



UNIVERSIDAD DE JAÉN
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

Trabajo Fin de Grado

Suplementación con vitamina C y/o E y su efecto en la presión arterial

Lydia Martínez de la Casa García

Jaén, enero de 2024



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

GRADO EN BIOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

Suplementación con vitamina C y/o E y su efecto en la presión arterial

Lydia Martínez de la casa García

Una firma manuscrita en tinta negra que dice "Lydia Martínez". La firma es fluida y está rodeada por una línea de tinta que parece ser un círculo o una firma decorativa.

Jaén, enero de 2024

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
1. Introducción.....	3
1.1. Hipertensión	3
1.1.1. Definición	3
1.1.2. Etiología.....	4
1.2. Radicales libres	5
1.3. Estrés oxidativo	6
1.4. Disfunción endotelial	7
1.5. Mecanismos de acción frente al estrés oxidativo	8
1.5.1. Antioxidantes no enzimáticos	8
1.5.1.1. Vitamina C	8
1.5.1.2. Vitamina E	9
1.5.1.3. Vitamina C y E.....	10
2. Hipótesis.....	10
3. Objetivos	10
3.1. Objetivo general	10
3.2. Objetivos específicos.....	10
4. Metodología.....	11
4.1. Criterios de inclusión	11
4.2. Criterios de exclusión	11
5. Resultados	12
5.1. Selección de estudios.....	12
5.2. Características del estudio	13
5.3. Resultados del estudio	14

6.	Discusión.....	18
7.	Conclusión.....	22
8.	Referencias	23

RESUMEN

Introducción: La hipertensión (HTA) actualmente es uno de los graves problemas de salud mundial. Factores como el estrés, la disfunción endotelial y la remodelación vascular se asocian con la hipertensión. Los antioxidantes (vitamina C y/o E) pueden modular el estrés oxidativo y reducir la presión arterial.

Objetivo: Determinar el efecto de la suplementación de Vitamina C y/o E en la regulación de la presión arterial.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en distintas bases de datos como Pubmed y Web of Science. Se recolectaron los datos de los artículos seleccionados. Se realizó revisión bibliográfica de acuerdo a la disponibilidad de la información.

Resultados: Se obtuvieron 32 artículos para la revisión sistemática, de los cuales 14 ensayos son con suplementación vitaminas C, 12 con suplementación de vitamina E y 6 artículos presentaban ambas vitaminas.

Conclusiones: La suplementación de vitamina C muestra evidencias significativas para reducir la presión arterial, mientras que la vitamina E y la combinación de ambas vitaminas no presentan resultados concluyentes.

Palabras claves. Hipertensión, presión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del corazón, vitamina, vitamina C, ácido ascórbico, vitamina E, tocoferol,

ABSTRACT

Introduction: Hypertension (HTA) is currently one of the serious global health problems. Factors such as stress, endothelial dysfunction, and vascular remodeling are associated with hypertension. Antioxidants (vitamin C and/or E) can modulate oxidative stress and reduce blood pressure.

Objective: To determine the effect of Vitamin C and/or E supplementation on blood pressure regulation.

Materials and Methods: A search for randomized clinical trials was conducted on different databases such as Pubmed and Web of Science. Data from selected articles were collected, and a literature review was carried out based on the availability of information.

Results: Thirty-two articles were gathered for the systematic review, of which 14 trials involved vitamin C supplementation, 12 involved vitamin E supplementation, and 6 articles included both vitamins.

Conclusions: Vitamin C supplementation presents significant evidence for reducing blood pressure, while vitamin E and the combination of both vitamins do not yield conclusive results.

Key words. Hypertension, blood pressure, cardiovascular disease, heart disease, vitamin, vitamin C, ascorbic acid, vitamin E, tocopherol

1. Introducción

1.1. Hipertensión

La Hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas de salud mundial más importantes del siglo XXI (Mengozi et al., 2023). En 2019 la hipertensión presentó alrededor de 11 millones de muertes en todo el mundo, a pesar del conocimiento general sobre la HTA, el número de personas con presión arterial alta aumentado desde 1990 alrededor de 1300 millones en 2019 (The Lancet Neurology, 2023). En respuesta a esta alarmante situación la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primer informe en 2023 (*Global report on hypertension: the race against a silent killer*, 2023) sobre los efectos a escala mundial de la hipertensión arterial y pautas para vencer a este asesino silencioso. Según la OMS, cuatro de cada cinco personas con hipertensión no reciben un tratamiento adecuado, si todos los países logran ampliar la cobertura, podrían evitarse 76 millones de muertes entre 2023 y 2050.

1.1.1. Definición

La presión arterial alta se define como una elevación constante de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) por encima de los valores de referencia (PAS ≥ 140 mmHg y PAD ≥ 90 mmHg) (Mancia et al., 2023), también es conocida como “la asesina silenciosa” ya que a veces no muestra síntomas y por lo tanto puede pasar inadvertida mucho tiempo hasta que produzca una afectación de algún órgano diana o su descubrimiento por revisiones médicas (Chairperson et al., 2023).

Tabla 1.1.1. Clasificación de la presión arterial (mmHg) (Mancia et al., 2023).

Presión Arterial	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal elevada	130-139	85-89
HTA (grado 1)	140-159	90-99
HTA (grado 2)	160-179	100-109
HTA (grado 3)	>179	>110

1.1.2. Etiología

El aumento persistente de la presión arterial puede ser provocada por alteraciones fisiopatológicas, incluido el sistema nervioso autónomo, insuficiencia renal, insuficiencia endocrina, trastornos neurohumorales, trastornos de la membrana celular y cambios vasculares (Chairperson et al., 2023).

El desarrollo de la hipertensión se basa en muchos mecanismos que interactúan a nivel celular y molecular, lo que contribuye a que la hipertensión persista durante mucho tiempo y dañe los órganos del cuerpo. Este daño ocurre en los vasos sanguíneos y hace que el endotelio (el revestimiento interno de los vasos sanguíneos) pierda su capacidad para relajarse adecuadamente. Además, se genera una agregación excesiva de plaquetas (células responsables de la coagulación de la sangre), inflamación y aumento de la resistencia arterial periférica (Hernández, 2005).

El 95% de los casos de hipertensión arterial que se observan en la clínica no tienen una causa específica identificada y se conocen como hipertensión arterial esencial, primaria o idiopática. Por otro lado, el 5% restante se debe a diversas causas secundarias, como el uso de ciertos medicamentos, enfermedades cardiovasculares, problemas renales, etc.

La hipertensión primaria se caracteriza por una progresión lenta, y no presentar síntomas hasta que aparece un daño significativo en alguno de los órganos diana. Se ha observado que puede existir predisposición genética con una mayor incidencia en individuos con antecedentes familiares de hipertensión. Además existe factores ambientales que aumentan su aparición: obesidad, estrés, aumento del consumo de sodio en la dieta y elevado consumo de alcohol (Gorostidi et al., 2022).

