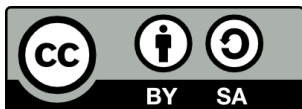


L'EXTRACTE DE FULLA D'OLIVERA REDUEIX LA PRESSIÓ ARTERIAL DE PACIENTS AMB HIPERTENSIÓ ARTERIAL LLEUGERA SENSE MALALTIA VASCULAR SUBCLÍNICA

Rufina Espín Sánchez



<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-CompartirIgual

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-CompartirIgual

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike licence



TESI DOCTORAL

L'EXTRACTE DE FULLA D'OLIVERA REDUEIX LA PRESSIÓ
ARTERIAL DE PACIENTS AMB HIPERTENSió ARTERIAL
LLEUGERA SENSE MALALTIA VASCULAR SUBCLÍNICA

Rufina Espín Sánchez

2023



TESI DOCTORAL

L'EXTRACTE DE FULLA D'OLIVERA REDUEIX LA PRESSIÓ
ARTERIAL DE PACIENTS AMB HIPERTENSIÓ ARTERIAL
LLEUGERA SENSE MALALTIA VASCULAR SUBCLÍNICA

Aquesta tesi conté un annex amb certificats, textos publicats, làmina il·lustrativa, esquemes, taules i gràfics.

Rufina Espín Sánchez

2023

Programa de Doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Tesi dirigida per:

Dr. Gabriel Coll de Tuero i Dra. Maria Antònia Barceló Rado

Tutora Dra. Elisabet Pinar

Memòria per optar al títol de doctor per la Universitat de Girona



La Prof. Dra. **Maria Antònia Barceló Rado** de la Universitat de Girona i membre del Grup de Recerca en Estadística, Econometria i Salut (GRECS) i el Dr. **Gabriel Coll de Tuero**, de l'Institut d'investigació en Atenció Primària (IdiAP)

CERTIFIQUEN:

Que el treball titulat "L'extracte de fulla d'olivera redueix la pressió arterial de pacients amb hipertensió arterial lleugera sense malaltia vascular subclínica", que presenta Rufina Espín Sánchez per a l'obtenció del títol de doctora, ha estat realitzat sota la seva direcció, reflectint fidelment el treball desenvolupat per la doctoranda, i que compleix tots els requisits, inclosos els ètics, per a ser presentada com a monografia. En particular, s'ha elaborat seguint el codi de bones pràctiques de l'Escola de Doctorat i no conté elements plagiats.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document.

DEDICATÒRIA

Als pacients, participants o no, que s'han mostrats reconeguts i agraïts. Als participants, perquè han fet possible aquest estudi.

Als meus fills, motor més que vincle. Al seu pare, en qui confio. Al meu germà Salvador, que m'ha donat seguretat i alegria. Als meus pares, sogres i germà gran, en pau descansin, la percepció dels quals m'ha procurat força i contenció.

A les meves amigues, que han apuntalat les meves inseguretats, han suportat les meves estupideses, han promogut la represa de la meva pàgina en blanc, amb la generositat de les persones empàtiques. A amics i amigues, companys i companyes infermers i infermeres, plens de vida, imperfectes, sorpresos de la diversitat, implacables amb l'homogeneïtat, mirant de reüll la investigació des de la pressió assistencial, amb la seguretat que l'esperit infermer va ser, és i serà un entorn saludable.

A moltes persones de l'entorn sanitari que han alleugerit la meva tasca fins arribar a la fi amb la sensació que el camí ha sigut curt. A n'Elisabeth Bagó, per la seva agilitat i diligència. A la vida, que m'ha tractat bé.

A aquest meravellós entorn que és l'universitari, on sempre retrobem el camí. A en Gabriel, la Maria Antònia i en Marc, que m'han permès albirar de prop com és de difícil la investigació ben feta, com és d'important tenir una mentalitat progressista i temps per alleugerir la ignorància del forà. A n'Elisabeth Pinart, pel temps i la paciència que em va dedicar.

AGRAÏMENTS

Al Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Josep Trueta de Girona, sense l'ajut del qual hauria estat impossible encegar l'extracte de fulla d'olivera i realitzar el projecte.

A l'Institut Català de la Salut, que a més de donar-me feina durant quaranta anys, m'ha facilitat fer aquest estudi, l'anhel del qual he guardat durant dècades.

A l'empresa Suravitasan, per la seva aportació desinteressada del producte a exposar. L'extracte de fulla d'olivera en pólvores va ser rebut sense càrrec ni en el producte ni en el transport.

«We must admit that dogma often result from an over-simplification of the described phenomena. Accordingly, dogmas are made to be broken»

Cavaillon, 2001

ABREVIATURES

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Assotiation
AINE	Antiinflamatori no esteroïdal
AVC	Accident vascular cerebral
Col T	Colesterol total
CAP	Centre d'Atenció Primària
AMPA	Automesura de la pressió arterial
DE	Desviació estàndard
DM	Diabetis mellitus
EMA	Agència Espanyola del Medicament
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
EVLL	Esperança de Vida Lliure de Limitació
FG	Filtrat glomerular
FR	Funció renal
FRCV	Factor de risc cardiovascular
GGT	Gamma Glutamil Transferassa
GRADE	Grau de Recomanacions, Assessorament, Desenvolupament i Avaluació
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat (High density lipoproteins)
HMPC	Comitè per a Productes Herbaris Medicinals
HT	Hipertensió
HTA	Hipertensió arterial

HVD	Hipertròfia de ventricle dret
HVE	Hipertròfia de ventricle esquerre
IAM	Infart agut de miocardi
IECA	Inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina
IMC	Índex de massa corporal
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat (Low density lipoproteins)
LOD	Lesió d'òrgan diana
MAC	Malaltia arterial coronària
MAPA	Monitoratge ambulatori de la pressió arterial
MAU	Microalbuminúria
MCV	Malaltia cardiovascular
MEA	Managed Entry Agreement
MRC	Malaltia renal crònica
OLE	Olive leaves extract
OMS	Organització Mundial de la Salut
PWT	Paired Wilcoxon Test
PA	Pressió arterial
PAS	Pressió arterial sistòlica
PAD	Pressió arterial diastòlica
PP	Pressió del pols
RCV	Risc cardiovascular
RIQ	Rang interquartílic

ÍNDEX DE TAULES

TAULA 1 DESCRIPCIÓ GENERAL DE LA MOSTRA (N=23). DESCRIPTIUS BASALS A L'INICI	36
TAULA 2 MESURA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL EN LA PRESELECCIÓ. DESCRIPTIUS BASALS A L'INICI	37
TAULA 3 DIAGNÒSTIC D'HIPERTENSIÓ LLEUGERA. DESCRIPTIUS BASALS DE PAS I PAD A L'INICI	38
TAULA 4 DESCRIPTIUS BASALS D'ALTRES COMPONENTS A L'INICI	39
TAULA 5 PAS DELS GRUPS PLACEBO I EXTRACTE EN LES FASES 1 I 2	41
TAULA 6 (CONTINUA DE LA TAULA 5) PAD DELS GRUPS PLACEBO I EXTRACTE EN LES FASES 1 I 2	42
TAULA 7 PRESSIÓ DEL POLS	43
TAULA 8 DIFERÈNCIES EN MMHG EN LES PAS I PAD DELS GRUPS PLACEBO I EXTRACTE EN LES FASES 1 I 2	45
TAULA 9 DIFERÈNCIES EN MMHG EN LES PRESSIONS DEL POLS DELS GRUPS PLACEBO I EXTRACTE EN LES FASES 1 I 2	46
TAULA 10 CANVIS EN LES PROVES ANALITQUES. HEMOGRAMA	47
TAULA 11 CANVIS EN LES PROVES ANALITQUES. GLUCEMIA, COLESTEROL, TRIGLICERIDS I TRANSAMINASES	48
TAULA 12 CANVIS EN LES PROVES ANALITQUES. RISC RENAL I TIROÏDAL.	49
TAULA 13 NOMBRE DE PACIENTS QUE VAREN CONTROLAR PAS I PAD ALHORA	50
TAULA 14 NOMBRE DE PACIENTS QUE VAREN CONTROLAR LA PAS I/O LA PAD EN ACABAR L'ESTUDI	51
TAULA 15 REDUCCIÓ EN LES PRESSIONS ARTERIAL SISTÒLICA I DIASTÒLICA I CONTROL DE MAPA 24 H (130/80). MODELS MIXTES SENSE VARIABLES DE CONTROL. MODEL SENSE CONTROLAR PER COVARIABLES.	53
TAULA 16 REDUCCIÓ EN LES PRESSIONS ARTERIAL SISTÒLICA I DIASTÒLICA I CONTROL DE LA MAPA 24H (130/80). MODELS MIXTES AJUSTATS PER COVARIABLES	53

ÍNDIX DE FIGURES

FIGURA 1 LÍMITS DE NORMALITAT DE LA PRESSIÓ ARTERIAL EN LES GUIES DE REFERÈNCIA	2
FIGURA 2 COST DE LES CONSEQÜÈNCIES DE LA HIPERTENSÍO NO CONTROLADA	8
FIGURA 3 DETERMINANTS DE LA HIPERTENSÍO ESSENCIAL	11
FIGURA 4 CONDUCTA DE SALUT	12
FIGURA 5 PRINCIPALS CULTIVADORS D'OLIVERES	16
FIGURA 6 DISSENY ALEATORITZAT CREUAT AMB CEGAMENT DOBLE	25
FIGURA 7 NOMBRE DE PACIENTS QUE VAN CONTROLAR LA PAS I PAD ALhora EN ACABAR L'ESTUDI	52
FIGURA 8 NOMBRE DE PACIENTS QUE VAN CONTROLAR LA PAS I/O PAD EN ACABAR L'ESTUDI	52

RESUM

Introducció: La hipertensió és el factor comú del risc cardiovascular i la pateixen del 20 al 50% de la població. El tractament, amb fàrmacs o no, implica millorar l'estil de vida. L'extracte de fulla d'olivera s'ha pres tradicionalment per millorar la pressió arterial (PA) i els últims 30 anys s'ha investigat com a antihipertensiu. Aquest assaig clínic aleatoritzat creuat amb cegament doble n'investiga l'efecte antihipertensiu en una població de risc cardiovascular baix.

Objectiu: Hi ha evidència de escassa qualitat que mostra l'efecte hipotensor de l'extracte de la fulla d'olivera, especialment en poblacions del sud-est asiàtic. L'objectiu d'aquesta tesi és esbrinar si l'extracte d'oleuropeïna afegit a les modificacions de l'estil de vida s'associa a una reducció de la pressió arterial, mesurada per MAPA, superior a les modificacions de l'estil de vida en pacients del mon mediterrani amb hipertensió lleugera de baix risc cardiovascular. També és un objectiu avaluar si, amb aquesta estratègia, s'assoleix un major número de pacients amb la HTA controlada.

Disseny: Assaig clínic aleatoritzat, creuat i doble cec.

Material i mètode: Es van seleccionar 24 pacients que acomplien els criteris d'inclusió i es van aleatoritzar a rebre durant 1 mes placebo o extracte, 1 dels participants va abandonar abans d'acabar l'estudi. Després d'un mes de rentat, els pacients van rebre extracte o placebo durant un mes. Es va practicar un monitoratge ambulatori de la pressió arterial (MAPA) de 24 hores abans i després de cada fase. Tots els participants van rebre consells sobre modificacions de l'estil de vida.

Resultats: Les diferències entre les reduccions de la pressió arterial del període extracte i placebo van ser de -0.44 mmHg; -0,78 mmHg pel MAPA de 24 hores sistòlica i diastòlica respectivament (p-valor=0,940 i 0,808). Pel MAPA de dia, +1.30 i -3,22 mmHg per la PA sistòlica i diastòlica respectivament (p-valor=0,903 i 0,280). El MAPA de nit va mostrar els següents valors: +0,34 i -1,39 mmHg respectivament per la PA sistòlica i diastòlica (p-valor= 0,891 i 0,745).

El període de tractament amb extracte va mostrar que quatre participants (16,6%) més que en el grup placebo, van presentar control de la PA (sistòlica i diastòlica).

Les anàlisis no van mostrar diferències clínicament rellevants. Només l'hemoglobina i el colesterol LDL van ser estadísticament inferiors en el període de tractament amb extracte (p-valor=0,094 i 0,097 respectivament).

Conclusions: Les intervencions en estil de vida saludable alhora que es pren extracte de fulla d'olivera com a complement alimentari per millorar la PA, s'associen a una reducció significativa de la PA diastòlica en les mitjanes 24 h dels MAPA. Tot i això, no s'hi veuen diferències significatives amb el grup en què s'ha donat recomanacions en estil de vida saludable i placebo. És per aquest motiu que no podem afirmar que l'extracte, tot i haver mostrat bona tolerància i palatabilitat neutra, sigui efectiu com a tractament antihipertensiu. Per contra, la intervenció en estil de vida saludable és l'element comú als grups placebo i extracte.

Paraules clau: Hipertensió lleugera o de grau 1; extracte de fulla d'olivera; tractament antihipertensiu.

RESUMEN

Introducción: La hipertensión es el factor común del riesgo cardiovascular y la padecen del 20 al 50% de la población. El tratamiento, con o sin fármacos, implica mejorar el estilo de vida. El extracto de hoja de olivo se ha tomado tradicionalmente para mejorar la presión arterial (PA) y en los últimos 30 años se ha investigado como antihipertensivo. Este ensayo clínico aleatorizado cruzado con ciego doble investiga su efecto antihipertensivo en una población de riesgo cardiovascular bajo.

Objetivo: Existe evidencia de escasa calidad que muestra el efecto hipotensor del extracto de la hoja de olivo, especialmente en poblaciones del sudeste asiático. El objetivo de esta tesis es averiguar si el extracto de oleuropeína añadido a las modificaciones del estilo de vida se asocia a una reducción de la presión arterial medida por MAPA, y si esta reducción es superior a las modificaciones del estilo de vida, en pacientes del mundo mediterráneo con hipertensión ligera de bajo riesgo cardiovascular. También es un objetivo, evaluar si, con esta estrategia, se logra un mayor número de pacientes con la HTA controlada.

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, cruzado y doble ciego.

Material y método: Se seleccionaron 24 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y se aleatorizaron a recibir durante 1 mes placebo o extracto, 1 de los participantes abandonó antes de terminar el estudio. Después de un mes de lavado, los pacientes recibieron un extracto o placebo durante un mes. Se practicó una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 horas antes y después de cada fase. Todos los participantes recibieron consejos sobre modificaciones del estilo de vida.

Resultados: Las diferencias entre las reducciones de la presión arterial del período extracto y placebo fueron de -0.44 mmHg; -0,78 mmHg en el MAPA de 24 horas sistólica y diastólica respectivamente (p-valor=0,940 y 0,808). Las diferencias en el MAPA de día fueron +1.30 y -3,22 mmHg para la PA sistólica y diastólica respectivamente (p-valor=0,903 y 0,280). El MAPA de noche mostró los siguientes

valores en las diferencias: +0,34 y -1,39 mmHg respectivamente en la PA sistólica y diastólica (p-valor=0,891 y 0,745).

El período de tratamiento con extracto mostró que cuatro participantes (16,6%) más que en el grupo placebo, presentaron control de la PA (sistólica y diastólica).

Los análisis no mostraron diferencias clínicamente relevantes. Sólo la hemoglobina y el colesterol de LDL fueron estadísticamente inferiores en el período de tratamiento con extracto (p-valor=0,094 y 0,097 respectivamente).

Conclusiones: Las intervenciones en estilo de vida saludable a la vez que se toma extracto de hoja de olivo como complemento alimenticio para mejorar la PA, se asocian a una reducción significativa de la PA diastólica en las medias 24 h de los MAPA. Sin embargo, no se ven diferencias significativas con el grupo en el que se han dado recomendaciones en estilo de vida saludable y placebo. Por este motivo, no podemos afirmar que el extracto, a pesar de haber mostrado buena tolerancia y palatabilidad neutra, sea efectivo como tratamiento antihipertensivo. Por el contrario, la intervención en estilo de vida saludable es el elemento común en los grupos placebo y extracto.

Palabras clave: Hipertensión ligera o de grado 1; extracto de hoja de olivo; tratamiento antihipertensivo.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is the common cardiovascular risk factor and affects 20 to 50% of the population. Treatment, with drugs or not, involves improving lifestyle. Olive leaf extract has traditionally been taken to improve blood pressure (BP) and has been searched as an antihypertensive for the past 30 years. This double-blind crossover randomized clinical trial investigates its antihypertensive effect in a low cardiovascular risk population.

Objective: There is low-quality evidence showing the hypotensive effect of olive leaf extract, especially in Southeast Asian populations. The aim of this thesis is to find out if the oleuropein extract added to the lifestyle modifications is associated with a reduction in blood pressure, measured by ABPM, and if this reduction overcomes the lifestyle modifications, in patients from the Mediterranean world with mild hypertension of low cardiovascular risk. It is also an objective to assess whether, with this strategy, a greater number of patients with controlled hypertension is achieved.

Design: Randomized, crossover, double-blind clinical trial.

Material and method: 24 patients who met the inclusion criteria were selected and randomized to receive placebo or extract for 1 month, 1 of the participants dropped out before finishing the study. After a one-month washout, patients received extract or placebo for one month. A 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed before and after each phase. All participants received advice on lifestyle modifications.

Results: The differences between the reductions in blood pressure during the extract and placebo period were -0.44 mmHg; -0.78 mmHg for the 24-hour ABPM systolic and diastolic respectively (p-value=0.940 and 0.808). For daytime ABPM, +1.30 and -3.22 mmHg for systolic and diastolic BP respectively (p-value=0.903 and 0.280). The ABPM at night showed the following values: +0.34 and -1,39 mmHg respectively for systolic and diastolic BP (p-value= 0.891 and 0.745).

The period of treatment with extract showed that four participants (16.6%) more than in the placebo group, presented BP control (systolic and diastolic).

Analyses showed no clinically relevant differences. Only haemoglobin and LDL cholesterol were statistically lower in the extract treatment period (p-value=0.094 and 0.097 respectively).

Conclusions: Healthy lifestyle interventions while taking olive leaf extract as a food supplement to improve BP are associated with a significant reduction in diastolic BP in the 24-h average of ABPM. However, no significant differences are seen with the group in which healthy lifestyle recommendations and placebo were given. It is for this reason that we cannot state that the extract, despite having shown good tolerance and neutral palatability, is effective as an antihypertensive treatment. On the contrary, the healthy lifestyle intervention is the common element in the placebo and extract groups.

Keywords: Mild hypertension or of grade 1; olive leaf extract; antihypertensive treatment.

ÍNDIX DE CONTINGUTS

AGRAÏMENTS	V
ABREVIATURES.....	IX
ÍNDIX DE TAULES	XI
ÍNDIX DE FIGURES	XIII
RESUM.....	XV
RESUMEN	XVII
ABSTRACT	XIX
1.INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. DEFINICIÓ I CLASSIFICACIÓ DE LA HIPERTENSIÓ	1
1.2. MESURA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL	4
1.3. PREVALENÇA DE LA HIPERTENSIÓ	5
1.4. COST DE LA HIPERTENSIÓ	7
1.5. TRACTAMENT DE LA HIPERTENSIÓ LLEUGERA	9
1.6. HIPERTENSIÓ I ESTIL DE VIDA SALUDABLE.....	10
1.7. MODIFICACIONS DE L'ESTIL DE VIDA.....	12
1.8. EXTRACTE DE FULLA D'OLIVERA, ESTAT DE LA QÜESTIÓ	15
2.HIPÒTESIS I OBJECTIUS	23
3.MATERIAL I MÈTODE	25
3.1. DISSENY DE L'ESTUDI	25
3.2. MATERIALS	27
3.3. TREBALL DE CAMP	28
3.4. VARIABLES	31
3.5. ASPECTES ÈTICS I CONFLICTE D'INTERESSOS.....	32
3.6. ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	33
4.RESULTATS.....	35
4.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA	35

4.2.	DIAGNÒSTIC D'HIPERTENSIÓ LLEUGERA AMB MAPA	37
4.3.	CANVIS EN LES PRESSIONS ARTERIALS I ALTRES COMPONENTS DE MAPA .	40
4.4.	DIFERÈNCIES EN MMHG ENTRE ELS GRUP EXTRACTE I PLACEBO EN ELS COMPONENTS DE MAPA	44
4.4.	CANVIS EN LES PROVES ANALÍTIQUES.....	47
4.5.	GRAU DE CONTROL DE LA PA A AMBDÓS GRUPS	50
4.6.	ANÀLISI MULTIVARIANT	53
5.	DISCUSSIÓ	55
	LIMITACIONS	61
	DIFICULTATS	61
	PRINCIPALS APORTACIONS D'AQUEST ESTUDI	62
	NOVES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ	63
6.	CONCLUSIONS	65
7.	BIBLIOGRAFIA	67
8.	ANNEX	105

1. INTRODUCCIÓ

1.1. DEFINICIÓ I CLASSIFICACIÓ DE LA HIPERTENSIÓ

El Diccionari Enciclopèdic de Medicina Català (DEMCAT) ^{1,2} defineix la hipertensió com l'augment de la pressió arterial (PA). Depèn de la força del cor, de l'elasticitat dels vasos, de la resistència capil·lar i del volum i viscositat de la sang circulant. Se la representa com la màxima o sistòlica (el cor es contrau per propulsar la sang) i la mínima o diastòlica (el cor es relaxa per omplir-se de la sang que propulsarà seguidament).

Les mesures que emmarquen la normalitat varien amb l'evolució de l'evidència científica divulgada per les Guies Internacionals, que és de tipus I, és a dir, té condicions per a les quals hi ha proves i acord general que un determinat procediment o tractament és útil i eficaç, i té rellevància en la decisió facultativa ³⁻⁷.

La Guia Europea ⁸ recomana observar la mesura en funció del context, amb una lleu variació dels límits segons la mesura sigui presa a casa pel mateix pacient, a la consulta pel metge o infermera, o amb monitoratge ambulatori de 24 hores (24 h).

Classificar la hipertensió (HT) és necessari per relacionar-la amb el risc cardiovascular (RCV). Les Guies de Pràctica Clínica en Hipertensió ⁸⁻¹¹ afirmen que ser diabètic, tenir lesió d'òrgan diana (LOD), hipertròfia de ventricle esquerre (HVE), estenosi de caròtida, plaques d'ateromatosis a les artèries coronàries o malaltia renovascular alhora que hipertensió, augmenta molt la probabilitat de tenir una malaltia cardiovascular greu en el futur. A l'Occident, les Guies per a l'abordatge de la hipertensió més importants són l'European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) ⁹ i l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ¹⁰. La diferència entre aquestes dues Guies ¹¹ està en els límits de normalitat de la PA i les actuacions terapèutiques que se'n deriven.

La Guia Americana sosté que tothom que té una PA $\geq 130/80$ mmHg és hipertens i, si no té RCV alt, hauria de prendre antihipertensius en cas que els canvis en estil de vida saludable s'hagin promogut durant 6 mesos i hagin estat inapreciables en les mesures de PA. Si un pacient té RCV mig o alt, ha d'iniciar canvis en l'estil de vida i prendre antihipertensius tot seguit de ser diagnosticat ².

Abaixar els límits de normalitat i recomanar tractament amb fàrmacs quan se superen, ha d'anar precedit d'una exploració completa del RCV per no caure a la iatrogènia (efectes adversos o complicacions degudes a l'actuació sanitària) ¹².

Hi ha diferències en la classificació dels límits de normalitat en les Guies de PA, però la International Society of Hypertension Global Practice Guidelines ¹³ aplega les directrius per acostar-hi els criteris. La HT de grau 1, o lleugera (mild hypertension), té la PA sistòlica (PAS) entre 140 i 159 mmHg i/o la PA diastòlica (PAD) de 90 a 99 mmHg. Pot acompanyar-se de risc cardiovascular augmentat si el pacient té hipercolesterolèmia, disfunció renal, LOD, etc. ⁸. La classificació que es mostra a la figura 1 és l'emprada en aquest estudi. El referent és la Guia Europea de 2018 que distingeix entre PA normal-alta i hipertensió de grau 1 o lleugera ¹⁴.

Figura 1 Límits de normalitat de la pressió arterial en les Guies de referència

Hipertensió lleugera	ESC/ESH (4)	AHA/ACC (6)	ISHGPG (11)
PAS/PAD, mmHg	2018	2017	2020
A la consulta	140-159 i/o 90-99	130-139 i/o 80-89	140-159 i/o 90-99
A casa (AMPA)	≥ 135 i/o 85	130-139/80-89	≥ 135 i/o 85
Ambulatoria (MAPA) Dia	≥ 135 i/o 85	130-139/80-89	≥ 135 i/o 85
Nit	≥ 120 i/o 70	110 /65	≥ 120 i/o 70
24 h	≥ 130 i/o 80	125/75	≥ 130 i/o 80

La PA normal-alta té els límits de PAS de 130 a 139 mmHg i PAD de 85 a 89 mmHg. Quan el pacient supera aquestes mesures, s'ofereix assessorament en estil de vida i si hi ha altres factors de risc, amb lesió d'òrgan diana o arteriopatia coronària o ictus es recomana també iniciar un fàrmac antihipertensiu ^{15,16}.

El RCV dels pacients amb hipertensió augmenta quan està associada al fet (o no) de ser home ¹⁷, fumar cada dia ¹⁸, beure més de 2 racions d'alcohol diàries o altres substàncies tòxiques amb freqüència ¹⁹, tenir antecedents personals de malalties cròniques ²⁰, dislipèmia (Col T alt, HDL baixa, LDL alta i/o triglicèrids alts) ²¹, sobrepès o obesitat de predomini abdominal ^{22,23}, antecedents familiars de MCV en edat $\leq$ de 55 anys en el cas d'homes i $\leq$ de 65 en el cas de dones ^{24,25}.

L'augment del risc varia d'un pacient respecte d'altre. Tot i això, hi ha evidència que tenir HT de grau 1 provoca MCV abans que els individus normotensos ²⁶.

Quan el risc cardiovascular és baix, s'inicia el tractament amb consell en estil de vida saludable, si passats 6 mesos no s'ha reduït, s'ofereix un medicament antihipertensiu ¹⁴. Així com en la PA normal-alta, s'ofereix un tractament medicamentós inicialment si la HT coexisteix amb malaltia renal, vascular o LOD. El pacient de més de 65 anys amb IMC <20 i el pacient de més de 80 anys són excepcions a aquesta norma, ambdós haurien de ser explorats amb atenció a la presència de malaltia renovascular ^{27,28} i neurològica ²⁹ a més d'avaluar periòdicament la tolerància als fàrmacs ³⁰.

L'automesura a casa feta pel pacient (AMPA) es considera diagnòstic d'hipertensió si la PAS ≥ 135 mmHg i/o la PAD ≥ 85 mmHg ³¹⁻³⁴. Si els professionals han hagut de mesurar la PA durant 24 h (MAPA) es considera que hi ha hipertensió quan la PAS mitjana diürna és ≥ 135 mmHg i/o la PAD ≥ 85 mmHg; la PAS mitjana nocturna és ≥ 120 mmHg i/o la PAD ≥ 70 mmHg; la PAS mitjana de 24 h és ≥ 130 mmHg i/o la PAD ≥ 80 mmHg ^{35,36}.

1.2. MESURA DE LA PRESSIÓ ARTERIAL

La hipertensió lleugera aïllada pot estar acompanyada d'altres factors de RCV infradiagnosticats, raó per la qual l'exploració inicial ha de ser completa i amb bona tècnica³⁷. La fiabilitat de les mesures augmenta quan es fan en condicions ambientals òptimes³⁸. Se sol identificar la presència del professional com un hipertensor³⁹. S'ha constatat un augment de 10 a 20 mmHg en la PA dels pacients a la consulta dels professionals sanitaris^{8,40}, que s'agreuja quan el pacient ha tingut pocs anys de formació reglada, ha sigut diagnosticat recentment, té un alt nivell d'estrès percebut, etc.^{25,39}.

Recomanacions de la European Society of Hypertension and Cardiology per a la mesura

- El pacient ha de reposar de 3 a 5 minuts abans de mesurar la PA
- El braçal ha d'estar a l'alçada del cor, i ha de tenir 35 cm de llarg i 12 o 13 cm d'ample, o més gran si el braç té una amplada superior a 32 cm.
- Usant un tensiòmetre amb fonendoscopi, la PA màxima o sistòlica és el primer soroll audible amb el mètode de Korotkov (procediment auscultatori per a la determinació de la PA i la mínima o diastòlica és l'últim soroll)¹.
- Es fan 2 mesures amb un espai de temps de 2 minuts entre elles. Se'n poden fer més si es consideren discordants, o per consolidar-ne la mitjana. En general, se'n fa una tercera i una quarta si la diferència entre elles és >5 mmHg.
- Si el pacient té pols arrítmic, com és el cas dels pacients amb fibril·lació auricular, es recomana fer diverses mesures.
- Quan els pacients són octogenaris, diabètics o amb sospita d'hipotensió ortostàtica, es fan 2 o més mesures a peu dret. S'ha constatat benefici exploratori en fer, sempre que sigui possible, la primera immediatament després de posar-se dret^{13,41-44}, la següent un minut després i una altra als tres minuts.

Les variacions en el llindar de normalitat estan relacionades amb les actuacions mèdiques que se'n deriven. Les Societats Internacionals d'Hipertensió i Cardiologia ^{13,45-47} recomanen la mesura ambulatoria tant per descartar la hipertensió «de bata blanca» que es manifesta quan el pacient és a la consulta dels professionals sanitaris, com la hipertensió emmascarada, que dona mesures de PA normals en la consulta i elevades fora d'ella ^{48,49}.

La Societat Europea d'Hipertensió (ESH) ^{8,9,50} que serveix de Guia en aquest estudi, diagnostica d'hipertensió lleugera quan la PAS està entre 140 i 159 mmHg i la PAD entre 90 i 99 mmHg. També la Guia NICE ⁵¹ qüestiona el benefici en abaixar el límit de les mesures considerades normals, i recomana refermar el diagnòstic, quan calgui, amb mesures ambulatories ⁵².

La urgència en l'inici del tractament medicamentós depèn del RCV, que a Catalunya pot avaluar-se amb l'escala REGICOR (Registre Gironí del Cor), adaptada de Framingham, que mesura el risc de patir una malaltia coronària en els propers 10 anys ⁵³. Amb un RCV Regicor <10%, considerat baix, es recomana de 3 a 6 mesos d'assessorament en estil de vida saludable i avaluar periòdicament quan s'inicia el tractament amb fàrmacs ¹⁶. Tanmateix, la presència de LOD ⁵⁴ obliga a catalogar la malaltia del pacient com de risc elevat i iniciar el tractament immediatament.

1.3. PREVALENÇA DE LA HIPERTENSÍO

La hipertensió provoca 9,4 milions de morts cada any arreu del món, l'OMS l'anomena The silent killer world ^{55,56}. En 2010 la prevalença global era del 31,1%, i s'estimava que bona part dels ictus i malaltia isquèmica del cor són degudes a hipertensió no tractada ⁵⁷. En 2012 era del 16,9% ⁵⁸. L'accés als tractaments medicamentosos n'ha facilitat la millora del control ^{59,60}.

Hong Kong per exemple, seguida del Japó, Macau, Suïssa, Singapur, Itàlia i Espanya, té una prevalença d'hipertensió en la població total adulta del 27,7%, i més alta quan s'acompanya de malaltia metabòlica ^{61,62}. L'any 2019 el control global estimat de la

hipertensió en persones diagnosticades era del 23% per a les dones i del 18% en homes. Tot i que entre 1990 i 2019 la prevalença havia mostrat pocs canvis, entre 2017 i 2019 ja se'n va evidenciar un augment en poblacions de renda per càpita baixa alhora que una disminució en les benestants ^{63,64}.

En 2009 es va publicar un estudi de prevalença a Catalunya amb el mínim biaix possible, centrat en els pacients que es visitaven a l'Institut Català de la Salut. Van trobar que les dades estadístiques de 2006 mostraven un 16,9% d'hipertensos i un 13,2% d'hipertensos tractats, amb un clar predomini femení en la població general d'edat madura, i també que les diferències socioeconòmiques en les zones rurals són causa de biaix en la prevalença ⁶⁵.

A l'Atenció Primària catalana ⁶⁶⁻⁶⁹, la prevalença d'hipertensió arterial (HTA) és del 40%. En concret a Girona és la malaltia que genera més atenció sanitària en els adults majors de 40 anys, el tractament de la qual sovint és interromput sense consultar-ho al metge ⁷⁰. A Girona la prevalença és més baixa en els joves, tot i això amb 65 anys o més s'equipara a la resta de Catalunya: 15,6% de 15 a 45 anys, 31,1% de 45 a 65 anys, i 48,3% en majors de 65 anys ⁶⁹.

Morbimortalitat cardiovascular en la pressió arterial

La HTA és un factor evitable que augmenta la probabilitat de malaltia vascular cerebral, infart de miocardi, aturada cardíaca, demència, fallada renal i ceguesa de causa vascular. Existeixen altres factors inevitables com el gènere, l'edat ^{54,71,72} i evitables com l'obesitat.

Les dones premenopàusiques amb obesitat tenen menys RCV que els homes obesos de la mateixa edat, fet que s'inverteix durant i després de la ⁵⁴ menopausa ²², probablement perquè la hipertensió en les dones afecta negativament la hipertròfia del ventricle esquerre tal com s'havia especulat en 1991 ⁷³.

L'any 2017 l'esperança de vida a Catalunya era de 86,2 anys per a les dones i 80,7 per als homes. En les causes susceptibles d'intervenció pels serveis d'assistència sanitària de l'any 2017 apareixia la hipertensió com a causa de defunció amb una taxa mitjana de 2,10 defuncions per cada cent mil habitants (2,96 ♂; 1,23 ♀) ⁷⁴.

A Catalunya, l'any 2019 la hipertensió va ser causa de defunció per a l'1,09 de cada cent mil dones i el 2,13 de cada cent mil homes ³⁹. Les MCV han estat la segona causa de mort (per darrere de les tumorals i per davant de les renals, respiratòries i nervioses), que han provocat el 26,3% de les defuncions (el 28,4% ♀; 24,2% ♂) ⁷⁵. L'OMS ⁷⁶ afegeix el factor socioeconòmic i les dificultats d'accés als tractaments, com una de les causes que cal esmenar a escala global per evitar la desigualtat social associada a les malalties cardiovasculars ⁷⁷.

Anys de vida perduts en qualitat

Augmentar l'esperança de vida lliure de limitació (EVLL) en un 5% era, l'any 2015 ⁶⁸, un objectiu del Departament de Salut a Catalunya per a l'any 2020 ⁶⁶. Segons el Pla de Salut 2016-2020 ⁷⁸, el 24,2% de la població adulta té hipertensió i el 54,9% es revisa de forma periòdica la PA. La millora en el control de la hipertensió s'acompanya de millora en la incidència i mortalitat per malaltia cerebral de causa vascular ^{79,80}.

La qualitat de vida es veu afectada per la hipertensió en aspectes físics, psíquics i socials ⁸¹. En general, les persones hipertenses tenen una esperança de vida inferior en 5 anys a les normotenses ⁸².

Investigar la mínima diferència clínicament important permet adaptar les intervencions en salut a la realitat social equitativa ^{83,84}: les persones hipertenses majors de 50 anys ⁸⁵, l'any 2010, tenien una expectativa d'entre 2 i 7 anys menys de vida sense MCV, infart de miocardi o ictus ¹⁵.

1.4. COST DE LA HIPERTENSÍO

La MCV i les coronariopaties tenen les majors conseqüències econòmiques ⁴⁰. En 2013 a Catalunya, el cost aproximat del tractament d'un pacient adult amb

hipertensió sense RCV era 1.048€ a l'any ^{86,87}. Si el pacient tenia RCV moderat, el cost pujava a 1.757€ i seguia augmentant amb l'edat.

La hipertensió que no ha sigut controlada en estadis primerencs ocasiona altres patologies que, a més de ser perilloses per als individus, són costoses i amenacen la sostenibilitat del sistema de salut.

L'any 1976 a Estats Units ⁶ es va implementar un programa de cribatge i tractament de la hipertensió dels treballadors d'una gran empresa de construcció. Se'n va comparar el cost dels dies d'absència, de vegades amb hospitalització, a causa de malalties conseqüents a hipertensió no tractada. El programa incloïa dinàmiques de grups on se n'assessorava de les conseqüències en els treballadors i les seves famílies. Els resultats van mostrar un clar avantatge a favor de l'efectivitat del programa. Es va observar també que havia augmentat la cohesió en el grup de companys.

En l'actualitat, tal com es pot veure a la figura 2, la hipertensió arterial (HTA) refractària pot costar al sistema de salut uns 1.700€ a l'any per cada pacient ⁸⁸. La cardiopatia isquèmica pot costar 1.637€ a l'any, i la insuficiència cardíaca 2.179€. La malaltia terminal del ronyó pot costar 2.247€ a l'any, i si s'arriba al fracàs renal amb trasplantament s'estima un cost de 31.438€ a l'any.

