood pressure? A randomised crossover trial. *N Z Med J.* 2006;119:U1996.
  140. Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010;28:411-8.
  141. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2011;58:950-8.
  142. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58:785-90.
  143. Harris KA, Holly RG. Physiological response to circuit weight training in borderline hypertensive subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19:246-52.
  144. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
  145. Hudnut F. Comment on "beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association". *Hypertension.* 2014;63:e3.
  146. Jackson C, Herber-Gast GC, Brown W. Joint effects of physical activity and BMI on risk of hypertension in women: a longitudinal study. *J Obes.* 2014;2014:271532.
  147. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:454-60.

148. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation*. 2001;103:E1-E6.
149. Farag NH, Whitsett TL, McKey BS, et al. Caffeine and blood pressure response: sex, age, and hormonal status. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19:1171-6.
150. Klag MJ, Wang NY, Meoni LA, et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study. *Arch Intern Med*. 2002;162:657-62.
151. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T, Rossi G, Sanzuol F, Palatini P. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Group (Italy). Hypertension Ambulatory Recording VEnetia Study. *J Hypertens*. 1995;13:965-70.
152. Balk L, Hoekstra T, Twisk J. Relationship between long-term coffee consumption and components of the metabolic syndrome: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:203-9.
153. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation*. 1986;73:628-36.
154. Prineas RJ, Jacobs DR, Jr., Crow RS, Blackburn H. Coffee, tea and VPB. *J Chronic Dis*. 1980;33:67-72.
155. Kirchhoff M, Torp-Pedersen C, Hougaard K, et al. Casual blood pressure in a general Danish population. Relation to age, sex, weight, height, diabetes, serum lipids and consumption of coffee, tobacco and alcohol. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:469-74.
156. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation*. 2006;113:2045-53.
157. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1113-26.
158. Ochiai R, Jokura H, Suzuki A, et al. Green coffee bean extract improves human vasoreactivity. *Hypertens Res*. 2004;27:731-7.
159. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23:921-8.
160. Liu J, Sui X, Lavie CJ, et al. Association of coffee consumption with all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc*.

- 2013;88:1066-74.
161. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:831-9.
  162. Umemura T, Ueda K, Nishioka K, et al. Effects of acute administration of caffeine on vascular function. *Am J Cardiol.* 2006;98:1538-41.
  163. Shechter M, Shalmon G, Scheinowitz M, et al. Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:1255-61.
  164. Myers MG. Effect of caffeine on blood pressure beyond the laboratory. *Hypertension.* 2004;43:724-5.
  165. Diaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Dietary fiber in brewed coffee. *J Agric Food Chem.* 2007;55:1999-2003.
  166. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet.* 1984;1:119-22.
  167. Klatsky AL. Alcohol-associated hypertension: when one drinks makes a difference. *Hypertension.* 2004;44:805-6.
  168. Loyke HF. Five phases of blood pressure in alcoholics. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15:699.
  169. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001;38:1112-7.
  170. Puddey IB, Beilin LJ. Alcohol is bad for blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:847-52.
  171. Okubo Y, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. Alcohol consumption and blood pressure change: 5-year follow-up study of the association in normotensive workers. *J Hum Hypertens.* 2001;15:367-72.
  172. Burke V, Beilin LJ, German R, et al. Association of lifestyle and personality characteristics with blood pressure and hypertension: a cross-sectional study in the elderly. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1061-70.
  173. Halanaych JH, Safford MM, Kertesz SG, et al. Alcohol consumption in young adults and incident hypertension: 20-year follow-up from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171:532-9.
  174. (No author listed). The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
  175. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension.* 1995;25:1106-10.

176. Clark LT, Friedman HS. Hypertension associated with alcohol withdrawal: assessment of mechanisms and complications. *Alcohol Clin Exp Res.* 1985;9:125-30.
177. Arkwright PD, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IA, Lalor C. The pressor effect of moderate alcohol consumption in man: a search for mechanisms. *Circulation.* 1982;66:515-9.
178. Ibsen H, Christensen NJ, Rasmussen S, Hollnagel H, Damkjaer NM, Giese J. The influence of chronic high alcohol intake on blood pressure, plasma noradrenaline concentration and plasma renin concentration. *Clin Sci (Lond).* 1981;61 Suppl 7:377s-9s.
179. Altura BT, Pohorecky LA, Altura BM. Demonstration of tolerance to ethanol in non-nervous tissue: effects on vascular smooth muscle. *Alcohol Clin Exp Res.* 1980;4:62-9.
180. Beevers DB, Bannan LT, Saunders JB, Paton A, Walters JR. Alcohol and hypertension. *Contrib Nephrol.* 1982;30:92-7.
181. Toffoloa MCF, de Aguiar-Nemera AC, da Silva-Fonsecab VA. Alcohol: effects on nutritional status, lipid profile and blood Pressure. *J Endocrinol Metab.* 2012;2:205-11.
182. Markel AL, Redina OE, Gilinsky MA, et al. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J Endocrinol.* 2007;195:439-50.
183. Nader T. Human physiology-expression of veda and the vedic literature. Vlodrop, Holland: Maharishi University Press; 1995.
184. Carroll D, Ginty AT, Painter RC, Roseboom TJ, Phillips AC, de Rooij SR. Systolic blood pressure reactions to acute stress are associated with future hypertension status in the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Int J Psychophysiol.* 2012;85:270-3.
185. Schmidt FP, Basner M, Kroger G, et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J.* 2013;34:3508-14a.
186. Schneider RH, Alexander CN, Staggers F, et al. A randomized controlled trial of stress reduction in African Americans treated for hypertension for over one year. *Am J Hypertens.* 2005;18:88-98.
187. Charlesworth EA, Williams BJ, Baer PE. Stress management at the worksite for hypertension: compliance, cost-benefit, health care and hypertension-related variables. *Psychosom Med.* 1984;46:387-97.
188. Vita JA. Nitric oxide-dependent vasodilation in human subjects. *Methods Enzymol.* 2002;359:186-200.
189. Jacob RG, Kraemer HC, Agras WS. Relaxation therapy in the treatment of hypertension. A review. *Arch Gen Psychiatry.* 1977;34:1417-27.

190. Benson H, Rosner BA, Marzetta BR, Klemchuk HP. Decreased blood pressure in borderline hypertensive subjects who practiced meditation. *J Chronic Dis.* 1974;27:163-9.
191. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequencydependent phenomenon. *Cardiovasc Res.* 1998;38:332-9.
192. Schein MH, Gavish B, Herz M, et al. Non-drug hypertension reduction by device-guided breathing exercises: a double-blind randomized study. *J Hum Hypertens.* 2001;15:271-8.