Para la prevención de los factores mencionados anteriormente se sugiere un estilo de vida saludable y medidas no farmacológicas. Estas deben ser la primera opción para todos los pacientes, incluidos aquellos que requieren farmacoterapia debido a la gravedad o el riesgo de HTA (Gorostidi et al., 2022). En primer lugar, la prevención primaria se centra en evitar ciertos factores de riesgo, como dejar de fumar, perder peso, una dieta saludable y ejercicio. En cuanto a la prevención secundaria se enfoca en el control y detección temprana de la hipertensión, análisis de sangre sistemáticos. Se debe evitar el uso excesivo de drogas y poner énfasis en los tratamientos no farmacológicos. Por último, la prevención avanzada implica reducir

el riesgo y mejorar el control de la presión arterial a través de cambios en el estilo de vida y medicamentos. (Chairperson et al., 2023)

Existen muchos otros factores que se han relacionado con la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial, pero actualmente se ha reconocido la importancia de las anormalidades funcionales y estructurales, como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la remodelación vascular (Griendling et al., 2021). El exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede dañar las células endoteliales o musculares, lo que lleva a cambios agudos y crónicos en su estructura y función (Rosendorff et al., 2007). Estos hallazgos proporcionan nuevas perspectivas para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, utilizando medidas que reduzcan el estrés oxidativo, como el uso de antioxidantes (Vitaminas C y E), y controlen dichos factores (Griendling et al., 2021).

1.2. Radicales libres

Los radicales libres (RL) o especies reactivas de oxígeno (ROS) son moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, proporcionándole una configuración de gran inestabilidad. Algunos ejemplos de ROS son el superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH) (Gutiérrez et al., 2014).

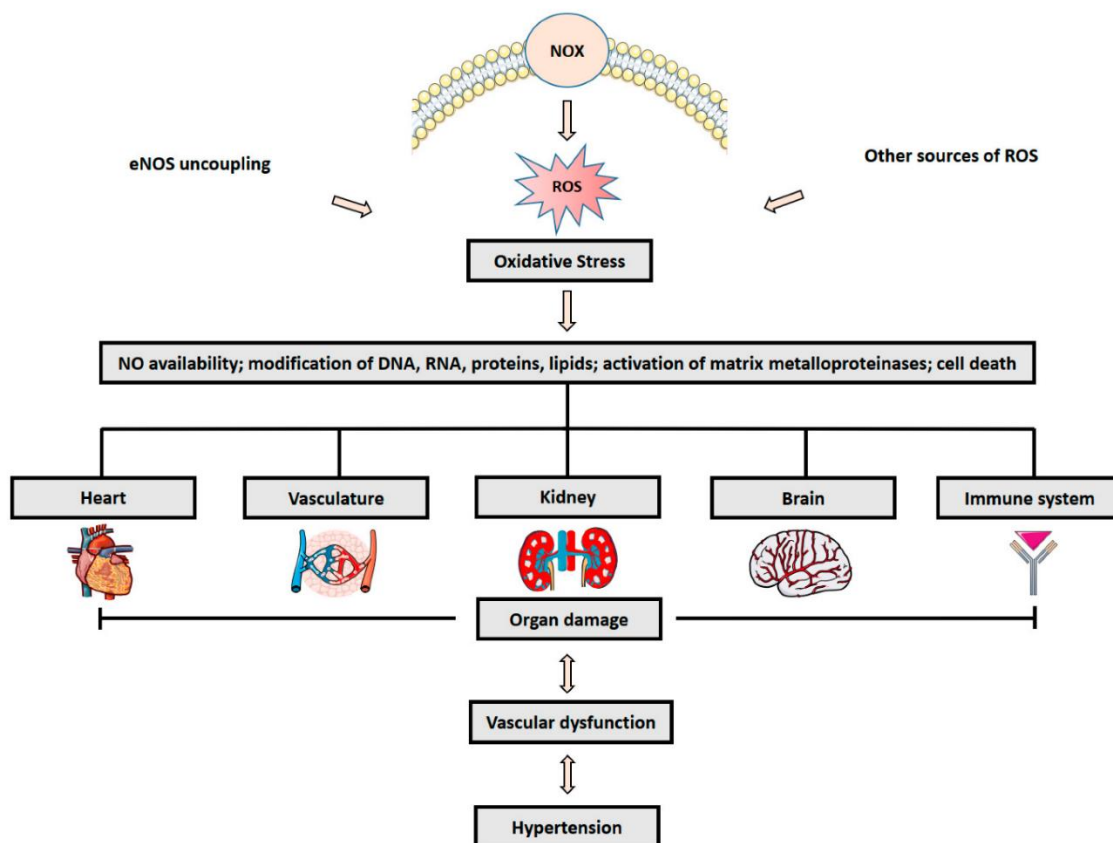


Figura 1.1. Formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) e hipertensión arterial. La activación de las NADPH oxidasas (NOX) y las ROS promueve el estrés oxidativo y provoca daño orgánico, disfunción vascular e hipertensión (Amponsah-Offeh et al., 2023).

1.3. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se describe como un evento en el que el equilibrio oxidativo se altera temporal o permanentemente y tiene consecuencias fisiológicas intracelulares (Violi et al., 2022). Estas consecuencias dependen del objetivo específico y de la concentración de especies oxidantes reactivas (ROS) presentes en el entorno celular. En otras palabras, el término estrés oxidativo se utiliza cuando hay un desequilibrio en el estado redox entre la generación de ROS y los mecanismos del cuerpo para neutralizarlos a través de antioxidantes (González, 2014) (Figura 1.3.). Este cambio es común en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, como aquellos diagnosticados con presión arterial alta (Amponsah-Offeh et al., 2023).