Figura 2 Cost de les conseqüències de la hipertensió no controlada

COSTOS SANITARIS DIRECTES	
Hipertensió arterial refractària	1.712 €
Cardiopatia isquèmica	1.637 €
Insuficiència cardíaca	2.179 €
Infart agut de miocardi	4.440 €
Accident cerebrovascular	3.104 €
Malaltia renal terminal	2.247 €
Trasplant renal	31.438 €

Soto, Sampietro, Segarra y Brugada, Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):563-571.

Algunes especialitats sanitàries han hagut d'intentar nous models que resolguin l'elevat cost d'alguns tractaments. El model Managed Entry Agreements (MEA), fonamentat en la racionalització dels recursos (Assistència gestionada) i el Risk Sharing Agreements (Acords del Risc Compartit) ⁸⁹, han estat implementats per prevenir el cost dels tractaments que han tingut bons resultats en l'entorn experimental però no mostren evidència de millora en l'entorn clínic real ⁹⁰. A Catalunya s'han investigat els resultats de 7 casos d'implementació del model des de l'any 2013 a 2018 ⁹¹. Proposaven afegir més estudis de resultats en els Acords del Risc Compartit en la modalitat MEA. És a dir, que el procés de revisió dels resultats estigui basat en l'evidència suficient per a que la decisió de tractar amb aquell fàrmac o producte inclogui la relació benefici-preu.

Alguns sistemes de salut avançats, com és l'escocès ⁹², plantegen que algunes intervencions normalitzades en el passat, ara no ho són. Per exemple, tractar la hipertensió associada a un RCV superior al 10%, indistintament de si la causa són factors modificables ⁹³ o no, fa que tots els pacients majors de 65 anys estiguin exposats a rebre tractaments no sempre beneficiosos. També cal tenir en compte que les millores socials poden facilitar un millor control dels factors modificables, com ara la dieta sense sal, no fumar, fer activitat física, procurar un entorn amb més higiene, etc. ³

1.5. TRACTAMENT DE LA HIPERTENSÍO LLEUGERA

Generalment, la hipertensió es diagnostica amb mesures a la consulta dels professionals. Quan cal confirmar el diagnòstic es fa AMPA i/o MAPA ⁵³. L'objectiu del tractament és garantir una PA <140/90 mmHg ^{94,95}. La primera intervenció és assessorar en dieta baixa en greixos saturats, sal i sucres d'absorció ràpida; mantenir-se actiu; evitar el consum de tabac i reduir les begudes alcohòliques; mantenir una actitud constructiva cap a si mateix, cap a l'entorn i el grup social ^{3,54}. Seguidament, amb el tractament ben tolerat, es posa com a objectiu la PA ≤130/80 mmHg, amb la

PAS de 120 a 129 mmHg quan el pacient és més jove de 65 anys ^{3,55}. Algunes Guies també aconsellen fer tractament intensiu amb l'objectiu PAS <130 mmHg en pacients majors de 65 anys, que no tinguin malalties cròniques avançades o estiguin institucionalitzats.

Comparada la mortalitat de pacients hipertensos (tractats amb diürètics i/o β -blocadors, i no tractats) amb persones no hipertenses, s'ha trobat que la probabilitat de sobreviure al cap de 22 anys de seguiment, és més alta en el grup no hipertens. El pacient que ha controlat la hipertensió amb medicació antihipertensiva pot tenir també hiperlipèmia, LOD, o altres factors que incrementen els casos de malaltia coronària, malaltia cerebrovascular, arteriopatia perifèrica i malaltia renal. El fet de tenir hipertensió, tot i estar controlada amb fàrmacs, fa que l'expectativa de vida sigui més curta i de menys qualitat ⁴⁰.

En la pràctica assistencial han demostrat avantatge els Inhibidors de l'Enzim Conversiu d'Angiotensina (IECA) perquè són versàtils en la dosificació, ben tolerats i eficaços per controlar la PA ⁵⁶. Una utilitat afegida és que estan indicats també per a pacients amb hipertensió i asma. Algunes persones diuen tenir tos nocturna associada a la presa del fàrmac, que no està relacionada amb patologia asmàtica i cedeix si se'n varia la dosi o es canvia a altre antihipertensiu ⁵⁷.

1.6. HIPERTENSÍO I ESTIL DE VIDA SALUDABLE

La qualitat de vida és el benestar físic, psíquic i social, que coincideix amb el concepte de salut. Està molt influenciat per l'entorn social i els seus valors ⁵⁸. El benestar depèn de les relacions que es tenen amb l'entorn i amb un mateix. Sentir comoditat amb l'educació o el treball poden augmentar la percepció de seguretat, facilitar l'amistat, l'autonomia, la pertinença i la capacitat de decidir.

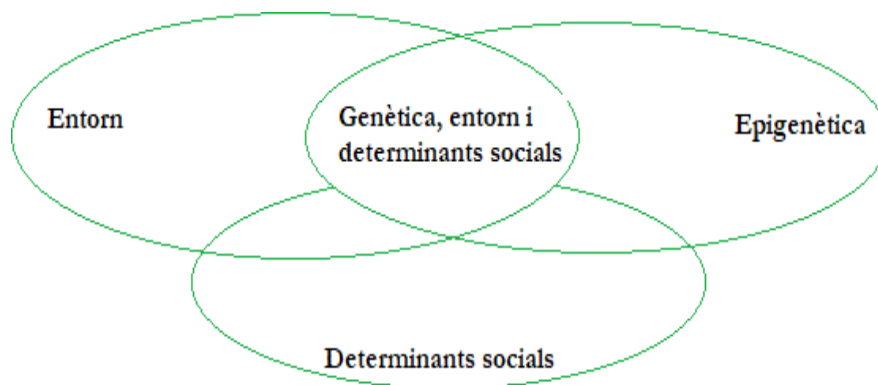
La ingesta calòrica, en excés, facilita l'augment metabòlic de glucosa, calci i sodi, i aquests alteren la despesa cardíaca i la resistència vascular perifèrica. Tot i que hi ha

més factors que hi intervenen, es pot afirmar que la obesitat és un facilitador per a la hipertensió ^{22,96}. Els determinants de l'entorn pel que fa a la hipertensió, són la dieta (es promou restringir el sodi i afegir potassi en els aliments elaborats), l'activitat física, evitar el sobrepès, i també interaccionar afectuosament amb l'entorn.

L'epigenètica en la hipertensió primària ve determinada per la presència d'al·lels de risc, interacció de gens, i altres mecanismes no necessàriament hereditaris sinó dependents de l'evolució fetal, el naixement i la infància ^{97,98}. En realitat s'hereta una predisposició que pot romandre durant diverses generacions i pot afectar al sistema immune.

Es pot definir el benestar com «Quant pot una persona gaudir amb les valuoses possibilitats de la seva vida» ⁹⁹. L'estatus que s'ocupa en la societat pot estar determinat pel patrimoni i la renda, el lloc de treball, l'educació i l'accés als serveis de salut ⁶⁵. Alguns determinants es poden modificar directament, altres intervenint-hi a través d'altres (Fig. 3) ^{64,99-102}.

Figura 3 Determinants de la hipertensió essencial



*Major Determinants of BP in Primary Hypertension and Their Interactions in Adults.
Carey et al. J.AmColl Cardiol. PMC 2019 September 11. Accedit en juny de 2021.*

1.7. MODIFICACIONS DE L'ESTIL DE VIDA

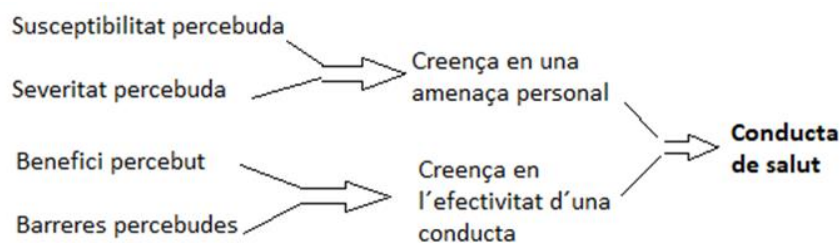
Els hàbits molt arrelats en la conducta socialitzada com prendre grans dosis de cafeïna diària, begudes alcohòliques i fumar, són causes directes o indirectes d'hipertensió ¹⁰ que cal afegir a l'educació en dieta sense greixos saturats ni sucres d'absorció ràpida ^{103,104}.

Els canvis efectius a estil de vida saludable impliquen l'equip de salut i els pacients alhora ¹⁰⁵. Les intervencions infermeres en millora de l'índex de massa corporal, activitat física regular, abstinència de tabac i reducció de la ingesta d'alcohol tenen un efecte directe en el control de la hipertensió ¹⁰⁶.

Els protocols d'abordatge i seguiment de la hipertensió lleugera resulten bé quan responen a l'evidència científica, i són consensuats entre professionals sanitaris incloent-hi els dels establiments de farmàcia ^{107,108}. La hipertensió associada a obesitat, sedentarisme i dieta poc saludable, és més freqüent en la població amb rendes baixes ⁵⁰.

Les intervencions governamentals multinivell amb estratègies educatives tenen l'objectiu de reduir les dificultats en la tria d'aliments saludables i mantenir una activitat física regular, inclús quan es tenen pocs ingressos, sense oblidar de posar-hi barreres per accedir a tòxics i alimentació poc saludable ^{32,109}. Aquestes intervencions milloren la salut de la població en genera, però ha d'estar precedit de la creença que cal canviar un hàbit i es té la força per fer-ho ^{81,110} (Fig. 4).

Figura 4 Conducta de salut



Adaptat de Thirlaway & Upton (2009), The psychology of lifestyle. Promoting Healthy behaviour.

Dieta Mediterrània

La combinació de la dieta saludable i exercici regular adaptat a l'individu millora la PA¹¹¹. La cultura occidental té pocs entorns on l'estil de vida habitual impliqui que la dieta sigui potencialment vegetal i protectora per a la funció renal^{10,112}, cosa que val també per a la població de raça negra que viu en urbs africanes^{39,40,113}.

La dieta Mediterrània és saludable i està reconeguda des de 2010 com un bé immaterial de la humanitat per la UNESCO¹¹⁴. En 2012, la FAO la va incloure en el grup de dietes més sostenibles del planeta. Està demostrat que la dieta Mediterrània com a part de l'estil de vida saludable està inversament associada a la HTA i el RCV en la població espanyola.

Està basat en la ingesta freqüent de cereals no refinats, llegums, fruits secs, fruita i vegetals frescos, greixos poliinsaturats amb l'oli d'oliva com a base dels cuinats crus i cuits, peix, làctics, moderada ingesta de carns vermelles i, moderadament, vi negre¹¹⁵⁻¹²¹.

Ingesta de sal

S'ha observat un augment del 10% en la PAS quan s'ingereix molta sal, i una dificultat en controlar-ne la ingesta amb la compra d'aliments processats, que hauria de ser inferior a 6 gr. diaris, tanmateix les persones grans amb hipotensió ortostàtica han de ser preguntats sobre una restricció excessiva^{122,123}. La dieta amb excés de sal augmenta el risc de MCV de persones amb hipertensió lleugera, amb especial atenció a aquells pacients que tenen una feina estressant¹²⁴.

El consell en la reducció de sal i la compra d'aliments poc salats té com a objectiu reduir-ne la ingesta a 8 mg dia a curt termini i 5 mg dia a més llarg termini¹²⁵.

També les persones hipertenses que fan activitat física, quan redueixen la sal milloren el control de la PA¹²⁶⁻¹³⁰.

Recentment s'han provat noves maneres de reduir la sal en la dieta. Com que el sabor dels aliments cuinats sense sal és qüestionat com a insípid, sobretot en persones grans, és un repte per a l'àmbit de la salut oferir dietes sense sal saludables, variades i gustoses¹³¹. Es proposa que una quantitat estàndard de clorur de sodi pot ser

substituïda per un 75% de clorur de sodi amb un 25% de clorur de potassi en la dieta de pacients hipertensos ^{132,133}. L'experiment (una cohort amb n=20.995 i seguiment de 5 anys) es va dur a terme a Pequín. S'hi va trobar una reducció dels trastorns CV greus i de la mort per totes les causes sense augment d'efectes adversos per hipercalièmia ^{10,57}.

Es considera que la població asiàtica té més prevalença d'hipertensió associada a la sensibilitat a la sal ¹³⁴. En general, la reducció de la PA nocturna a expenses del component sistòlic, és atribuïble als mecanismes volum-dependents. L'acció d'un diürètic tradicional associat a dieta hiposòdica redueix la PA de persones amb hipertensió de grau 1 ¹³⁵.

Exercici físic i descans

Hi ha consens sobre els beneficis de l'exercici físic en la millora de l'elasticitat arterial, inclús quan la hipertensió és resistent. L'exercici aeròbic regular, com ara dues sessions setmanals d'una hora i mitja cadascuna, redueix la hipertensió i el RCV. Per contra, 3 mesos després d'interrompre la pràctica de l'exercici reapareix el RCV previ ^{136,137}.

L'edat no és un factor determinant en la pràctica d'esport, sí ho és el lloc on es practica: els joves van més al gimnàs i les persones grans a l'aire lliure. Pel que fa a l'activitat física, l'edat està inversament relacionada amb les hores de descans ¹³⁸ nocturn i amb la intensitat màxima de l'esforç físic, alhora que hi ha més limitacions per a les activitats socials ¹³⁵.

L'estrès acumulat ocasiona dificultat per assolir el descans reparador. Hi ha una associació robusta entre el cansament acumulat per jornades de treball esgotadores i la hipertensió. Els treballadors, amb hipertensió emmascarada que s'esgoten física i psíquicament durant la jornada laboral, pateixen les mateixes conseqüències patològiques que els treballadors amb treball estressant que tenen hipertensió sostinguda (ratio=1.70 [95% CI, 1.09–2.64] i 1.66 [95% CI, 1.15–2.50] ajustada per factors sociodemogràfics, IMC, consum de tabac, ingesta d'alcohol, sedentarisme, diabetis i antecedents familiars de malaltia cardiovascular ¹³⁹.

L'entorn com a causa d'hipertensió

La hipertensió està associada a canvis en la morfologia vascular, però també a manca de suport familiar, privació i estrès social, percepció de malaltia, coneixements sobre alimentació, hàbits tòxics, relació terapèutica, i altres ⁹. Intervenir sobre l'estil de vida obliga a tenir en compte l'entorn com a determinant ¹³⁹⁻¹⁴¹. Les recomanacions sanitàries sobre estil de vida saludable tenen major impacte en la població quan l'espai urbà les té en compte ^{65,142}.

En els nuclis urbans es recomana la presència de mercats de fruites i verdures ¹¹⁸, i parcs de salut qualificats a prop del lloc on es viu, sense oblidar que l'ambient on es respira pot tenir l'aire contaminat ¹⁴³ i/o partícules pesades, o un clima molt fred ^{144,145} que poden produir inflamació crònica alveolar i sistèmica, i agreujar la hipertensió i el RCV ¹⁴⁶.

1.8. EXTRACTE DE FULLA D'OLIVERA, ESTAT DE LA QÜESTIÓ

No només l'oli sinó també altres parts de l'arbre beneficien als humans. Als països mediterranis, on el cultiu d'oliveres és abundant i de molta qualitat ¹⁴⁷, les fulles s'han pres per al mal de cap quan s'ha suposat pressió alta, per a infeccions digestives i tòpiques, etc. ¹⁴⁸. De les fulles de l'olivera destaquen les seves propietats hipotensores i en menor grau les qualitats hipolipèmiques ¹⁴⁹.

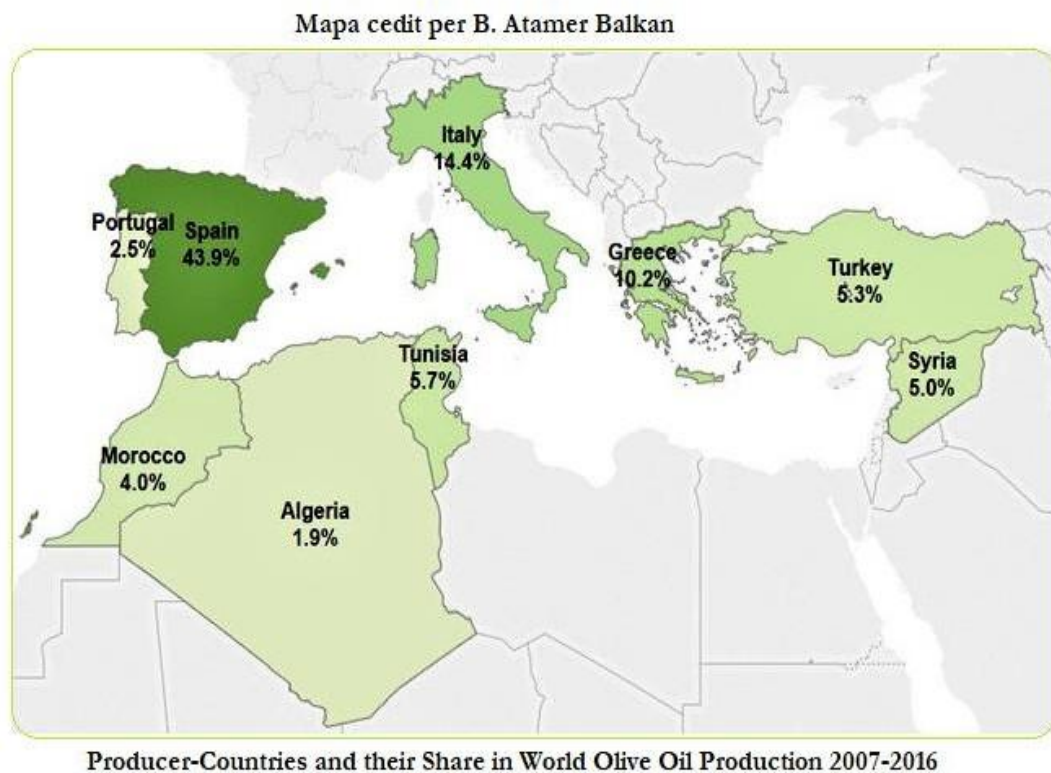
L'Agència Europea per al Medicament (EMA) va publicar la monografia de l'extracte de fulla d'olivera que en recolza l'ús com a antihipertensiu ¹⁵⁰. L'oleuropeïna és el secoiridoide més important de les plantes oliàcies, tradicionalment considerat protector del sistema vascular dels humans. Està concentrat a les fulles d'olivera que a més de secoiridoïdes, que és el principi amarg, contenen flavonoides ¹⁵¹.

Durant els mesos d'estiu s'analitzen les fulles per comprovar-ne la qualitat en minerals: N, P, K, B, Ca, Fe, Mg, Mn, i Zn, els canvis dels quals depenen de l'estació, l'adobat, el reg (l'olivera és sensible a les variacions de nitrogen que aporta la pluja), la temperatura, la poda, l'edat i la salut de l'arbre ^{152,153}.

La variabilitat dels nutrients minerals de les fulles de l'olivera depèn de molts factors: l'edat de l'arbre i de les fulles, el clima, la seva salut, l'estació en què es recol·lectin les fulles, l'emmagatzematge i l'extracció dels biocomponents ¹⁵⁴.

L'olivera, tot i ser un arbre de fulla perenne, necessita de podes per millorar-ne el fruit, de manera que hi ha gran disponibilitat de fulles fresques d'oliveres sanes a la Mediterrània, territori amb la producció de productes de l'olivera més important del món, tal com es pot veure a la figura 5 ^{155,156}.

Figura 5 Principals cultivadors d'oliveres



Extracció de principis actius

Els components bioactius més importants són l'hidroxitirosol, tirosol, luteolina, oleuropeïna (un glucòsid de l'àcid cafeic esterificat amb un polifenol), verbascòsid i epigenina ¹⁵³. El moment de collita i el procés d'extracció de l'oleuropeïna estan directament relacionats amb les concentracions dels components biològics ¹⁵². Es pot augmentar de 25 a 35 vegades el contingut d'oleuropeïna en l'extracte canviant la uperització tradicional de les fulles a l'inici del procés d'extracció, per un procés de blanquejat amb vapor d'aigua purificada ¹⁵⁷.

Diverses presentacions comercials de les fulles per a infusió i diverses concentracions de l'extracte en pólvores han estat estudiades com a producte bioactiu. La matèria en cru, el cultiu, l'estació en què es recull i el procés d'elaboració tenen importància en el resultat final. Els components bioactius més importants són polifenols (l'oleuropeïna és la més abundant) i àcids triterpènics (el més abundant és l'hidroxitirosol), que varien segons el format comercialitzat. Les fulles al natural tenen del 74 al 94% d'oleuropeïna i del 26 al 37% d'àcids triterpènics, però a l'infusió s'hi transfereix solament del 17 al 26% d'oleuropeïna i cap dels triterpènics a l'aigua calenta. A les fulles triturades, depenent de si el resultant és un triturat petit o un extracte, s'hi pot trobar de 7,5 a 250 g/kg ⁻¹ de polifenols, dels quals els més importants són l'oleuropeïna i els àcids triterpènics, dels quals l'hidroxitirosol és el més rellevant ¹⁵⁷.

Absorció dels principis actius

L'encapsulació de l'extracte garanteix l'absorció dels polifenols i àcids terpènics amb efecte beneficiós en l'aparell vascular, els més importants dels quals són l'oleuropeïna i l'hidroxitirosol respectivament. La càpsula, com a vehicle preserva l'amargor del producte natural, i proporciona la resistència per superar l'acidesa gàstrica i en permet l'alliberament lent al tracte intestinal ¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

L'augment de diüresi secundària al tractament amb l'extracte permet suposar-ne la seva acció hipotensora per disminució del volum de líquid circulatori. Els metabòlits

de l'extracte trobats en la orina permeten avaluar indirectament la seva acumulació en l'organisme i el risc de toxicitat ¹⁶², que hauria de ser nul ¹⁶³.

La disponibilitat metabòlica d'oleuropeïna i hidroxitirosol de preparats sòlids (càpsula) o líquids (tintura) han sigut investigats en el plasma i la orina d'individus adults ¹⁶⁴. El temps d'aparició de metabòlits, en els que van prendre extracte en càpsula, va ser de 40 minuts a dosis baixes, i de 38 a dosis altes. Per contra l'extracte líquid va mostrar metabòlits als 20 minuts a dosis baixes i altes per igual. L'extracte líquid és 6 vegades més concentrat en oleuropeïna plasmàtica que en el producte en pólvora, i més persistent a l'orina ^{157,158}.

Efecte antihipertensiu de l'extracte de fulla d'olivera

Hi ha diverses plantes medicinals (all, cua de cavall, arç blanc, te de Java...) que poden abaixar la pressió arterial, perquè són diürètiques i disminueixen el volum de líquid circulant ¹⁶⁵. El benefici de l'extracte de fulla d'olivera sobre altres plantes està en l'alt contingut en oleuropeïna, que la fa més semblant a un medicament de baixa potència que a un complement alimentari, i com a medicament vegetal ha estat investigat científicament per a moltes afeccions menors ¹⁶⁶⁻¹⁷¹ amb especial atenció al seu efecte hipotensor ¹⁷²⁻¹⁷⁴.

Perrinjaquet et al. ^{175,176} van investigar l'efecte d'un extracte d'olivera en 40 persones adultes bessones amb hipertensió de grau 1. Van atribuir l'efecte hipotensor a un glucòsid de l'oleuropeïna (3,4 dihidroxi-fenil-etanol) que havia estat assajat in vitro com a IECA extret de teixit de pulmó de conill ¹⁷⁶. Van comparar també la lipèmia, que es va reduir en el grup control. Van concloure que l'extracte reduïa la PA significativament i l'efecte del consell en estil de vida saludable era efectiu però retardat.

La millora en estil de vida saludable és una constant en el tractament antihipertensiu, amb l'exercici físic i la dieta mediterrània com a base ^{111,177,178}. Quan és insuficient per assolir-ne el control, s'hi afegeixen altres tipus d'intervencions, depenent del RCV. Quan el control és baix, la medicina alternativa i/o un complement alimentari hipotensor pot ajudar a controlar la PA ^{179,180}. Hi ha també una raó de qualitat

ambiental: els fruits de l'olivera són part important de la dieta Mediterrània i l'Estat Espanyol n'és un gran productor. Amb les podes anuals té accés a gran quantitat de fulles d'oliveres sanes ^{152,181-183}.

Susalit et al. ¹⁸³ van comparar l'efecte antihipertensiu d'un extracte de fulla d'olivera no comercialitzat (EFLA®943) amb captopril, que té efecte IECA ¹⁸³⁻¹⁸⁵. Van modular les dosis durant l'estudi (de 1000 mg a 500 i de 25 mg a 12,5 de captopril dia) segons es normalitzava la PA. El resultat va ser significatiu i els va permetre concloure que extracte i captopril tenien efectes equivalents en la PA. Van atribuir l'efecte hipotensor a la inhibició de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i a l'activitat calci antagonista, basant-se en estudis in vitro previs, tot i aclarir que el seu estudi no podia respondre amb certesa quin era el mecanisme d'acció hipotensor de l'extracte. Lockyer et al. ¹⁸⁵ van fer un assaig creuat i cegament doble amb un extracte líquid de fulla d'olivera. Van administrar dues dosis diàries de 10 ml d'extracte (amb 136,5 mg d'oleuropeïna i 6,4 mg d'hidroxitirosol). Van mesurar la PA amb 4 MAPA, velocitat d'ona del pols, analítica de sang rutinària i components inflamatoris en la circulació de la sang. En va resultar favorable l'ús com antihipertensiu de baixa potència. Van atribuir l'efecte antihipertensiu als blocadors dels canals de calci de l'oleuropeïna i l'efecte IECA del verbascòsid.

Disposem també d'una revisió sistemàtica de l'any 2021 ¹⁸⁶ per a grau d'evidència dels estudis amb extracte de fulla d'olivera com a tractament de la hipertensió, on hi ha inclosos els estudis anteriors. Van considerar que la selecció, analitzada amb el sistema GRADE, tenia una evidència pobre i alt risc de biaix en el seguiment, detecció, abandonaments i redacció.

Altres efectes de l'extracte

El Comitè per als Productes Medicinals Herbàcis recull gran nombre d'experiments amb l'extracte de fulla d'olivera en cru, en extracte hidroalcohòlic i/o biocomponents concentrats, aïllats o agrupats in vitro, in vivo, en model animal ¹⁸⁷ i no tant en humans ¹⁸⁸. Els objectius són molt variats: antivíric ¹⁸⁹, antibacterià ¹⁹⁰ antifúngic ¹⁹¹,

antiparàsit ¹⁹², vasotròpic ¹⁹³, anticancerós ¹⁹⁴, antipalúdic ¹⁹⁵, conservant d'aliments ¹⁹⁶ etc. Persisteix el dubte i la precaució sobre les dosis útils en humans ¹⁹⁷.

Els àcids oleanòlic i ursòlic faciliten l'excreció d'urea, sodi, potassi i clor. Aquest efecte diürètic ha sigut investigat amb resultat favorable però inestable, és a dir, a la fi de l'estudi les mesures de PAS i PAD s'havien reduït, però 3 mesos després se'n recuperaven les inicials ^{194,198}.

La millora en la secreció i sensibilitat a la insulina pancreàtica ha estat observada científicament en homes adults i risc metabòlic a causa de sobrepès que han pres extracte de fulla d'olivera. Es va observar, comparat amb el grup placebo, un augment de la sensibilitat a la insulina (mesurada amb l'índex Matsuda) en el grup extracte amb p-valor=0,024 ¹⁹⁹.

La presumpció que les diverses formulacions i concentracions d'extracte són els factors que determinen una eficàcia comparable als fàrmacs sobre l'aparell vascular, ha donat estudis in vitro i in vivo en model animal ²⁰⁰. Diverses concentracions d'extracte hidroalcohòlic de fulla d'olivera i de captopril es van investigar sobre anells aòrtics de rates, amb el resultat que 100 mg/ml d'extracte hidroalcohòlic de fulla d'olivera i 5 µM de nifedipino provocaven equiparable vasodilatació a través del bloqueig dels canals de calci.

En 2015 es va dur a terme un estudi per determinar els beneficis de l'extracte en l'aparell vascular dels humans ²⁰¹. El resultat va ser favorable perquè la IL-8 (un biomarcador inflamatori relacionat amb l'augment del RCV) es va reduir sense que es modifiquessin altres interleucines ²⁰². La rigidesa arterial mesurada amb fotopletismògraf es va reduir en el grup exposat a extracte i no en el control. També es van observar amb persistència els metabòlits d'oleuropeïna en les mostres d'orina ²⁰².

Interaccions i efectes adversos

L'informe del Comitè en Productes Herbàcis Medicinals (HMPC) de 2011 ²⁰³ no reportava interaccions ni efectes adversos de l'extracte de fulla d'olivera per als humans.

Els efectes adversos d'extracte de fulla d'olivera han sigut estudiats en model animal in vivo i in vitro amb rates de laboratori ²⁰³. Van alimentar 4 grups de 10 individus cadascun amb 4 concentracions d'extracte de fulla d'olivera en la dieta (0%, 0,25%, 0,50% i 0,75%). In vivo van analitzar les variacions de conducta alimentària i de pes, in vitro les diferències en els potencials de membrana de mitocondris hepàtics dels 4 diferents grups i van fer analítiques de fosfatasa alcalina, transaminasa glutàmic pirúvic (també anomenada alanina transaminasa o GPT), bilirubina i albúmina. Van trobar que en els grups de major concentració d'extracte (0,50 i 0,75%) la toxicitat es va manifestar en colèstasi, hiperplàsia dels conductes biliars, necrosi i infiltrats inflamatoris del parènquima hepàtic. Les anàlisis van mostrar augment, proporcional a la concentració de l'extracte, d'alanina transaminasa, de fosfatasa alcalina, de bilirubina, i van apreciar icterícia (color groc en conjuntives) en el grup de bilirubina més alta. Van concloure que complementar l'alimentació de les rates amb grans concentracions d'extracte de fulla d'olivera va intoxicar els seus fetges micro i macroscòpicament, tot i que cap d'elles va morir abans d'acabar l'experiment.

Les interaccions de l'extracte amb alguns aliments de la dieta humana són especulatives. Hi ha un informe sobre l'extracte de fulla d'olivera com a remei herbàci hipolipemiant, hipoglucemiant i hipotensor ²⁰⁴ en què es recomana investigar els aliments que interaccionen amb l'oleuropeïna, però com que la dieta del model animal és diferent a la humana, s'ha d'entendre com una proposta de noves línies d'investigació en humans.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

HIPÒTESIS

L'extracte de fulla d'olivera comercialitzat pres com a recurs antihipertensiu i afegit al consell en estil de vida saludable, en pacients amb hipertensió de grau 1 i baix risc cardiovascular amb els criteris de la Guia Europea d'Hipertensió, reduirà significativament la pressió arterial en el grup que ha pres extracte, comparat amb el grup que ha pres placebo.

L'extracte de fulla d'olivera permetrà un major nombre de pacients amb la pressió arterial controlada en el grup exposat a extracte respecte al grup que ha pres placebo.

OBJECTIUS

Principal

Conèixer la reducció de la pressió arterial mesurada amb monitoratge ambulatori dels participants adults hipertensos de grau 1 amb risc cardiovascular baix, que han pres extracte de fulla d'olivera o placebo en la primera fase i placebo o extracte en la segona.

Secundaris

Comparar les mitjanes de la pressió arterial en cada grup i fase.

Conèixer el grau de control de la pressió arterial entre els grups placebo i extracte de les fases 1 i 2.

Observar en els resultats de 3 anàlisis de sang fets abans, durant i després de l'exposició, l'efecte de l'extracte en l'hemograma i els components bioquímics.

Recollir informació dels participants sobre palatabilitat i confort del tractament.

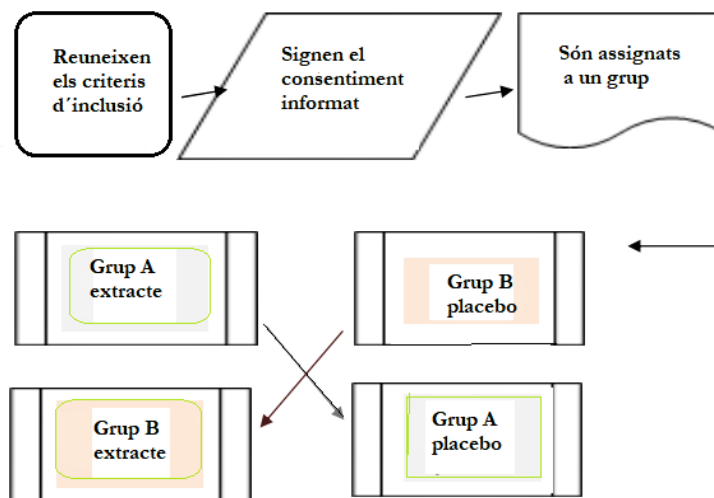
3. MATERIAL I MÈTODE

3.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Assaig clínic aleatoritzat creuat i cegament doble (Fig. 6).

D'un llistat de 350 pacients, se'n van seleccionar 24 que reunien els criteris d'inclusió i havien signat el consentiment informat. Cada participant va ser assignat a tractament amb placebo o extracte en la primera o segona fase. Es va optar per aquesta intervenció per la lleugeresa de la hipertensió i per l'estabilitat en les comorbiditats. El cegament doble afectava a l'investigador i als participants. Una persona externa va codificar els envasos assignant un número a cada participant.

Figura 6 Disseny aleatoritzat creuat amb cegament doble



De bon principi, es va considerar bàsic en la selecció conèixer el RCV i les comorbiditats.

CRITERIS DE SELECCIÓ

Grup poblacional d'origen

Grup de 350 persones adultes, usuaris d'Atenció Primària en l'Àrea Bàsica de Salut de Figueres (Girona). Homes i dones de 25 a 70 anys diagnosticats d'hipertensió de grau 1 o lleugera i risc cardiovascular baix.

Criteris d'exclusió

Es van excloure els individus que presentaven un o més del següents criteris:

Pacients amb malalties cròniques o avançades.

Candidats amb obesitat mòrbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Pacients amb l'electrocardiograma alterat.

Pacients amb LOD.

Subjectes menors de 20 anys i majors de 70.

Dones embarassades o nodrisses.

Pacients amb dificultat per entendre el consentiment informat.

Criteris d'inclusió

Es van incloure els individus que seguien els següents criteris:

Subjectes adscrits a l'Àrea Bàsica de Salut (ABS) de Figueres, diagnosticats d'hipertensió essencial, amb hipertensió de grau 1 o lleugera.

Que no feien tractament farmacològic.

Amb RCV inferior al 10%.

Que no complien cap dels criteris d'exclusió.

Que havien signat el consentiment informat.

Mostra

En un contrast bilateral de dues mitjanes independents, acceptant un risc alfa de 0,05 i un risc beta inferior a 0,2, caldrien 24 subjectes per a detectar una diferència de 10 unitats o més, donat que es compara l'efecte de producte actiu i placebo en 2 grups

paral·lels que es creuen en una segona fase, canviant actiu per placebo i placebo per actiu segons el tractament que s'hagi fet en la primera fase. S'assumeix que la desviació estàndard comú és de 11 unitats. S'ha estimat una taxa de pèrdues de seguiment del 20%.

La mida de la mostra es va calcular mitjançant la calculadora online GRANMO.

3.2. MATERIALS

Despatx amb mobiliari i aparellatge, facilitat per la Direcció del CAP.

Làmina visual ad hoc per al consell en estil de vida saludable (annex).

4 aparells WhatchBP.03 (Microlife), que permeten mesurar la PA durant l'activitat i el descans de 24 h.

Producte a exposar: extracte de fulla d'olivera comercialitzat en càpsula de gelatina de color groc opac contenint 1 gr de pólvores d'extracte al 20% d'oleuropeïna. Les càpsules varen ser preparades ad hoc en el Departament de Farmàcia de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, i col·locades dintre d'un flascó codificat.

Placebo: en càpsules d'igual format i color que el principi actiu contenint cel·lulosa microcristalina, també en un flascó codificat.

Ordinador domèstic, llapis de memòria.

Full Excel per a recollida de dades que n'ha permès l'exportació a altre processador.

Programa XLSTATS (Extensió excel per a anàlisi estadística, Addinssoft, París), que ha permès fer gràfics amb les dades analitzades prèviament en SPSS (software estadístic JAVA, IBM) o RStudio (Desenvolupador del llenguatge de programació R per a computació estadística).

Calculadora online IMIM.cat de grandària mostral GRANMO. Publicada i mantinguda per IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) en el Programa de Recerca en Malalties Cardiovasculars.

3.3. TREBALL DE CAMP

L'extracte el va proporcionar l'empresa Sura Vitasan, amb seu a Canadà i delegació a Sant Sebastià.

El Departament de Farmàcia de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta va encapsular-lo. El director de tesi va codificar l'extracte, el placebo, i el corresponent flascó. Es van assignar aleatòriament a un dels dos grups paral·lels segons contenien extracte o placebo.

En la primera entrevista, es va mesurar la PA amb aparell OMRON-M3 (HEALTHCARE Co. Ltd., Japan) seguint les recomanacions de la Guia per a Hipertensió Europea. Seguidament es va fer ECG en decúbit, extracció de sang i recollida d'orina per a analítica.

Revisada l'exploració basal, es va posar MAPA WhatchBP_03 (Copyright © 2021-Microlife Corporation) seguint les indicacions del fabricant. Es van registrar les dades mèdiques a l'historial.