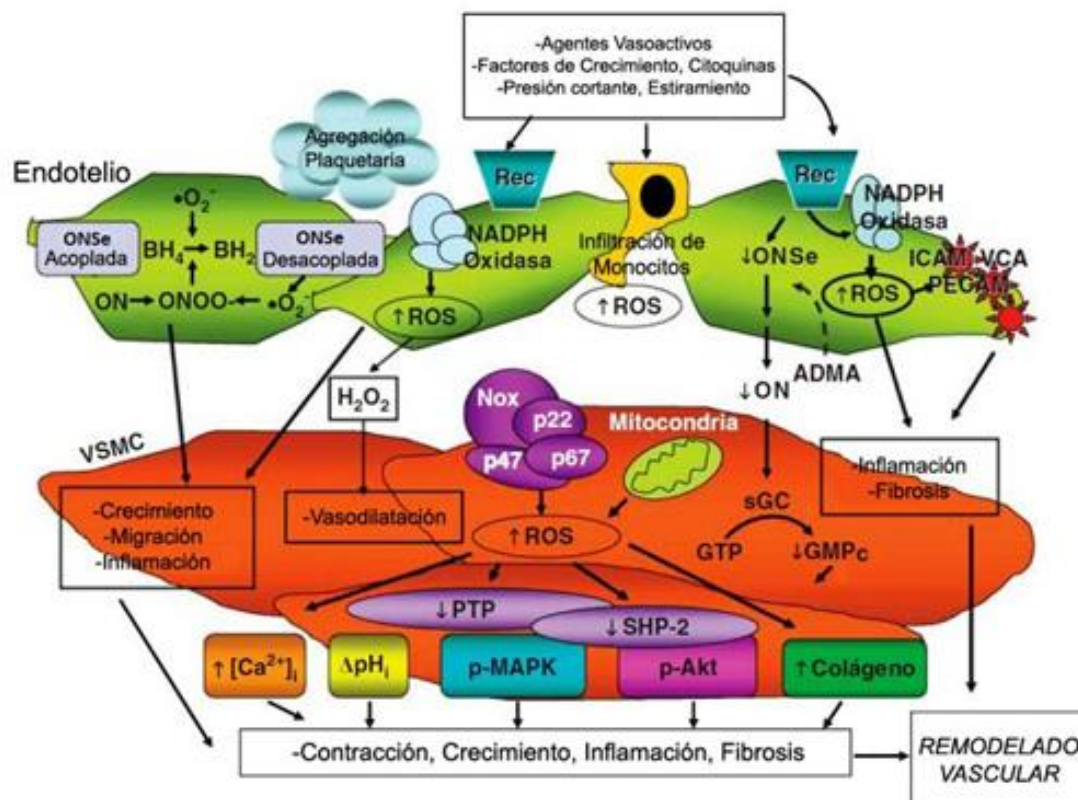


Figura 1.3. Reestructuración Vascular en Hipertensión: El Papel del Estrés Oxidativo" (Gutiérrez et al., 2014). La activación de enzimas como la NADPH oxidasa y las mitocondriales en células del endotelio y músculo liso vascular aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminuyendo el óxido nítrico y generando O_2^- y H_2O_2 . Estas moléculas afectan a las vías de señalización como las MAPKs y PTPs, promoviendo la expresión de moléculas proinflamatorias (ICAM) y de adhesión en células vasculares (PECAM). Esto desencadena procesos como crecimiento vascular, fibrosis, inflamación y agregación de plaquetas, contribuyendo al daño y remodelación vascular en la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

Leyenda: ADMA (Dimetilarginina asimétrica); BH_4 (tetrahidrobiopterin); GMPc (guanosina monofosfato cíclico); GTP (gua-nosina trifosfato); ONSe (óxido nítrico sintetasa endotelial); MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógeno); NADPH (nico-tinamida adenina dinucleótido fosfatasa); N(G)-dimetil-L-arginina (inhibidor endógeno de la ONS); p (proteína fosforilada); PTP (proteína tirosina fosfatasa); Rec (receptor); sGC (guanililciclase soluble); SHP-2, (proteína tirosina fosfatasa-2 contiene el dominio SH2); VSMC (células musculares lisas vasculares).

1.4. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se caracteriza por un deterioro de las funciones clave del endotelio, como la vasodilatación y la regulación proinflamatoria (Gutiérrez et al., 2014). El óxido nítrico (NO), producido por el endotelio, es esencial en la dilatación de

los vasos sanguíneos. En el contexto de la hipertensión arterial, los vasos sanguíneos pierden su capacidad de relajarse. Esto sucede porque las especies reactivas de oxígeno (ROS) provocan inflamación vascular, mientras que el estrés oxidativo afecta a la función endotelial reduciendo la disponibilidad del óxido nítrico (NO) (Gutiérrez et al., 2014) (Figura 1.1.)

1.5. Mecanismos de acción frente al estrés oxidativo

La interacción de diferentes fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS) y su impacto en la señalización redox puede aumentar significativamente el estrés oxidativo. Por el contrario, los antioxidantes desempeñan un papel fundamental para revertir los efectos nocivos de las ROS. Esto incluye antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutasas, catalasa, glutatión peroxidasa, ácido alfa lipoico, coenzima Q10) y no enzimáticos (vitaminas) (Rodrigo et al., 2011).

1.5.1. Antioxidantes no enzimáticos

Las vitaminas son antioxidantes no enzimáticos que pueden desempeñar un papel crucial en la mejora de la disfunción endotelial. Las vitaminas C y E regulan negativamente la NADPH oxidasa, es una enzima que produce ROS en la pared de los vasos sanguíneos, es decir, las vitaminas reducen la actividad de esta enzima, disminuyendo así la producción de especies reactivas de oxígeno. Por otro lado, regulan positivamente el NO, reduciendo así el estrés oxidativo y la presión arterial. (Amponsah-Offeh et al., 2023).

1.5.1.1. Vitamina C

El ácido ascórbico es conocido como vitamina C, es una vitamina hidrosoluble que desempeña un papel fundamental en funciones biológicas (González, 2014).

Entre las diversas funciones en las que está involucrada la vitamina C destacamos que es un potente antioxidante y eliminador de radicales, además protege los componentes celulares de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo mediado por radicales libres (Morelli et al., 2020).

Diversos estudios han investigado el efecto del ácido ascórbico en las enfermedades vasculares, mostrando una relación prometedora que vincula la ingesta

de vitamina C, las dosis de ácido ascórbico y un menor riesgo de hipertensión (Chen, 2001; Moran, 1993; Ramón Rodrigo, 2007)

En un análisis seccional se examinó la relación entre los niveles de ácido ascórbico en el plasma sanguíneo y la tensión arterial en un grupo de 242 mujeres (de 18 a 21 años). Los resultados indicaron que la vitamina C plasmática estaba inversamente asociada tanto con la presión arterial sistólica como con la presión arterial diastólica, destacando cómo las personas que tenían mayor concentración de vitamina c, presentaban un presión sistólica de 4,66 mmHg más baja que aquellos en tenían menor concentración de vitamina C (Block et al., 2008). Estos resultados concuerdan con un metaanálisis de 29 ensayos (1407 participantes), incluyendo tanto a individuos normotensos como hipertensos. El metaanálisis muestra que la suplementación diaria con unos niveles de vitamina C de 60 a 4000 mg (dosis mediana: 500 mg) en participantes con presión arterial alta dio lugar a una disminución de 3,84 mm Hg en la presión arterial sistólica y de 1,48 mm Hg en la presión arterial diastólica (Ashor et al., 2014).

Otro estudio realizado en 2020 mostró que los participantes que presentaban hipertensión tenía niveles séricos de vitamina C significativamente más bajos que aquellos los sujetos normotensos. Además, los autores encontraron una relación inversa significativa entre las concentraciones de vitamina C y tanto la PAS como la PAD (Guan et al., 2020).

En general, estos hallazgos muestran cómo la vitamina C se asocia inversamente con la presión arterial sistólica y diastólica, lo que sugiere que las personas con hipertensión podrían presentar niveles bajos de vitamina C sérica en comparación con los sujetos normotensos.

1.5.1.2. Vitamina E

La vitamina E, conocida también como tocoferol, juega un papel importante como antioxidante liposoluble (Shah et al., 2021). Su función principal es capturar los radicales libres y prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), este proceso se llama peroxidación lipídica (Navab et al., 2004).

La vitamina E tiene en ocho isómeros, siendo el alfa-tocoferol el más común. En particular, el alfa-tocoferol actúa como antioxidante al donar átomos de hidrógeno a otras sustancias que interfieren, convirtiéndolas en sustancias inactivas (Colombo,

2010). Durante este proceso, el α -tocoferol se convierte en radicales tocoferol, que pueden interactuar con él u otras moléculas para formar productos inactivos que rompen las cadenas de peroxidación lipídica, lo que resulta de protección contra enfermedades cardiovasculares (Shah et al., 2021).

El papel antioxidante de la vitamina E en la prevención de problemas cardiovasculares es controvertido ya que algunos estudios lo respaldan (Colombo, 2010) , mientras que otros no demuestran ningún efecto beneficioso de la vitamina E sobre los resultados de las enfermedades cardiovasculares (Wright et al., 2006; Mezzetti et al., 2001; Rapola et al., 1997; Lee et al., 2005).

1.5.1.3. Vitamina C y E

La combinación de las vitaminas C y E pueden actuar sinérgicamente, debido a que el ácido ascórbico es necesario para la regeneración del tocoferol, así ambas vitaminas pueden generar condiciones óptimas para la formación de NO (Brito et al., 2015). Un estudio realizado en humanos, en el que se utilizó una combinación de vitaminas, entre ellas las vitaminas C y E, redujo la tensión arterial en los pacientes que tomaban suplementación de vitaminas (Galley et al., 1997).

2. Hipótesis

La suplementación con ácido ascórbico y/o tocoferol puede influir en el daño oxidativo y, en consecuencia, producir la regulación de la presión arterial en personas hipertensas.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Realizar una búsqueda bibliográfica hasta el momento sobre el efecto que conlleva suplementación de vitamina C y/o E en la presión arterial, con la finalidad de comprobar su eficacia basada en la evidencia.

3.2. Objetivos específicos

- Evaluar los posibles mecanismos de acción de la vitamina C y E en la regulación de la presión sanguínea.

- Revisar los diferentes estudios y analizar sus diferencias o similitudes respecto a la suplementación con vitamina C y vitamina E y sus efectos sobre la presión arterial.

4. Metodología

El siguiente estudio es una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios mediante metaanálisis. Para realizar esta revisión, se utilizó una estrategia de búsqueda que involucró una variedad de fuentes de información, incluidas Pubmed y Web of Science. Además, se utilizó el organizador de bibliografía Zotero como una herramienta importante para organizar y gestionar las referencias bibliográficas de forma eficaz. La búsqueda se basó en los siguientes términos claves: “hipertensión”, “presión arterial”, “enfermedad cardiovascular”, “enfermedad del corazón”, “vitaminas”, “vitamina C”, “ácido ascórbico”, “vitamina E”, “tocoferol”. La población de estudio, por otro lado, son ensayos clínicos que evalúan los efectos de la suplementación de vitamina C y/o E sobre la presión arterial.

4.1. Criterios de inclusión

- Artículos con un grupo experimental que haya recibido suplementación con vitamina C y/o E y un grupo placebo para la comparación de resultados.
- Estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados.
- Idiomas: inglés y español.
- Año de publicación entre 1990 y 2023.
- Tipo de participantes en los ensayos: humanos que presenten alteraciones en la presión arterial.

4.2. Criterios de exclusión

- Artículos que presenten datos incompletos o insuficientes para realizar una evaluación adecuada del estudio.
- Estudios que utilicen intervenciones diferentes a la suplementación con vitamina C y/o E como tratamiento principal.
- Documentos que no sean ensayos clínicos, como revisiones sistemáticas, metaanálisis u otros tipos de estudios no experimentales.

5. Resultados

5.1. Selección de estudios

Se identificó un total de 5915 publicaciones. Después se descartaron 4817 artículos que no cumplían los criterios de inclusión. Asimismo 1098 ensayos fueron examinados, de los cuales 32 eran elegibles para su inclusión en la presente revisión (Figura 5.1).

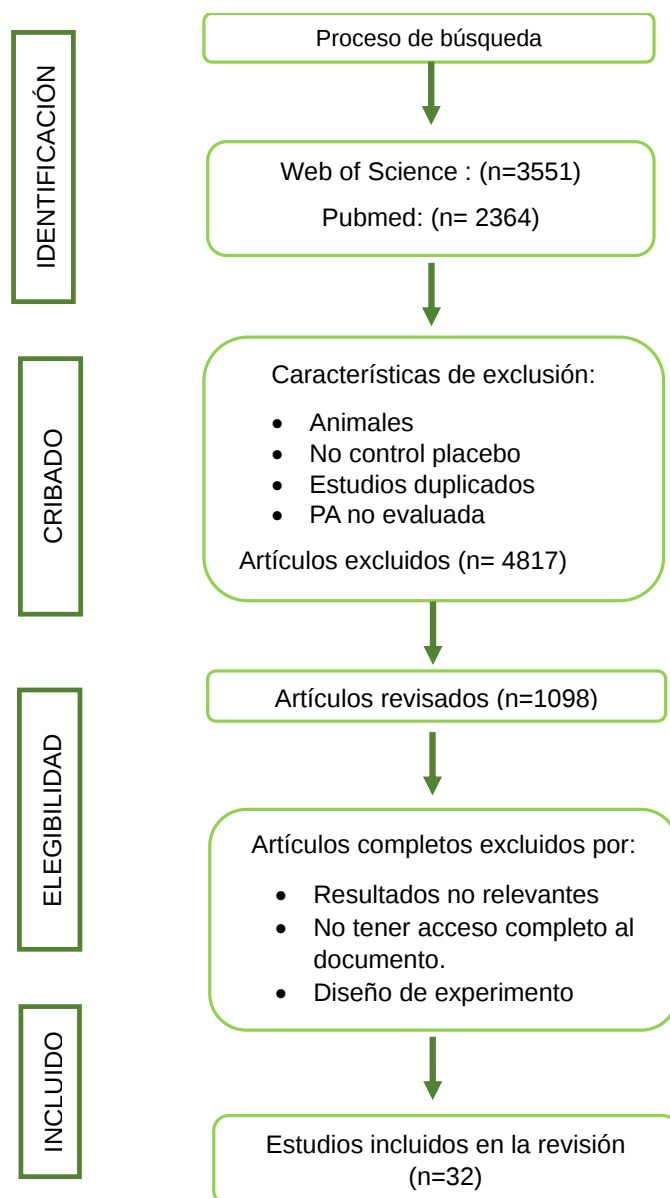


Figura 5.1. Procedimiento de selección de estudios según declaración PRISMA (Moher, 2009).

5.2. Características del estudio

Las características fundamentales de la investigación se encuentran resumidas en la tabla 5.2. Los treinta y dos estudios abarcan el periodo comprendido entre 1994 y 2019. La cantidad de participantes en cada estudio individual varió notablemente entre 11 y 182 personas. Asimismo, el periodo de duración de los ensayos fluctuó entre 2 y 52 semanas.

Tabla 5.2. Características básicas de los artículos incluidos en la revisión.