Revisat el MAPA i actualitzat el diagnòstic, els participants seleccionats van ser trucats per a una segona entrevista. Es va iniciar la fase 1 o inicial, i es va seguir l'ordre recomanat en els assajos científics, com es pot veure a continuació.

SEQÜENCIACIÓ I PROCEDIMENTS EN LES VISITES

V -1, o prèvia

-D'un llistat de pacients diagnosticats d'hipertensió de grau 1, se'ls va telefonar per informar del nom, empresa on treballava i la professió de la investigadora.

-Es va informar de l'estudi i se'ls va demanar una visita presencial per a exploració de la seva hipertensió lleugera.

V 0 o inicial, seqüenciada en de 2 a 4 dies

- Es va calcular l'Índex de massa corporal (IMC).
- Es va preguntar pels hàbits bàsics, especificant la dieta, l'exercici, la presa de tòxics i automedicació, i els problemes de salut que no s'havien comunicat al metge.
- Es va mesurar la pressió arterial (PA) en sedestació.
- Es va fer electrocardiograma (ECG) en decúbit supí.
- Es va donar dia i hora per a MAPA (MAPA 1, posar l'aparell un matí i treure'l a les 24 hores), el resultat del qual va ser previ a la V 1.
- Es va programar l'analítica 1 (de sang i orina), prèvia a la V 1.
- Es va calcular el risc cardiovascular.
- Es van contrastar al detall els factors d'inclusió i exclusió i se'n va demanar la participació amb el consentiment informat.
- Se'n va informar al metge, de la participació del pacient en l'estudi.
- Es va entregar la làmina-recordatori de l'estil de vida saludable.
- Es va entregar el flascó A codificat.
- Es va donar dia i hora amb visita presencial, per a passades 4 setmanes.

V 1, seqüenciada en 2 o 3 dies. Final de la fase 1

- Es va recollir el flascó A amb les càpsules sobrants.
- Es va preguntar per la millora de l'estil de vida, i efectes adversos amb la presa de les càpsules.
- Es va posar MAPA 2.
- Es va programar l'analítica 2 per a mitjans del període V 2.
- Es van revisar i registrar els resultats de MAPA 2.

V 2 o prèvia al període de rentat

- Es va programar l'analítica 2.

Es va programar la següent visita per a MAPA 3 i entrega del flascó B, per a V 3.

V 3 seqüenciada en 2 dies. Inici de la fase 2

- Es van revisar els resultats de l'analítica 2.

- Es va posar MAPA 3.

- Es va entregar el flascó B.

- Es va programar la següent visita per a 4 setmanes després.

V 4 seqüenciada en 2 o 3 dies. Fi del treball de camp

- Es va recollir el flascó B.

- Es va preguntar per la millora de l'estil de vida, i efectes adversos de les càpsules.

- Es va posar MAPA 4.

- Es va programar l'analítica 3.

Es van revisar i registrar els resultats.

A posteriori es va fer taula excel amb els resultats: de 3.059 dades, se'n va analitzar els 345 descriptius de la població, 1.472 paràmetres de MAPA i 1.242 d'analítiques de sang i orina.

3.4. VARIABLES

Variables dependents principals

Pressió arterial mesurada en 4 monitoratges ambulatoris (MAPA) per a cada participant.

De cada un d'aquests monitoratges s'han extret 6 variables:

MAPA sistòlic: 24 h, dia i nit.

MAPA diastòlic: 24 h, dia i nit.

Variables dependents secundàries

Càrrega o percentatge de mesures de PA sistòliques i diastòliques seriades que estaven fora dels valors normals, entenent 0% quan les lectures estaven dintre de l'interval de normalitat i 100% quan estaven fora.

Pressió del pols. Es va mesurar com a mesura indirecta numèrica que avalua l'elasticitat arterial.

Descens nocturn del MAPA, com a mesura associada al RCV.

Intervenció

Administració d'extracte de fulla d'olivera o placebo.

Covariables

Gènere, recollit com a variable dicotòmica (home, dona).

Edat, recollida com a variable contínua.

IMC en Kg/m² com a variable quantitativa contínua, i també transformada en qualitativa per intervals: normal (IMC $\leq$ 25), sobrepès (IMC entre 25 i 29,9) i obesitat (IMC $\geq$ 30).

Activitat física, com a variable qualitativa: moderada com ara la feina de la llar o el treball mitjanament actiu; o intensa, que implica mobilitat permanent, feina domèstica per altri, tenir cura de persones amb mobilitat reduïda, caminar 1 hora diària o més a ritme vigorós, etc., o exercici físic aeròbic durant almenys 1 hora 2 dies a la setmana.

Risc cardiovascular inferior a 10%, segons Regicor (adaptació de les taules de Framingham a la població catalana). És una variable quantitativa expressada en

percentatge. En aquest estudi, el risc Regicor s'obté de la història clínica electrònica. Aquest risc es calcula a partir de la PAS, la PAD, l'edat, i l'HDL de cadascun dels participants. Es considera RCV baix quan és <10%, excepte en presència de LOD, que per si mateixa condiciona un risc CV elevat.

Comorbiditats. LOD, malalties mentals invalidants, dislipèmia, colesterol total <200 mg/dl, colesterol HDL >40 mg/dl, colesterol LDL >100 mg/dl, insomni manifestat com a dificultat per dormir reparadora, hipotiroïdisme, trastorns musculoesquelètics que limitin la mobilitat, salut mental manifestada com a pèrdua de l'equilibri mental en forma de tristesa, ansietat, o desequilibri anímic.

Proves bioquímiques: glucèmia (Gluc), colesterol total (Col T), colesterol HDL (Col HDL), colesterol LDL (Col LDL), triglicèrids (Trigl), transaminasa GPT, gamma glutàmico-transaminasa (GGT), creatinina (Creat), filtrat glomerular (FG), sodi (Na), potassi (K), urat, albúmina (Alb); hormonals (TSH).

Proves citològiques: Hemograma, hemoglobina, eritròcits, leucòcits, plaquetes.

3.5. ASPECTES ÈTICS I CONFLICTE D'INTERESSOS

Aquest estudi ha estat presentat, valorat, corregit i acceptat pel Comitè d'ètica d'Investigació Clínica (CEIC) d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut (ICS) Jordi Gol i Gurina, prèviament a l'inici del treball de camp.

Els pacients candidats a participar van ser informats abans de signar el consentiment. El full de consentiment informat el podeu veure a l'annex.

Els participants que van decidir abandonar, van ser respectats segons els principis ètics de la Declaració de Hèlsinki per a les investigacions mèdiques amb éssers humans.

Aquest estudi no ha estat finançat ni té cap mena de conflicte d'interessos.

L'extracte de fulla d'olivera ha estat proporcionat de manera altruista per l'empresa que el comercialitza, així com els certificats dels controls previs a la posada a la venda. Aquesta empresa no ha tingut cap rol en el disseny, el desenvolupament, el resultat ni les conclusions de l'estudi.

Aquest assaig ha estat registrat al Registre Internacional d'Assaigs Clínics amb el número 12535644.

3.6. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables quantitatives es van resumir mitjançant els principals estadístics descriptius (mitjana, desviació estàndard, mediana, primer i tercer quartil, mínim i màxim). Per descriure les variables qualitatives es van calcular les freqüències absolutes i les freqüències relatives.

L'anàlisi descriptiu es va estratificar segons la fase (fase 1 i fase 2) i segons el moment de la intervenció (basal i tractament).

La diferència de medianes entre la fase 1 i la fase 2 es va contrastar mitjançant el contrast de Wilcoxon aparellat. La diferència de mitjanes entre el moment basal i després del tractament en els paràmetres bioquímics es va contrastar mitjançant un contrast t-Student aparellat i una prova de rangs amb signes. Per altra banda, el grau de control de la pressió arterial en placebo/control versus tractament es va contrastar mitjançant la prova de McNemar per a dades aparellades qualitatives.

Per últim, es van utilitzar models multivariants, concretament models de regressió logística mixta, per avaluar l'efecte de la intervenció en la reducció en les pressions arterials sistòlica, diastòlica (MAPAs) i el control de la MAPA 24 h (límit de normalitat en 130/80 mmHg). El model es va estimar sense controlar per factors de confusió observats i controlant per aquests (trastorns múscul esquelètics, plaquetes, glucèmia, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, TGC, GGT i filtrat glomerular).

En totes les regressions es va controlar la presència de confusió no observada i el fet d'utilitzar dades aparellades (mateix subjecte). Per això, es va introduir un efecte aleatori associat a cadascun dels participants.

Per a l'anàlisi estadística es van utilitzar els programes XLSTATS (extensió EXCEL per a anàlisi estadística, Addinssoft, París) per a la realització de gràfics; SPSS (software estadístic de la plataforma JAVA, IBM) per a l'anàlisi descriptiva i les inferències

bivariants; i R Studio (desenvolupador del llenguatge de programació R per a computació estadística) per a l'anàlisi multivariant.

4. RESULTATS

4.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA

De la taula 1 a la taula 4 es mostren resultats descriptius.

Observant la taula 1 podem constatar que la mitjana d'edat dels subjectes de la mostra d'estudi va ser de 53,83 anys, amb una desviació estàndard (DE) de 12,08. La mediana va ser de 57 anys (Q1=46 anys, Q3=62 anys).

El gènere majoritari va ser femení, les dones van triplicar en número els homes.

En categoritzar l'índex de massa corporal (IMC, en Kg/m²) es va trobar un percentatge similar de subjectes amb pes normal (IMC major de 22 Kg/m² i menor de 24,9 Kg/m²) i de subjectes obesos (IMC superior a 30 Kg/m²) (43,3% i 39,1%, respectivament). Un 17,3% dels subjectes presentaven sobrepès. Els processos mòrbids (IMC igual o superior a 40 Kg/m²) van ser exclosos en el reclutament.

Només un 17,4% dels subjectes no presentaven cap comorbiditat. Els trastorns més freqüents van ser els músculs esquelètics (limitacions de mobilitat i/o dolor local lleus), amb el 52,2%, seguits de la dislipèmia amb un 43,5%. A distància, es troben els trastorns de salut mental, controlats amb fàrmacs i/o teràpies no farmacològiques (26,1%), l'hipotiroidisme, controlat amb fàrmacs (13,0%) i l'insomni (4,3%). En el cas de l'insomni, el subjecte necessitava prendre inductors del son.

Només un 13% dels subjectes (n=3) es varen declarar fumadors de ≥ 1 cigarreta/dia.

El risc cardiovascular electrònic Regicor dels participants va ser menor del 8% en tots els casos.

Per últim, la majoria dels subjectes de la mostra (95,6%) feien una activitat física moderada (caminar, fer senderisme, fer un mínim de dues sessions setmanals d'exercici isomètric o tonificant com ara gimnàstica o Pilates). Un cas no pertanyia a aquest grup, ja que feia exercici vigorós i regular (corria 2 hores, 2 vegades per setmana).

Taula 1 Descripció general de la mostra (n=23). Descriptius basals a l'inici

Variable	Descriptius
Edat, anys	
mitjana (DE)	53,83 (12,08)
mediana [Q1-Q3]	57,00 [46,00-62,00]
mín-màx	33-76
Gènere, n(%)	
Dona	17 (73,9%)
IMC, n(%)	
Normal [21-25,9 kg/m ²]	10 (43,3%)
Sobrepès [26-29,9 kg/m ²]	4 (17,3%)
Obesitat [30-39,9 kg/m ²]	9 (39,1%)
Sense comorbiditats, n (%)	4 (17,4%)
Comorbiditats, n(%)	
Dislipèmia	10 (43,5%)
Hipotiroïdisme	3 (13,0%)
Insomni	1 (4,3%)
Transtorns múscul esquelètics	12 (52,2%)
Transtorns gastrointestinals	0 (0,0%)
Salut mental	6 (26,1%)
Consum de tabac, n(%)	
≥1 cigarreta/dia	3 (13%)
RCV electrònic Regicor ≤ 8%, n(%)	23 (100%)
Activitat física, n(%)	
Moderada	22 (95,6%)
Intensa	1 (4,3%)

Les mitjanes i medianes de la pressió sistòlica i diastòlica, amb tensiòmetre de bateria, varen evidenciar una hipertensió lleugera de mitjana en el grup de participants (taula 2).

Taula 2 Mesura de la pressió arterial en la preselecció. Descriptius basals a l'inici

Variable	Descriptius
PA sistòlica basal, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	144,87 (12,72) 143,00 (137,00-156,00) 111-172
PA diastòlica basal, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	91,43 (11,87) 91,00 (83,00-99,00) 68-121

Per confirmar aquesta hipertensió lleugera, es va fer MAPA a tots els candidats. A continuació, a les taules 3 i 4, es mostren els descriptius basals dels MAPA.

4.2. DIAGNÒSTIC D'HIPERTENSÍO LLEUGERA AMB MAPA

Els resultats van mostrar mitjanes de PAS i PAD, en els components 24 h i nocturn del MAPA, per sobre del límit considerat normal en la Guia per a la Hipertensió Europea de 2018 (PAS/PAD 24 h= 130/80; nit 120/70 mmHg). En el component diürn, el límit de 135/85 mmHg que posa la Guia com a límit de normalitat, no és superat per la mitjana del grup d'estudi.

Si haguéssim pres com a límit de normalitat el que recomana la Guia Americana, totes les mitjanes del grup d'estudi haurien superat amb escreix els límits de normalitat en el component 24 h, diürn i nocturn (PAS/PAD de 24 h=125/75 mmHg; diürn=130 a 139 mmHg /80 a 89 mmHg; nocturn=110/65 mmHg).

Si prenem com a límit de normalitat el que recomana la Internacional Society of Hypertension Global Practice Guidelines, veiem que els límits coincideixen amb la Guia Europea. Amb els criteris de la Guia Europea per a la Hipertensió de 2018, l'estudi MAPA va confirmar el diagnòstic d'hipertensió lleugera (taula 3).

Taula 3 Diagnòstic d'hipertensió lleugera. Descriptius basals de PAS i PAD a l'inici

Variable	Descriptius
MAPA sistòlica 24 hores, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	130,35 (8,49) 131,00 [126,00-135,00] 116-150
MAPA sistòlica dia, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	132,61 (8,37) 130,00 [126,00-139,00] 120-150
MAPA sistòlica nit, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	124,39 (12,46) 126,00 [116,00-131,00] 103-148
MAPA diastòlica 24 hores, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	80,43 (8,70) 83,00 [76,00-84,00] 58-99
MAPA diastòlica dia, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	82,22 (9,15) 84,00 [75,00-89,00] 60-99
MAPA diastòlica nit, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	74,35 (9,48) 74,00 [70,00-79,00] 55-98

Les mitjanes d'altres components de MAPA en els períodes 24 h, dia i nit, com ara la càrrega en percentatge i la pressió del puls en mmHg, van proporcionar dades que corroboren el RCV baix en el grup d'estudi. Hi va haver més càrrega nocturna. Destaca la mesura en la pressió del puls, que és igual en els períodes 24 h, dia i nit, tal com es pot veure a la taula 4. El descens nocturn va ser més notori en la PAD.

Taula 4 Descriptius basals d'altres components a l'inici

Variable	Descriptius
MAPA càrrega dia,% mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	62,08 (24,54) 71,40 [38,60-83,70] 21,7-91,4
MAPA càrrega nit,% mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	72,48 (31,69) 85,00 [50,00-100,00] 0,0-100,0
MAPA pressió dels pols 24 h, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	49,87 (7,78) 50,00 [43,00-54,00] 37-67
MAPA pressió dels pols dia, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	49,96 (8,28) 50,00 [45,00-56,00] 35-65
MAPA pressió del pols nit, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	49,65 (8,33) 48,00 [44,00-55,00] 36-69
MAPA descens sistòlic, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	6,78 (8,14) 7,40 [0,60-12,60] -8,0-21,4
MAPA descens diastòlic, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	10,39 (8,84) 8,00 [3,60-17,60] -5,6-27,6
MAPA lectures,% mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	88,72 (11,39) 91,20 (84,00-97,30) 60,0-100,0

4.3. CANVIS EN LES PRESSIONS ARTERIALS I ALTRES COMPONENTS DE MAPA

PAS i PAD dels grups placebo i extracte en les fases 1 i 2

La mida reduïda de la mostra (n=23) implica que hi hagi més probabilitat de cometre error tipus II i, per tant, presentar una potència estadística reduïda. És per això que es proposa treballar amb un risc del 10% amb l'objectiu de minimitzar el risc d'error tipus II i augmentar la potència.

Com podem veure a la taula 5 (i la seva continuació en taula 6), en gairebé tots els casos no hi ha diferències estadísticament significatives en els grups placebo i extracte entre les fases 1 i 2. De fet, només en un cas, en la pressió arterial diastòlica de MAPA 24 h, el p valor és inferior al 5%.

Per altra banda, en la pressió arterial diastòlica de MAPA dia d'ambdós grups, la pressió arterial sistòlica de MAPA dia del grup placebo, i la pressió arterial sistòlica de MAPA 24h en el grup placebo, el p valor és inferior al 10%.

En els casos en què s'han trobat diferències estadísticament significatives, la reducció dels paràmetres de MAPA s'ha produït tant en el grup placebo com en el grup extracte. El descens nocturn, respecte del diürn, va ser inferior als 10 mmHg, en tots els grups i fases. Cap d'ells va tenir una diferència estadísticament significativa.

A les taules 5, 6 i 7 s'hi veu una millora petita però constant de la fase 1 a la fase 2 de l'estudi, en tots els paràmetres de MAPA, no solament les PAS i PAD.

Per conèixer la rellevància d'aquesta millora, les diferències es van analitzar comparant el grup que havia fet tractament actiu amb el grup que havia rebut placebo (capítol 4.4, taules 8 i 9).

Taula 5 PAS dels grups placebo i extracte en les fases 1 i 2

Variable	Fase 1	Fase 2	Paired Wilcoxon test
MAPA 24 h, PAS, mmHg			
Grup placebo	129,26 (7,33)	126,74 (8,12)	0,108
mitjana (DE)	129,00 [125,00-133,00]	128,00 [120,00-133,00]	
mediana [Q1-Q3]	116-147	109-140	
mín-màx			
Grup extracte	130,04 (9,32)	127,09 (9,69)	0,210
mitjana (DE)	128,00 [123,00-135,00]	126,00 [120,00-135,00]	
mediana [Q1-Q3]	116,0-150,0	109,0-144,0	
mín-màx			
MAPA dia, PAS mmHg			
Grup placebo	132,70 (7,65)	128,87 (8,60)	0,082
mitjana (DE)	133,00 [127,00-139,00]	129,00 [123,00-135,00]	
mediana [Q1-Q3]	120-152	113-141	
mín-màx			
Grup extracte	131,78 (10,63)	129,26 (8,31)	0,286
mitjana (DE)	128,00 [125,00-140,00]	129,00 [125,00-134,00]	
mediana [Q1-Q3]	111-115	109,0-144,0	
mín-màx			
MAPA nit, PAS mmHg			
Grup placebo	123,04 (10,85)	121,22 (11,53)	0,404
mitjana (DE)	122,00 [115,00-130,00]	120,00 [112,00-131,00]	
mediana [Q1-Q3]	103-146	98-142	
mín-màx			
Grup extracte	123,91 (11,25)	122,44 (13,22)	0,745
mitjana (DE)	127,00 [116,00-130,00]	121,00 [109,00-134,00]	
mediana [Q1-Q3]	103,0-148,0	104,0-148,0	
mín-màx			

Taula 6 (Continua de la taula 5) PAD dels grups placebo i extracte en les fases 1 i 2

Variable	Fase 1	Fase 2	Paired Wilcoxon test
MAPA 24 h, PAD mmHg			
Grup placebo			
mitjana (DE)	80,48 (8,61)	78,70 (8,58)	0,046
mediana [Q1-Q3]	82,00 [77,00-86,00]	78,00 [76,00-84,00]	
mín-màx	58-99	52-97	
Grup extracte			
mitjana (DE)	80,39 (8,17)	77,83 (9,64)	0,037
mediana [Q1-Q3]	82,00 [75,00-84,00]	77,00 [72,00-82,00]	
mín-màx	59,0-101,0	54,0-99,0	
MAPA dia, PAD mmHg			
Grup placebo			
mitjana (DE)	82,61 (8,83)	81,30 (9,50)	0,083
mediana [Q1-Q3]	84,00 [78,00-90,00]	80,00 [78,00-88,00]	
mín-màx	60-99	54-98	
Grup extracte			
mitjana (DE)	82,78 (8,85)	78,26 (17,11)	0,110
mediana [Q1-Q3]	84,00 [76,00-89,00]	79,00 [77,00-84,00]	
mín-màx	61,0-101,0	6,0-100,0	
MAPA nit, PAD mmHg			
Grup placebo			
mitjana (DE)	74,22 (9,43)	72,83 (10,39)	0,191
mediana [Q1-Q3]	74,00 [69,00-79,00]	73,00 [68,00-77,00]	
mín-màx	55-98	46-96	
Grup extracte			
mitjana (DE)	74,78 (9,08)	74,30 (11,32)	0,733
mediana [Q1-Q3]	74,00 [69,00-79,00]	73,00 [69,00-78,00]	
mín-màx	60,0-101,0	57,0-103,0	

Canvis en altres components de MAPA dels grups placebo i extracte en les fases 1 i 2. Pressió del pols

A la taula 7 veiem que no s'han trobat diferències estadísticament significatives en els grups placebo i extracte entre les fases 1 i 2 (p valor > 0,1 en tots els casos).

Taula 7 Pressió del Pols

Variable	Fase 1	Fase 2	Paired Wilcoxon test
Pressió Pols 24h, mmHg			
Grup placebo			
mitjana (DE)	49,26 (7,47)	47,96 (6,53)	0,138
mediana [Q1-Q3]	48,00 [43,00-56,00]	49,00 (43,00-54,00)	
mín-màx	37-64	33-57	
Grup extracte			
mitjana (DE)	49,35 (7,75)	49,17 (7,23)	0,760
mediana [Q1-Q3]	50,0 (44,0-54,0)	48,0 (44,0-55,0)	
mín-màx	35-67	36-67	
Pressió Pols dia, mmHg			
Grup placebo			
mitjana (DE)	49,22 (8,17)	47,00 (7,29)	0,157
mediana [Q1-Q3]	48,0 (41,0-54,0)	44,00 (43,0-53,0)	
mín-màx	35-67	33-60	
Grup extracte			
mitjana (DE)	49,35 (8,23)	49,00 (7,24)	0,822
mediana [Q1-Q3]	49,00 (44,0-56,0)	49,00 (44,0-55,0)	
mín-màx	36,0-65,0	34,0-65,0	
Pressió Pols nit, mmHg			
Grup placebo			
mitjana (DE)	49,30 (7,71)	48,43 (6,60)	0,569
mediana [Q1-Q3]	50,0 (43,0-55,0)	50,00 (44,0-54,0)	
mín-màx	36-62	33-58	
Grup extracte			
mitjana (DE)	43,35 (7,96)	49,30 (7,97)	0,837
mediana [Q1-Q3]	49,00 (44,0-55,0)	47,00 (44,0-55,0)	
mín-màx	32-69	37,0-69,0	

4.4. DIFERÈNCIES EN MMHG ENTRE ELS GRUP EXTRACTE I PLACEBO EN ELS COMPONENTS DE MAPA

La mateixa informació que es pot trobar a les taules 5, 6 i 7, es pot confirmar a les taules 8 i 9.

A la taula 8 veiem que la major diferència entre les fases és a la PAD diürna del grup extracte (-4,52 mmHg). També la PAS del període de dia entre les fases mostra una diferència de -3,83 mmHg en el grup placebo, però menor en el grup que va prendre extracte (-2,52 mmHg). En la PAS del període de 24 h entre fases, s'hi veu una diferència semblant en els grups placebo i extracte (-2,52 mmHg i -2,95 mmHg respectivament).

Es van comparar les diferències entre els grups extracte i placebo. Podem veure que totes les reduccions són inferiors a 5 mmHg. (la màxima diferència va estar en la PAD de dia, que va ser de -3,22 mmHg).

En la PAS de MAPA 24 h, la reducció del tractament actiu vs. placebo va ser de -0,44 mmHg i p-valor no significatiu (0,94). La PAD de 24 h va baixar significativament -1,78 mmHg en el grup placebo (p-valor=0,04). També en el grup que va fer tractament actiu va descendir significativament la PAD de MAPA 24 h (p-valor=0,03).

La reducció addicional, de les mesures de PA, en el grup que va fer tractament actiu vs. el grup que va prendre placebo va ser de 0,78 mmHg i el p-valor no va ser significatiu estadísticament.

Taula 8 Diferències en mmHg en les PAS i PAD dels grups placebo i extracte en les fases 1 i 2

Variable	Dif. Fase 2-Fase1 Placebo	Dif. Fase 2-Fase 1 Extracte	MAPA dif activo placebo Paired Wilcoxon test
MAPA 24h,PAS,mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-2,52 (6,28) -2,00 [-4,00-0,00] -18,00-7,00	-2,95 (8,36) -1,00 [-7,00-2,00] -29,0-10,0	-0,44 (10,61) 1,00 (-6,00-4,00) -29,0-22,0 p=0,940
MAPA dia,PAS,mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-3,83 (8,81) -2,00 [-8,00-2,00] -27,0-8,0	-2,52 (9,68) -3,00 [-9,00-4,00] -24,0-14,0	1,30 (14,08) 1,00 (-7,0-10,0) -24,0-39,0 p=0,903
MAPA nit,PA, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-1,83 (8,55) -2,00 [-8,00-5,00] -18,0-16,0	-1,48 (12,77) 0,00 [-8,00-8,00] -39,0-21,0	0,348 (16,63) 1,00 (-13,0-12,0) -37,0-26,0 p=0,891
MAPA 24h,PAD,mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-1,78 (4,10) -1,00 [-5,00-0,00] -8,0-9,0	-2,57 (5,70) -2,00 [-7,00-1,00] -14,0-11,0	-0,78 (6,54) 1,00 (-4,00-3,00) -18,0-9,0 p=0,808
MAPA dia,PAD,mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-1,30 (7,06) -2,00 [-5,00-0,00] -13,0-24,0	-4,52 (13,09) -2,00 [-9,00-3,00] -55,0-10,0	-3,22 (13,13) -2,00 (-7,00-3,00) -49,0-17,0 p=0,280
MAPA nit,PAD,mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-1,39 (5,40) -1,00 [-4,00-1,00] -13,0-11,0	-0,48 (8,32) -1,00 [-3,00-3,00] -21,0-21,0	0,91 (10,89) 2,00 (-7,00-7,00) -19,0-23,0 p=0,745

A la taula 9 veiem que la major diferència entre les fases és a la pressió del pols diürna del grup placebo (-2,22 mmHg), repetint-se el mateix patró observat abans.

La diferència entre el grup que ha pres placebo i el que ha pres tractament actiu, en cap cas supera els 2 mmHg (la diferència més gran va estar en la pressió del pols diürna, que va ser d' 1,87 mmHg).

Taula 9 Diferències en mmHg en les pressions del pols dels grups placebo i extracte en les fases 1 i 2

Variable	Dif. Fase 2-Fase1 Placebo	Dif. Fase 2-Fase 1 Extracte	MAPA dif activo placebo Paired Wilcoxon test
Pressió Pols 24 h, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-1,30 (3,48) 0,00 (0,00-1,00) -11,0-4,0	-0,17 (4,58) 1,00 (-2,00-3,00) -15,0-6,0	1,13 (6,57) 2,00 (-3,0-5,0) -16,0-13,0 p=0,423
Pressió Pols dia, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-2,22 (5,82) 0,00 (-4,0-2,0) -18,0-5,0	-0,35 (4,69) 0,00 (-4,0-3,0) -12,0-7,0	1,87 (7,75) 0,00 (-3,0-6,0) -12,0-21,0 p=0,375
Pressió Pols nit, mmHg mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	-0,87 (5,11) 0,00 (-3,0-3,0) -14,0-8,0	-0,044 (6,38) 0,00 (-3,0-4,0) -18,0-10,0	0,826 (9,33) 0,00 (-7,0-6,0) -18,0-22,0 p=0,835

Tanmateix, en cap cas s'han trobat diferències estadísticament significatives dels grups placebo i extracte entre les fases 1 i 2 (p valor > 0,1 en tots els casos).

4.4. CANVIS EN LES PROVES ANALÍTIQUES

Els canvis en l'hemoglobina, que va ser lleugerament més baixa en el grup que havia fet tractament (basal 14,09 i grup actiu 13,96 mg/dL), va manifestar una tendència decreixent i estadísticament significativa al 90% ($p\text{-valor} \leq 0,1$). Els eritròcits no van mostrar canvis. Els leucòcits van augmentar lleugerament. També les plaquetes van augmentar moderadament (de 253,91 a 266,83 $\times 10^6/\text{mL}$), tot i que cap dels paràmetres van ser estadísticament significatius al 95%, com es veu a la taula 10.

Taula 10 Canvis en les proves analítiques. Hemograma

	Basal	Tractament	Prova de rangs amb signes
Hemoglobina			
mitjana (DE)	14,09 (1,27)	13,96 (1,32)	0,094
mediana [Q1-Q3]	14,00 (13,4-15,0)	13,90 (12,8-14,9)	
mín-max	11,3-16,6	11,2-16,0	
Eritròcits			
mitjana (DE)	4,73 (0,49)	4,75 (0,47)	0,773
mediana [Q1-Q3]	4,7 (4,4-5,0)	4,7 (4,3-5,1)	
mín-max	3,9-5,6	4,1-5,6	
Leucòcits			
mitjana (DE)	6,79 (1,35)	7,40 (2,28)	0,371
mediana [Q1-Q3]	6,6 (5,6-7,6)	6,8 (6,1-8,4)	
mín-max	5,0-10,5	4,4-12,5	
Plaquetes			
mitjana (DE)	253,91 (48,20)	266,83 (55,63)	0,123
mediana [Q1-Q3]	248,00 (218,0-282,0)	256,00 (224,0-300,0)	
mín-max	162-379	167,0-387,0	

Els canvis en la glucèmia, les diverses fraccions de colesterol i els triglicèrids són poc valorables com a efecte saludable del tractament, però, tal i com es veu a la taula 11, es va produir un descens en colesterol de baixa densitat (LDL) de 132 a 124 mg/dL al final del tractament manifestant una tendència de millora important i estadísticament

significativa ($p < 0,1$). Les transaminases no mostren canvis valorables entre l'anàlisi basal i la final.

Taula 11 Canvis en les proves analítiques. Glucèmia, colesterol, triglicèrids i transaminases

	Basal	Tractament	Prova de rangs amb signes
Glucèmia, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	88,13 (10,11) 86,00 (80,0-95,0) 72-107	87,96 (9,58) 90,00 (82,0-93,0) 71,0-117,0	0,852
Colesterol, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	213,39 (39,43) 213,00 (187,0-231,0) 154-306	206,348 (36,96) 207,00 (177,0-227,0) 135,0-284,0	0,262
Colesterol HDL, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	58,61 (16,940) 57,00 (47,0-61,0) 39-118	57,783 (15,39) 56,00 (46,0-64,0) 40,0-99,0	0,648
Colesterol LDL, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	132,00 (35,93) 124,00 (108,0-157,0) 76-217	124,870 (35,27) 119,00 (93,0-151,0) 77,0-211,0	0,097
Triglicèrids, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	111,91 (61,86) 89,00 (72,0-132,0) 10-284	112,39 (43,65) 101,00 (77,0-140,0) 61,0-215,0	0,715
GPT, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	17,52 (6,68) 17,00 (12,0-21,0) 8-35	18,957 (9,57) 17,00 (12,0-21,0) 10,0-43,0	0,312
GGT mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	21,57 (13,68) 17,00 (14,0-22,0) 10-70	22,913 (11,51) 17,00 (15,0-28,0) 11,0-56,0	0,230

La funció renal, valorada per la creatinina i el filtrat glomerular, tal i com es veu a la taula 12, mostra millora en el filtrat glomerular, que va pujar de 90 a 94 mL/min/1,73 m², tot i que aquesta diferència no va ser estadísticament significativa (p valor = 0,509).

Taula 12 Canvis en les proves analítiques. Risc renal i tiroïdal.

	Basal	Tractament	Prova de rangs amb signes
Creatinina, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	0,743 (0,138) 0,70 (0,6-0,9) 0,5-0,9	0,717 (0,144) 0,70 (0,6-0,8) 0,5-1,0	0,190
Filtrat Glomerular, mL/min/1,73m ² mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	90,104 (22,97) 96,00 (84,7-100,5) 2,1-116,0	94,213 (13,04) 92,00 (86,3-101,0) 71,0-125,3	0,509
Sodi, mEq/L mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	142,09 (1,38) 142,00 (141,0-143,0) 139-144	142,652 (2,35) 143,00 (141,0-145,0) 136,0-146,0	0,131
Potassi, mEq/L mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	4,287 (0,36) 4,30 (4,2-4,6) 3,1-4,8	4,417 (0,35) 4,30 (4,3-4,5) 3,9-5,7	0,219
Úric, mg/dL mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	4,657 (1,145) 4,80 (4,0-5,5) 1,9-6,6	4,661 (1,351) 4,80 (3,7-5,6) 1,6-6,9	1,000
Albúmina, mg/gr mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	3,835 (2,62) 3,00 (1,8-5,2) 0,8-11,8	4,517 (3,51) 3,30 (2,4-6,1) 0,5-14,7	0,733
Hormona Tiroïdal mitjana (DE) mediana [Q1-Q3] mín-màx	2,683 (1,54) 2,40 (1,8-2,7) 1,0-8,5	2,678 (1,617) 2,20 (2,0-2,8) 1,3-9,3	0,410

Els electrolits sodi i potassi, l'albumina i l'àcid úric es van mantenir en la normalitat.

Resumint, pel que fa als paràmetres bioquímics, observant les taules 10, 11 i 12, podem veure que no hi ha variació entre els períodes basal i tractament, amb l'excepció de l'hemoglobina i del colesterol LDL ($p < 0,1$). En els dos casos es produeix una reducció en aquests paràmetres.

Es va utilitzar la prova de rangs amb signes per a contrastos no paramètrics perquè disposem d'una mostra de mida petita i no simètrica.

4.5. GRAU DE CONTROL DE LA PA A AMBDÓS GRUPS

A la fi de la intervenció, posant com a límit de normalitat de PA 140/90 mmHg, 9 pacients havien normalitzat la PA en el grup placebo i 10 (43,5%) en el grup extracte.

En MAPA dia ($\leq 135/85$ mmHg) del grup extracte hi va haver el major nombre de participants amb PAS i PAD controlada, sent aquest nombre de 15 persones (65,2%), seguit de MAPA dia del grup placebo i MAPA 24 h del grup extracte, amb 11 persones (47,8%) tant en un grup com en l'altre.

Tanmateix, a les taules 13 i 14 es pot veure que no es varen trobar diferències estadísticament significatives en el grau de control de la pressió arterial en placebo o tractament.

Taula 13 Nombre de pacients que varen controlar PAS i PAD alhora

	Control/placebo	Extracte	Paired t-test (McNemar)
PA controlada ($\leq 140/90$ mmHg), n (%)	9 (39,1)	10 (43,5)	1,000
MAPA 24 h controlat ($\leq 130/80$ mmHg), n (%)	9 (39,1)	11 (47,8)	0,687
MAPA dia controlat ($\leq 135/85$ mmHg), n (%)	11 (47,8)	15 (65,2)	0,219
MAPA nit controlat ($\leq 120/70$ mmHg), n (%)	7 (30,4)	7 (30,4)	1,000

Taula 14 Nombre de pacients que varen controlar la PAS i/o la PAD en acabar l'estudi

	Control/placebo	Tractament Actiu	Paired t-test (McNemar)
PA sistòlica controlada (<140 mmHg), n (%)	16 (69,6)	14 (60,9)	0,774
PA diastòlica controlada (<90 mmHg), n (%)	12 (52,2)	13 (56,5)	1,000
MAPA sistòlic 24h controlat (<130 mmHg), n (%)	12 (52,2)	14 (60,9)	0,687
MAPA diastòlic 24h controlat (<80 mmHg), n (%)	13 (56,5)	16 (69,6)	0,250
MAPA sistòlic dia controlat (<135 mmHg), n (%)	16 (69,6)	18 (78,3)	0,625
MAPA diastòlic dia controlat (<85 mmHg), n (%)	14 (60,9)	18 (78,3)	0,125
MAPA sistòlic nit controlat (<120 mmHg), n (%)	11 (47,8)	10 (43,5)	1,000
MAPA diastòlic nit controlat (<70 mmHg), n (%)	9 (39,1)	8 (34,8)	1,000

Es va comparar gràficament el nombre de pacients que havien controlat la PAS o la PAD amb els que havien controlat la PAS i la PAD alhora (Figures 7 i 8).

Observant ambdós gràfics, es pot veure que el grup extracte (color verd) té un millor control que el grup placebo, tot i que aquestes diferències no són estadísticament significatives (p valor>0.05).

La majoria de casos (15 participants) que van controlar PAS i PAD alhora en acabar l'estudi es va trobar en el període diürn de MAPA en el grup extracte. En el grup placebo se'n van veure 11 casos.