AUTOR	AÑO	REVISTA	TRATAMIENTO	SEMANAS	N VITAMINA	N PLACEBO
Duffy et al.,	2001	Am J Physiol Heart Circ Physiol	Vitamina C	4 Semanas	19	20
Aryaeian et al.,	2008	Vascular Health and Risk Mana.	Vitamina E	12 Semanas	21	22
Brian A et al.,	2002	Hypertension	Vitamina C	4 Semanas	15	15
Darko et al.,	2002	Clinical Science	Vitamina C	3 Semanas	18	17
Elena et al.,	1996	Journal Cardio Pharma	Vitamina E	16 Semanas	11	14
Eriksson et al.,	1995	Ann Nutr Metab	Vitamina C	12 Semanas	56	56
Farajbakhsh et al.,	2019	European J. of Cli. Nutrition	Vitamina E	8 Semanas	23	24
Fotherby et al., *	2000	Journal of Hypertension	Vitamina C	12 Semanas	17	17
Fotherby et al., *	2000	Journal of Hypertension	Vitamina C	12 Semanas	23	23
Ghosh et al.,	1994	Gerontology	Vitamina C	6 Semanas	22	26
Ghulam et al.,	2008	Arch Pharm Res	Vitamina E	8 Semanas	9	9
Goldstein et al.,	2012	Congenit Heart Dis	Vitamina C	4 Semanas	23	21
Izadi et al.,	2019	Archives of Medical Rese.	Vitamina E	8 Semanas	23	21
Jessup et al., *	2003	BIOL.RESEARCH FOR NURSING	Vitamina E	16 Semanas	14	15
Jessup et al., *	2003	BIOL.RESEARCH FOR NURSING	Vitamina E	17 Semanas	15	15
Lawrence et al.,	2000	Am. College of Cardiology	Ambas	16 Semanas	25	25
Lucy C Chappell et al.,	1999	The Lancet	Ambas	20 Semanas	79	81
Maryam Boshtam et al.,	2002	Int. J. Vitam. Nutr. Res	Vitamina E	27 Semanas	35	35
Mason et al.,	2019	ANZCTR	Vitamina C	16 Semanas	27	27
Noyan Gokce et al.,	1999	Circulation	Vitamina C	4 Semanas	21	25
Oliveira et al., **	2015	Pakistan J. of Biolo Sciences	Vitamina C	2 Semanas	21	21
Palumbo et al.,	2000	AJH	Vitamina E	12 Semanas	75	67
Paolisso et al.,	1995	Ann Nutr Metab	Vitamina E	16 Semanas	30	30
Peter Studinger et al.,	2004	Autonomic Neuroscience	Vitamina E	4 Semanas	10	10
Rasool et al.,	2003	Int. J. Clin Pharma and Ther	Vitamina E	10 Semanas	20	20
Rodrigo et al.,	2008	Clinical Science	Ambas	8 Semanas	55	55
Rodrigo et al.,	2014	Clini. And Exp. Hyper.	Ambas	8 Semanas	60	60
Rolla et al., *	2000	Journal of Internal Medicine	Vitamina C	52 Semanas	181	182
Rolla et al., *	2000	Journal of Internal Medicine	Vitamina C	52 Semanas	90	87
Sadat Farvid et al.,	2003	American College of Nutrition	Ambas	3 Semanas	18	18
Sadat Farvid et al.,	2004	P a t h o p h y s i o l o g y	Ambas	12 Semanas	20	19
Singh et al.,	2002	Cardiovascular Research	Vitamina C	6 Semanas	18	18

*Artículos cuyos datos fueron contabilizados dos veces.

5.3. Resultados del estudio

Los resultados del estudio presentados en las tablas (5.3; 5.3.1 y 5.3.2) examinan los efectos de la suplementación con vitaminas C y E, o ambas, sobre la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con un grupo de control que recibió un placebo.

En primer lugar, múltiples estudios han demostrado cambios significativos en la presión arterial sistólica y diastólica después de la administración de vitamina C.

Por ejemplo, en el estudio de Duffy et al. (2001), se registró una disminución de -13 mmHg la presión arterial sistólica y en la presión arterial diastólica se redujo en -8 mmHg cuando se administró una dosis diaria de 1000 mg/día. Otros estudios, como el de Brian A et al. (2002) y Ghosh et al. (1994), utilizando una dosis más baja de vitamina C (500 mg/día), también mostraron una reducción en ambas medidas. Estos resultados sugieren que la vitamina C tiene un papel beneficioso en la regulación de la presión arterial.

Por el contrario, en el estudio de Darko et al. (2002) que utilizaron dosis altas de vitamina C (1500 mg/día), no reveló un impacto significativo sobre la presión arterial sistólica, con un cambio mínimo de 0 mmHg. Además, el estudio de Eriksson et al. (1995) no encontraron cambios significativos en la presión arterial diastólica con una dosis de 2000 mg/día, aunque observaron un aumento de 5 mmHg en la presión arterial sistólica, lo que sugiere un efecto contrario al esperado.

En segundo lugar, se observaron cambios en la presión arterial sistólica y diastólica después de la administración de vitamina E. El estudio de Maryam Boshtam et al. (2002) demostró que la ingesta de 134 mg de vitamina E al día daba como resultado una reducción significativa de -37,1 mmHg en la presión arterial sistólica y -11,9 mmHg en la presión arterial diastólica. Sin embargo, el estudio de Aryaeian et al. (2008) no mostraron ningún beneficio ya que se registró un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica con una dosis de 400 mg/día.

En último lugar, con la administración conjunta de ambas vitaminas, no se obtuvieron mejoras significativas en la presión arterial. En cambio, el estudio de Rodrigo et al. (2014), presento una pequeña disminución en la presión arterial sistólica y diastólica con dosis de 1000 mg/día de vitamina C y 134 mg/día de vitamina E.

En resumen, los datos en la tabla ofrecen una visión amplia de los efectos de la administración de vitamina y placebo en diversas métricas, subrayando la

necesidad de investigaciones adicionales y una evaluación cuidadosa de los resultados en el contexto de cada estudio individual.

Tabla 5.3. Valores de presión arterial sistólica

Autor	Año	Pre vitamina	SD pre vitamina	Post vitamina	SD post vitamina	Pre placebo	SD pre placebo	Post placebo	SD post placebo	Cambio media Vit	Cambio SD Vit
Duffy et al.,	2001	155	22	142	16	156	21	153	19	-13	15,7225952
Aryaeian et al.,	2008	116,8	17,55	122,2	25,3	122,18	17,21	124,68	19,65	5,4	18,0654992
Brian A et al.,	2002	130,1	12,4	120	12,3	129,7	11,7	128,7	11,8	-10,1	9,56671312
Darko et al.,	2002	141	21,21	141	21,21	138	16,49	136	16,49	0	16,4291954
Elena et al.,	1996	147,9	7,4	133,8	11,5	149,2	14,1	138,7	12,2	-14,1	8,23832507
Eriksson et al.,	1995	138	4	143	4	138	4	132	3	5	3,09838668
Farajbakhsh et al.,	2019	136,7	14,6	121,7	13,3	135,4	12,5	125,8	13,2	-15	10,8718904
Fotherby et al.,	2000	149	1	146	8	149	1	150	7	-3	7,33484833
Fotherby et al.,	2000	125	9	125	9	125	9	125	8	0	6,97137002
Ghosh et al.,	1994	173,2	15	162,9	14	177	16,83	169,3	13,76	-10,3	11,2694277
Ghulam et al.,	2008	125,2	9,3	123,9	11,1	124,6	11,1	123,4	8,7	-1,3	8,07328929
Goldstein et al.,	2012	109,3	13,2	105,7	15,2	108,3	13,5	108,6	9,6	-3,6	11,1527575
Izadi et al.,	2019	113,6	11,69	109,63	10,73	114,61	13,5	116,88	12,51	-3,97	8,72821975
Jessup et al.,	2003	144,8	12,7	129,6	14,7	141,1	14,5	130,8	15,8	-15,2	10,7709795
Jessup et al.,	2003	140,5	16,2	133,7	15,7	140,5	19,2	140,5	12,7	-6,8	12,3634138
Lawrence et al.,	2000	134	16	138	17	132	20	130	18	4	12,8140548
Lucy C Chappell et al.,	1999	133	19	134	18	131	22	138	25	1	14,3596657
Maryam Boshtam et al.,	2002	154,5	9,1	117,4	3,6	153,1	7,4	150,6	6,8	-37,1	7,06441788
Mason et al.,	2019	135,27	15,22	130,4	12,75	133,28	17,04	136,77	15,98	-4,87	11,0695032
Noyan Gokce et al.,	1999	145	26	142	26	132	18	139	22	-3	20,1395134
Oliveira et al.,	2015	121,7	23,84	119	13,16	114,3	11,85	114,2	9,41	-2,7	17,386864
Palumbo et al.,	2000	147,4	16,1	139,1	17,2	144,5	15,2	140,6	16,7	-8,3	12,9368466
Paolisso et al.,	1995	148	5,3	147	6,3	148	5,3	149	6,1	-1	4,5862839
Peter Studinger et al.,	2004	103	12,96	100	8,22	104	7,9	108	6,95	-3	9,29442413
Rasool et al.,	2003	121	2,8	114	2,64	121	2,8	116	2,75	-7	2,11206061
Rodrigo et al.,	2008	137,76	20,1	130,16	20,1	138,3	18,1	139,11	12,09	-7,6	15,5677648
Rodrigo et al.,	2014	138,32	16,34	129,97	13,01	138,11	16,34	139,88	13,09	-8,35	11,7773851
Rolla et al., *	2000	157	-	149	-	155	-	148	-	-8	0
Rolla et al., *	2000	139	-	140	-	138	-	139	-	-2	0
Sadat Farvid et al.,	2003	125,16	14,92	121,97	16,21	127,18	15,78	128,26	17,91	-3,19	12,1151154
Sadat Farvid et al.,	2004	125	15	122	16	127	16	128	18	-3	12,0415946
Singh et al.,	2002	134	21,21	134	16,97	136	16,97	129	16,97	0	15,295026

*Artículos que no presentaban valores de desviación estándar (SD). Unidades reflejadas; milímetros de mercurio (mmHg)

Tabla 5.3.1. Valores de presión arterial diastólica

Autor	Año	Pre vitamina	SD pre vitamina	Post vitamina	SD post vitamina	Pre placebo	SD pre placebo	Post placebo	SD post placebo	Cambio media Vit	Cambio SD Vit
Duffy et al.,	2001	87	9	79	8	88	14	84	14	-8	6,64830806
Aryaeian et al.,	2008	71,81	12	75,24	13,51	74,72	14,58	75,72	13,03	3,43	9,97757987
Brian A et al.,	2002	84,9	4,8	80,5	6,2	85,1	6,4	85,7	6,1	-4,4	4,4515166
Darko et al.,	2002	80	8,49	81	12,73	76	12,73	77	12,73	1	9,09945053
Elena et al.,	1996	98,3	4,02	87,4	5,2	99,4	5,8	92,6	7,1	-10,9	3,7329345
Eriksson et al.,	1995	82	2	82	2	82	2	77	2	0	1,54919334
Farajbakhsh et al.,	2019	81,5	11,1	72,3	14,2	78,3	12,3	70,4	10,4	-9,2	10,2069584
Fotherby et al.,	2000	84	10	81	7	84	10	83	8	-3	7,14142843
Fotherby et al.,	2000	75	6	76	4	75	6	76	5	1	4,28952212
Ghosh et al.,	1994	90,2	10,79	84,3	12,66	91,1	12,23	86,4	10,19	-5,9	9,2461884
Ghulam et al.,	2008	76,4	11,1	73,7	10,8	75,8	6,9	72,5	8,4	-2,7	8,48634197
Goldstein et al.,	2012	70,9	8,5	69	11,7	69	7,4	70	7,3	-1,9	8,36122001
Izadi et al.,	2019	76,19	5,17	75,94	5,47	81,64	11,03	81,34	11,25	-0,25	4,13012591
Jessup et al.,	2003	79	7,8	73,9	8,3	79,3	10,7	73,9	10,2	-5,1	6,25251949
Jessup et al.,	2003	74,7	9,5	74,9	9,4	71,2	10,2	72,5	8,7	0,2	7,32051911
Lawrence et al.,	2000	81	11	84	9	81	10	79	9	3	7,96241169
Lucy C Chappell et al.,	1999	86	17	87	18	84	16	88	17	1	13,5867583
Maryam Boshtam et al.,	2002	95	8,8	83,1	3,6	93,1	6,5	87,3	6,2	-11,9	6,78586767
Mason et al.,	2019	80,3	4,33	77,03	4,09	77,76	8,18	80,91	7,74	-3,27	3,26855014
Noyan Gokce et al.,	1999	78	8	79	11	77	9	77	10	1	7,8612976
Oliveira et al.,	2015	76,1	13,03	75,7	8,49	73,2	10,57	72	9,5	-0,4	9,32665106
Palumbo et al.,	2000	87,9	8,9	85	8,3	86,1	8,3	84	8,7	-2,9	6,68445959
Paolisso et al.,	1995	83	3,29	85	3,83	83	3,29	86	6,57	2	2,80356915
Peter Studinger et al.,	2004	69	8,22	68	8,53	66	6,64	67	6,64	-1	6,49353987
Rasool et al.,	2003	72	7,83	70	8,5	72	7,83	70	6,97	-2	6,35216499
Rodrigo et al.,	2008	96,49	9,05	88,26	9,05	96,9	9,12	96,62	9,05	-8,23	7,00836643
Rodrigo et al.,	2014	96,25	12,24	88,65	7,36	96,88	12,24	96,25	12,24	-7,6	8,8232647
Rolla et al., *	2000	77		75		75		74		-2	0
Rolla et al., *	2000	80		77		80		76		-3	0
Sadat Farvid et al.,	2003	81,32	8,84	79,19	12	82,02	9,03	84,12	10,86	-2,13	8,58100227
Sadat Farvid et al.,	2004	81	9	79	12	82	9	84	11	-2	8,59069264
Singh et al.,	2002	78	12,72	78	8,49	80	8,49	77	8,49	0	9,09354217

* Artículos que no presentaban valores de desviación estándar (SD). Unidades reflejadas; milímetros de mercurio (mmHg).