Figura 7 Nombre de pacients que van controlar la PAS i PAD alhora en acabar l'estudi

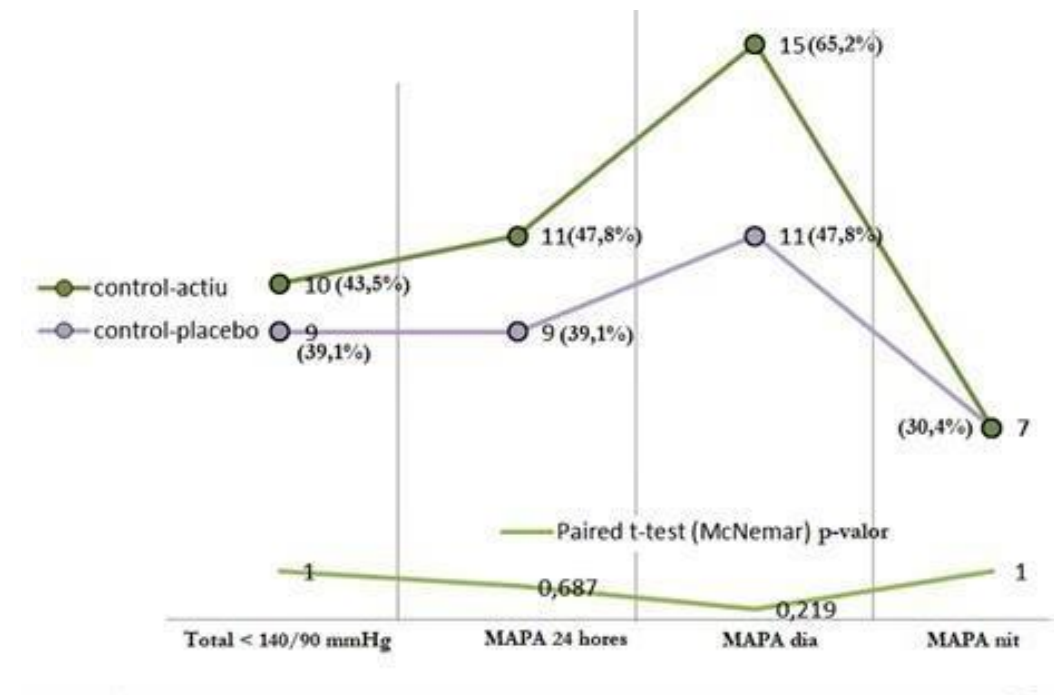
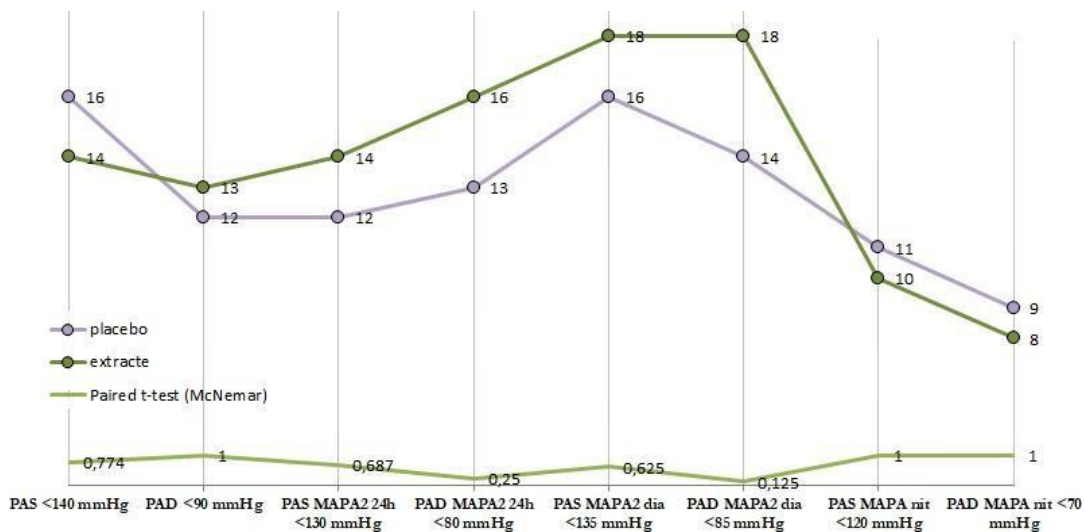


Figura 8 Nombre de pacients que van controlar la PAS i/o PAD en acabar l'estudi



4.6. ANÀLISI MULTIVARIANT

Anàlisi multivariant sense controlar per variables explicatives

A la taula 15 es pot apreciar que la intervenció no va tenir un efecte estadísticament significatiu en cap dels casos. A més a més, mentre que en la pressió arterial sistòlica es produeix una reducció de la mateixa, no passa així ni en la pressió arterial diastòlica, ni en el MAPA 24 h (límit de normalitat en 130/80 mmHg).

Taula 15 Reducció en les pressions arterial sistòlica i diastòlica i control de MAPA 24 h (130/80). Models mixtes sense variables de control. Model sense controlar per covariables.

	Pressió arterial sistòlica	Pressió arterial diastòlica	MAPA 24 h (130/80)
Intervenció	0.826 (0.247, 2.729)	1.211 (0.366, 4.043)	2.255 0.413, 15.385)

Odds ratio (Interval de confiança al 95%).

Models aparellats per cada subjecte i controlant els confusors no observats.

** Significatiu al 95% *Significatiu al 90%

Anàlisi multivariant controlant per variables explicatives

Taula 16 Reducció en les pressions arterial sistòlica i diastòlica i control de la MAPA 24h (130/80). Models mixtes ajustats per covariables

	Pressió arterial sistòlica	Pressió arterial diastòlica	MAPA 24h (130/80)
Intervenció	0.780 (0.198, 2.993)	1.236 (0.356, 4.353)	2.294 (0.420,15.658)
Trast. m. e.	0.100 (0.021, 0.394)**	0.276 (0.073, 0.954)**	0.900 (0.158, 5.108)
Plaquetes	0.999 (0.987, 1.011)*	1.006 (0.994, 1.019)*	1.019 (1.002, 1.039)**
Glucèmia	0.994 (0.934, 1.058)*	1.057 (0.989, 1.140)*	1.012 (0.925, 1.101)*
Col T	0.994 (0.978, 1.010)*	1.001 (0.986, 1.018)*	0.996 (0.971, 1.020)*
HDL	1.002 (0.966, 1.043)*	1.001 (0.965, 1.042)*	0.976 (0.903, 1.036)*
LDL	0.993 (0.976, 1.010)*	1.004 (0.987, 1.023)*	0.998 (0.971, 1.023)*
Triglicèrids	0.997 (0.986, 1.009)*	0.989 (0.976, 1.001)*	0.985 (0.959, 1.006)*
GGT	1.011 (0.964, 1.068)*	1.007 (0.962, 1.062)*	1.013 (0.943, 1.075)*
FG	0.990 (0.952, 1.022)*	0.992 (0.954, 1.024)*	1.005 (0.964, 1.061)*
<i>Trast.m.e. trastorns múscul esquelètics</i>			

Odds ratio (Interval de confiança al 95%).

Models aparellats per cada subjecte i controlant per covariables i confusors no observats.

A la taula 16 s'observa que, quan es controla per les covariables, tampoc s'hi veu una reducció estadísticament significativa en la PA i MAPA 24 h.

5. DISCUSSIÓ

Efecte antihipertensiu

Els fàrmacs IECA redueixen les resistències perifèriques. Els diürètics actuen sobre el volum i les resistències perifèriques amb predomini de l'acció sobre el volum. La PAS depèn del volum entre altres factors (com la rigidesa dels grans vasos centrals) mentre que la PAD està lligada a la resistència dels petits vasos. Els resultats de l'assaig mostren un efecte hipotensor de l'extracte de fulla d'olivera a expenses de la PAD diürna i de 24 h. No s'observa cap efecte sobre la PAS o sobre la càrrega tensional i els resultats de l'assaig mostren un efecte predominant de l'extracte d'oleuropeïna sobre la PAD ¹⁷⁶. És possible que el mecanisme hipotensor de l'oleuropeïna en la població europea estigui basat en l'efecte IECA sense poder descartar que els mecanismes diürètic i antagonista del calci hi hagin influït ²⁰⁵. En aquest sentit, els resultats mostren que no hi ha descens nocturn de la PA en cap dels períodes placebo o tractament actiu. Com s'ha comentat prèviament, la reducció de la PA ha estat a expenses de la PAD diürna.

La reducció significativa de la hemoglobina, clínicament poc rellevant, pot ser atribuïble a l'efecte IECA de l'extracte de fulla d'olivera. Aquest fet va a favor de la hipòtesi que el mecanisme d'acció de l'extracte antihipertensiu a la població caucasiana és degut a l'efecte IECA ¹⁸⁵.

Sobrecàrrega metabòlica i hipertensió

La persistència de la hipertensió lleugera a la fi de la intervenció podria ser per l'alt percentatge d'obesos: 39,1%. L'obesitat amb hipertensió és un signe prematur d'augment del RCV per malalties cròniques tipus diabetis i altres malalties secundàries ^{8,206,207}. També s'ha descrit que els pacients amb obesitat tenen una sensibilitat a la sal augmentada ^{208,209} i, com s'ha descrit prèviament, és possible que en la població caucàsica el mecanisme d'acció de l'oleuropeïna sigui per inhibició de l'enzim convertiu ¹⁷⁶.

Efectes de l'extracte en la bioquímica i l'hemograma

Comparats els resultats dels lípids en les anàlisis de sang amb els dels autors de referència (Susalit et al. de 2011, Lockyer et al. de 2017) els d'aquest estudi són clarament més acords amb els de Lockyer, pel que fa als lípids. L'evidència és pobre segons conclou Norhayati et al. (2021), que ha trobat que cinc estudis han investigat biomarcadors inflamatoris en sèrum sanguini de participants que havien pres extracte de fulla d'olivera. En el cas del colesterol total ha trobat 40 participants en estudis en què es comparava l'extracte a placebo o a no tractament, amb una diferència mitjana de 4,97 mg/dL (IC de -17,28 a 7,34 mg/dL) i p-valor=0,43 ^{184,186}.

En aquest estudi, el perfil lipídic no s'ha vist afectat significativament a favor de l'extracte com a hipolipemiant. Una diferència en el colesterol total del 3,29% (-7,04 mg/dl) entre l'última analítica i la primera, i de LDL del 5,40% (-7,13 mg/dl) és menor que l'esperada per a un fàrmac, però gens menyspreable si el pacient prefereix no prendre fàrmacs per evitar-ne els efectes adversos. La diferència entre l'HDL basal que va resultar en una mitjana de 58,61 mg/dl, i després del tractament amb extracte, que va ser 57,78 mg/dl, quasi no ha variat (0,83 mg/dl = 1,41%), potser perquè es varen seleccionar participants amb RCV baix. Tampoc varen variar els triglicèrids (augment de 0,4 mg/dl = 0,35%). Norhayati et al. (2021) proposa que aquells pacients sensibles a les recomanacions en estil de vida saludable, amb hipercolesterolèmia i hipertensió lleugeres, són especialment candidats a prendre extracte de fulla d'olivera perquè l'extracte no altera cap dels paràmetres renals ni hepàtics, cosa que també s'hi adiu amb els resultats d'aquest estudi, raó per la qual és també un bon complement dels tractaments amb multifàrmacs ¹⁸⁶.

Aquest estudi en referència als de Susalit et al. i Lockyer et al.

Una explicació per a l'efectivitat de l'extracte comparat amb captopril en els resultats de Susalit et al. (2011) (annex) podria ser que la població és asiàtica, més sensible a la sal, per tant, més responent a les intervencions amb extracte que a l'efecte IECA de captopril. Susalit et al. comparaven un extracte estàndard per a assajos (EFLA®943) a Captopril, que és un fàrmac IECA. Els resultats varen ser avalats per p-valor=0,001

per a PAS i PAD, i p-valor=0,033 per a la disminució de colesterol. Una altra explicació podria ser que varen donar dosificació variable de captopril i d'extracte segons resultaven les mesures amb valors normals o no, i/o que la població fos poc reactiva a l'efecte IECA de captopril. L'estudi de Lockyer et al. (2017) va fer les mesures de PA amb estudis periòdics MAPA, i va trobar significació en els resultats de PA amb reduccions més moderades que Susalit et al, tot i que en la variable MAPA nocturn es va reduir la mida de la mostra (atrició del nombre de participants). Va afegir un estudi de la velocitat d'ona de pols i de biomarcadors inflamatoris (citocines) en les anàlisis de sang, que no varen resultar significatius ¹⁸⁵.

Aquest estudi en referència a altres publicacions

Per avaluar la bibliografia científica referent en el benefici de l'extracte, disposem d'una revisió sistemàtica i metaanàlisi recent ¹⁸⁶. En ella es considera que 6 de 22 articles reuneixen un llistat de publicacions de qualitat, entre ells Susalit et al. i Perrinjaquet et al. L'estudi més recent, el de Lockyer et al. ¹⁸⁵ no s'hi va incloure perquè no es va obtenir el retorn de dades en ser contactats. En aquests estudis els criteris d'inclusió eren adults de 18 anys, homes i dones, de qualsevol ètnia considerats elegibles si se'ls diagnosticava de PA $\geq 120/80$ mmHg; classificats com a prehipertensió i hipertensió ²¹⁰. L'exposició es feia a fulla d'olivera (sol o combinat), placebo, fàrmacs o cap tractament. La revisió conclou que els resultats n'avalen l'ús, però l'evidència és de baixa qualitat ^{174,186}.

Situació dels nutricèutics en el sistema de salut català

Considero molt bona la prudència en innovació pel que fa a la salut, no solament en el que és nou, sinó també en retornar la tradició a la pràctica clínica. Les publicacions científiques poden tenir dades contradictòries. Posem per exemple l'apreciació d'Ernst et al. ¹⁷⁴ que va fer una mini revisió de tractaments alternatius i/o complementaris, i va donar com a inefectiu l'extracte de fulla d'olivera investigat per Cherif et al. ¹⁹⁷ però en realitat el resultat de l'estudi va finalitzar amb diferències significatives a favor de l'extracte.

Els protocols en salut han de ser comuns

El protocol de tractament hipotensor no farmacològic ha de ser comú al conjunt de professionals sanitaris i no sanitaris perquè així ho recomanen els últims estudis científics en salut pública. Els pacients amb RCV mig o alt són els candidats a seguir els tractaments antihipertensius amb més rigor, però a la pràctica no sempre és així ²¹¹. S'ha pogut observar que els pacients menys fidelitzats al seu metge, infermera i farmacèutic de referència fan 65% d'incompliment dels tractaments. La Guia per a l'abordatge de la hipertensió arterial a la farmàcia comunitària de l'any 2020 ²¹² classifica els productes herbacis que es poden comprar en farmàcia per al control de la hipertensió i té molt en compte l'extracte de fulla d'olivera, que es demana per alguns usuaris per substituir el tractament medicamentós ²¹³.

Consell breu en estil de vida

Els resultats mostren que el consell sobre modificacions d'estil de vida en els pacients hipertensos participants, s'associen a una reducció significativa de la PAD, independentment de l'addició de l'extracte de fulla d'olivera ^{10,214}. L'assessorament en estil de vida saludable incloent-hi nutricèutics ²¹⁵ i entre ells l'extracte de fulla d'olivera ¹⁷⁶ seria una bona pràctica en el seguiment de la població amb hipertensió lleugera que tinguin aquesta preferència. Recomantar nutricèutics implica també comunicar al pacient que a l'Estat espanyol el sistema públic de salut no finança el producte herbaci hipotensor, com tampoc finança la visita a l'osteòpata i/o l'acupuntor i solament en part al psicòleg, tot i que hi ha hagut intents de regular-ho, com ara la sol·licitud del Parlament de Catalunya (Resolució 870/1999) mitjançant la prova pilot de Mataró, que l'any 2010 es va decidir no aplicar ^{216,217}.

El resultat en millora de l'extracte és apreciable

El cost de les malalties cardiovasculars i renals avançades és extraordinària. L'avaluació econòmica de les intervencions sanitàries feta pels coordinadors Dilla & Sacristan ²¹⁸ estimava que un descens de 5 mmHg de la PAD es traduïa en un descens

del 21% del risc de patir cardiopatia coronària (CC) i 34% del risc de patir un AVC. Els autors recordaven que el preu del tractament per controlar la hipertensió lleugera als EUA els anys 90 era d'entre 9.800 a 20.400 dòlars per any. Si el descens és 3 mmHg, continua havent-hi un percentatge de risc inferior però gens menyspreable: 18,6% per a la cardiopatia coronària i un 20,4% per a l'accident vascular cerebral. És per això, que el descens addicional de 3,2 mmHg de la PAD ambulatoria diürna obtingut amb l'oleuropeïna és clínicament rellevant en l'àmbit poblacional, que se sumen a la millora epidemiològica dels últims 10 anys, constatada en la població anglesa ²¹⁹.

Nombre de pacients que han millorat la pressió arterial, a la fi de l'estudi

El tractament amb extracte amb relació a placebo aconsegueix un major nombre de participants amb la PA controlada en PAS i PAD de MAPA 24 h, MAPA dia i comptatge del total de mesures de PA $\leq 140/90$ mmHg. En concret, el 17,39% més en el grup extracte controlen la PAD de dia, i 13% més la PAD de 24 h. El control global de la PA en MAPA diürn va ser del 65,2% en el grup que havia pres extracte, mentre que en el grup placebo va ser el 47,8%. Aquesta dada és rellevant atès que amb monoteràpia el percentatge de control és inferior al 50% ^{10,220}.

L'extracte i l'oferta no finançada

Tal com dèiem al capítol Costos de la hipertensió, la Comissió d'Avaluació Econòmica i d'Impacte Pressupostari del CatSalut (2014) equiparava el valor terapèutic al social. Si aproximadament un 45% dels pacients redueixen l'adherència a un tractament quan milloren la seva hipertensió, si els professionals sanitaris tenen molta pressió assistencial i ajornen les visites de seguiment per centrar-se en les prioritàries o urgents, si els pacients creuen que el seu metge no els pot recomanar un producte nutricèutic perquè no està finançat pel sistema públic de salut, caldrà acceptar que la inèrcia dels professionals no és tal, sinó que el sistema de salut té dificultats per adaptar-se a nous reptes ²²¹.

El model Acords de Risc Compartit

Equitat i despesa farmacèutica són compatibles sempre que se'n millori el rendiment. Una proposta que ja s'ha començat a dur a terme és el Risk-Sharing Agreement ^{89,222}. L'objectiu és compartir la responsabilitat econòmica del rendiment d'un tractament durant un període de temps especificat. La quantitat de reemborsament es basa en els resultats de salut i en els costos assolits. Aquests acords a Espanya han sigut analitzats ²²² i conclouen que són més apropiats en la medicina personalitzada i que haurien de simplificar els termes dels acords si es vol reduir la pressió als professionals. Aquest model està funcionant bé a oncologia, neurologia, dermatologia i malalties infeccioses. En el futur podria ser una solució a la manca d'adherència al tractament antihipertensiu d'aquesta part de la població que vol prendre un nutricèutic com a antihipertensiu poc potent mentre s'educa en estil de vida saludable.

Es pot fer un assaig controlat a l'Atenció Primària?

La realització d'un assaig controlat sempre és complex. A l'àmbit d'Atenció Primària, aquesta complexitat esdevé en dificultats. Clàssicament els estudis desenvolupats a l'Atenció Primària són de tipus observacional, transversal o longitudinal. La història clínica informatitzada ha permès disposar d'una base de dades clínic-administrativa validada que ha permès l'increment d'estudis de cohorts. És clar que la millora de la qualitat en l'assistència i el registre han estat cabdals. Tanmateix queda camí per recórrer.

En la Introducció hem parlat de diversos factors que poden millorar o reduir la qualitat de l'assistència als pacients d'Atenció Primària. Alguns científics n'han observat els canvis necessaris: millorar la capacitat d'informar dels professionals i els registres ²²³⁻²²⁵, millorar la relació terapèutica més enllà de la visita tradicional, reduir el llenguatge estigmatitzant ²²⁶ i aplicar la teoria de la complexitat al pacient hipertens.

Aquesta complexitat de la conducta augmenta la variabilitat del grup social, caldran més diagnòstics, i avaluar-ne el rendiment de les intervencions serà més difícil ²²⁷.

El col·lectiu d'infermeria ha estat assenyalat com a professionals que treballen bé i registren malament. Els esforços a implementar els diagnòstics d'infermeria han resultat en una simplificació (annex). El Departament d'Infermeria de l'Institut Català de la Salut com a responsables de cures del sistema públic de salut, està implementant el programa ARES ²²⁸ que permet registres dicotòmics, antropomètrics, textuais, urgents i de curta o llarga durada. Aquest programa pot ajudar a tenir millor control dels factors de RCV perquè facilita investigar la hipertensió des de la perspectiva multidisciplinar ²²⁹.

LIMITACIONS

La mida reduïda del grup no en permet la inferència.

En aquest estudi la reducció en la PA del grup que ha pres extracte no assoleix la significació estadística, i la potència de la mostra és $>0,78$ en anova i $0,71$ en gràfic ojiva. La potència de la mostra per sota de $0,8$ permet plantejar que si la mostra hagués tingut 10 participants més, els resultats podrien haver sigut significatius.

DIFICULTATS

La progressió del pla, en la pràctica, ha variat.

Cada participant ha tingut unes condicions particulars, que han donat com a resultat una situació més semblant a la pràctica assistencial que a l'estret control d'un experiment científic. Posem per exemple el període intermedi entre la primera i segona fase: els participants de vida estable i previsible no varen ocasionar imprevistos. Altres van ignorar les trucades i la cita al cap de 4 setmanes, i van haver de ser alertats per familiars per continuar amb la participació. Una bona part dels participants van abandonar l'estudi després de les proves exploratòries que els eren interessants. Altres van abandonar l'estudi després de 4 setmanes aconsellats per

persones del seu entorn, que qüestionaven el perquè de tants MAPA, i van haver de ser reemplaçats per altres participants.

Manca valorar la recerca infermera.

La dificultat de fer recerca paral·lelament a la pràctica assistencial té entrebancs per a tots els professionals²³⁰, però les infermeres hi hem d'afegir el fet de tenir esparsos referents i el prejudici del treball infermer associat als aspectes maternals de les cures. Cal recordar l'enquesta de Fundació Farmaindústria²²⁹: quan s'informa al pacient, el 77% dels pacients creuen conèixer bé la seva malaltia, i d'aquests el 93% creuen que el metge els n'informa prou. És interessant saber que la pràctica infermera inclou tècniques assertives centrades en el pacient. La Secretaria d'Estratègia i Coordinació del Departament de Salut (2011) en l'informe «La recerca infermera en cures de la salut a Catalunya» conclou que s'hi ha d'incloure el rol infermer especialment en els grups de recerca interdisciplinaris ja existents²³¹.

PRINCIPALS APORTACIONS D'AQUEST ESTUDI

Aporta dades objectives de l'efecte de l'extracte de fulla d'olivera.

Destaca la importància de la relació terapèutica, el consell formal en salut sobre l'estil de vida saludable i la seva transcendència per al pacient d'Atenció Primària.

Investiga una alternativa vàlida i fonamentada en la pregunta «Quan val la salut?» analitzada per Gravelle & Smith (2000) i referida a una causa de manca d'adherència: la preferència individual²³².

Promou el coneixement de les mesures de PA ambulatories en distints escenaris investigadors, cap d'ells in vitro, semblants a la vida quotidiana.

Posa de manifest la dificultat de fer exploracions ambulatories acurades i el seguiment del pacient en la seva normalitat.

Planteja la probabilitat d'inferir els resultats amb un grup poblacional més gran.

Ofereix evidència de condicions millorades en la replicació de l'estudi: augmentar el nombre de participants per reduir l'error tipus β ($n = 46$ casos a $n \geq 56$).

Proposa una nova relació empresarial: l'acord en el risc compartit amb els proveïdors, amb l'objectiu de racionalitzar la despesa, conciliar la precarietat econòmica del sistema de salut i permetre la inclusió de nutricèutics en els tractaments antihipertensius.

NOVES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

Aquest estudi amb una mida de mostra 34 participants en cada braç aportaria informació valuosa (annex).

L'efecte terapèutic de l'extracte poques vegades ha estat més investigat científicament en model animal que en model humà, i els resultats dels estudis científics han mostrat evidència pobre o han especulat sobre els efectes medicinals. Els articles científics que argumenten l'acció de l'extracte sobre l'aparell cardiovascular repeteixen les referències, i poques vegades argumenten les troballes científiques dels autors, cosa que ha conclòs Norhayati et al. (2021) en la revisió mitjançant l'avaluador GRADE ²³³.

S'hi hauria d'afegir exploració respiratòria. L'efecte IECA atribuït a l'extracte de fulla d'olivera com a antihipertensiu és un conegut productor de tos seca irritativa que afecta el 20% dels pacients. Es produeix per l'afinitat de l'inhibidor de l'enzim amb l'endoteli vascular i pulmonar. Umemura et al. en la Guia Japonesa per al maneig de la Hipertensió (2019), ho atribueix a l'augment de la bradicinina ²²⁰. No hi ha hagut manifestacions de tos seca irritativa relacionada amb la ingesta de les càpsules.

Es podrien estudiar nous models de finançament per a productes naturals. L'acord de riscos compartits (Risc-sharing agreement) és un recurs que caldria investigar aplicat a relacions comercials amb un compromís ètic menor que la quimioteràpia o el RCV alt, però interessant perquè el proveïdor i el client tenen a guanyar-hi, sempre explicant als pacients que l'accés a l'extracte herbaci, a més d'informat i consentit, ha de ser corresponsable ^{91,222}.

S'hi hauria de potenciar la recerca infermera. Dèiem a l'apartat de «Dificultats» que hi ha una majoria de pacients que creuen que la informació que els dona el metge és suficient. Aquest fet sorprèn si pensem que l'efecte Bata Blanca (augment de la PA quan el pacient és a la consulta dels professionals) té un menor impacte a la consulta de la infermera. Caldria potenciar la recerca infermera en atenció centrada en el pacient i estil de vida saludable ^{234.5}.

6. CONCLUSIONS

Els canvis en estil de vida saludable són transcendents. Les recomanacions en estil de vida saludable són un tractament no farmacològic que redueix la PAD de forma significativa (grup placebo p-valor 0,046, grup extracte p-valor 0,037) en persones prehipertenses o de grau 1.

L'extracte de fulla d'olivera no interfereix en els resultats finals.

L'extracte de fulla d'olivera redueix poc la PA. En aquest estudi, l'exposició a l'extracte de fulla d'olivera no permet inferir els resultats, però aconsegueix una reducció addicional de la pressió arterial sistòlica de 0,4 mmHg en MAPA 24 h (grup placebo -2,5 mmHg i extracte -2,9 mmHg) i de 3,22 mmHg en la pressió arterial diastòlica diürna (grup placebo -1,3 mmHg i extracte -4,52 mmHg). Aquesta reducció addicional, en el grup extracte amb relació al grup placebo, no arriba a la significació estadística.

L'extracte és clínicament rellevant. L'extracte millora el control de la PA en MAPA dia i 24 h en un percentatge clínicament rellevant (4 i 3 participants, o 16,6% i 12,5% respectivament).

L'extracte no millora el patró de descens nocturn. No se n'observen, de beneficis en la PA nocturna ni en la càrrega tensional nocturna.

Els resultats mostren que no hi ha alteracions analítiques rellevants. Hi ha un descens estadísticament significatiu de l'hemoglobina, de l'LDL i el Col T, però poc important clínicament.

L'extracte no mostra efectes metabòlics ni bioquímics adversos.

L'extracte no dona problemes de tolerància. La càpsula de gelatina opaca amb què es va encapsular l'extracte i el placebo, i també la cel·lulosa microcristal·lina usada com a placebo, han sigut ben tolerats. L'extracte és metabòlicament neutre.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Centre de Terminologia. *Diccionari Enciclopèdic de Medicina (DEMCAT): Versió de Treball [En Línia].*; 2019. <https://cit.iec.cat/obresx.asp> hipertensió
2. Block P, Whelton P EK (Publisher statement) ANS. New ACC_AHA High Blood Pressure Guidelines Lower Definition of Hypertension. *American College of Cardiology-Foundation*. Published 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/08/11/47/mon-5pm-bp-guideline-aha-2017>.
3. Espín-Sánchez R. Is there non-pharmacological treatment of hypertension? What is changed on hypertension treatment since Alderman in The Lancet 1994? *Hipertens Riesgo Vasc*. 2016;33(2):74-75.
doi:10.1016/j.hipert.2015.10.001
4. Alderman M. Science at the heart of medicine. In: *Translational Research*. Albert Einstein College Medicine of Yeshiva University; 2009:10461.
5. Alderman MH. Non-pharmacological treatment of hypertension. *Lancet*. 1994;344(8918):307-311.
<http://search.proquest.com/docview/199005073?accountid=15295>
6. Alderman MH, Schoenbaum EE. Hypertension Control among Employed Persons in New York City: 1973-75. *Health and Society*. 1976;54(3):367-377.
Accessed February 23, 2023. <https://www.jstor.org/stable/3349604>
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman W, Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014;311(5):507. doi:10.1001/jama.2013.284427

8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey D, Collins K, Himmelfarh C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065
11. Rubenfire M. ACC / AHA vs . ESC / ESH on Hypertension Guidelines. *American College of Cardiology.* 2020;(73):2019-2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/06/10/14/22/acc-aha-versus-esc-esh-on-hypertension-guidelines>
12. Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, Mant J, Martin U, Hobbs R & Manus R.. Benefits and Harms of Antihypertensive Treatment in Low-Risk Patients with Mild Hypertension. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1626-1634. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4684
13. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, , et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.

*Hypertension.*_2020;75(6):1334-1357.

doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

14. Williams B, Mancia G. Ten Commandments of the 2018 ESC/ESH HTN Guidelines on Hypertension in Adults. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3007-3008.
doi:10.1093/eurheartj/ehy439
15. Kringeland E, Tell GS, Midtbø H, Igland J, Haugsgjerd TR, Gerds E. Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland Health Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):147-154.
doi:10.1093/eurjpc/zwab068
16. Baena J, Barcelo E, Ciurana R, Franzi A, Garcia R, Ríos MA, et al. Guies de pràctica clínica i material docent. Colesterol i risc coronari. *Guies de pràctica clínica i material docent, núm 1.* Published online 2009. www.gencat.cat/ics
17. da Silva SSBE, de Fátima Da Silva Barbosa De Oliveira S, Pierin AMG. The control of hypertension in men and women: A comparative analysis. *Revista da Escola de Enfermagem.* 2016;50(1):50-58. doi:10.1590/S0080-623420160000100007
18. Ballvé JL, Bladé J, Borràs M, Granollers S, Morera C, Serra A & Zarza E. Guies de Pràctica Clínica. Detecció i Tractament Del Consum Del Tabac. *20GuiaSalut;* 2009.
http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_tabac.pdf%5Cn
<http://www.gencat.cat/ics>
19. Rehm J, Anderson P, Arbesu J, Armstrong L, Aubin H, Bachmann M, et al. Towards new recommendations to reduce the burden of alcohol-induced

- hypertension in the European Union. *BMC Medicine*, 2017;15:173-183.
doi:10.1186/s12916-017-0934-1
20. Miguélez-chamorro A, Ferrer-arnedo C. La enfermera familiar y comunitaria : referente del paciente crónico en la comunidad. *Enferm Clin*. 2014;24(1):5-11.
doi:10.1016/j.enfcli.2013.12.002
 21. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso J, Valdivieso P. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2019;31:1-43. doi:10.1016/j.arteri.2019.03.004
 22. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Sex Differences in Mechanisms of Hypertension Associated With Obesity. *Hypertension*. 2018;71(1):15-21.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09980
 23. Conroy RM, Pyörälä K, Backer G de, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *European Heart Journal*, 2003;987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
 24. Banegas JR, Ruilope LM, Sierra A de, Vinyoles E, Gorostidi M, dela Cruz J, et al. Clinic Versus Daytime Ambulatory Blood Pressure Difference in Hypertensive Patients The Impact of Age and Clinic Blood Pressure. Published online 2016:1-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08567
 25. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Barroso W, Miranda R, Barbosa E, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study. *J Hypertens*. 2020;38(4):663-670. doi:10.1097/HJH.0000000000002320

26. Howard G, Banach M, Cushman M, Goff D, Howard V, Lackland D, et al. Is Blood Pressure Control for Stroke Prevention the Correct Goal? The Lost Opportunity of Preventing Hypertension. *Stroke*. 2015;46(6):1595-1600.
doi:10.1161/STROKEAHA.115.009128
27. Armario P, Brugulat P, Busqué A, Cabré J, Calero F, Dalfó A, et al. *Consens Català Sobre Atenció a La Malaltia Renal Crònica.*; 2010.
28. González NS, Palop FH, Samper RG, Fernández JM. Hipertensión arterial. Nefropatía hipertensiva. *Medicine. Programa de Formación Médica Continuada_Acreditado.* 2015;11(80):4810-4818.
doi:10.1016/j.med.2015.05.022
29. Tzourio C, Laurent S, Debette S. Is hypertension associated with an accelerated aging-of the brain? *Hypertension*. 2014;63(5):894-903.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00147
30. Matthews EL, Brian MS, Edwards DG, Stocker SD, Wenner MM, Farquhar WB. Blood pressure responses to dietary sodium: Association with autonomic cardiovascular function in normotensive adults. *Auton Neurosci*. 2017;208:51-56. doi:10.1016/j.autneu.2017.08.001
31. Komai R, Obara T, Ohkubo T, Kato T. Factors Affecting Heart Rate as Measured at Home among Treated Hypertensive Patients: The Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) Study. *Hypertens Research* 2007;30(11):1051-1057. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.1051>

32. Carter EJ, Moise N, Alcántara C, Sullivan AM, Kronish IM. Patient Barriers and Facilitators to Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring: A Qualitative Study. *Am J Hypertens*. 2018;31(8):919-927. doi:10.1093/ajh/hpy062
33. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, deThijs L, Johansson J, Hara A, et al. Optimal Number of Days for Home Blood Pressure Measurement. *Am J Hypertens*. 2015;28(5):595-603. doi:10.1093/ajh/hpu216
34. de León-Robert A, Gascón JJ, Antón JJ, Hidalgo I, López C, Pérez Y.D, et al. Validity of self blood pressure measurement in the control of the hypertensive patient: Factors involved. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12872-019-1145-9
35. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice : A Review. *Am J Med*. 128(1):14-20. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.021
36. Paolasso JA, Crespo F, Arias V, Moreyra E, Volmaro A, Orias M & Moreyra E. Clinical practice of ambulatory versus home blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2015;20(6):303-309. doi:10.1097/MBP.0000000000000138
37. Coll de Tuero G. La Hipertensió Arterial a La Pràctica: Optimització de La Mesura de La Pressió Arterial i de l'avaluació de l'afectació dels Òrgans Diana; Repositori de la Universitat de Girona ISBN: 978-84-693-6122-1, 2010.
<http://www.tesisenxarxa.net/TDX-0811110-113024/>
38. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston J, Gillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the

- american heart association. *Hypertension*. 2019;73(5):E35-E66.
doi:10.1161/HYP.0000000000000087
39. BENDOV I. Pulse pressure is more susceptible to the white coat effect than is systolic blood pressure Observations from real-life ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):535-539.
doi:10.1016/j.amjhyper.2004.02.018
 40. Agyemang CO. *Ethnic Variations in Blood Pressure and Hypertension*. (Erasmus Medical Center, editors); 2005.
 41. Pérez-Orcero A, Vinyoles-Bargalló E, Pujol-Ribera E, de la Figuera M, Baena J.M, Manjón R, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in non-institutionalised elderly aged 80 and over. A diagnostic study using an oscillometric device. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2016;33(3):93-102. doi:10.1016/j.hipert.2016.02.001
 42. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller E, McEvoy J.W, Matsushita K et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Clinical and Subclinical Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. (Original Research) *Journal American Heart Association* 2018:1-14. doi:10.1161/JAHA.118.008884
 43. Gorostidi M, Segura J, Tous S. Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en pacientes con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Documento de consenso (versión resumida). *Pharmaceutical Care España* 2011;13(3):134-148.
 44. Weber MA, Bakris GL, Hester A, Matthew W, Hua T, Zappe D, et al. Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes During Treatment of

- Hypertension. *American Journal Medicine*. 2013;126(6):501-508.
doi:10.1016/j.amjmed.2013.01.007
45. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhala M, Ahmed S, Dumanski S, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):596-624.
doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086
 46. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard V, de Jesús J, Lee I.M, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76--99.
doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
 47. Gee ME, Bienek A, Campbell NRC, Bancej C, Robitaille G, Kaczorowski J, et al. Prevalence of, and Barriers to, Preventive Lifestyle Behaviors in Hypertension (from a National Survey of Canadians With Hypertension). *Am J Cardiol*. 2012;109(4):570-575. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.051
 48. Banegas R, Ruilope LM, Sierra A de, de la Cruz J.J, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. Clinical Research. *European Heart Journal* 2014;(35):3304-3312.
doi:10.1093/eurheartj/ehu016
 49. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice the Spanish

- ABPM Registry experience. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(1):92-98.
doi:10.1111/eci.12565
50. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
51. NICE Guidance Group. *Treatment Steps for Hypertension NICE Pathways Bring Together_Everything.;*_2022.
<http://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension>
52. Alfie J, Barochiner J, Nuñez M, Cuffaro P, Marín M, Rada M, et al. La hipertensión no controlada se asocia a hipotensión postprandial: un estudio con monitoreo domiciliario de la presión arterial. *Rev Argent Cardiol.* 2015;83(1):119-123. doi:10.7775/rac.es.v82.i2.4263
53. Grup de treball REGICOR. *TAULES PER AL CàLCUL DEL RISC CORONARI EN 10 ANYS.* Adaptació de les taules de Framingham a la població de Catalunya. Prevenció Primària de la malaltia coronària. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Presentació en diapositives, publicat com a doc.pdf. 2012.
<https://regicor.cat/wp-content/uploads/2019/07/Taules2012catala-1.pdf>
54. Coll de Tuero G, Barcelò M, Saez M. Gender, socio-economic variables and target organ damage in new-diagnosed hypertensive patients. *Blood Press.* 2009;18(4):213-222. doi:10.1080/08037050903145923
55. Oser CS, Fogle CC, Bennett JA. A Project to Promote Adherence to Blood Pressure Medication Among People Who Use Community Pharmacies in Rural

- Montana, 2014–2016. *Prev Chronic Dis.* 2017;14(E52):160409. doi:10.5888/pcd14.160409
56. World Health Organization. Regional Office for Europe. Thirty-Year Retrospective of Catalan Health Planning: Driver of Health System Transformation. . WHO; 2020.
 57. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang Y, Shi J, Zhang J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*. Published online August 2021:NEJMoa2105675. doi:10.1056/NEJMoa2105675
 58. Coll de Tuero G, Dalfó i Baqué A de la FVWM, Gibert i Llorach E, Isnard Blanchar MM, Martínez Alonzo V P, Vilaubi JM, Roca-Cusachs Coll A, Salleras Marcó N de la S, A I. GPC Hipertensió arterial | en línia | Barcelona. *Inst Català la Salut*. Published online 2012;17, 93, 104. Accessed January 1, 2012. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/>
 59. Sandoya-Olivera E, Ferreira-Umpiérrez A, Machado-González F. Quality of blood pressure measurement in community health centres. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2017;27(5):294-302. doi:10.1016/j.enfcle.2017.02.005
 60. Anderson LM, Scrimshaw SC, Fullilove MT, Fielding JE. The Community Guide's model for linking the social environment to health. *Am J Prev Med*. 2003;24(3):12-20. doi:10.1016/S0749-3797(02)00652-9
 61. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley L, Stevens G, Gregg E, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-

- representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
62. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Feigin V, Mensah G, Naghavi M, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa1406656
 63. Álvarez-Fernández C, Vaquero-Abellán M, Ruíz-Gandara Á, Romero-Saldaña M, Álvarez-López C. Factores de riesgo cardiovascular en la población en situación de riesgo de pobreza y exclusión social. *Aten Primaria*. 2017;49(3):140-149. doi:10.1016/j.aprim.2016.05.009
 64. Lang T, Lepage B, Schieber AC, Lamy S, Kelly-Irving M. Social Determinants of Cardiovascular Diseases. *Public Health Rev*. 2011;33(2):601-622. doi:10.1007/BF03391652
 65. Barcelo MA, Saez M, de Tuero GC. Individual Socioeconomic Factors Conditioning Cardiovascular Disease Risk. *Am J Hypertens*. 2009;22(10):1085-1095. doi:10.1038/ajh.2009.146
 66. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. *Pla de Salut 2016-2020*; 2016.
 67. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. *Pla de Salut 2021-2025*; 2021.
 68. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. *Pla de Salut 2011-2015*; 2012. http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/pla_de_salut/documents/arxiu/guiapladesalut.pdf
 69. Schiaffino A, Medina A., Langerita R, Mompart A, Perez del Campo A, Saura P. *L'estat de Salut, Els Comportaments Relacionats Amb La Salut i l'ús de Serveis Sanitaris a Catalunya, 2020 Resum Executiu Dels Principals Resultats de l'ESCA*

Del 2020 Direcció General de Planificació En Salut.; 2021. Accessed February 24, 2023. salutweb.gencat.cat/esca

70. Armando PD, Martínez Pérez SR, Molina Guerra AC, Martí Pallarés M, Solá Uthurry NH, Faus Dáder MJ. Desarrollo y validación de un cuestionario de satisfacción de pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico en farmacias comunitarias. *Revista de Calidad Asistencial*. 2012;27(6):311-318. doi:10.1016/j.cali.2012.01.006
71. Lan Y, Liu H, Liu J, Zhao H, Wang H. Gender Difference of the Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability in Participants in Prehypertension. *Int J Hypertens*. 2019;2019:1-7. doi:10.1155/2019/7457385
72. McFarlane S, Morton-Rias D. Gender disparity in the management and outcomes of cardiovascular risk factors in diabetic and hypertensive patients: A cross-cultural phenomenon. *J Postgrad Med*. 2008;54(4):250. doi:10.4103/0022-3859.43508
73. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Chien S, Alderman M, et al. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am J Cardiol*. 1991;68(17):1704-1708. doi:10.1016/0002-9149(91)90333-G
74. Saura P. (direcció), Mompart A, Freitas A, Puigdefàbregas A, Molina P, Zaragoza S, & Ribas G. *Anàlisi de La Mortalitat a Catalunya 2017. Avanç de Resultats*. Departament de Salut. Direcció General de Planificació en Salut.; 2019.

75. Langarita Rivas R; Pérez del Campo A, Freitas A, Puigdefàbregas A, Sales J, Molina P, Pujol J & Zaragoza S. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2019. *Bulleti Epidemiologic de Catalunya*. 2021;34:1-15.
76. World Health Organisation (WHO). *A Global Brief on Hypertension | Silent Killer, Global Public Health Crisis.*; 2013. www.who.int
77. Andersson L, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *British Medical Journal* 1998. Downladed 2006. Accessed November 5, 2022. Updated information: <http://bmi.com/cgi/content/full/317/71152/162>
78. Garcia O, Puigdefàbregas A, Freitas A, Ribas G, Espinàs J.A, Prat B, et al. Marcant fites per al 2020. Els objectius de salut del Pla de salut de Catalunya 2016-2020. *Direcció General de Planificació en Salut 2a ed*. Published online 2017:2-109.
79. Gervas J, Pérez Fernández M. Cribados: una propuesta de racionalización. *Gac Sanit*. 2013;27(4):372-373. doi:10.1016/j.gaceta.2013.03.007
80. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey A, Davis E.M, et al. Screening for Hypertension in Adults. *JAMA*. 2021;325(16):1650. doi:10.1001/jama.2021.4987
81. Thirlaway K, Upton D. *The Psychology of Lifestyle*. ISBN-0-203-87095-6. (Taylor & Francis Group, ed.). Routledge; 2009. doi:10.4324/9780203870952
82. Li Y, Schoufour J, Wang DD, Dana K, Pan A, Liu X, et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;368:l6669. doi:10.1136/bmj.l6669

83. Agyemang C, Bhopal R, Bruijnzeels M. Do variations in blood pressures of South Asian, African and Chinese descent children reflect those of the adult populations in the UK? A review of cross-sectional data. *J Hum Hypertens*. 2004;18(4):229-237. doi:10.1038/sj.jhh.1001658
84. Agyemang C, Bhopal R. Is the blood pressure of people from African origin adults in the UK higher or lower than that in European origin white people? A review of cross-sectional data. *J Hum Hypertens*. 2003;17(8):523-534. doi:10.1038/sj.jhh.1001586
85. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes G, Potter J, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004;18(3):139-185. doi:10.1038/sj.jhh.1001683
86. Dilla T. & Sacristan J.A. (ebook) Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias; Edicions Doyma Barcelona, 2006. ISBN 84-7592-851-X.
<https://docplayer.es/69726398-Evaluacion-economica-de-intervenciones-sanitarias-coordinadores-tatiana-dilla-jose-antonio-sacristan.html>
87. Sacristán JA, Dilla T, Pinto JL, Antoñanzas F. Evaluación económica de medicamentos : experiencias y vías de avance. *Gac Sanit*. 2008;22(4):354-357. doi:10.1157/13125358
88. Soto M, Sampietro-Colom L, Sagarra J, Brugada-Terradellas J. InnovaSEC en acción: coste-efectividad de Barostim para el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria en España. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):563-571. doi:10.1016/j.recesp.2015.11.029

89. Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Greuger J, Mohr P, et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value in Health*. 2013;16(5):703-719. doi:10.1016/j.jval.2013.04.011
90. Wenzl M. & Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states : How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers* 2019;(115):0-97. Publishing Paris. <https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>.
91. Darbà J, Ascanio M. The current performance-linked and risk sharing agreement scene in the Spanish region of Catalonia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(6):743-748. doi:10.1080/14737167.2019.1587296
92. Healthcare Improvement Scotland (SIGN). Guidelines Scottish Intercollegiate network. n° 149. Published online 2017. <http://www.sign.ac.uk>
93. Lenz TL, Monaghan MS. Lifestyle modifications for patients with hypertension. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2008;48(4):e92-e102. doi:10.1331/JAPhA.2008.07046
94. Bermúdez Cortés A. Análisis comparativo de los diferentes métodos de medida de la presión arterial (AMPA, MAPA y medida en ambiente clínico) en la práctica clínica diaria. Treball de Grau en Medicina. *Repositori UCREA*, registrat l'agost de 2015 <http://hdl.handle.net/10902/6794>

95. Coll de Tuero G, Beltran Vilella M, Foguet Boreu Q, Salleras Marcó N. AMPA, una revisió crítica. *Aten Primaria*. 2000;25(9):644-649. doi:10.1016/S0212-6567(00)78587-8
96. Binder C, Schäfer HH, Kaiser E, Hund M, Dieterle T. Relevance of Personalized Health Care in Patients with Arterial Hypertension: Where are we now? In: *Update on Essential Hypertension*. InTech; 2016. doi:10.5772/63558
97. Kirk H, Cefalu WT, Ribnicky D, Liu Z, Eilertsen KJ. Botanicals as epigenetic modulators for mechanisms contributing to development of metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57(7 Suppl 1):S16--23. doi:10.1016/j.metabol.2008.03.006
98. Bellido CM, Lázaro Fernández E, Alcalá López J, Simón PH, Rodríguez Padial L. Etiología y Fisiopatología de La Hipertensión Arterial Esencial. *Órgano Oficial de la Sociedad Castellana de Cardiología* (Toledo); *Monocardio* nº 3; 2003;(V):141-160. ISSN: 0214-4751 www.castellanacardio.es
99. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1278-1293. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.008
100. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez A, Farmer N, Mahlobo C, et al. Social Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2022;130(5):782-799. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319811
101. Blanco-Perez C. Socioeconomic Determinants of Health. *Ciències experimentals*. Departament d'Economia Aplicada. Facultat de Ciències

Econòmiques i Empresariales. PhD Thesis UAB; 2013.

<http://hdl.handle.net/10803/113489>. Semantic Scholar Corpus ID 192146036.

102. Logan JG, Engler MB, Kim H. Genetic Determinants of Arterial Stiffness. *J Cardiovasc Transl Res*. 2015;8(1):23-43. doi:10.1007/s12265-014-9597-x
103. McMichael J. Causes of Hypertension. The Platt Report; 1961. *Br Med* 1961;(82):1342, <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5263.1342>
104. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *The Lancet*. 2007;370(9587):591-603. doi:10.1016/S0140-6736(07)61299-9
105. Ulm K, Huntgeburth U, Gnahn H, Briesenick C, Pürner K, Middeke M. Effect of an intensive nurse-managed medical care programme on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(3):142-149. doi:10.1016/j.acvd.2010.01.006
106. Clark CE, Smith LFP, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(aug23 1):c3995-c3995. doi:10.1136/bmj.c3995
107. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1748-1755. doi:10.1001/archinternmed.2009.316
108. Rodriguez Chamorro MA. Efecto de La Actuación Farmacéutica En La Adherencia Del Tratamiento Farmacológico de Pacientes Ambulatorios Con Riesgo Cardiovascular (EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). Tesis doctoral. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Universidad de Granada; 2009. <http://hdl.handle.net/10481/2169>

109. Weenen TC, Pronker E, Commandeur HR, Claassen E. Innovation barriers in the medical nutrition market. A key opinion leader perspective. *PharmaNutrition*. 2014;2(3):80. doi:10.1016/j.phanu.2013.11.017
110. Prochaska JJ, Nigg CR, Spring B, Velicer WF, Prochaska JO. The benefits and challenges of multiple health behavior change in research and in practice. *Prev Med (Baltim)*. 2010;50(1-2):26-29. doi:10.1016/j.ypmed.2009.11.009
111. Casanova E, Castillo B, Condom A, Heras A, Lorente E, Irigoyen M, et al. *Manual d'activitat Física de L'ICS; APICS-Documents de recomanacions i protocols* [21], 2009. <http://hdl.handle.net/11>; http://www.gencat.cat/ics/professionals/pdf/manual_activitat_fisica.pdf
112. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertens Riesgo Vasc*. 2022;39(4):174-194. doi:10.1016/j.hipert.2022.09.002
113. Flack JM, Sica DA, Bakris G, Brown A, Ferdinand R, Grimm J et al. Management of High Blood Pressure in Blacks. *Hypertension*. 2010;56(5):780-800. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152892
114. Moro E. The Mediterranean Diet from Ancel Keys to the UNESCO Cultural Heritage. A Pattern of Sustainable Development between Myth and Reality. *Procedia Soc Behav Sci*. 2016;223:655-661. doi:10.1016/j.sbspro.2016.05.380

115. Medina FX. Food consumption and civil society: Mediterranean diet as a sustainable resource for the Mediterranean area. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2346-2349. doi:10.1017/S1368980011002618
116. Zazpe I, Sánchez-Tainta A, Toledo E, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MÁ. Dietary patterns and total mortality in a Mediterranean cohort: the SUN project. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(1):37-47. doi:10.1016/j.jand.2013.07.024
117. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake. *Ann Intern Med.* 2016;165(7):491. doi:10.7326/M16-0361
118. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389
119. Huang CL, Sumpio BE. Olive Oil, the Mediterranean Diet, and Cardiovascular Health. *J Am Coll Surg.* 2008;207(3):407-416. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.018
120. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a mediterranean diet with no restriction on fat intake: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(7):491-500. doi:10.7326/M16-0361
121. Stranges S, Takeda A, Martin N, Rees K. Cochrane corner: does the Mediterranean-style diet help in the prevention of cardiovascular disease? *Heart.* 2019;105(22):1691-1694. doi:10.1136/heartjnl-2019-315339

122. Juraschek SP, Millar CL, Foley A, Shtivelman M, Cohen A, McNally V, et al. The Effects of a Low Sodium Meal Plan on Blood Pressure in Older Adults: The SOTRUE Randomized Feasibility Trial. *Nutrients*. 2021;13(3):964. doi:10.3390/nu13030964
123. Orlando EA, Rebellato AP, Silva JGS, Andrade GC, Pallone JAL. Sodium in different processed and packaged foods: Method validation and an estimative on the consumption. *Food Research International*. 2020;129:108836. doi:10.1016/j.foodres.2019.108836
124. Santana López S, Perdomo Hernández M del C, Montero Díaz R. Hiperreactividad cardiovascular al estrés físico predice hipertensión arterial en población trabajadora: 4 años de seguimiento. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2014;26(6):268-273. doi:10.1016/j.arteri.2014.02.002
125. Donnell MJO, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *European Heart Journal* 2013;(34):1034-1040. doi:10.1093/eurheartj/ehs409
126. He FJ, Brinsden HC, Macgregor GA. Salt reduction in the United Kingdom: A successful experiment in public health. *J Hum Hypertens*. 2014;28(6):345-352. doi:10.1038/jhh.2013.105
127. Sabbahi A, Arena R, Elokda A, Phillips SA. Exercise and Hypertension: Uncovering the Mechanisms of Vascular Control. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(3):226-234. doi:10.1016/j.pcad.2016.09.006

128. Sharman JE, la Gerche A, Coombes JS. Exercise and Cardiovascular Risk in Patients With Hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;28(2):147-158. doi:10.1093/ajh/hpu191
129. Burnier M, Wuerzner G, Bochud M. (on behalf of the Swiss Working group on Salt and Health). Salt, blood pressure and cardiovascular risk: What is the most adequate preventive strategy? A Swiss perspective. *Front Physiol.* 2015;6(Aug). doi:10.3389/fphys.2015.00227
130. He FJ, Burnier M, MacGregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: Salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32(24):3073-3080. doi:10.1093/eurheartj/ehr194
131. Mir J.F, Bagaria G, Tous S, Gascón P, Guayta R, Rius P & Torres B. *Guia per l'abordatge de La Hipertensió Arterial a La Farmàcia Comunitària.*; 2020. <https://www.researchgate.net/publication/346528597>
132. Ingelfinger JR. Can Salt Substitution Save At-Risk Persons from Stroke? *New England Journal of Medicine.* 2021;385(12):1137-1138. doi:10.1056/NEJMe2112857
133. Peng YG, Li W, Wen XX, Li Y, Hu JH, Zhao LC. Effects of salt substitutes on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(6):1448-1454. doi:10.3945/ajcn.114.089235
134. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2016;7(1):76-89. doi:10.3945/an.115.009753

135. Vall-llosera Casanovas L. La Utilització Dels Serveis D'Atenció Primària a La Regió Sanitària Girona i Els Seus Condicionantys Demogràfics, Econòmics i Socials. de Girona; *Tesi doctoral UdG*, 2009. <http://www.tdx.cat/TDX-0422110-105406>; *dugi-doc-udg*: <http://hdl.handle.net/10256/4429>
136. Ciolac EG, Guimarães G v, D'Àvila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):381-387. doi:10.1016/j.ijcard.2008.02.005
137. Castro-Sepúlveda M, Álvarez-Lepín C, Monsalves-Alvarez M, Ramírez-Campillo R. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento aeróbico y el desentrenamiento en la presión arterial de mujeres hipertensas. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2014;31(3):83-87. doi:10.1016/j.hipert.2014.02.004
138. Covassin N, Bukartyk J, Singh P, Calvin AD, St Louis EK, Somers VK. Effects of Experimental Sleep Restriction on Ambulatory and Sleep Blood Pressure in Healthy Young Adults: A Randomized Crossover Study. *Hypertension.* 2021;78(3):859-870. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17622
139. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Vézina M, Talbot D, Milot A. Long Working Hours and the Prevalence of Masked and Sustained Hypertension. *Hypertension.* 2020;75(2):532-538. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12926
140. Wormser D, Angelantonio E di, Kaptoge S, Wood A, Gao P, Sun Q, et al. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million

- people: individual participant meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1419-1433. doi:10.1093/ije/dys086
141. Braziene A, Tamsiunas A, Luksiene D, Radisauskas R, Andrusatyte S, Dedele A & Vencloviene J. Association between the living environment and the risk of arterial hypertension and other components of metabolic syndrome. *J Public Health (Bangkok)*. 2020;42(2):e142-e149. doi:10.1093/pubmed/fdz046
 142. Shahu A, Herrin J, Dhruva SS, Desai N, Davis B, Krumholz H & Spatz E . Disparities in Socioeconomic Context and Association With Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in ALLHAT. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15). doi:10.1161/JAHA.119.012277
 143. Bacardit NS, Bargalló EV, Ugena JA, Vila LC. Contaminación atmosférica , riesgo cardiovascular e hipertensión arterial Contaminación atmosférica , riesgo cardiovascular e hipertensión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(4):177-184. doi:10.1016/j.hipert.2018.03.001
 144. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barbar R, Bhutta Z, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1
 145. Gruzieva O, Fuks KB, Weinmayr G, Basagaña X, Hampel R, Oftedal B, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air

- pollution effects (ESCAPE). *European Heart Journal* 2016;(0):1-8.
doi:10.1093/eurheartj/ehw413
146. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ingelfinger JR, ed. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(4):353-363. doi:10.1056/NEJMra1805377
 147. Grup de Treball. Olive Leaf. *Alternative Medicine Review*. 2009;14(1):62-66.
 148. Mosquera. Excerpta Botànica Pharmaceutica_eText Book.Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Curs T3 de Botànica (curs 2013-2014)86 p.
 149. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Overview of comments received on Community herbal monograph on *Olea europaea* L.,(comment and rationale -relacionat amb la referència 190 [Fleming, Walter & Etchels] d'aquesta bibliografia) folium. 2012;22(November (2011)):1-2.
 150. EMA/HMPC/430507/2009 (European Medicines Agency). *Community Herbal Monograph on Olea Europaea L., Folium Community Herbal Monograph on Olea Europaea L., Folium*. Vol 44; 2012.
 151. Castro MDL de, Capote FP. Extraction of Oleuropein and Related Phenols from Olive Leaves and Branches. *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*, 2010:259-273. doi:10.1016/B978-0-12-374420-3.00028-0
 152. Ghanbari R, Anwar F, Alkharfy KM, Gilani AH, Saari N. Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea Europaea* L.)-A Review. *International Journal Molecular Sciences* 2012;(13):3291-3340. (ISSN 1422-0067). doi:10.3390/ijms13033291

153. Rahmanian N, Jafari SM, Wani TA. Bioactive profile, dehydration, extraction and application of the bioactive components of olive leaves. *Trends Food Sci Technol.* 2015;42(2):150-172. doi:10.1016/j.tifs.2014.12.009
154. Stamatopoulos K, Katsoyannos E, Chatzilazarou A, Konteles SJ. Improvement of oleuropein extractability by optimising steam blanching process as pre-treatment of olive leaf extraction via response surface methodology. *Food Chem.* 2012;133(2):344-351. doi:10.1016/j.foodchem.2012.01.038
155. Nieto J, García-Fuentes A, García LM, Fernández-Ondoño E. Study of the nutritional dynamic in olive leaves: periods of analytical stability. *Spanish Journal of Soil Science.* 2017;7(1):40-58. doi:10.3232/SJSS.2017.V7.N1.04
156. Atamer B. *Busra Atamer Balkan 2017. Map of Olive Oil Distribution.Pdf.*
157. Medina E, Romero C, García P, Brenes M. Characterization of bioactive compounds in commercial olive leaf extracts, and olive leaves and their infusions. *Food Funct.* 2019;10(8):4716-4724. doi:10.1039/C9FO00698B
158. González E, Gómez-Caravaca AM, Giménez B, Cebrián R, Maqueda M, Martínez A, et al. Evolution of the phenolic compounds profile of olive leaf extract encapsulated by spray-drying during in vitro gastrointestinal digestion. *Food Chem.* 2019;279:40-48. doi:10.1016/j.foodchem.2018.11.127
159. Mourtzinou I, Salta F, Yannakopoulou K, Chiou A, Karathanos VT. Encapsulation of olive leaf extract in beta-cyclodextrin. *J Agric Food Chem.* 2007;55(20):8088-8094. doi:10.1021/jf0709698
160. Fang Z, Bhandari B. Encapsulation of polyphenols – a review. *Trends Food Sci Technol.* 2010;21(10):510-523. doi:10.1016/j.tifs.2010.08.003

161. Munin A, Edwards-Lévy F. Encapsulation of Natural Polyphenolic Compounds; Review. *Pharmaceutics*. 2011;3(4):793-829.
doi:10.3390/pharmaceutics3040793
162. A. Omer S, Elobeid MA, Elamin MH, Hassan Z, Daghestan V, Al-Olayan M, et al. Toxicity of Olive Leaves (*Olea europaea* L.) In Wistar Albino Rats. *Asian J Anim Vet Adv*. 2012;7(11):1175-1182. doi:10.3923/ajava.2012.1175.1182
163. Kendall M, Batterham M, Obied H, Prenzler PD, Ryan D, Robards K. Zero effect of multiple dosage of olive leaf supplements on urinary biomarkers of oxidative stress in healthy humans. *Nutrition*. 2009;25(3):270-280.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2008.08.008
164. Vanaclocha B, Centre Natura de Carlet (Valencia). Mesa Redonda con presentación audiovisual: De la prescripción a la dispensación, dificultades en el camino. 7^è *Congrés de Fitoteràpia de la SEFIT (Sociedad Española de Fitoteràpia)*, 2013. <https://www.sefit.es/presentaciones-7-congreso-sefit/>
165. Al-Azzawie HF, Alhamdani MSS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*. 2006;78(12):1371-1377.
doi:10.1016/j.lfs.2005.07.029
166. Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki, Sayadi S. Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Science Direct/Chemico-Biological Interactions Journal* 2008;176:88-98. _doi:10.1016/j.cbi.2008.08.014;
www.elsevier.com/locate/chembioint

167. Polzonetti V, Natalini P, Vincenzetti S, Vita A, Pucciarelli S. Modulatory Effect of Oleuropein on Digestive Enzymes; Biology, *Olives and olive oil in health and disease prevention*, 2010:1327-1333. doi:10.1016/B978-0-12-374420-3.00148-0. Corpus Semantic Scholar ID 89112539.
168. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Nassar NN, Okpanyi SN, Kreuter MH. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(11):797-802. doi:10.1055/s-0031-1299970
169. Sifaoui I, López-Arencibia A, Martín-Navarro CM, Ticona J.C, Batlle R, Mejri M, et al. In vitro effects of triterpenic acids from olive leaf extracts on the mitochondrial membrane potential of promastigote stage of *Leishmania* spp. *Phytomedicine*. 2014;21(12):1689-1694. doi:10.1016/j.phymed.2014.08.004
170. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res*. 2005;66(2-3):129-136. doi:10.1016/j.antiviral.2005.02.005
171. Motamedifar A, Nekooeian A, Moatari A. The Effect of Hydroalcoholic Extract of Olive Leaves against Herpes Simplex Virus Type 1. *Iran J Med Sci*. 2007;32(4):222-227.
172. Omar S, Kerr P, Scott C, Hamlin A, Obied H. Olive (*Olea europaea* L.) Biophenols: A Nutraceutical against Oxidative Stress in SH-SY5Y Cells. *Molecules*. 2017;22(11):1858. doi:10.3390/molecules22111858

173. Nekooeian AA, Dehghani GA, Mostafavi H, Khalili A. The effect of hydroalcoholic extract of olive leaves on blood pressure in rat model of two-kidney, one-clip goldblatt hypertension. *Iranian Cardiovascular Research Journal*. 2011;5(1):1-6.
174. Ernst E. Complementary/alternative medicine for hypertension: a mini-review. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2005;155(17-18):386-391. doi:10.1007/s10354-005-0205-1
175. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydogan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res*. 2008;22(9):1239-1242. doi:10.1002/ptr.2455
176. Hansen K, Adersen A, Christensen SB, Jensen SR, Nyman U, Smitt UW. Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea*. *Phytomedicine*. 1996;2(4):319-325. doi:10.1016/S0944-7113(96)80076-6
177. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today . *Science and cultural updates*. 2011;14(1):2274-2284. doi:10.1017/S1368980011002515
178. Ministeri d'Agricultura, Pesca y Alimentació. Estratègia #alimentosdespaña. Làmina ¿Conoces La Pirámide de La Dieta Mediterránea? [online] https://www.alimentosdespana.es/es/estrategia-alimentos-espana/dieta_mediterranea/piramide-dieta-mediterranea.aspx

179. Vogel JHK, Bolling SF, Costello RB, Guarneri E, Krucoff M, Longhurst J et al. Integrating Complementary Medicine Into Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):184-221. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.031
180. Guinda Á, Pérez-Camino MC, Lanzón A. Supplementation of oils with oleanolic acid from the olive leaf (*olea europaea*). *Eur J Lipid Sci Technol.* 2004;106(1):22-26. doi:10.1002/ejlt.200300769
181. Talhaoui N, Gómez-caravaca AM, León L, Rosa R de, Fernández-gutiérrez A, Segura-carretero A. From Olive Fruits to Olive Oil: Phenolic Compound Transfer in Six Different Olive Cultivars Grown under the Same Agronomical Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016;(17):1-14. doi:10.3390/ijms17030337
182. Gómez E del V, Salim Rosales CB. Actividad Antioxidante de Extractos de Residuos de Poda de Olivos, *Olea Europaea* L., Cultivar Arbequina Procedentes Del Valle Central de Catamarca [informe en pdf, registrat a la Cámara Argentina del Libro] *Editorial Científica Universitaria-Secretaria de Ciencia y Tecnología, Universidad de Catamarca*, 2013. ISBN 978-987-661-125-1, <http://editorial.unca.edu.ar>
183. Susalit E, Agus N, Effendi I, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine.* 2011;18(4):251-258. doi:10.1016/j.phymed.2010.08.016
184. Scheffler A, Rauwald HW, Kampa B, Mann U, Mohr FW, Dhein S. *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca(2+) channel antagonistic effects. *J Ethnopharmacol.* 2008;120(2):233-240. doi:10.1016/j.jep.2008.08.018

185. Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, Yaqoob P, Stonehouse W. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017;56(4):1421-1432. doi:10.1007/s00394-016-1188-y
186. Ismail MA, Norhayati MN, Mohamad N. Olive leaf extract effect on cardiometabolic profile among adults with prehypertension and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2021;9:e11173. doi:10.7717/peerj.11173
187. Romero M, Jiménez R, Hurtado B, Moreno J.M, Rodríguez I, López R, et al. Effects of oleuropeoside in isolated guinea-pig atria. *Eur J Pharmacol.* 2010;627(1-3):242-250. doi:10.1016/j.ejphar.2009.11.006
188. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Herbal F. *Assessment Report on Olea Europaea L., Folium.* Vol 44.; 2011. www.ema.europa.eu
189. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Research* 2005;66(2-3):129-136. doi:10.1016/j.antiviral.2005.02.005
190. Fleming HP, Walter WM, Etchells JL. Antimicrobial Properties of Oleuropein and Products of Its Hydrolysis from Green Olives. *Appl Microbiol.* 1973;26(5):777-782. doi:10.1128/am.26.5.777-782.1973
191. Zorić N, Kopjar N, Kraljić K, Oršolić N, Tomić S, Kosalec I. Olive leaf extract activity against *Candida albicans* and *C. dubliniensis* - The in vitro viability study. *Acta Pharmaceutica.* 2016;66(3):411-421. doi:10.1515/acph-2016-0033

192. Sifaoui I, López-Arencibia A, Martín-Navarro CM, Chammem N, Mejri M, Lorenzo J. Activity assessment of Tunisian olive leaf extracts against the trophozoite stage of *Acanthamoeba*. *Parasitol Res*. 2013;112(8):2825-2829. doi:10.1007/s00436-013-3453-9
193. Somova LI, Shode FO, Mipando M. Cardiotonic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine*. 2004;11(2):121-129. doi:10.1078/0944-7113-00329
194. Anter J, Fernández-bedmar Z, Villatoro-pulido M, Demyda-Puras S, Moreno-Millan M, Alonso-Moraga A, et al. A pilot study on the DNA-protective, cytotoxic, and apoptosis-inducing properties of olive-leaf extracts. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2011;(723):165-170. doi:10.1016/j.mrgentox.2011.05.005
195. Misganaw D, Engidawork E, Nedi T. Evaluation of the anti-malarial activity of crude extract and solvent fractions of the leaves of *Olea europaea* (Oleaceae) in mice. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):171. doi:10.1186/s12906-019-2567-8
196. Botsoglou E, Govaris A, Fletouris D, Botsoglou N. Lipid oxidation of stored eggs enriched with very long chain n-3 fatty acids, as affected by dietary olive leaves (*Olea europea* L.) or α -tocopheryl acetate supplementation. *Food Chem*. 2012;134(2):1059-1068. doi:10.1016/j.foodchem.2012.03.014
197. Cherif S, Rahal N, Haouala M, Hizaoui B, Dargouth F, Gueddiche M, et al. [A clinical trial of a titrated *Olea* extract in the treatment of essential arterial

- hypertension]. *J Pharm Belg.* 1996;51(2):69-71.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786521>
198. de Bock M, Thorstensen EB, Derraik JGB, Henderson H v, Hofman PL, Cutfield WS. Human absorption and metabolism of oleuropein and hydroxytyrosol ingested as olive (*Olea europaea* L.) leaf extract. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(11):2079-2085. doi:10.1002/mnfr.201200795
 199. Job Nexar JSS. Efecto vasodilatador e inhibidor de vasoconstricción del extracto hidroalcohólico de hojas de *Olea europaea* (olivo) sobre anillos aórticos de ratas. *An Fac Med Arequipa, Perú.* 2013;74(4):285-290.
<http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/viewFile/2699/2354>
 200. Lockyer S, Corona G, Yaqoob P, Spencer JPE, Rowland I. Secoiridoids delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine: *British Journal of Nutrition British Journal of Nutrition* 2015:75-83. doi:10.1017/S0007114515001269
 201. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *EMA Full de Ruta 2012; EMA-HMPC-501139, 2011.*
 202. Lockyer S, Yaqoob P, Spencer JPE, Rowland I. Acute consumption of phenolic-rich olive leaf extract reduces arterial stiffness and decreases interleukin-8 production. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(OCE2):E34.
doi:10.1017/S0029665112000912

203. Arantes-Rodrigues R, Henriques a, Pires MJ, Colaço B, Calado A.M, Rema P, et al. High doses of olive leaf extract induce liver changes in mice. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):1989-1997. doi:10.1016/j.fct.2011.05.010
204. Thamcharoen N, Susantitaphong P, Wongrakpanich S, Chonsagthidkiet P, Tantrachoti P, Pitukweerakul S, et al. Effect of N- and T-type calcium channel blocker on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: a meta-analysis. *Hypertension Research.* 2015;38(12):847-855. doi:10.1038/hr.2015.69
205. Parzonko A, Czerwińska ME, Kiss AK, Naruszewicz M. Oleuropein and oleacein may restore biological functions of endothelial progenitor cells impaired by angiotensin II via activation of Nrf2/heme oxygenase-1 pathway. *Phytomedicine.* 2013;20(12):1088-1094. doi:10.1016/j.phymed.2013.05.002
206. Uzu T, Kimura G. Diuretics Shift Circadian Rhythm of Blood Pressure From Nondipper to Dipper in Essential Hypertension. *Circulation.* 1999;100(15):1635-1638. doi:10.1161/01.CIR.100.15.1635
207. Chobanian A v. Time to Reassess Blood-Pressure Goals. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2093-2095. doi:10.1056/nejmp1513290
208. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H. Intersalt Revisited: Further Analyses of 24 Hour Sodium Excretion and Blood Pressure within and across Populations. Intersalt Cooperative Research Group. *British Medical Journal* 1996;312(7041):1249-53. PMID:8634612. PMCID:PMC2351086. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1249

209. Geoffrey R, Stamler J, Stamler R, Elliot P, Marmot M, Pöyälä K, et al. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *British Medical Journal*. 1988;318-328.
210. Perreault S, Blais L, Lamarre D, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(5):564-573. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02355.x
211. M^a Cinta Gamundi Planas. Influència del coneixement del tractament farmacològic en el grau d'adherència i la utilització de recursos sanitaris en pacients amb patologia cardiovascular crònica pertanyents a dues àrees bàsiques de salut de Barcelona. *Tesi Doctoral, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Universitat de Barcelona*; publicat el 8 de juny de 2006. Accedit el 23 d'octubre de 2021. <http://hdl.handle.net/10803/1611>
212. Bagaria G, Mir JF, Tous S, Gascón P, Guayta R, Rius et al. Guia per l'abordatge de la Hipertensió arterial a la farmàcia comunitària. *Consell de col·legis Farmacèutics de Catalunya*. 2020;(December).
213. Baulias MG, Torres RM, Martín A, Roig AM, Royo I, & Orfila F. Hábitos de consumo de plantas medicinales en un centro de salud de Barcelona. *Rev Fitoter*. 2011;11(1):45-51. www.fitoterapia.net
214. Cook NR. Implications of Small Reductions in Diastolic Blood Pressure for Primary Prevention. *Arch Intern Med*. 1995;155(7):701. doi:10.1001/archinte.1995.00430070053006

215. Houston MC. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the prevention and treatment of hypertension. *Clinical Practice*. 2013;10(2):209-229. doi:10.2217/cpr.13.2
216. CTESC (Consell de Treball Econòmic i Social de Catalunya). Generalitat de Catalunya_Dictamen 27·2006 sobre el Projecte de decret pel qual es regulen les condicions per a l'exercici de determinades teràpies naturals. Accessed February 23, 2023. www.ctesc.cat
217. Balcells M. Presentació audiovisual *Regulació de Les Teràpies Naturals a Catalunya* (format ppt, 42 diapos.) al Congrés EFQM 02, (Dep. de Salut); 2007. Accedit el març de 2006. <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/73304/regulacio-terapies-naturals-catalunya>
218. Sacristán JA, Dilla T, Antoñanzas F. [Prioritization of health interventions according to their effectiveness: an intermediate step in the road towards a more efficient medicine]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(10):458-460. doi:10.1016/j.medcli.2012.06.011
219. Guidance Group. *NICE Guideline [NG 136] Hypertension in Adults: Diagnosis and Management*; 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng136
220. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertension Research*. 2019;42(9):1235-1481. doi:10.1038/s41440-019-0284-9

221. Martí R, Parramon D, García-Ortiz L, Rigo F, Gómez M, Sempere I, et al. Improving interMediAte Risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11(1):61. doi:10.1186/1471-2261-11-61
222. Lorente R, Antonanzas F, Rodriguez-Ibeas R. Implementation of risk-sharing contracts as perceived by Spanish hospital pharmacists. *Health Econ Rev*. 2019;9(1):25. doi:10.1186/s13561-019-0242-x
223. Barochiner J. Teoría de la Complejidad y el paciente hipertenso. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2021;47(6):404-410. doi:10.1016/j.semerg.2020.12.008
224. Phillips L, Branch W, Cook C, Doyle J, El-Kebbi, Gallina D, et al. Clinical Inertia. *Annals of Internal Medicine Perspective*. 2001;135(9):825-834. www.annals.org
225. Sanchís C, Llisterri JLL, Palomo V, Alonso F.J, Alonso J, López I, et al. Inercia terapèutica en pacientes hipertensos asistidos en atención primaria en España. Estudio Objetivo Kontrol. *Aten Primaria*. 2011;43(12):638-647. doi:10.1016/j.aprim.2010.09.030
226. Park J, Saha S, Chee B, Taylor J, Beach MC. Physician Use of Stigmatizing Language in Patient Medical Records. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2117052. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.17052
227. Besora T, Coronado C, De la Iglesia R, Del Olmo C, Domenec C Ferré M et al. Estàndard de diagnòstics d'infermeria a l'Atenció Primària (NANDA). Document acreditat per l'Associació Catalana d'Infermeria, Primera ed. 2003; Edició Institut Català de la Salut. Generalitat de Catalunya.