Tabla 5.3.2. Dosis de vitaminas empleadas

Autor	Tratamiento	Dosis Vitamina C	Dosis Vitamina E
Duffy et al.,	Vitamina C	1000 mg/día	-
Aryaeian et al.,	Vitamina E	-	400 mg/día
Brian A et al.,	Vitamina C	500 mg/día	-
Darko et al.,	Vitamina C	1500 mg/día	-
Elena et al.,	Vitamina E	-	-
Eriksson et al.,	Vitamina C	2000 mg/día	-
Farajbakhsh et al.,	Vitamina E	-	400 mg/día
Fotherby et al., *	Vitamina C	500 mg/día	-
Ghosh et al.,	Vitamina C	500 mg/día	-
Ghulam et al.,	Vitamina E	-	200 mg/día
Goldstein et al.,	Vitamina C	500 -2000 mg/día	-
Izadi et al.,	Vitamina E	-	400 IU/día
Jessup et al., *	Vitamina E	-	800 IU/día
Lawrence et al.,	Ambas	2000 mg/día	800 IU/día
Lucy C Chappell et al.,	Ambas	1000 mg/día	400 IU/día
Maryam Boshtam et al.,	Vitamina E	-	200 IU/día
Mason et al.,	Vitamina C	1000 mg/día	-
Noyan Gokce et al.,	Vitamina C	500 mg/día	-
Oliveira et al., **	Vitamina C	500 mg/día	-
Palumbo et al.,	Vitamina E	-	300 mg/día
Paolisso et al.,	Vitamina E	-	900 mg/día
Peter Studinger et al.,	Vitamina E	-	700 IU/día
Rasool et al.,	Vitamina E	-	400 IU/día
Rodrigo et al.,	Ambas	1000 mg/día	400 IU/día
Rodrigo et al.,	Ambas	1000 mg/día	400 IU/día
Rolla et al., *	Vitamina C	400 – 2000 mg/día	-
Sadat Farvid et al.,	Ambas	200 mg/día	150 mg/día
Sadat Farvid et al.,	Ambas	200 mg/día	100 IU/ día
Singh et al.,	Vitamina C	1000 mg/día	-

*1 UI de vitamina E equivale a 0.67 mg

6. Discusión

En la presente revisión narrativa sistemática se ha estudiado la relación entre la suplementación con vitamina C y/o E y la presión arterial sistólica y diastólica, dadas las propiedades antioxidantes de estas vitaminas que pueden influir en la salud cardiovascular. Los principales hallazgos de esta revisión sistemática revelaron cambios significativos en la presión arterial sistólica y diastólica gracias a la suplementación con vitamina C o E.

La vitamina C (ácido ascórbico) es un antioxidante que desempeña una función importante en la protección de las células contra el estrés oxidativo. Según la revisión realizada por Taddei, se mostró un efecto beneficioso del tratamiento con ácido ascórbico sobre la vasodilatación endotelial en pacientes con hipertensión (Taddei et al., 1998). Otros estudios también intentaron explicar el posible mecanismo de eficacia de la vitamina C en el tratamiento de la hipertensión esencial (Ramón Rodrigo et al., 2008; Natali et al., 2000). En la actualidad, la principal teoría es que la vitamina C aumenta el óxido nítrico (Al-Khudairy et al., 2017). Además, la suplementación con vitamina C mejoró la función endotelial en las arterias coronarias en ensayos humanos (Cottone et al., 2006). Todos los artículos mencionados anteriormente sugieren que la vitamina C es un suplemento eficaz en la hipertensión.

Sin embargo, todos los estudios hasta la fecha han mostrado grandes diferencias individuales y han llegado a conclusiones diferentes. La presente revisión sistemática incluye 14 estudios con suplementación de vitamina C y los resultados mostraron que dicha suplementación puede ser efectiva para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en la población general normotensa. Lograron una reducción superior a -2mmHg en la presión arterial, con reducciones de -13 mm Hg en la PAS y de -8 mm en la PAD. Estas reducciones se pueden considerar clínicamente significativas, ya que se han encontrado en estudios anteriores que una reducción de -2 mm Hg en la presión arterial puede reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares hasta un 7% (Whelton et al., 2002)

Asimismo, un estudio previo, en 2023, indica que una dosis adecuada de vitamina C reduce considerablemente la presión arterial sanguínea (-3,2 mmHg), el análisis mostro un efecto significativo más destacado en la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión (Lbbaan et al., 2023).

En el metaanálisis de Guan et al., en 2020 se revisaron 8 estudios con 614 participantes y los resultados mostraron que la suplementación con vitamina C puede reducir significativamente la PAS y la PAD en pacientes con hipertensión esencial. Otro metaanálisis muy reciente, publicado en 2020 por Ran et al., seleccionó varios ensayos realizados entre 1990 y 2017, los autores informaron que los niveles de vitamina C en los participantes del estudio clínico eran significativamente más bajos en los sujetos hipertensos que en los normotensos; Además, se descubrió una relación inversa significativa entre la concentración sérica de vitamina C y tanto la PAS como la PAD.

En el mismo año, Guan et al. publicaron un metaanálisis independiente, respaldando los hallazgos de Ran, Los autores seleccionaron ocho ensayos controlados aleatorios en los que 614 pacientes con hipertensión recibieron suplementos de vitamina C en dosis que oscilaban entre 300 y 1000 mg/día durante 4 a 24 semanas. Los resultados mostraron una reducción de la PAD en el subgrupo de pacientes con una edad ≥ 35 años que recibieron un suplemento de vitamina C ≥ 500 mg/día durante 6 semanas, mientras que en el subgrupo de edad ≥ 60 años se observó una reducción significativa tanto de la PAS como de la PAD (Jayedi et al., 2019).

En general, estos hallazgos resaltan cómo la vitamina C se asocia inversamente tanto con la PAS como con la PAD, lo que indica que las personas con hipertensión podrían presentar niveles bajos de vitamina C sérica en comparación con los sujetos normotensos.

La vitamina E actúa como antioxidante al eliminar los radicales libres de los lípidos insaturados (LDL). Esta propiedad de la vitamina es especialmente importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En la revisión que estamos llevando a cabo se incluyeron un total de 32 estudios, de los cuales 12 tienen asociada la vitamina E y las enfermedades cardiovasculares. Palumbo et al., en 2000 estudiaron el efecto de la suplementación con vitamina E (300 mg/día) sobre la presión arterial (PA) en 142 pacientes hipertensos tratados. Después de 12 semanas, la tensión arterial clínica disminuyó independientemente de que los pacientes fueran tratados o no con vitamina E. La PAS y PAD no mostraron cambios (Palumbo et al., 2000).

De manera similar, los siguientes estudios no mostraron ninguna relación directa significativa entre la disminución de presión arterial y la vitamina E (Aryaeian, 2008; Boshtam et al., 2005). Sin embargo, el ensayo llevado a cabo por Maryam Boshtam et al., en 2002 obtuvo un resultado bastante significativo, ya que presentaba una disminución de -37.1 mm Hg y -11.9 en la presión arterial sistólica y diastólica.

En 2019 se realizó una revisión sistemática para investigar la relación entre los efectos reductores de la PA de la vitamina E y la duración y dosis del tratamiento. Los resultados mostraron que en comparación con el grupo control (placebo) la PAS disminuyó significativamente en el grupo de vitamina E. Pero no hubo efectos significativos sobre la PAD. Este metaanálisis sugirió que los suplementos de vitamina E solo disminuyeron la PAS y no tuvieron ningún efecto favorable sobre la PAD (Emami et al., 2019).