228. Ríos Jiménez A, Artigas Lage M, Juvé Udina E. Grup d'Infermeres Clíniques Territorials del Programa Ares-AP. *Plans de cures estandarditzats per a persones ateses en atenció primària*. Publicat online 2021:324. <http://hdl.handle.net/11351/5956>
229. Gabinete de estudios de Sociología y Comunicación. *Encuesta Sobre Adherencia Terapéutica En España*. Farmaindustria; 2016. <https://www.farmaindustria.es/web/documento/encuesta-adherencia-terapeutica-espana/>; www.sociologiaycomunicacion.com
230. Coll de Tuero G, von Wichman M de la F, Bargalló EV, Blanco CA, Baqué AD. Les dificultats de la investigació en Atenció Primària: a propòsit d'un estudi. *Butlletí*. 2009;27(2). <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol27/iss2/4>
231. Ferrus L, Fuentelsaz C, Gea M, Herrera T, Campo M, Juandó C, et al. La Recerca Infermera En Cures de La Salut a Catalunya. Generalitat de Catalunya. Dep. Salut; 2011. <http://hdl.handle.net/11351/3590> http://www.coill.org/Ficheros/Destacado/recerca_infermera_cures_salut_2012.pdf
232. Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. 2001;10(7):587-599. doi:10.1002/hec.618
233. Sanabria A, Rigau D, Rotaesche R, Selva A, Marzo M, Coello A.[GRADE: Methodology for formulating and grading recommendations in clinical practice] *Atencion Primaria*. 2015;(1):48-49. doi:10.1016/j.aprim.2013.12.013. PMID 24684818. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684818>

234. Lima-Serrano M, Lima-Rodríguez JS, Porcel-Gálvez AM, Gil-García E.
¿Cómo mejorar la visibilidad de la investigación enfermera española?
Publicaciones de referencia e índices de calidad. *Enferm Clin.*
2015;25(1):27-32. doi:10.1016/j.enfcli.2014.11.003

8. ANNEX

ANNEX 1 ALEATORITZACIÓ DELS CODIS ASSIGNATS ALS PARTICIPANTS I AL PLACEBO I AL PRODUCTE	107
ANNEX 2 ENCAPSULACIÓ DEL PLACEBO	108
ANNEX 3 ENCAPSULACIÓ DEL PRODUCTE ACTIU	109
ANNEX 4 ANÀLISI MICROBIOLÒGICA I MINERALÒGICA DE L'EXTRACTE	110
ANNEX 5 CERTIFICAT DE COMERCIALIZACIÓ DEL PRODUCTE ACTIU	111
ANNEX 6 FULL DE VALIDACIÓ CEIC	112
ANNEX 7 FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT	113
ANNEX 8 CERTIFICAT INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA	114
ANNEX 9 HÀBITS D'ESTIL DE VIDA SALUDABLE DE LA REV.ESP. CARDIOLOGIA	115
ANNEX 10 LÀMINA IL·LUSTRATIVA D'HÀBITS D'ESTIL DE VIDA SALUDABLE	116
ANNEX 11 FORMAT DEL FULL DE RESULTATS DE L'ELECTROCARDIOGRAMA	117
ANNEX 12 FORMAT DEL FULL DE RESULTATS MAPA WHATCHBP03	118
ANNEX 13 FORMAT DEL FULL DE RESULTATS DE LES ANÀLISIS CLÍNIQUES	119
ANNEX 14 VALORS LIMIT DE LA NORMALITAT EN LES GUIES INTERNACIONALS	120
ANNEX 15 LIMIT DE LA NORMALITAT EN DIVERSES GUIES DE REFERENCIA	121
ANNEX 16 LIMITS DE LA NORMALITAT DE LA PA EN DIVERSES GUIES	122
ANNEX 17 RESUM DE PUBLICACIONS SOBRE L'EFFECTE DE L'EXTRACTE EN L'APARELL VASCULAR	123
ANNEX 18 AUTORS QUE HAN PUBLICAT SOBRE ALTRES EFECTES (REFERENCIES)	124
ANNEX 19 LECTURES VALIDES EN PERCENTATGE	125
ANNEX 20 CARREGA EN PERCENTATGE	126
ANNEX 21 PLOT 1 PAS DIÛRNA GRUP PLACEBO	127
ANNEX 22 PLOT 2 PAS DIA GRUP EXTRACTE	128
ANNEX 23 PLOT 3 PAD DIA GRUP PLACEBO	129
ANNEX 24 PLOT 4 PAD DIA GRUP EXTRACTE	130
ANNEX 25 PLOT 5 PAS NIT GRUP PLACEBO	131
ANNEX 26 PLOT 6 PAS NIT GRUP EXTRACTE	132
ANNEX 27 PLOT 7 PAD NIT GRUP PLACEBO	133
ANNEX 28 PLOT 8 PAD NIT GRUP EXTRACTE	134

ANNEX 29 PLOT 9 PAS 24 H GRUP PLACEBO	135
ANNEX 30 PLOT 10 PAS 24 H GRUP EXTRACTE	136
ANNEX 31 PLOT 11 PAD 24 H GRUP PLACEBO	137
ANNEX 32 PLOT 12 PAD EN MAPA 24 H GRUP EXTRACTE	138
ANNEX 33 PLOT 13 PP PER GRUPS I PERÍODES DE MAPA	139
ANNEX 34 PLOT 14 DIFERÈNCIES EN MMHG EN PAS	140
ANNEX 35 PLOT 15 DIFERÈNCIES EN MMHG EN PA	141
ANNEX 36 PLOT 16 POTÈNCIA AMB ANOVA	142
ANNEX 37 GRÀFIC OJIVA PER A POTÈNCIA DE LA MOSTRA	143
ANNEX 38 ANALÍTIQUES HEMOGRAMA	144
ANNEX 39 ANALÍTIQUES FUNCIO METABÒLICA	145
ANNEX 40 ANALÍTIQUES FUNCIO HEPÀTICA I TIROIDAL	146
ANNEX 41 ANALITQUES FUNCIO RENAL	147
ANNEX 42 ESQUEMA DELS RESULTATS DE SUSALIT	148
ANNEX 43 ESQUEMA DELS RESULTATS D'STONEHOUSE	149
ANNEX 44 SUSALIT, STONEHOUSE I AQUEST ESTUDI	150
ANNEX 45 DIFERÈNCIES EN MMHG SUSALIT, STONEHOUSE I AQUEST ESTUDI	151
ANNEX 46 STONEHOUSE I AQUEST ESTUDI	152
ANNEX 48 PLA DE CURES ARES ELEVACIÓ DE LA PA	153
ANNEX 49 PLA DE CURES DE LA HIPERTENSIO INICIAL	154
ANNEX 49 PLA DE CURES ARES HT EN FASE DE SEGUIMENT	155
ANNEX 51 DIAGNÒSTICS (NANDA)	156
ANNEX 51 ŽUGČIĆ OLE COMPOUNDS BENEFIT HUMANS	157

Annex 1 Aleatorització dels codis assignats als participants i al placebo i al producte

LLISTAT DE NÚMEROS ALEATORIS

Nº ORDRE INCLUSIÓ **TRACTAMENT ACTIU O PLACEBO EN PRIMER LLOC**
(1=INICI AMB TRACTAMENT ACTIU; 0= INICI AMB PLACEBO)

1	1
2	1
3	1
4	0
5	1
6	0
7	1
8	1
9	1
10	0
11	1
12	1
13	1
14	1
15	1
16	0
17	0
18	1
19	0
20	0
21	0

Annex 2 Encapsulació del placebo

FULL D'ELABORACIÓ DE FÓRMULES MAGISTRALS I PREPARATS OFICIALS				
DESCRIPCIÓ: PLACEBO CÀPSULES (CEL·LULOSA MICROCRISTALINA) Assaig clínic				
Data d'elaboració:				
PACIENT: Assaig Clínic		PRESCRIPTOR: Dra. Rufina Espín Sánchez	U HOSPITALITZACIÓ: ABS Figueres	
Forma farmacèutica: càpsules		Via d'administració: Oral	Unitats a preparar: 100 unitats	
Dades dels components utilitzats en la preparació				
Composició (principis actius i excipients)	Quantitat / número d'envasos teòrics per preparar	Quantitat/ número d'envasos utilitzats*	Lot del principi actiu / excipient	Caducitat del principi actiu / excipient
Cel·lulosa microcristal·lina	38 g	38 g	18C28-H13-00125	07/2020
Utilatge necessari: – Balança de precisió, morter, càpsules de color groc 00, capsuladora manual i espàtula.				
MODUS OPERANDI: 1. Pesar 13 grams de cel·lulosa microcristal·lina, aproximadament. 2. Omplir les càpsules de color groc nº 00				
ENVASAT: Càpsula gelatina de color groc nº 00. Envasat unidosis amb la reenvasadora Grifols.				
ETIQUETA: H.U. Dr. Josep Trueta – Servei de Farmàcia PLACEBO CÀPSULES Via oral Reg: Data prep: Cad:				
Conservació i caducitat 1 any a temperatura ambient. Sempre que no caduqui abans algun principi actiu i/o excipient.	Personal elaborador:	Data d'elaboració:	Mostra de l'etiqueta:	

Annex 3 Encapsulació del producte actiu



Hospital Universitari de Girona
Doctor Josep Trueta
Institut Català de la Salut



Hospital
Santa Caterina

FULL D'ELABORACIÓ DE FÓRMULES MAGISTRALS I PREPARATS OFICIALS				
DESCRIPCIÓ: FULLA D'OLIVERA EXTRACTE 600 mg CÀPSULES				
PACIENT: ASSAIG CLÍNIC PRESCRIPTOR: Dra. Rufina Espin Sánchez U.H.: ABS Figueres DATA: _____				
Forma farmacèutica: Càpsula Via d'administració: Oral Unitats a preparar: 100 càps.				
Dades dels components utilitzats en la preparació				
Composició (principis actius i excipients)	Quantitat / número d'envasos teòrics per preparar	Quantitat/ número d'envasos utilitzats*	Lot del principi actiu / excipient	Caducitat del principi actiu / excipient
Hoja de Olivo (Suravitasan(R))	100 càpsules	100 càpsules		
Utilatge necessari: - Morter i pistil - Espàtula i punxó - Balança Sartorius - Capsuladora nº 00				
MODUS OPERANDI: - Desencapsular 100 càpsules de la presentació comercial. - Posar la pols a la capsuladora nº00 i repartir amb l'ajuda d'una espàtula. - Passar el punxó blanc càpsula per càpsula 3 o 4 vegades - Realitzar el control de pesada, seguint el protocol.				
ENVASAT: Càpsula gelatina groga 00.				
ETIQUETA: Fulla d'olivera 600 mg CÀPSULES Via oral Reg.: _____ Prep.: _____ Cad.: _____				



Institut Català de la Salut



IAS Institut d'Assistència Sanitària

Última revisió: R. Aguilar /C. Diez 28/05/2018

Conservació i caducitat:	Personal elaborador:	Data d'elaboració:	Mostra de l'etiqueta:
6 mesos a temperatura ambient (30/09/2018) <i>Protegir de la llum</i> <i>Sempre que no caduqui abans algun principi actiu i/o excipient</i>			
Material de condicionament:	Unitats:	Lot:	Caducitat:
Càpsula gelatina groga 00	100	L18020144-OF-221711	28/02/2023
Nº Registre:			
Control de qualitat final: Conformitat: SI NO Data i signatura del farmacèutic:			
Terapèutica: Hipertensió lleu			
Notes / Observacions: Mostra assaig clínic			
Bibliografia:			

*Quantitat real: s'ha d'emplenar quan el número d'unitats a preparar és diferent del teòric.



Institut Català de la Salut



IAS Institut d'Assistència Sanitària

Última revisió: R. Aguilar /C. Diez 28/05/2018

Annex 4 Anàlisi microbiològica i mineralògica de l'extracte



RAW MATERIAL CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT NAME: OLIVE LEAF EXTRACT	MFG DATE: 26/06/2014	PLANT EXTRACT
Lot#: OE130927	COUNTRY OF ORIGIN: CHINA	CAS#: N/A
PH: 0277		Bag#:1630

IDENTITY

Items	Specifications	Results
Botanical Name	<i>Olea europea</i>	Conforms
Part Used	Leaves	Conforms
Appearance	Powder	Conforms
Color	Green	Conforms
Odor	Characteristic	Conforms
Taste	Characteristic	Conforms
Identity Assay	HPLC	Conforms

Non-Medicinal Ingredients	None
---------------------------	------

POTENCY

Marker Component	Specification	Method	Results (28/01/2014)	Status
Oleuropein	20.0% (80-120%)	HPLC	26.26%	Conforms

PURITY

MICROBIOLOGICAL TEST:

Items	Specifications (cfu/g)	Method	Results (27/01/2014)	Status
Total Bacterial Count	<100,000	USP 61	< 100 cfu/g	Conforms
Total Mold & Yeast Count	<10,000	USP 61	Yeast : <10 cfu/g Mold : <10 cfu/g	Conforms
<i>Salmonella</i> spp.	Absent	USP 62	Not detected	Conforms
<i>E. coli</i>	Absent	USP 62	Not detected	Conforms
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absent	USP 62	Not detected	Conforms
<i>P. aeruginosa</i>	Absent	USP 62	Not detected	Conforms

HEAVY METALS TEST:

Items	Specifications	Methods	Results (31/01/2014)	Status
Arsenic	<1.5 ppm	EPA 6010C using ICP/OES	Not detected	Conforms
Cadmium	<0.9 ppm	EPA 6010C using ICP/OES	Not detected	Conforms
Mercury	<3 ppm	EPA 6010C using ICP/OES	Not detected	Conforms
Methyl Mercury	<0.3 ppm	EPA 6010C using ICP/OES	N/A	N/A
Lead	<1.47 ppm	EPA 6010C using ICP/OES	Not detected	Conforms

OTHER IMPURITIES:

Items	Methods	Tolerances	Results	Status
Pesticides	EPA 8141A/B -8080A/8081A	As set per EPA	Not detected	Conforms
Solvent Residues	USP 467	Comply with USP	Not detected	Conforms

Prepared by:	Quality Control	Serge Philibert Kuate	Date: 06/02/2014
Approved by:	Quality Assurance	Lee-Ann Jomphe	Date: 07/02/2014

3405 F.-X. Tessier, Vaudreuil-Dorion, QC J7V 5V5
Tel.: (450) 424-9486 / 1-800-268-9486 / Fax.: (450) 424-0130 / 1-800-676-8902
Email : info@newrootsherbal.com

Annex 5 Certificat de comercialització del producte actiu

	NOTIFICACION DE COMERCIALIZACION DE COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS	ENTRADA EXPT. Nº
---	--	---------------------

X 1ª PUESTA MERCADO NACIONAL - CAMBIO RESPONSABLE - CAMBIO ETIQUETA - CESE COMERC.

(1) DATOS DEL RESPONSABLE DE COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO

APELLIDOS Y NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: LURASUI S.L. UNIPERSONAL		D.N.I. o C.I.F. B-20846002	Nº Registro Sanitario 26.03559/SS
DOMICILIO SOCIAL COMPLETO (calle, plaza, nº, piso, etc.) POLÍGONO EGIBURUBERRI 13 1.I		CÓDIGO POSTAL 20100	TELÉFONO 943-528996
MUNICIPIO RENTERÍA	PROVINCIA GIPUZKOA	CORREO ELECTRÓNICO aalastruey@yahoo.ca	FAX 943-529505
APELLIDOS Y NOMBRE DEL REPRESENTANTE ALASTRUEY ESPINA, ARANTXA	D.N.I. o C.I.F. DEL REPRESENTANTE 15.958.199V	TÍTULO REPRESENTACIÓN DIRECTORA	CORREO ELECTRÓNICO/FAX aalastruey@yahoo.ca
DOMICILIO COMPLETO DEL REPRESENTANTE PLAZA AZKOITIA 5, 3ºB; 20011 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN			

(2) DATOS DEL PRODUCTO

NOMBRE COMERCIAL HUJA DE OLIVO	FORMA DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE ENVASE CÁPSULAS
--	---

(3) PRODUCTO PROCEDENTE DE LA UE CUYO RESPONSABLE TIENE DOMICILIO SOCIAL EN LA C.A.P.V.

NOMBRE DEL FABRICANTE O DISTRIBUIDOR NEW ROOTS HERBAL LIMITED	DOMICILIO DEL FABRICANTE O DISTRIBUIDOR WEY COURT WEST UNION ROAD FARNHAM, SURREY, GU97PT, UK
NOMBRE DEL PRODUCTO EN ORIGEN HUJA DE OLIVO	PAÍS DE ORIGEN REINO UNIDO
1. ¿Se notifica conforme a lo establecido en el Real Decreto 1487/2009? SI/NO	
2. ¿Es la primera comercialización del producto en la Unión Europea? SI/NO	
3. En caso de segunda comercialización, ¿en qué otros países se comercializa? PORTUGAL	
4. Autoridad competente y país de primera comercialización SE ADIUNTA NOTIFICACIÓN EN PORTUGAL	

(4) CAMBIO DE RESPONSABLE DE COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO

APELLIDOS Y NOMBRE O RAZÓN SOCIAL DEL ANTERIOR TITULAR
--

(5) CAMBIOS DE ETIQUETA (marcar y completar lo que proceda)

NUEVO NOMBRE COMERCIAL	NUEVA COMPOSICIÓN	OTROS
------------------------	-------------------	-------

(6) CESE DE COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE DEL PRODUCTO CUYO CESE SE COMUNICA	Nº DE REGISTRO DEL PRODUCTO
---	-----------------------------

2015 AGO 2

C-1

Full de validació dels projectes que s'avaluen al CEIC

- **USR:** Girona
- **TÍTOL DEL PROJECTE:** La hipertensió de grau I pot ser tractada amb extracte de fulla d'olivera? assaig clínic.
- **IP:** Rufina Espín-Sanchez
- **El projecte s'ha presentat abans al nostre CEIC?** SI ☐ NO ☒
Quan?
Amb el mateix títol i IP o diferents?
- **Ha estat avaluat per algun altre CEIC?** SI ☐ NO ☒
Quin CEIC?
- **Es presenta a alguna convocatòria competitiva?** SI ☐ NO ☒
Quina?
- **El projecte ha estat revisat per la USR o per la UCR abans d'enviar-lo al CEIC?** SI ☒ NO ☐
- **Es projecte té algun apartat específic sobre aspectes ètics i de confidencialitat?** SI ☒ NO ☐
- **Metodològicament, consideres que el projecte és...?**
 - Correcte ☒
 - Necessita canvis menors ☐
 - Necessita canvis majors ☐
- **Observacions:**
Aquest és un projecte de Tesi de la doctorand Rufina Espín-Sanchez, infermera del CAP de Figueres. El director de la tesi serà el Dr. Gabriell Coll de Tuero.

Consentiment informat.

Títol del projecte: La hipertensió de grau I pot ser tractada amb extracte de fulla d'olivera? assaig clínic

He sigut convidat a participar en un estudi que té per objectiu conèixer si amb l'administració d'extracte de fulla d'olivera, afegit a les recomanacions en estil de vida saludable, es pot reduir la pressió arterial en persones adultes amb hipertensió de grau I i sense lesions d'òrgan diana

Entenc que hauré de fer proves exploratòries, en les quals hi ha 3 estudis MAPA, 3 analítiques de sang (per avaluar els efectes de l'extracte de fulla d'olivera), m'hauré de mirar la pressió arterial sovint, anotar els efectes que noti, i estar en contacte freqüent amb la infermera investigadora. Sé que pot no haver beneficis per a mi, que no rebré diners a canvi.

He llegit la informació o m'ha sigut llegida. He pogut preguntar sobre ella, se m'ha repòs adéquadament. Dono el meu consentiment voluntàriament per a participar i entenc que tinc dret a retirar-me, sense que fer-ho afecti al tracte sanitari que rebo.

Nom del participant

Signatura del participant

Data (dia/mes/any):

Nom de l'investigador

Signatura

Data/mes/any

Ha estat donada una còpia al participant



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 27/09/2017, ha avaluat el projecte **La hipertensió de grau I pot ser tractada amb extracte de fulla d'olivera? assaig clínic** amb el codi **P17/038** presentat per l'investigador /a **Rufina Espin Sanchez**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 10/10/2017

Universidad de Navarra
formó por carta a los
estudio, y se consideró
cuestionario autoaplicado

información sobre aspectos
de vida y variables
y la validez de los
física¹⁸ declarados se
incluyó un cuestionario
de alimentos con
consumo de alcohol se
preguntas relacionadas
luidas en el cuestionario
rránea se estimó con el
excluyéndose el alcohol.
esión a un estilo de vida
a cada participante por
fumar nunca, actividad
na), dieta mediterránea
ia corporal (IMC) ≤ 22 ,
s, 0,1-5 g/día, varones,
oco tiempo viendo la
«atracones» (≤ 5 bebidas
0 min/día), estar con los
s 40 h/semana.
tenida podía estar entre
peor estilo de vida). Se
pos para asegurar una
suficientes participantes

tos clínicos duros de ECV
ECV basal que presentó
agudo no fatal incidente
to ST) o ictus no fatal

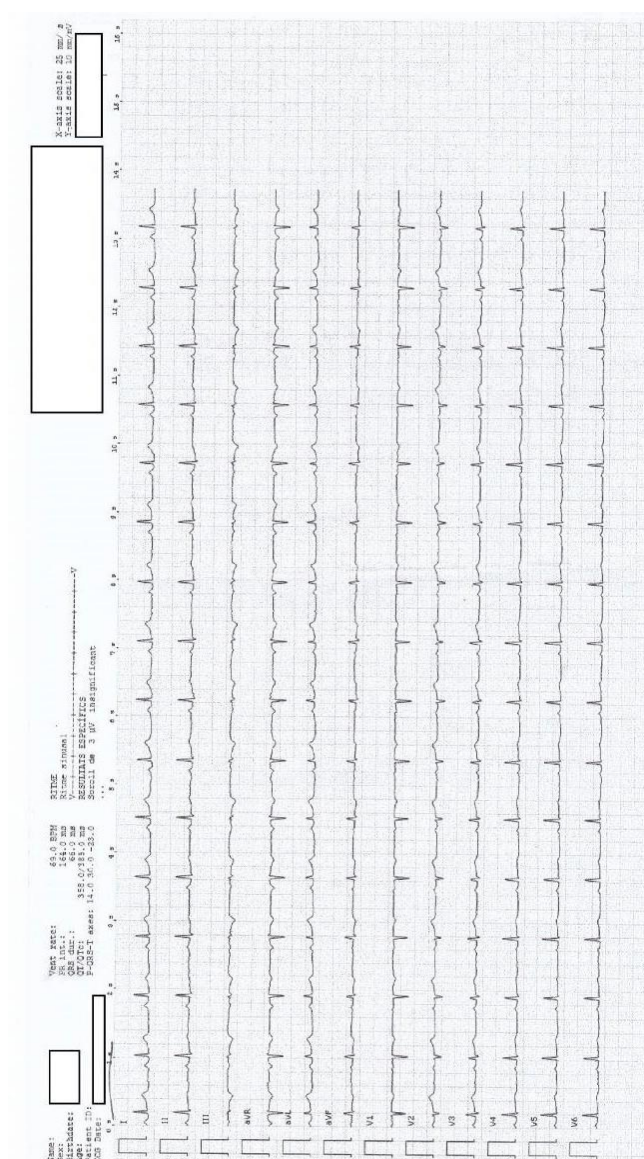
Tabla 1
Índice de hábitos de estilo de vida saludable

	Puntuación
<i>Tabaquismo</i>	
Abstención del tabaco	1
Fumador (activo y exfumador)	0
<i>Actividad física (MET-h/semana)</i>	
Físicamente activo (> 20 MET-h/semana)	1
No físicamente activo (≤ 20 MET-h/semana)	0
<i>Patrón de dieta mediterránea (puntuación de Trichopoulou)*</i>	
Adherencia alta (≥ 4)	1
Adherencia baja (< 4)	0
<i>Índice de masa corporal</i>	
≤ 22	1
> 22	0
<i>Consumo moderado de alcohol</i>	
Consumo moderado (mujeres, 0,1-5 g/día; varones, 0,1-10 g/día)	1
Abstemio o consumo elevado (mujeres, > 5 g/día; varones, > 10 g/día)	0
<i>Tiempo viendo la televisión</i>	
Poco tiempo viendo la televisión (< 2 h/día)	1
Ver la televisión ≥ 2 h/día	0
<i>Beber en «atracones»</i>	
No beber en «atracones» (≤ 5 bebidas alcohólicas en cualquier ocasión)	1
Beber en «atracones» (> 5 bebidas alcohólicas en cualquier ocasión)	0
<i>Dormir una siesta corta</i>	
Dormir siesta corta (0,1-0,5 h/día)	1
No dormir la siesta o siesta larga ($> 0,5$ h/día)	0
<i>Tiempo con los amigos</i>	
Pasar tiempo con los amigos (> 1 h/día)	1
No pasar tiempo con los amigos (≤ 1 h/día)	0
<i>Tiempo trabajando</i>	
Largo tiempo trabajando (≥ 40 h/semana)	1
Poco tiempo trabajando (< 40 h/semana)	0

* Puntuación de 0 a 8; las puntuaciones más altas indican mayor adherencia (excluyendo consumo de alcohol).



Annex 11 Format del full de resultats de l'electrocardiograma



Annex 13 Format del full de resultats de les anàlisis clíniques

SERVEI D'ANÀLISIS CLÍNQUES

Ronda Rector Arocas 5/N - 17600 Figueras

Tel: 972677464 Fax: 972508871

Hospital de Figueras

Fundació Salut Empordà

SERVEI D'ANÀLISIS CLÍNQUES

Ronda Rector Arocas 5/N - 17600 Figueras

Tel: 972677464 Fax: 972508871

Hospital de Figueras

Fundació Salut Empordà

Cognom:

Edat:

Servei:

Metge:

Tipsus:

Lit:

Expedient:

HCI:

Procedència:

Sexa:

Peticia:

Data:

CONSULTES EXTERNES

CONSULTES EXTERNES

HEMATOLOGIA

HEMOGRAMA

Hemàtocrit

37,6

%

(36,0 - 46,0)

Hematòcits

4,49

10⁹/µl

(4,10 - 5,20)

Hemoglobina

11,4

g/dL

(11,7 - 16,0)

VCM

83,85

fL

(80,00 - 103,00)

HCM

29,84

pg

(26,00 - 34,00)

CHCM

35,59

g/dL

(31,00 - 36,00)

RDW

11,70

%

(11,00 - 14,60)

Plaquetes

204,20

10⁹/µL

(150,00 - 450,00)

VPM

7,8

fL

(6,5 - 10,0)

Linfòcits

6,83

10⁹/µL

(4,50 - 13,50)

Neutròfils

53,66

%

(50,00 - 75,00)

Linfòcits

34,45

%

(15,00 - 50,00)

Monòcits

7,84

%

(2,00 - 13,00)

Eosinòfils

2,91

%

(0,00 - 5,00)

Basòfils

1,11

%

(0,00 - 2,00)

Neutròfils

3,67

10⁹/µL

(1,80 - 7,50)

Linfòfils

2,36

10⁹/µL

(1,00 - 4,80)

Monòfils

0,57

10⁹/µL

(0,15 - 1,00)

Eosinòfils

0,20

10⁹/µL

(0,01 - 0,50)

Basòfils

0,07

10⁹/µL

(0,00 - 0,20)

Temps de protrombina (TP)

100,00

%

(70,00 - 120,00)

Temps de protrombina TP-
[activ-plasma]

1,00

%

(0,80 - 1,20)

INR

1,00

(0,79 - 1,20)

Validat per:

Dr. José Tomás Legués

BIOQUÍMICA

Glucosa-sèrum

95,00

mg/dl

(76,00 - 110,00)

Validat per:

Dr. Pilar Soriano

Cognom:

Edat:

Servei:

Metge:

Tipsus:

Lit:

Expedient:

HCI:

Procedència:

Sexa:

Peticia:

Data:

CONSULTES EXTERNES

CONSULTES EXTERNES

Hemoglobina (HbA1c) (calibració NGSP) -sang HPLC

5,1

%

Sup. a 8%: Diabètic mal controlat
Inf. a 7%: Diabètic ben controlat
Sup. o igual a 6,5%: Diabètic
Entre 5,7-6,4: Pre-diabètic
V.R. segons Diabetes Care 2017:40 (Suppl. 1):S11-S24 | DOI: 10.2337/dic17-S005

Hemoglobina HbA1c (calibració IFCC)

32,2

mmol/mol

Sup. a 64 mmol/mol: Diabètic mal controlat
Inf. a 57 mmol/mol: Diabètic ben controlat
Sup. o igual a 48 mmol/mol: Diabètic
Entre 39-47 mmol/mol: Pre-diabètic
V.R. segons Diabetes Care 2017:40(Suppl. 1):S11-S24 | DOI: 10.2337/dic17-S005

Urea-sèrum

23,00

mg/dl

(15,00 - 40,00)

Createnina-sèrum

0,69

mg/dl

(0,57 - 1,11)

Filtrat Glomerular Estimat (MDRD-4)

>60,00

mL/min/1,73

Si raça negra multiplicar el valor per 1,210

Filtrat glomerular (CKD-EPI)

115,556

mL/min/1,73

Formula no aplicable si raça negra

Sodi-sèrum

139,00

mmol/l

(135,00 - 145,00)

Potassi-sèrum

4,2

mmol/l

(3,5 - 5,3)

Uri-sèrum

4,1

mg/dl

(2,6 - 6,0)

Colsterol -sèrum

192,00

mg/dl

Inf. a 200

Colsterol de HDL-sèrum

44,00

mg/dl

(45,00 - 65,00)

Colsterol de LDL (calcul)-sèrum

124

mg/dl

(0 - 155)

Triglicèrids-sèrum

119,00

mg/dl

(0,00 - 149,00)

Aspartat-amino-transferasa

18,00

U/L

(5,00 - 34,00)

ASAT/ASOT-sèrum

U/L

(2,00 - 55,00)

Alanin-amino-transferasa

22,00

U/L

(0,00 - 36,00)

ALAT/GPT - sèrum

U/L

(0,00 - 168,00)

Gama-glutamilttransferasa

27,00

U/L

(0,00 - 5,00)

GGT-sèrum

U/L

(0,00 - 168,00)

Bilirubina-sèrum

0,4

mg/dl

(0,0 - 1,0)

Creatinina-sèrum, CK-sèrum

66,00

mg/dl

(0,00 - 168,00)

Proteïna C reactiva, PCR-sèrum

3,10

mg/l

(0,00 - 5,00)

Validat per:

Dr. Pilar Soriano

119

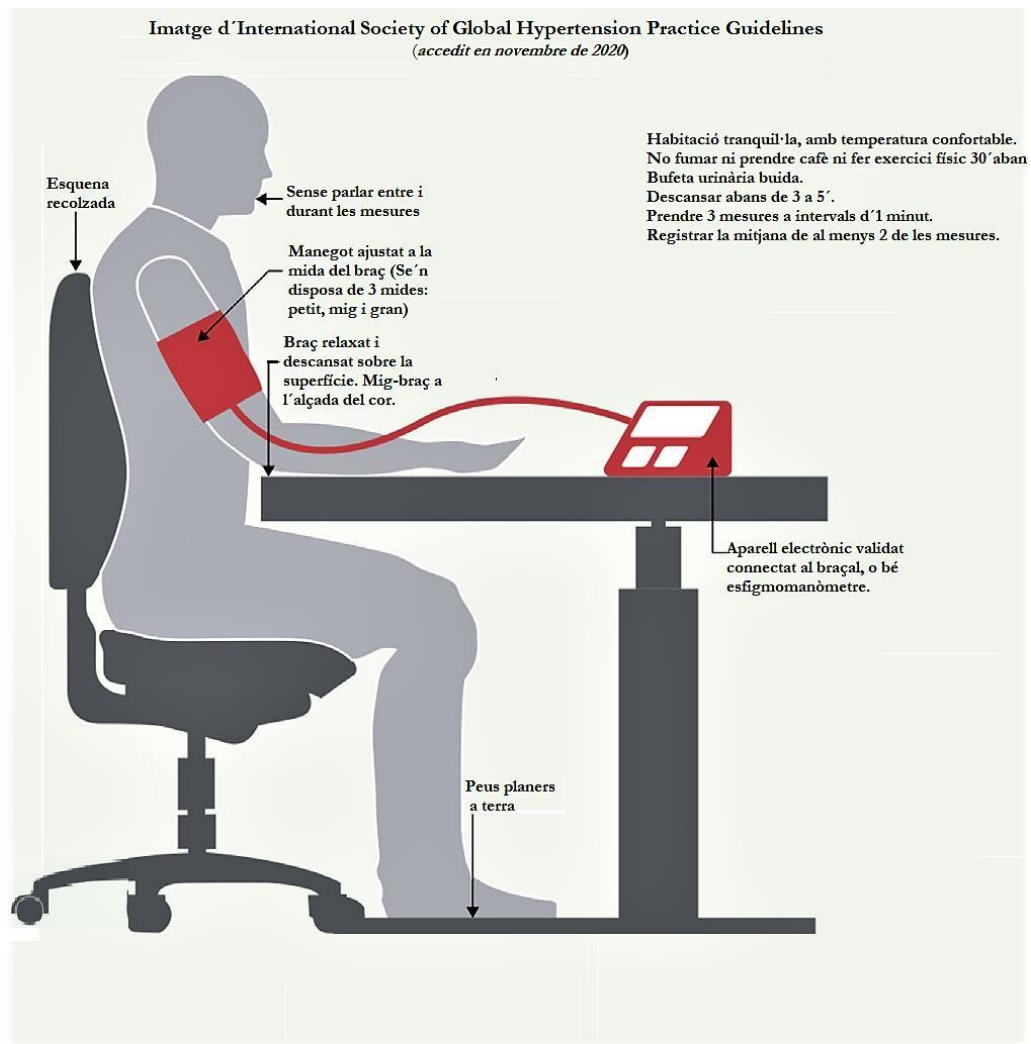
Annex 14 Valors límit de la normalitat en les Guies Internacionals

Guies	PAS	PAD
ESC Williams 2018	140 a 159	90-99
NICE 2013 National Institute for Health and Care Excellence	Treatment-following	
SHTGHTP Internat Soc. HT global <i>HT Practice</i> (Unger 2020)	≥130	≥80
Unger 2020 day	≥135	≥85
Unger 2020 night	≥120	≥70
ESC Mancía 2013, 24 h	≥130	≥80
Mancia 2013 day	≥135	≥85
Mancia 2013 night	≥120	≥70
Piepoli 2016 Joint ESC Guidelines	140 a 159	90 a 99
Piepoli 2016 Joint ESC Guidelines Recommendation A no transfat Recommendation B promote healthier food and beverages Recommendation B promote awareness of employees		

Annex 15 Límit de la normalitat en diverses Guies de referència

	òptima	normal	normal-alta	HT^o1	consulta
AHA/ASA 2018		<120/80	preHT 120-129/<80	130-139/80-89	
ACC/AHA 2019		120-129/<80	≥130/80 en el 46% d'americans d'EEUU		
British Guidelines 2004	<120/80	<130/85	130-139/85-89		
Canadà Guidelines 2018			si DM ≥130/80	≥135/85	amb aparell automatitzat
Consejo Gral de Coleg. Farmaceuticos 2013	<120/80	<130/80-84	130-139/85-89	140-159/90-99	
ESC/ESH Guidelines 2013	<120/80	120-129/80-84		140-159/90-99	
European Guidelines 2016	<120/80	120-129/80-84	130-139/85-89	140-159/90-99	140/90
ESC/ESH Guidelines 2018			130-139/85-89	140-159/90-99	≥140/90 si >80 a. ≥160/90
JSH Japanese Soc. of HT Guidelines 2019	<120/80	120-129/<80	≥140/90 preHT 130-139/80-89	140-159/90-99	<130/80 si > 75 a. <100/90
JointNatCommit 2014			tots si DM i no CKD <60 anys <140/90	>60 anys <150/90	
ISHTG 2020		<130/85	130-139/85-89	140-159/90-99	≥140/90
Scotland Guidelines 2017		no RCV<130/80	consulta < 140/90		
Societat Espanyola HT-LELHA 2018		<120/80	130-139/80-89 preHT 120-129/<80	140-159/90-99	
Guia ICS HT en línia 2012		130-139/85-89	140-159/90-99		

Annex 16 Límits de la normalitat de la PA en diverses Guies



Petkov et al. (1978)	Vasodilatador, possible efecte IECA
Rauwald et al. (1994)	Possible efecte IECA
Hansen et al. (1996)	Possible efecte IECA
Cherif et al. (1996)	Acció vascular i dels receptors de base
Khayyal et al. (2002)	Vasodilatador i efecte IECA
Somova et al. (2003)	Diürètic, excretor d'urea, Na, K i Cl
Perrinjaquet et al. (2003)	Diverses accions farmacològiques combinades
Scheffler et al. (2008)	Blocadors dels canals de calci)
Susalit et al. (2011)	Possible efecte IECA i blocador dels canals de calci
Nexar & Sillo (2013)	Inhibidor de vasoconstricció i blocador dels canals de calci
Lockyer et al. (2015)	Antiinflamatori per reducció de interleucina-8
Lockyer et al. (2017)	Possible efecte IECA i blocador dels canals de calci
<i>IECA: inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; Na: sodi; K: potassi; Cl: clor</i>	

Annex 18 Autors que han publicat sobre altres efectes

Any	Investigadors	Efecte esperat cel·lular, In vitro.
2008	Singh et al.	Beneficis dels polifenols en les plaquetes, en model humà, In vitro.
2008	Sedef et al.	Diversos beneficis en la salut dels humans.
2009	Rev Med Alternativa	Diverses propietats benèfiques de l'extracte en els humans.
2009	Kendall et al.	Els biomarcadors urinaris no es veuen afectats per múltiples dosis d'extracte de fulla d'olivera, gràcies al seu potencial antioxidant en els humans.
2010	Syed Harris et al.	L'oli d'oliva protegeix el sistema circulatori en humans.
2010	Perona et al.	L'oli d'oliva és antihipertensiu en ancians.
2010	Castillo et al.	L'extracte és antioxidant i radioprotector, In vitro.
2010	De Bock et al.	L'absorció en el metabolisme dels humans.
2013	Ahmed K. et al.	L'extracte és antiinflamatori en persones que fan radioteràpia.
2013	Takeda et al.	Assaig aleatoritzat i cegament doble per millorar la gonàlgia amb extracte oral de fulla, en humans.
2014	Barbaro et al.	Diverses propietats benèfiques de l'extracte en els humans.
2017	Sun et al.	Diversos beneficis en la salut dels humans.
2017	Syed Harris et al.	L'extracte és neuroprotector perquè millora l'oxidació

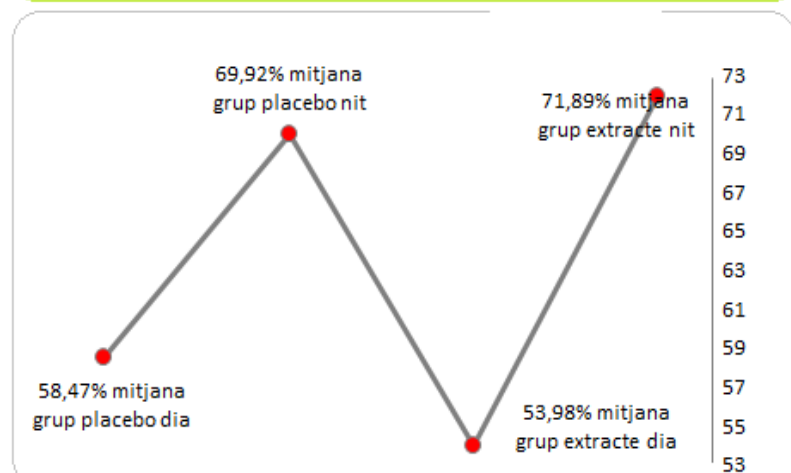
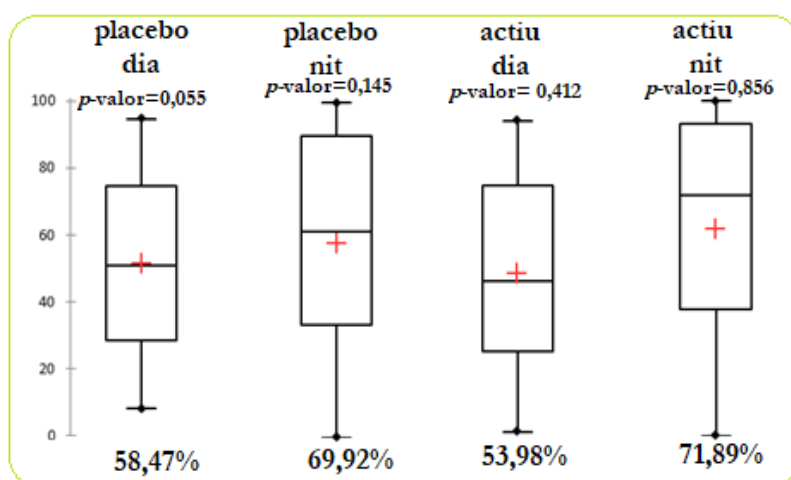
MAPA inicial, lectures vàlides

MAPA Lectures vàlides, n 23, en percentatge	88,72% (11,39)
Mediana, mmHg, (IQ 25-75)	91,20% (84,00-97,30)
Rang total	60%-100%

Les lectures vàlides en MAPA es refereixen a la validesa de les mesures periòdiques. Es considera MAPA efectiu si té més de 67% de mesures vàlides en cada exploració.

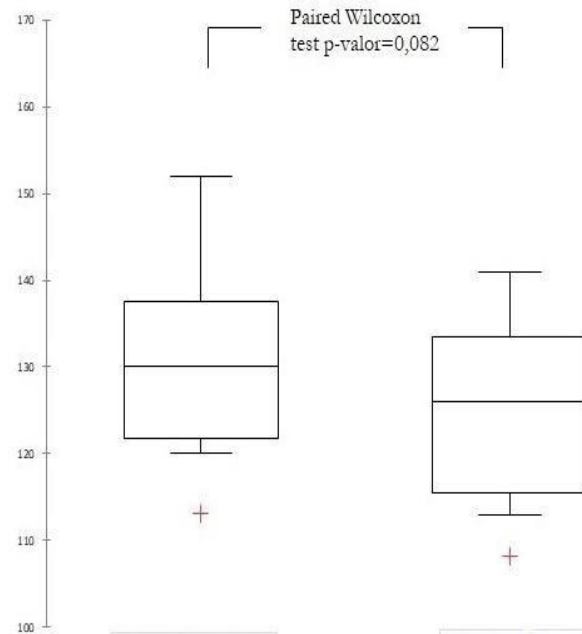
Valors normals: <15% normal; 15 a 30% límit; >30% patològica

Mitjana plac dia	Mitjana plac nit	Mitjana act dia	Mitjana act nit
58,475	69,925	53,985	71,89
24,88	28,21	29,58	30,33
63,1	72,4	63,85	84,35
38,565	50,4	24,3	59,4
78,55	96,15	78,85	95,95
7,95	0	1,6	0
94,55	100	94,55	100



Annex 21 Plot 1 PAS diürna grup placebo

1 Pressió arterial sistòlica diürna en MAPA 1 i 2 del grup placebo



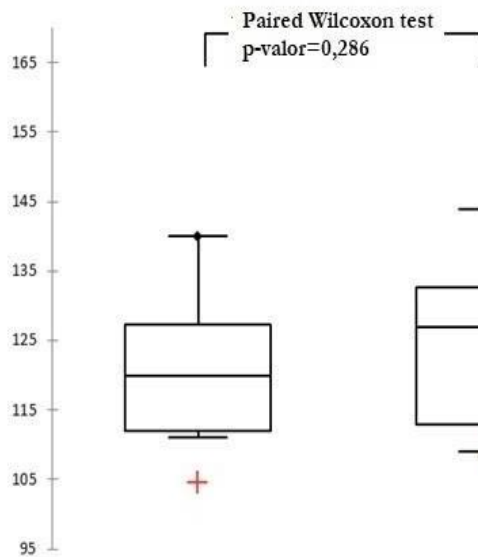
Mitjana PAS dia, mmHg	132,7
Desv. Est. de la mitjana	7,65
Mediana	133
Interval de confiança inferior	127
Interval de confiança superior	139
valor més petit	120
valor més gran	152

MAPA 1 placebo
132,7
7,65
133
127
139
120
152

MAPA 2 placebo
128,87
8,6
129
123
135
113
141

Diferències en mmHg
-3,83

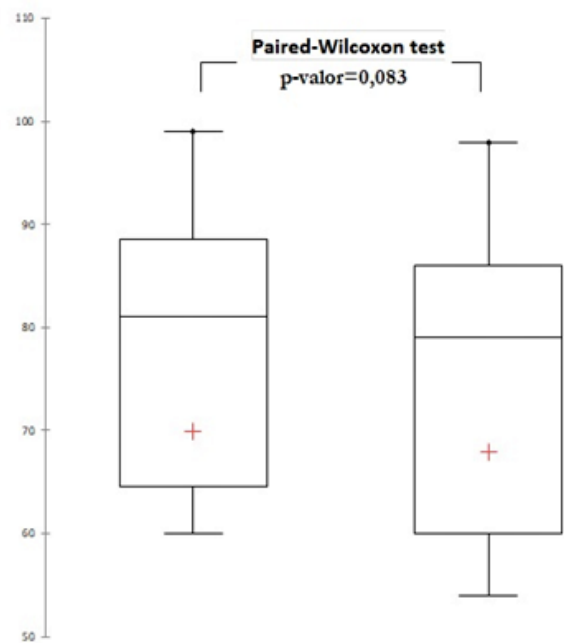
2 Pressió arterial sistòlica diürna en MAPA de grup extracte en fase 1 i 2



	MAPA 1 Tract. amb extracte	MAPA 2 Tract. extracte
Mitjana sist. dia, mmHg	131,78	129,26
Desv Est. de la mitjana	8,31	8,31
Mediana	128	129
Int.de confiança Inferior	125	125
Int. Conf. Superior	140	134
Valor mínim	111	109
Valor màxim	115	144

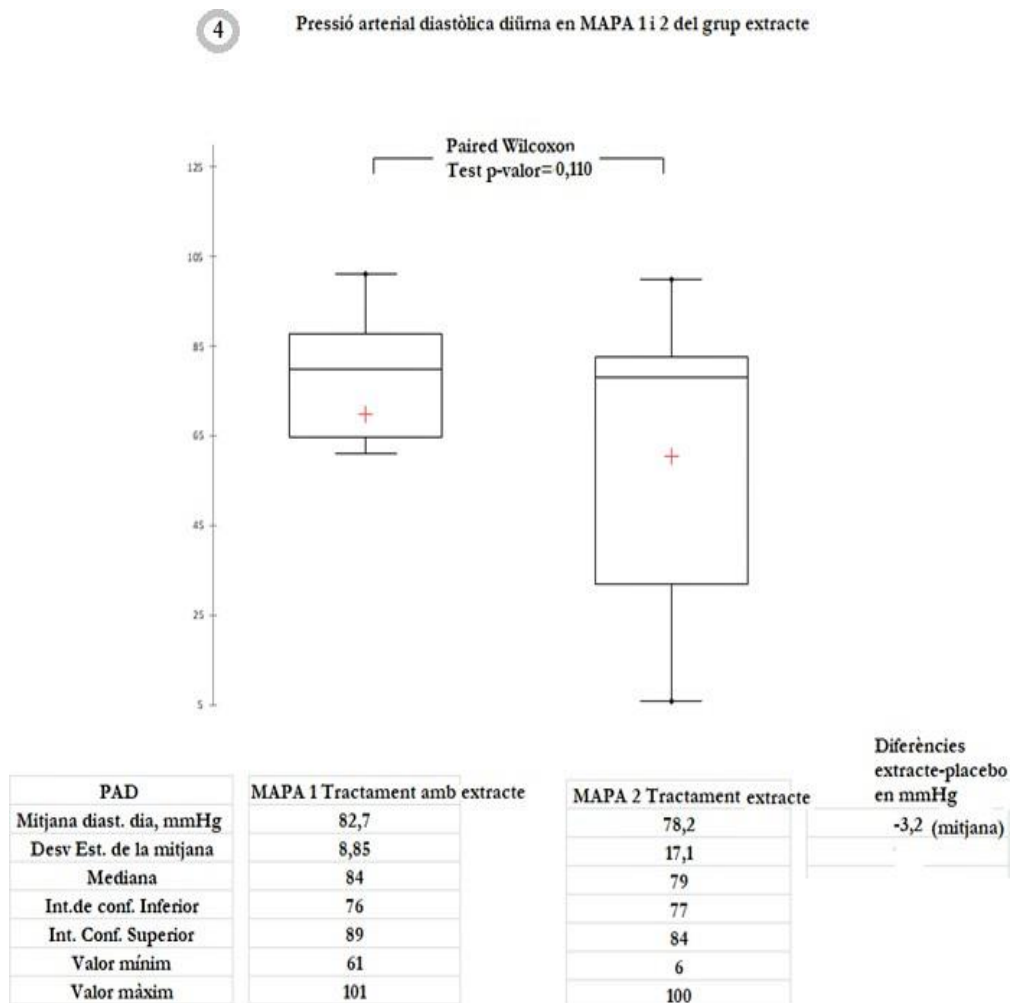
Diferències
extracte-placebo
en mmHg
-2,52

3 Pressió arterial diastòlica diürna en MAPA 1 i 2 del grup placebo

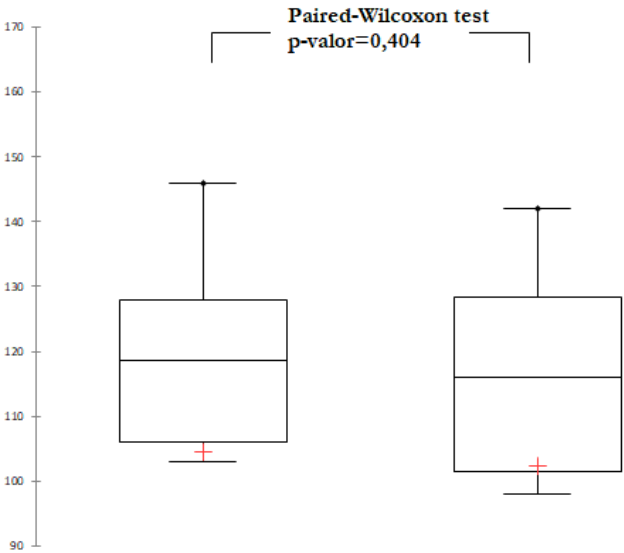


PAD	MAPA 1 placebo	MAPA 2 placebo	Diferències en mmHg
Mitjana diast. dia, mmHg	82,6	81,3	-1,3
Desv Est. de la mitjana	8,83	9,5	
Mediana	84	80	
Interval de conf. Inferior	78	78	
Int. Conf. Superior	90	88	
Valor mínim	60	54	
Valor superior	99	98	

Annex 24 Plot 4 PAD dia grup extracte



5 Pressió arterial sistòlica nocturna en MAPA 1 i 2 del grup placebo

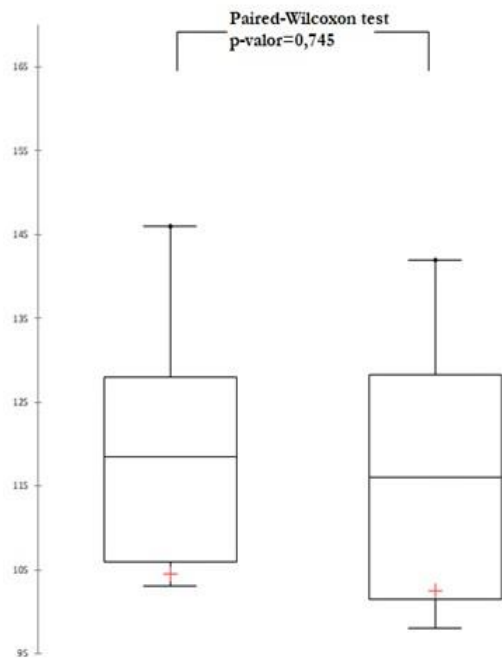


PAS nocturna en mmHg	MAPA 1 placebo
Mitjana	123,04
Desviació estàndar de la mitjana	10,85
Mediana	122
Interval de confiança inferior de la mediana	115
Interval de confiança superior	130
Valor mínim	103
Valor màxim	146

MAPA 2 placebo
121,22
11,5
120
112
131
98
142

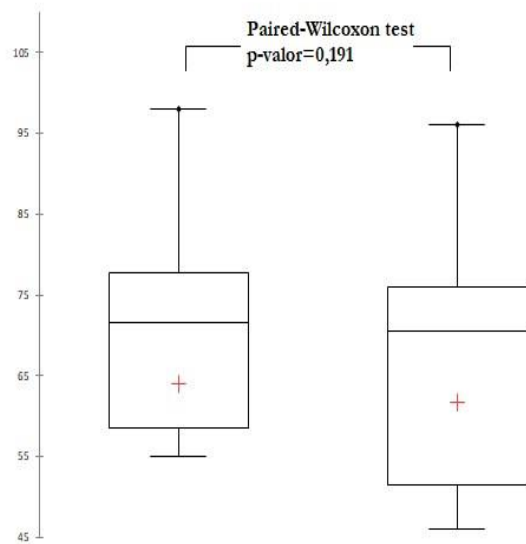
Diferències
en mmHg
-1,83

6 Pressió arterial sistòlica nocturna en MAPA 1 i 2 del grup extracte



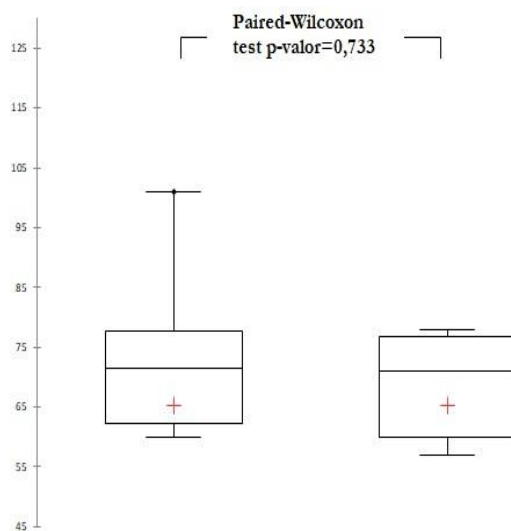
PAS nocturna	MAPA 1 extracte	MAPA 2 extracte	Diferències actiu-placebo
Mitjana	123,9	122,4	0,348
Desviació estàndar de la mitjana	11,25	13,2	
Mediana	127	121	
Interval de confiança inferior de la mediana	116	109	
Interval de confiança superior	130	134	
Valor mínim	103	104	
Valor màxim	148	148	

7 Pressió arterial diastòlica nocturna en MAPA 1 i 2 del grup placebo



PAD, en mmHg	MAPA 1 placebo	MAPA 2 placebo	Diferències en mmHg (mitjana) -1,39
Mitjana	74,2	77,8	
Desviació estàndard de la mitjana	9,43	10,3	
Mediana	74	73	
Interval de confiança inferior de la mediana	69	68	
Interval de confiança superior	79	77	
Valor mínim	55	46	
Valor màxim	98	96	

8 Pressió arterial diastòlica nocturna de MAPA 1 i 2 en grup extracte

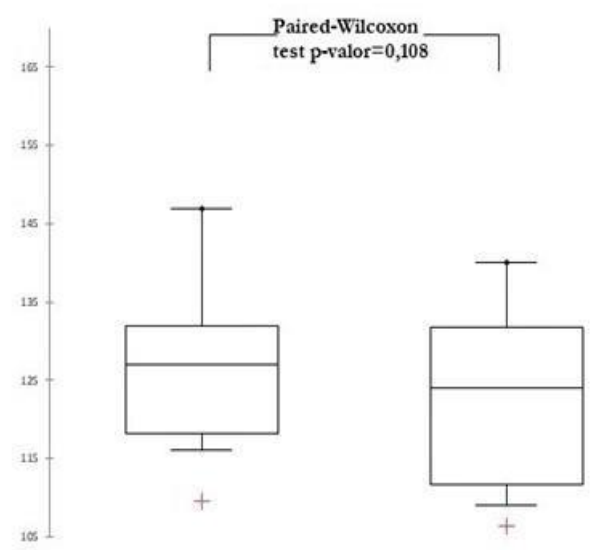


PAD nocturna , en mmHg	MAPA 1 extracte
Mitjana	74,7
Desviació estàndard de la mitjana	9
Mediana	74
Interval de confiança inferior de la mediana	69
Interval de confiança superior	79
Valor mínim	60
Valor màxim	101

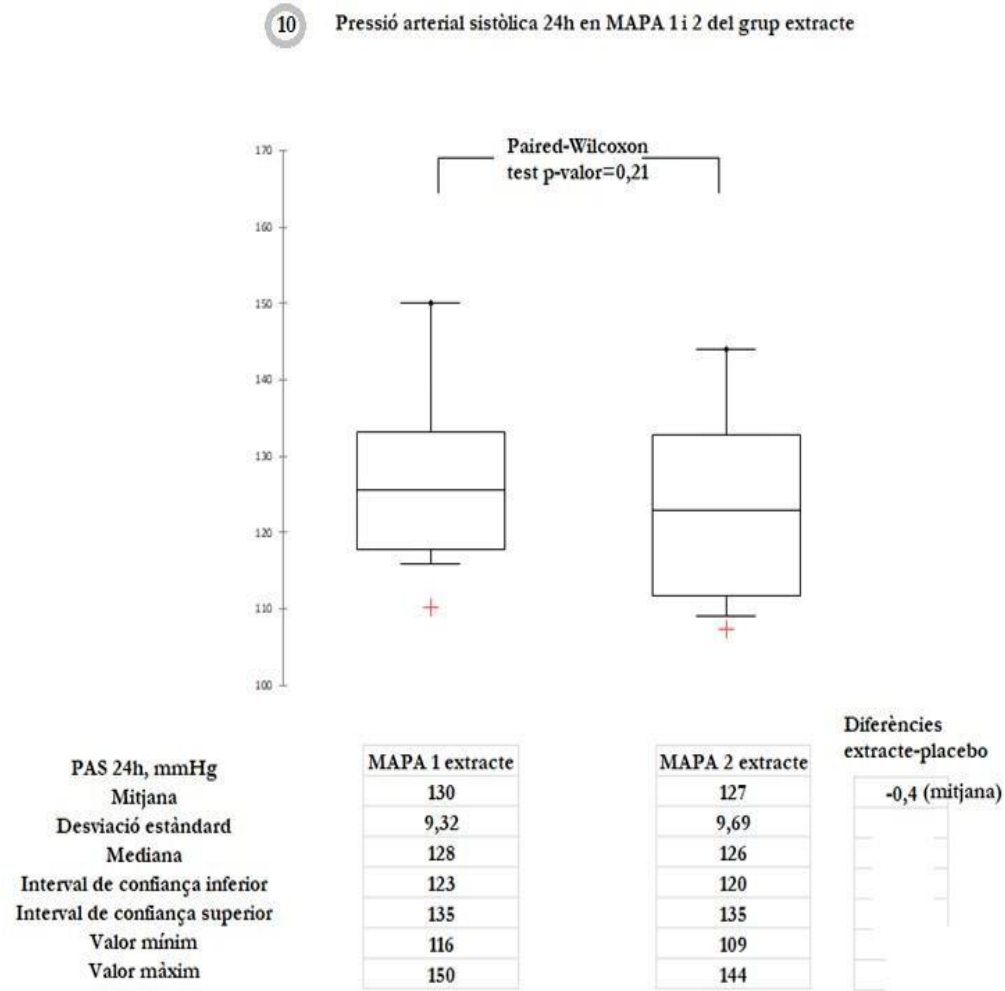
MAPA 2 extracte
74,3
11,32
73
69
78
57
103

Diferències
extracte-placebo
en mmHg
0,9 (mitjana)

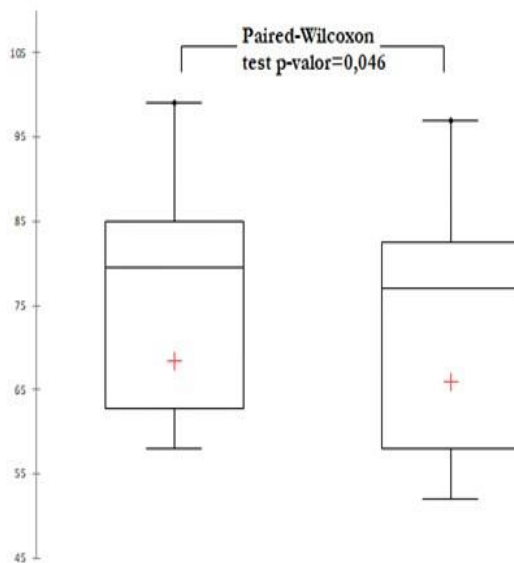
9 Pressió arterial sistòlica de 24h en MAPA 1 i 2 del grup placebo



PAS, 24h, en mmHg	MAPA 1 placebo	MAPA 2 placebo	Diferències
Mitjana	129,2	126,7	-2,5 (mitjana)
Desviació estàndard de la mitjana	7,3	8,1	
Mediana	129	128	
Interval de confiança inferior	125	120	
Interval de confiança superior	133	133	
Valor mínim	116	109	
Valor màxim	147	140	

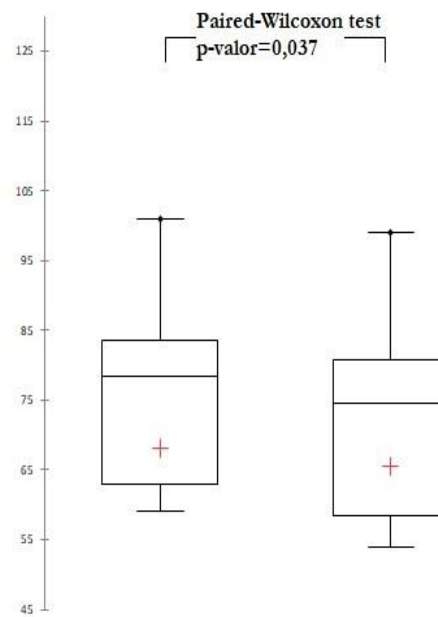


11 Pressió arterial diastòlica 24h de MAPA 1 i 2 en grup placebo



PAD 24h, en mmHg	MAPA 1 placebo	MAPA 2 placebo	Diferències
Mitjana	80,4	78,7	-1,7 (mitjana)
Desviació estàndard de la mitjana	8,6	8,5	
Mediana	82	78	
Interval de confiança inferior de la mediana	77	76	
Interval de confiança superior	86	84	
Valor mínim	58	52	
Valor màxim	99	97	

12 Pressió arterial diastòlica 24h de MAPA 1 i 2 en grup extracte



PAD 24h, en mmHg
Mitjana
Desviació estàndard de la mitjana
Mediana
Interval de confiança inferior de la mediana
Interval de confiança superior
Valor mínim
Valor màxim

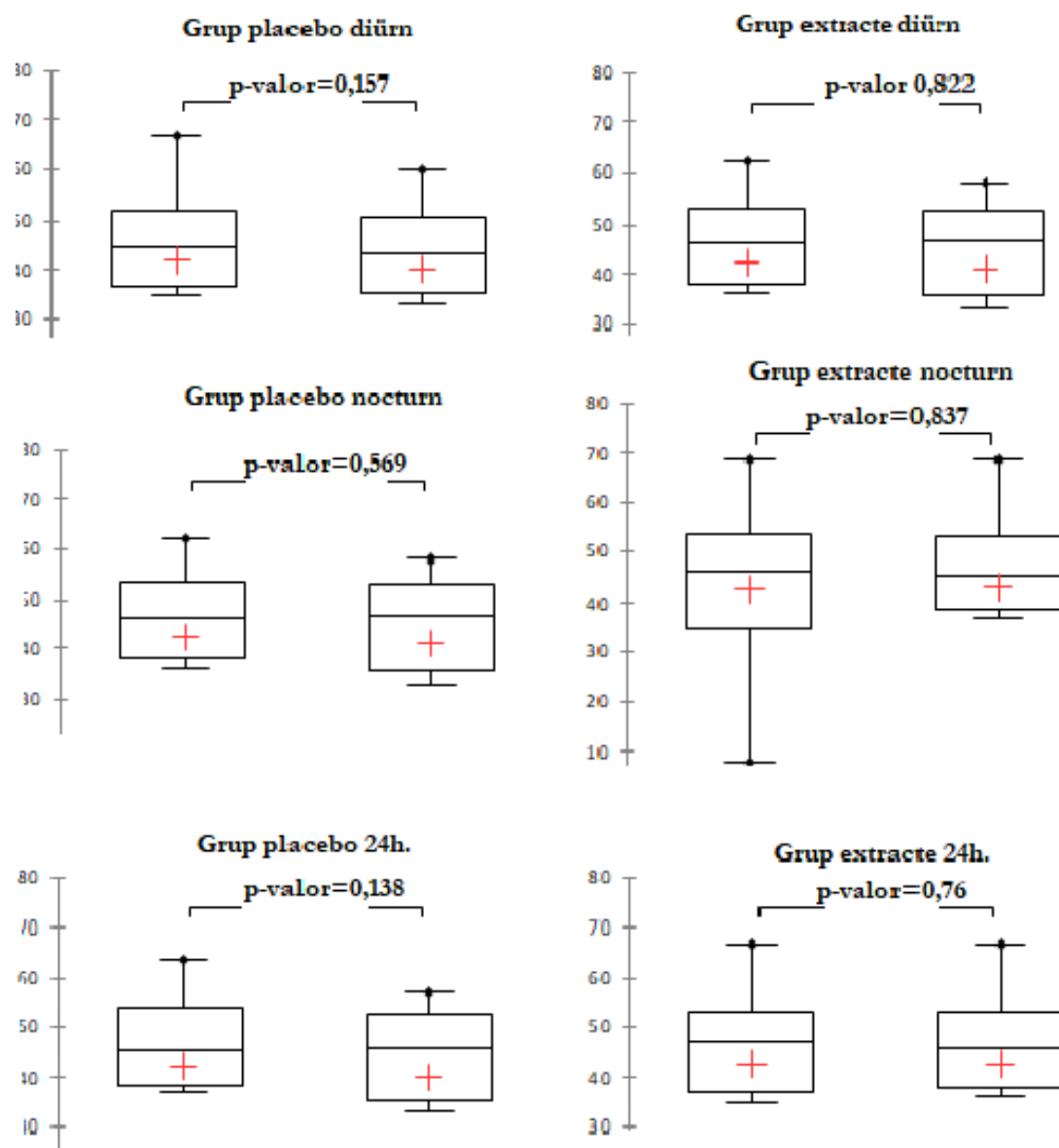
MAPA 1 extracte
80,3
8,1
82
75
84
59
101

MAPA 2 extracte
77,8
9,64
77
72
82
54
99

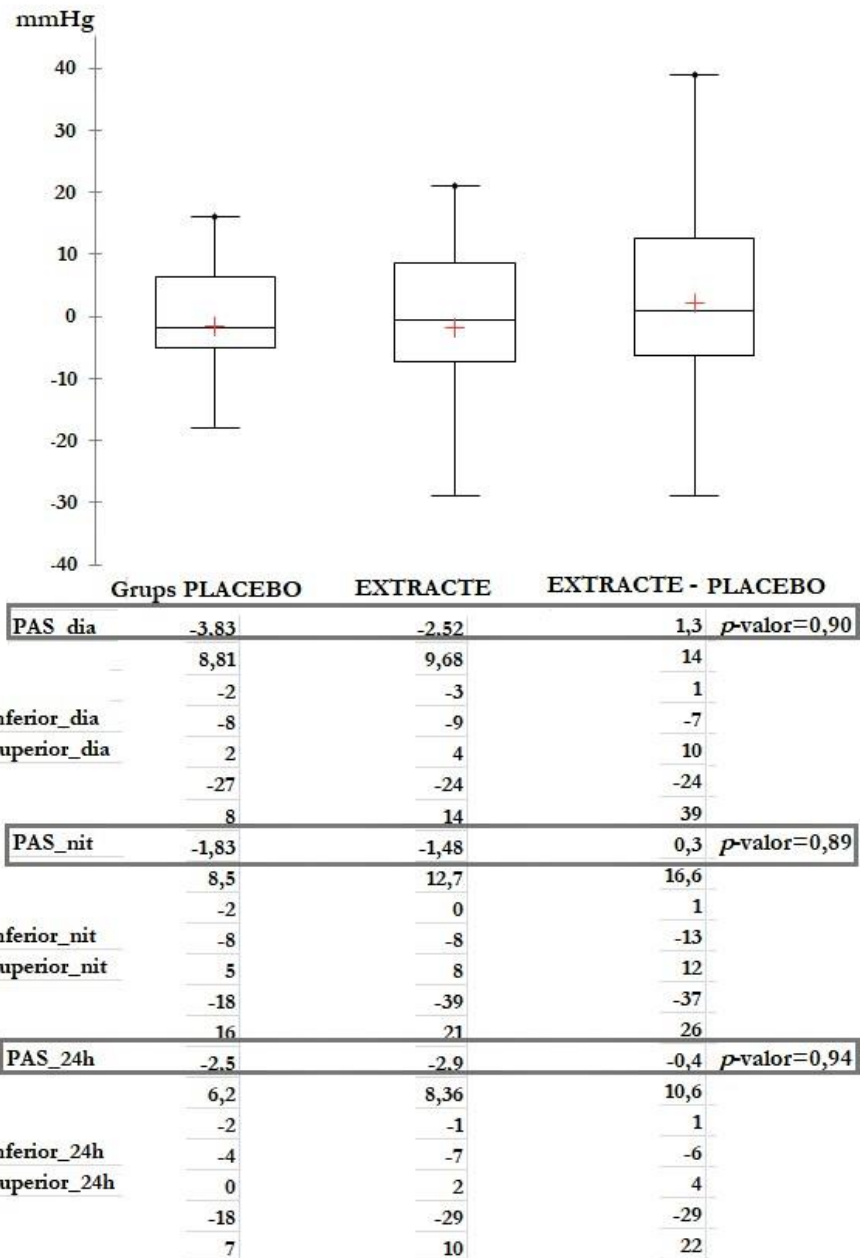
Diferències
extracte-placebo
-0,7 (mitjana)

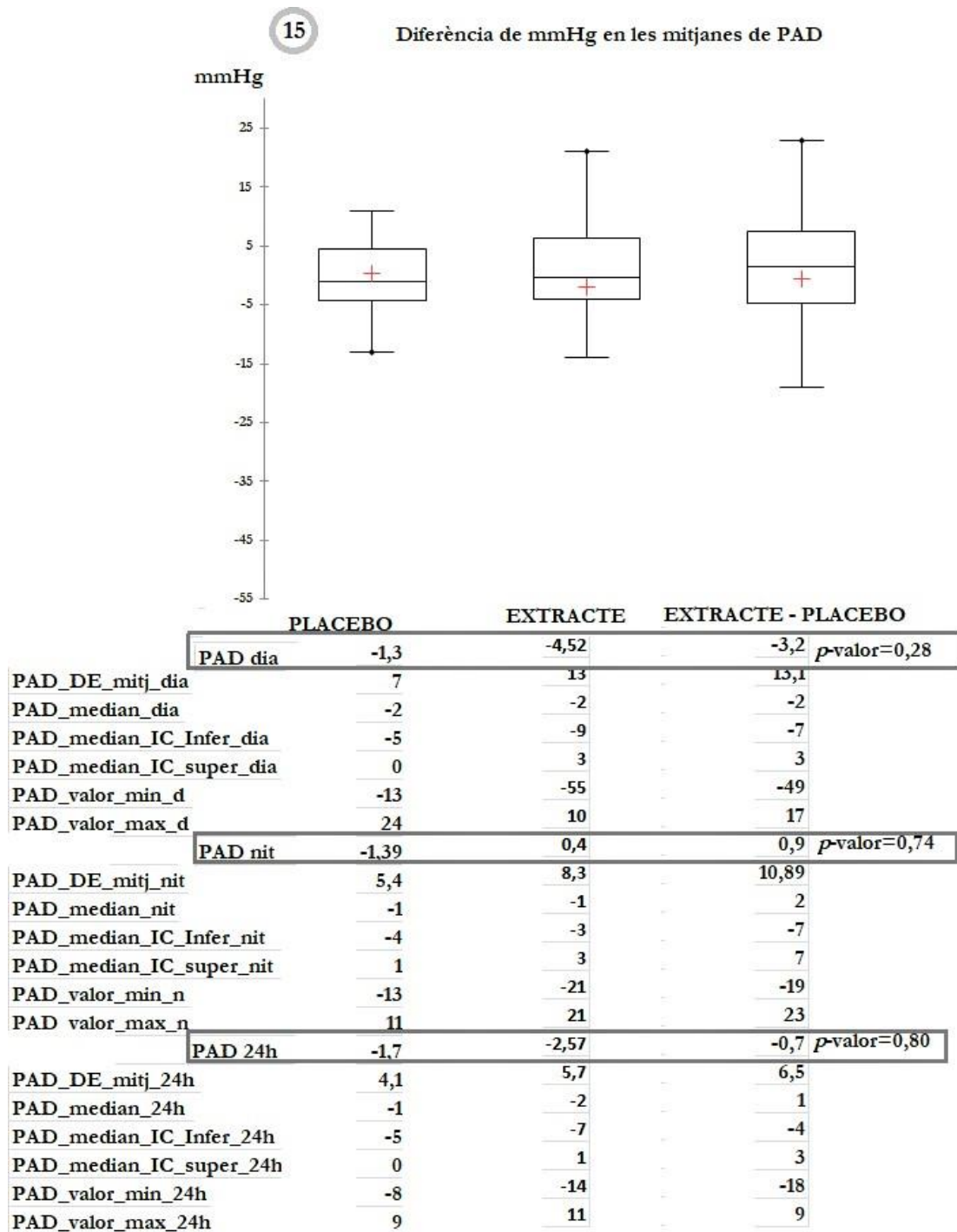
13

Pressió del pols en MAPA 1 i 2 dels grups placebo i extracte



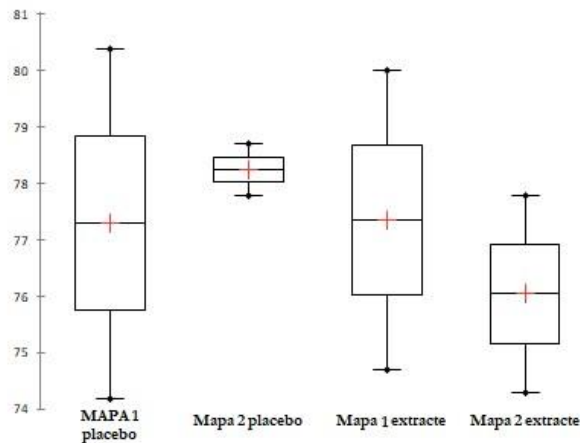
14 Diferència de mmHg en les mitjanes de PAS





La n 23 en aquest estudi proporciona 46 casos, que han fet MAPA abans i després de cada fase, per tant són 92 MAPA, les 11 mesures en cadascun són 1.012 dades estadístiques. La potència de la mostra és de 0,70. La simulació proposa 10 casos més per a una potència de 0,81.

16 Potència de la mostra



ANOVA

Mida de la mostra	46	(23 en cada MAPA 1 i 2)
Alfa	0,05	
Beta	0,218	
Potència	0,782	

H_0 : les mitjanes dels grups del factor provat són iguals.

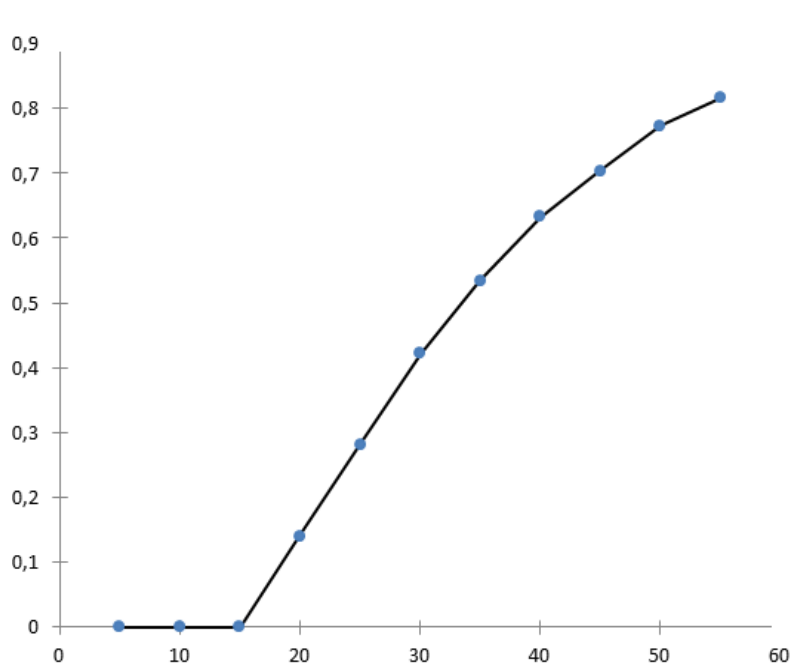
H_a : més d'1 de les mitjanes és diferent de l'altra.

El risc de no rebutjar la hipòtesi nul·la (H_0) quan és falsa és de 0,218.

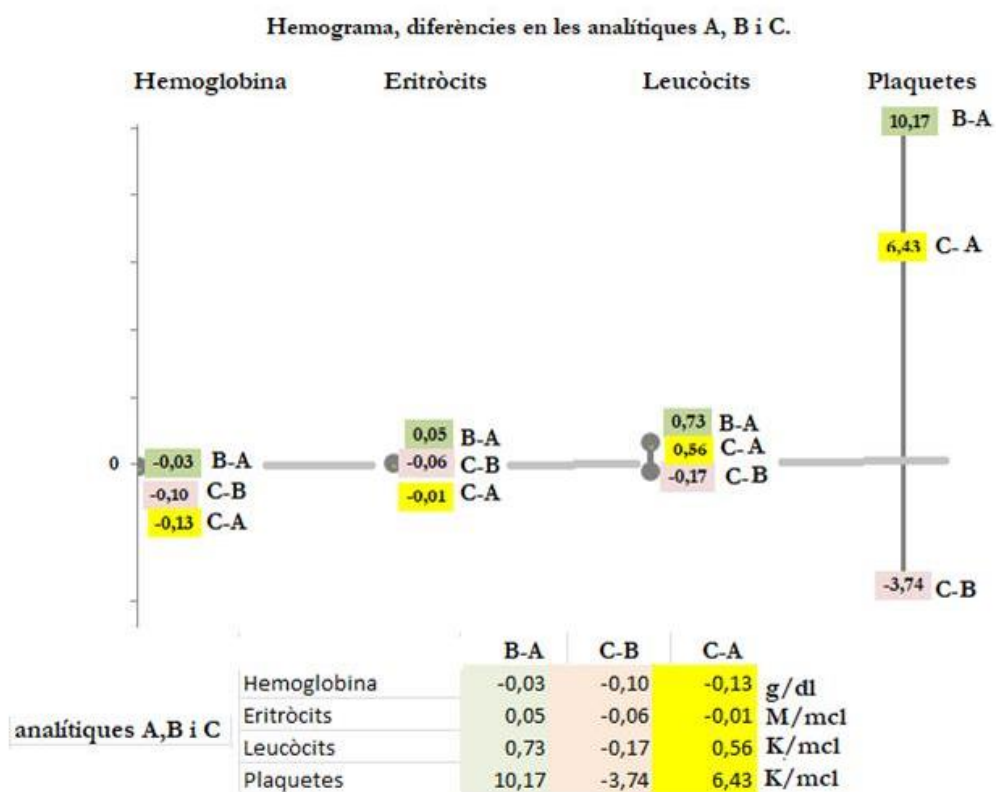
Per als paràmetres donats amb un risc alfa de 0,05 i una mida mostral de 46 observacions en cada fase, l'error tipus 2 (error β) és 0,218 i la potència 0,782 ($1-\beta$).

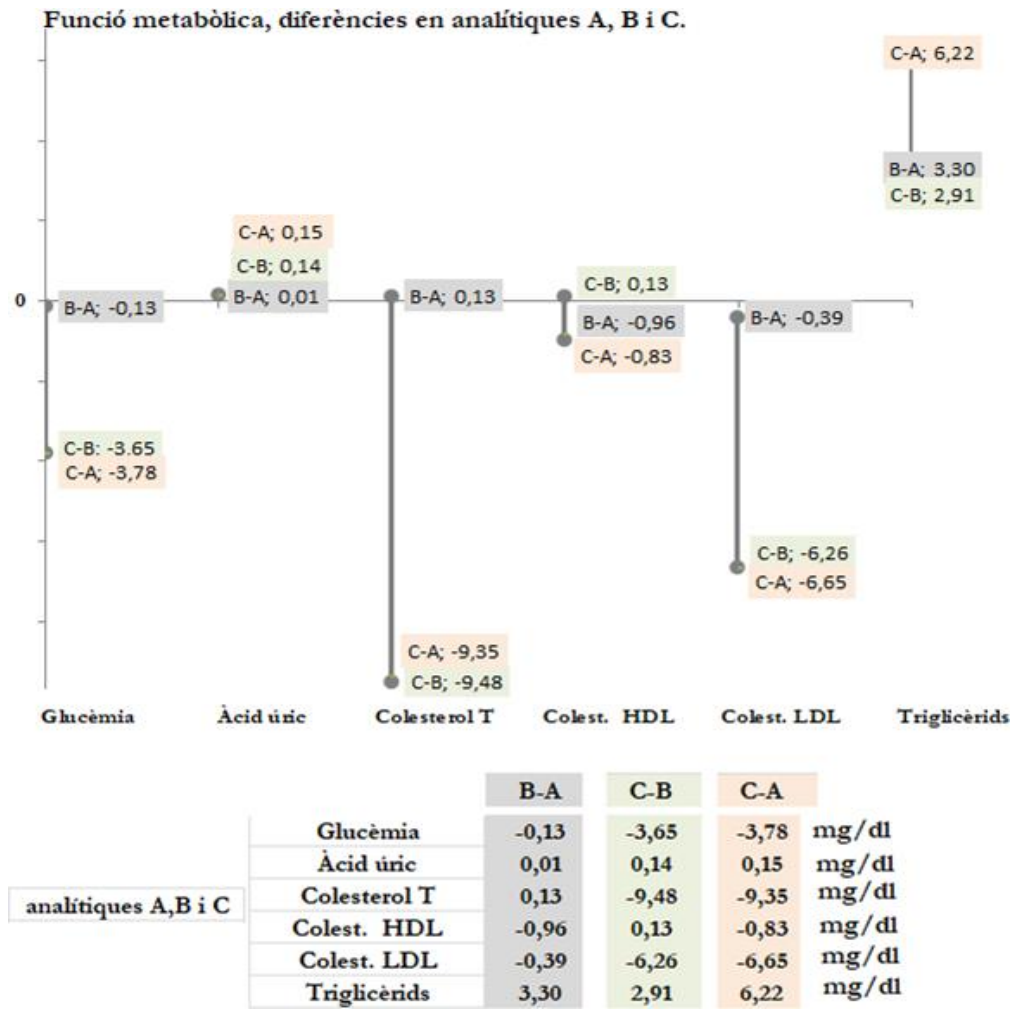
Annex 37 Gràfic Ojiva per a Potència de la mostra

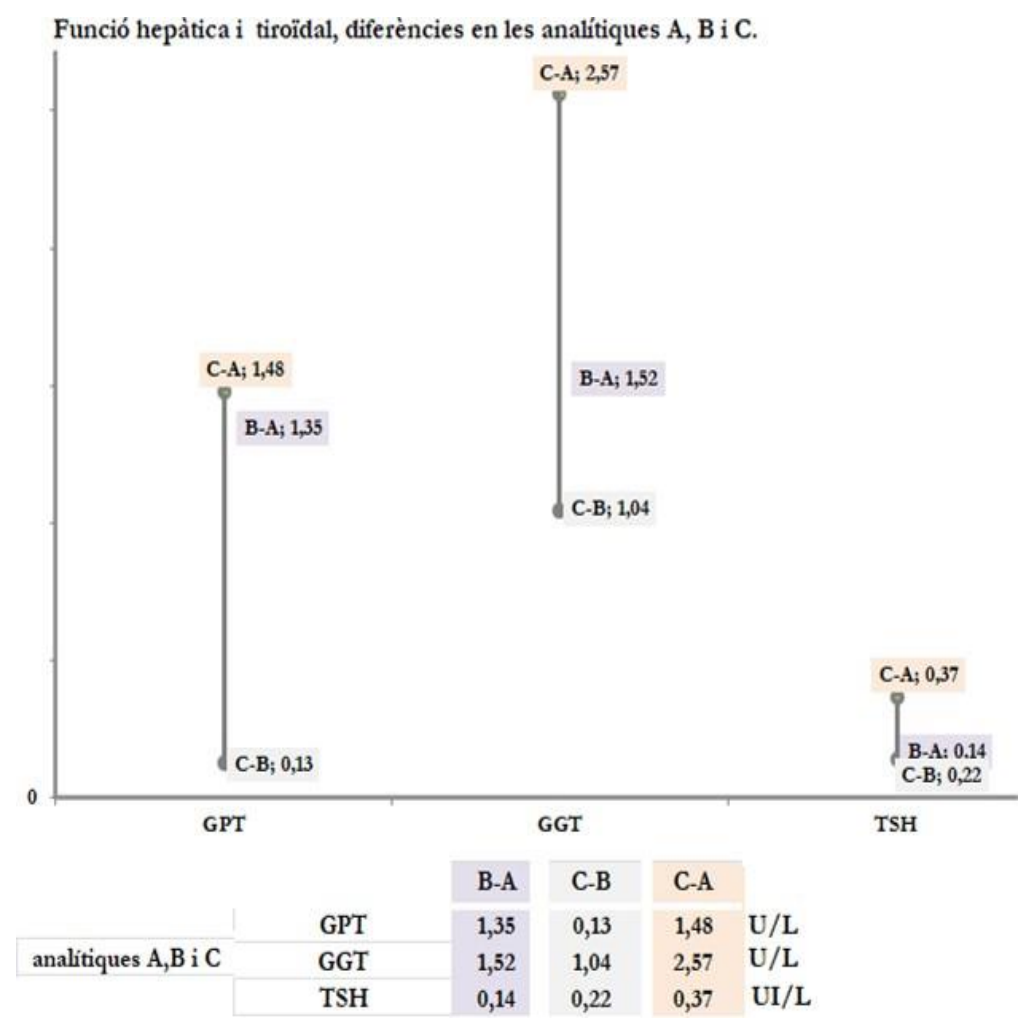
Paràmetres	Resultats
Mida de la mostra	46
alfa	0,05
Desviació estàndar de la variable	0,5
Límit d'equivalència	0,4
Potència	0,717
Beta	0,283

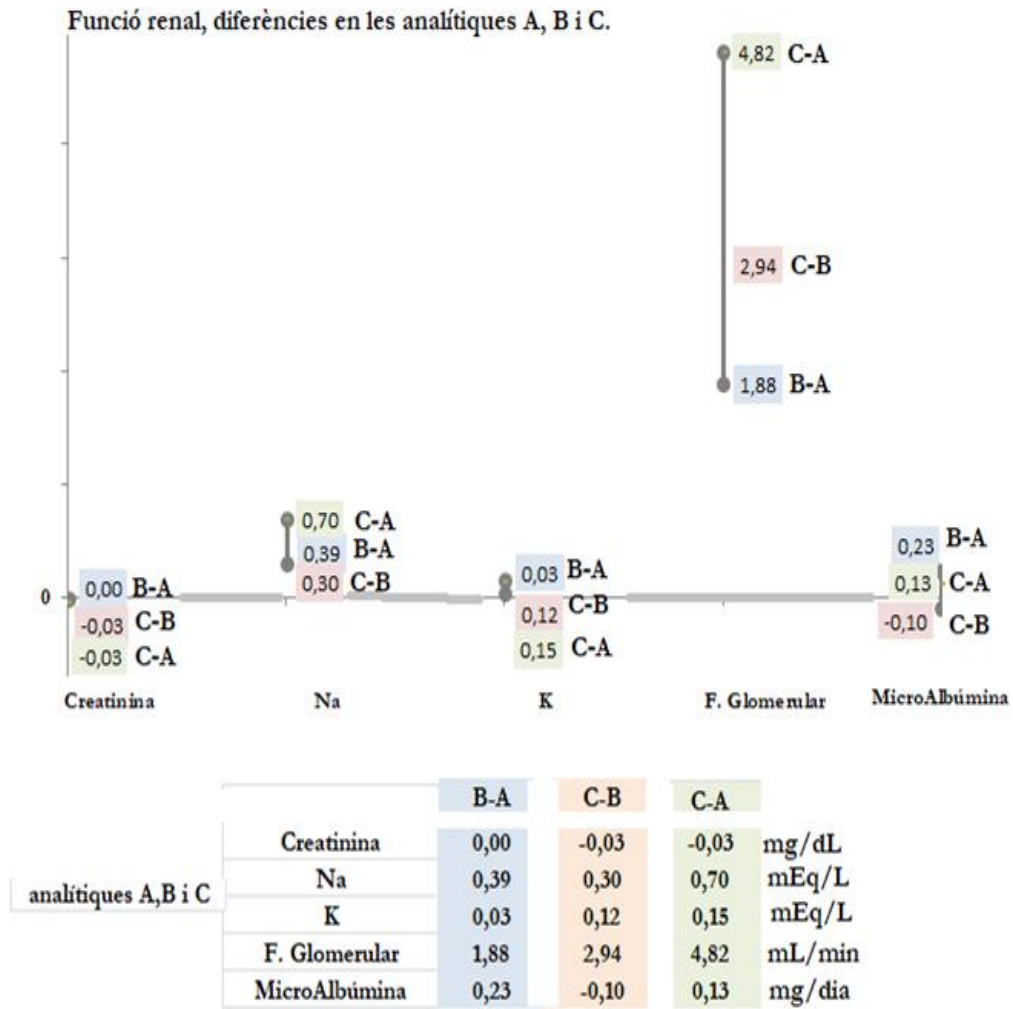


Simulació	
Mida de la mostra	Potència
5	< 0,0001
10	< 0,0001
15	< 0,0001
20	0,141
25	0,281
30	0,422
35	0,534
40	0,633
45	0,703
50	0,773
55	0,816









Annex 42 Esquema dels resultats de Susalit

	VARIABLES	OLE n 72 500 o 1000mg dia	Captopril n 76 12,5 o 25 mg dia	pvalor
SUSALIT n148 doble-blind, paralel, randomized, 4 setmanes de rentat i 8 de tractament, Controlat amb PAS i PAD en la consulta	PAS en mmHg abans-després (DE)	145(5)-133,5(10,4)	144,7(4,5)-130,9(9,3)	<0,001
	Línia Base:	Després	Després	<0,001
	149,3±5,58//148,4±5,56	-11,5±8,5	-13,7±7,6	
	PAD en mmHg abans-després (DE)	91,3(5,1)-86,6(6,9)	89,9(6,6)-83,4(7,1)	<0,001
	Línia Base:	Després	Després	<0,001
	93,9±4,51//93,8±4,88	-4,8±5,5	-6,4±5,2	
	Colesterol Total en mg/dl abans-després (DE)	Abans 202,2 (34,6)- després 196,4(63,8)	183,6(27,5)- 184,1(30,2)	0,033 0,808

Annex 43 Esquema dels resultats d'Stonehouse

STONEHOUSE, n 60			
OLE: with meal 10 ml twice a day of OLE liquid extract containing 136,2mg oleuropein and 0,32mg hidroxityrosol a day		Control	pvalor
PAS_24h_en mmHg, n45, (DE)	Abans 134,75(±11,67)	Abans 132,59(±10,28)	
Diferència extracte-control -3,33(±10,8)	Després 133,27(±9,45)	Després 134,45(±10,92)	0,045
	Diferència -1,49(±7,5)	Diferència 1,84(±7,9)	
PAD_24h_en mmHg n45, (DE), Diferència extracte-control -2,42(±7,61)	Abans 80,35(±8,65)	Abans 79,1(±8,1)	
	Després 80,03(±8)	Després 81,2(±8,9)	0,039
	Diferència -0,20(±5,6)	Diferència 2,22(±6,3)	
PAS_dia_en mmHg n44, (DE), Diferència extracte-control -3,95 (±11,48)	Abans 139,69(±12,28)	Abans 137,49 (±10,25)	
	Després 137,45(±10,2)	Després 139,22 (±11,2)	0,027
	Diferència -2,25(±8)	Diferència 1,7(±7,13)	
PAD_dia_en mmHg n44, (DE), Diferència extracte-control -3(±8,54)	Abans 83,71(±8,86)	Abans 82,3(±8,4)	
	Després 83,2(±8,12)	Després 84,97(±8,95)	0,025
	Diferència -0,5(±6,1)	Diferència 2,5(±6,5)	
PAS_nit_en mmHg n43, (DE), Diferència extracte-control -3,02 (±14,4)	Abans 115,58(±10,2)	Abans 112,89(±9,98)	
	Després 115,7(±9,67)	Després 116,16(±11,5)	0,176
	Diferència 0,16(±10,4)	Diferència 3,19(±9,6)	
PAD_nit_en mmHg n43, (DE), Diferència extracte-control -1,56(±9,69)	Abans 67,6(±8,5)	Abans 66,24(±7,4)	
	Després 67,4(±7,5)	Després 67,8(±7,9)	
	Diferència -0,09(±6,8)	Diferència 1,47(±6,1)	
Colesterol total en mml/L n52, (DE) diferència extracte-control -0,32(±0,70)	Abans 5,11(±0,99)	5,02 (±1,02)	
	Després 4,78(±0,99)	5 (±0,97)	0,002
	Diferència: -0,33(±0,47)	Diferència -0,01(±0,44)	
LDL (colesterol) en mml/L n52, (DE), Diferència extracte-control -0,19(±0,56)	3,14(±0,88)	3,09(±0,90)	
	2,94(±0,87)	3,08(±0,89)	0,017
	Diferència -0,20(±0,41)	Diferència -0,01(±0,37)	
HDL (colesterol) en mml/L n52, (DE), diferència extracte-control -0,04(±0,24)	1,29(±0,40)	1,30(±0,38)	
	1,24(±0,34)	1,29(±0,38)	0,202
	Diferència -0,05(±0,18)	Diferència -0,007(±0,17)	

Diferències entre extracte i un hipotensor o placebo en els estudis de Susalit i Stonehouse

Taula de Susalit et al. en 2011

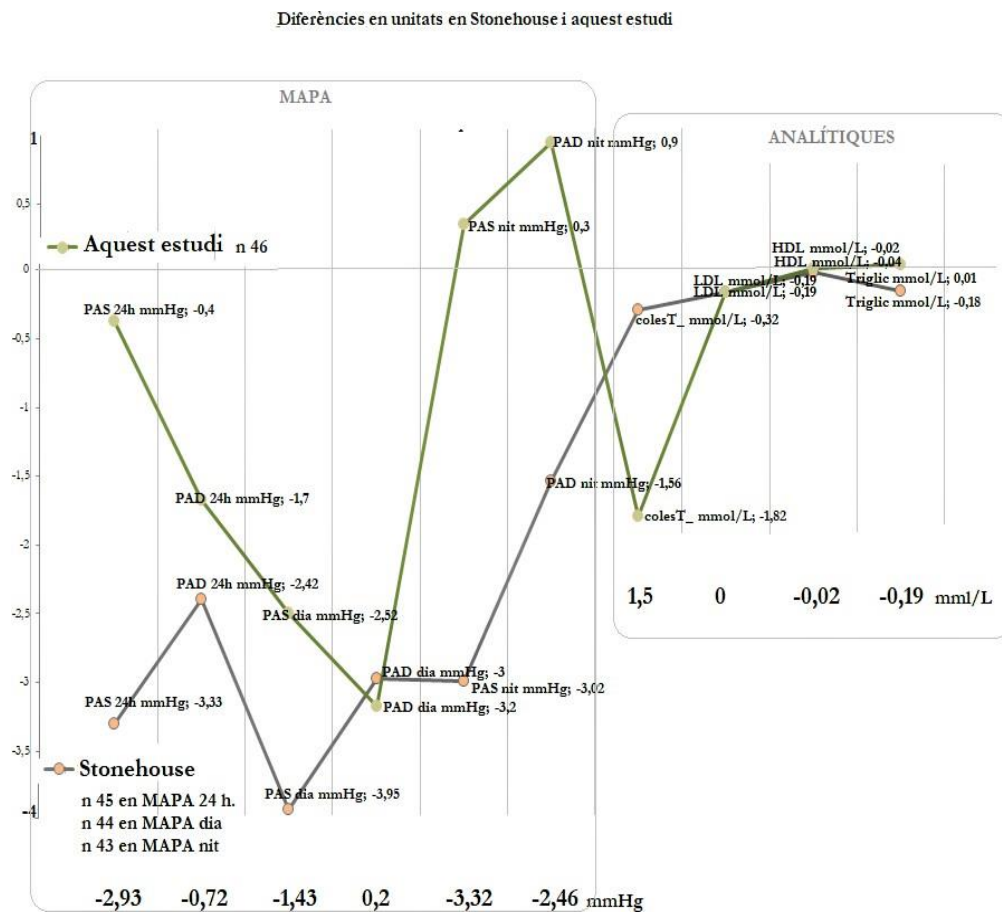
Table 3
Baseline and end of study values of blood pressure, total-cholesterol and triglyceride levels.

Variables	BaselineMean (SD)	EndMean (SD)	p
<i>Olive group (n = 72)</i>			
SBP (mm Hg)	145.0 (5.0)	133.5 (10.4)	<0.001**
DBP (mm Hg)	91.3 (5.1)	86.6 (6.9)	<0.001**
TC (mg/dl)	202.2 (34.6)	196.4 (32.0)	0.033*
TG (mg/dl)	140.3 (68.2)	128.4 (63.8)	0.032*
<i>Captopril group (n = 76)</i>			
SBP (mm Hg)	144.7 (4.5)	130.9 (9.3)	<0.001**
DBP (mm Hg)	89.9 (6.6)	83.4 (7.1)	<0.001**
TC (mg/dl)	183.6 (27.5)	184.1 (30.2)	0.808
TG (mg/dl)	119.5 (63.0)	118.2 (67.7)	0.800

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total-cholesterol; TG, triglyceride; V, visit; End, end of study (after 8 weeks of treatment).
* Significantly different at $\alpha = 0.05$.
** Significantly different at $\alpha = 0.01$.

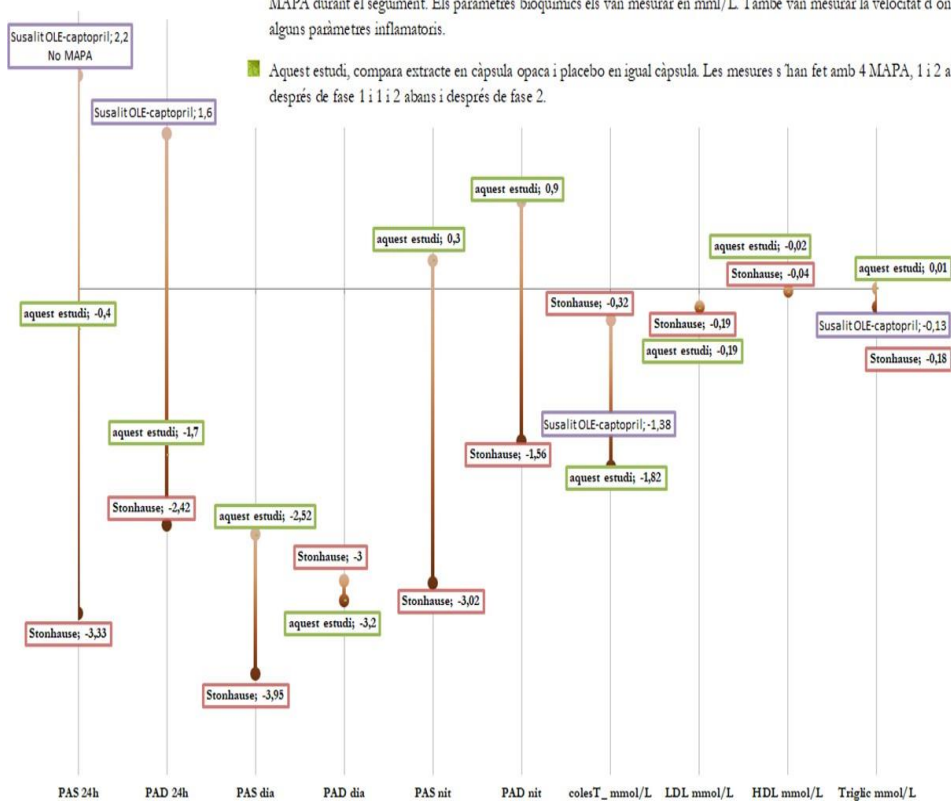
- Susalit et al. publicat en 2011, comparava extracte i captopril a dosis variables segons mesures en mmHg. amb esfingomanòmetre durant el seguiment. Els paràmetres bioquímics es van mesurar en mg/dl, que han sigut convertits a mmol/L en aquest gràfic.
- Stonehouse et al. publicat en 2017, comparava extracte líquid pres amb aliment i placebo a dosis estables, mesurat amb diversos MAPA durant el seguiment. Els paràmetres bioquímics els van mesurar en mmol/L. També van mesurar la velocitat d'ona de pols i alguns paràmetres inflamatoris.
- Aquest estudi, compara extracte en càpsula opaca i placebo en igual càpsula. Les mesures s'han fet amb 4 MAPA, abans i després de la fase 1 i de la fase 2.

Annex 45 Diferències en mmHg Susalit, Stonehouse i aquest estudi



Annex 46 Stonehouse i aquest estudi

- Susal et al. publicat en 2011, comparava extracte i captopril a dosis variables segons mesures en mmHg, amb esfigmomanòmetre durant el seguiment. Els paràmetres bioquímics es van mesurar en mg/dl, que han sigut convertits a mmol/L en aquest gràfic.
- Stonhouse et al. publicat en 2017, comparava extracte líquid pres amb aliment i placebo a dosis estables, mesurat amb diversos MAPA durant el seguiment. Els paràmetres bioquímics els van mesurar en mmol/L. També van mesurar la velocitat d'ona de pols i alguns paràmetres inflamatoris.
- Aquest estudi, compara extracte en càpsula opaca i placebo en igual càpsula. Les mesures s'han fet amb 4 MAPA, 1 i 2 abans i després de fase 1 i 1 i 2 abans i després de fase 2.



PLA DE CURES	Codi: PC1011	ÍNDEX
Elevació de la pressió arterial	Data d'elaboració: Octubre de 2018	Annex 2
	Data de revisió: Octubre de 2023	Annex 3
	Versió: 01	

Nom del pla de cures

Elevació de la pressió arterial en adults

Població diana

Aquest pla de cures s'adreça, dins de l'atenció en la situació aguda, a la persones més grans de 15 anys que presenten unes xifres de pressió arterial elevades PAS $\geq$ 140 i/o PAD $\geq$ 90 mmHg.

Pla de cures**Risc de crisi hipertensiva**

IIN Control: Dolor

IAC Escala analògica visual del dolor

IIN Educació sanitària: Tècniques d'autocontrol

IIN Educació sanitària: Procés de la malaltia

IAC ES: Hàbits saludables

IIN Educació sanitària: Control de símptomes

IIN Educació sanitària: Medicació

IAC Adherència del pla de medicació

IIN Educació sanitària: Prevenció de complicacions

IAC ES: Signes d'alarma i actuació

IAC ES: Factors de risc

Annex 48 Pla de cures de la hipertensió inicial

Plans de cures estandaritzats

HIPERTENSió EN FASE INICIAL

PLA DE CURES	Codi: PC0039	ÍNDEX
Hipertensió en fase inicial	Data d'elaboració: Març de 2018	Annex 2
	Data de revisió: Febrer de 2020	Annex 3
	Versió: 03	

Nom del pla de cures

Hipertensió en fase inicial

Població diana

Aquest pla de cures s'adreça a les persones més grans de 18 anys diagnosticades fa menys de 6 mesos d'hipertensió arterial.

Pla de cures

Risc de deteriorament de l'adaptació al nou estat de salut

- IIN Entrevista terapèutica motivacional
- IIN Educació sanitària: Estratègies d'adaptació
- IIN Pacte terapèutic
- IIN Educació sanitària: Procés de la malaltia
 - IAC ES: Signes d'alarma i actuació
 - IAC Factors de risc: Valorar
- IIN Tabaquisme
 - IAC Ara fuma?
 - IAC Tipus d'intervenció sobre el tabac
- IIN Alcohol (grau de risc)
 - IAC Consum d'alcohol (grau de risc)
- IIN Educació sanitària: Alimentació i nutrició
- IIN Activitat física
 - IAC Qüestionari CBPAAT d'activitat física
 - IAC Temps assegut (h/d)
 - IAC Sedestació interrompuda
 - IAC Etapa de canvi. Activitat física
 - IAC Activitat i exercici a la consulta
- IIN Consells d'estils de vida saludables
- IIN Educació sanitària: Medicació
 - IAC Adherència al pla de medicació
- IIN Educació sanitària: Tècniques d'autocontrol
- IIN Valoració d'AMPA
 - IAC PAS AMPA: Mitjana de 24 h

Plans de cures estandaritzats

- IAC PAD AMPA: Mitjana de 24 h
- IAC PAS AMPA: Mitjana de matí
- IAC PAD AMPA: Mitjana de matí
- IAC PAS AMPA: Mitjana de tarda
- IAC PAD AMPA: Mitjana de tarda

Risc cardiovascular

- IIN Control de paràmetres antropomètrics
 - IAC Pes
 - IAC Talla
 - IAC Índex de massa corporal (IMC)
 - IAC Perímetre abdominal
- IIN Control: Pressió arterial
 - IAC Pressió arterial sistòlica
 - IAC Pressió arterial diastòlica
- IIN Freqüència cardíaca
 - IAC Ritme cardíac
- IIN Risc coronari (REGICOR)
- IIN Control: Polsos perifèrics
 - IAC Pols pedi dret
 - IAC Pols pedi esquerre
 - IAC Pols tibial posterior dret
 - IAC Pols tibial posterior esquerre
- IIN Localització de l'edema
- IIN Electrocardiograma

PLA DE CURES	Codi: PC0040	ÍNDEX
Hipertensió en fase de seguiment	Data d'elaboració: Març de 2018 Data de revisió: Febrer de 2020 Versió: 03	Annex 2
		Annex 3

Nom del pla de cures

Hipertensió en fase de seguiment

Població diana

Aquest pla de cures s'adreça a les persones més grans de 18 anys que es troba en una fase de bon control dels seus nivells de pressió arterial.

Plans de cures estandarditzats

Pla de cures**Risc d'hiper/hipotensió arterial**

- IIN Entrevista terapèutica motivacional
- IIN Educació sanitària: Estratègies d'adaptació
- IIN Pacte terapèutic
- IIN Educació sanitària: Procés de la malaltia
 - IAC ES: Signes d'alarma i actuació
- IIN Tabaquisme
 - IAC Ara fuma?
 - IAC Tipus d'intervenció sobre el tabac
- IIN Alcohol (grau de risc)
 - IAC Consum d'alcohol (grau de risc)
- IIN Educació sanitària: Alimentació i nutrició
- IIN Activitat física
 - IAC Qüestionari CBPAAT d'activitat física
 - IAC Temps assegut (h/d)
 - IAC Sedestació interrompuda
 - IAC Etapa de canvi. Activitat física
 - IAC Activitat d'exercici a la consulta
- IIN Consells d'estils de vida saludables
- IIN Educació sanitària: Medicació
 - IAC Adherència al pla de medicació
- IIN Educació sanitària: Tècniques d'autocontrol
- IIN Valoració d'AMPA
 - IAC PAS AMPA: Mitjana de 24 h
 - IAC PAD AMPA: Mitjana de 24 h

- IAC PAD AMPA: Mitjana de 24 h
- IAC PAS AMPA: Mitjana de 24 h
- IAC PAD AMPA: Mitjana de 24 h
- IAC PAS AMPA: Mitjana de 24 h
- IAC PAD AMPA: Mitjana de 24 h

Risc cardiovascular

- IIN Control de paràmetres arterials
 - IAC Pes
 - IAC Talla
 - IAC Índex de massa corporal
 - IAC Perímetre abdominal
- IIN Control: Pressió arterial
 - IAC Pressió arterial sistòlica
 - IAC Pressió arterial diàstolica
- IIN Freqüència cardíaca
 - IAC Ritme cardíac
- IIN Risc coronari (REGICOR)
- IIN Control: Polsos perifèrics
 - IAC Pols pedi dret
 - IAC Pols pedi esquerre
 - IAC Pols tibial posterior dret
 - IAC Pols tibial posterior esquerre
- IIN Localització de l'edema
- IIN Electrocardiograma

Alguns diagnòstics (NANDA) d'infermeria relacionats amb el seguiment del pacient	
CODI	
3O 4420	Acord amb la persona
3Q 4920	Escolta activa
3Q 4920	Fomentar la comunicació (dificultats del llenguatge parlat)
3R 5230	Potenciar la capacitat de fer front a situacions difícils
3R 5240	Assessorament
3R 5270	Suport emocional
3R 5300	Facilitar l'expressió de sentiments de culpa
3R 5380	Potenciar la seguretat
3R 5390	Potenciació de la consciència d'un mateix
3P 5400	Potenciació de l'autoestima
3R 5440	Estimulació dels sistemes de suport
3S 5510	Educació sanitària
3S 5606	Ensenyament individual
3S 5612	Ensenyament de l'activitat i l'exercici