El estudio que estamos realizando concluye que la vitamina E no presenta un papel concluyente en la prevención de hipertensión arterial (HTA). Algunos estudios demostraron que niveles más altos de vitamina E podrían aumentar el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Naidoo et al., 2012; Nagao et al., 2012)

Los antioxidantes pueden llegar a desempeñar un papel esencial en la mejora de la disfunción endotelial. Las vitaminas C y E regulan negativamente una fuente importante de ROS (NADPH oxidasa) en las paredes vasculares, y regulan positivamente el óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) disminuyendo la presión arterial y el estrés oxidativo (Amponsah-Offeh et al., 2023).

Muchos modelos animales de presión arterial alta han mostrado efectos prometedores de las vitaminas; sin embargo, los estudios poblacionales en pacientes con hipertensión han revelado resultados decepcionantes (Kalpdev et al., 2011; Czernichow et al., 2005; Marques et al., 2018)

El siguiente estudio respalda que el estrés oxidativo está involucrado en el desarrollo de la hipertensión arterial y que la mejora del estado antioxidante mediante la suplementación con vitaminas C y E en pacientes con hipertensión se asocia con una presión arterial más baja. Esto sugiere la intervención con antioxidantes como terapia para la hipertensión (Ramón Rodrigo et al., 2008).

Sin embargo, la falta de beneficios con la administración combinada de vitamina C y E es una demostración de la relación compleja que presentan las vitaminas

antioxidantes y los resultados con enfermedades cardiovasculares (Ramón Rodrigo et al., 2014)

Varios factores pueden explicar estas diferencias. En primer lugar, el diseño de estudio y el tipo de vitaminas puede afectar a los resultados. La exposición prolongada a niveles elevados de factores prooxidantes puede causar defectos estructurales a nivel del ADN mitocondrial, lo que provoca cambios funcionales en múltiples enzimas, estructuras celulares y aberraciones en la expresión genética (Sharifi-Rad et al., 2020). Por lo tanto, es probable que los pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular, ya tengan daño oxidativo irreversible, y poder revertir esto con terapia antioxidante puede ser poco realista (Amponsah-Offeh et al., 2023).

En segundo lugar, el uso frecuente de antioxidantes en la nutrición diaria puede afectar a la respuesta de los grupos de control en estudios clínicos. Por lo tanto, debido a la falta de evidencia sobre el uso de antioxidantes, no se recomiendan como complemento para tratar o prevenir la hipertensión (Amponsah-Offeh et al., 2023). Sin embargo, la mayoría de pautas nutricionales recomiendan el consumo regular de frutas y verduras ricas en antioxidantes, cereales integrales, fibras vegetales, salmón, nueces y una ingesta reducida de sal, lo que se ha demostrado que reduce el estrés oxidativo y mejora la vascularización. El consumo elevado de fruta se asocia con niveles más bajos de presión arterial y con un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiovascular (Amponsah-Offeh et al., 2023).

7. Conclusión

Tras analizar y discutir los resultados de numerosos estudios podemos concluir que la vitamina C muestra evidencias significativas para reducir la presión arterial, mientras que la vitamina E y la combinación de ambas vitaminas no presentan resultados concluyentes.

Muchos ensayos experimentales y clínicos respaldan un papel fundamental de la generación de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo en la hipertensión. Las concentraciones de ROS presentan un papel importante en el mantenimiento de la integridad endotelial y la función vascular, mientras que la formación elevada de ROS produce estrés oxidativo y la reducción de disponibilidad del óxido nítrico. Esto mencionado anteriormente puede provocar disfunción endotelial, lo que favorece la aparición de la hipertensión. Los antioxidantes (como vitamina C) podrían disminuir la generación de especies reactivas de oxígeno y la posterior inflamación, lo que podría proporcionar una mejora en el tratamiento del daño orgánico asociado a la hipertensión.

A pesar de las discrepancias, esta revisión resalta la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor el efecto de estas vitaminas en la regulación de la presión arterial

8. Referencias

1. Al-Khudairy, L., Flowers, N., Wheelhouse, R., Ghannam, O., Hartley, L., Stranges, S., & Rees, K. (2017). Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Library*, 2017(3).
2. Amponsah-Offeh, M., Diaba-Nuhoho, P., Speier, S., & Morawietz, H. (2023). Oxidative stress, antioxidants and hypertension. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 281.
3. Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P. H., & Karanja, N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*, 336(16), 1117–1124.
4. Aryaeian, N., Shahram, F., Djalali, M., Eshragian, M. R., Djazayeri, A., Sarrafnejad, A., Naderi, N., Chamari, M., Fatehi, F., & Zarei, M. (2008). Effect of conjugated linoleic acid, vitamin E and their combination on lipid profiles and blood pressure of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT*, 4(6), 1423-1432.
5. Ashor, A. W., Lara, J., Mathers, J. C., & Siervo, M. (2014). Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*, 235(1), 9-20.
6. Avello, M., & Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea* 494, 161–172.
7. Block, G., Jensen, C. D., Norkus, E. P., Hudes, M., & Crawford, P. B. (2008). Vitamin C in plasma is inversely related to blood pressure and change in blood pressure during the previous year in young Black and White women. *Nutrition Journal*, 7(1).
8. Boshtam, M., Rafiei, M., Golshadi, I. D., Ani, M., Shirani, Z., & Rostamshirazi, M. (2005). Long term effects of oral vitamin E supplement in type II diabetic patients. *INTERNATIONAL JOURNAL FOR VITAMIN AND NUTRITION RESEARCH*, 75(5), 341-346.
9. Boshtam, M., Rafiei, M., Sadeghi, K., & Sarraf-Zadegan, N. (2002). Vitamin E can reduce blood pressure in mild hypertensives. *International journal for*

vitamin and nutrition research. *Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 72(5), 309–314.

10. Brito, R., Castillo, G., González, J., Valls, N., & Rodrigo, R. (2015). Oxidative stress in hypertension: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 123(06), 325-335.
11. Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*, 87(10), 840–844.
12. Chappell, L. C., Seed, P. T., Briley, A. L., Kelly, F. J., Lee, R., Hunt, B. J., Parmar, K., Bewley, S. J., Shennan, A. H., Steer, P. J., & Poston, L. (1999). Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 354(9181), 810-816.
13. Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481–493.
14. Chen, X., Touyz, R. M., Park, J. B., & Schiffrin, E. L. (2001). Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR. *Hypertension*, 38(3 Pt 2), 606-611.
15. Colombo, M. L. (2010). An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol—perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(4), 2103-2113.
16. Cottone, S., Mule, G., Nardi, E., Vadala, A., Guarneri, M., Briolotta, C., Arsena, R., Palermo, A., Riccobene, R., & Cerasola, G. (2006). Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 19(3), 313-318.
17. Darko, D., Dornhorst, A., Kelly, F. J., Ritter, J. M., & Chowienczyk, P. J. (2002). Lack of effect of oral vitamin C on blood pressure, oxidative stress and endothelial function in Type II diabetes. *CLINICAL SCIENCE*, 103(4), 339-344.
18. Duffy, S. J., Gokce, N., Holbrook, M., Huang, A., Frei, B., Keaney, J. F., Jr, & Vita, J. A. (1999). Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet (London, England)*, 354(9195), 2048–2049.
19. Duffy, S. J., Gokce, N., Holbrook, M., Hunter, L. M., Biegelsen, E. S., Huang, A., Keaney, J. F., & Vita, J. A. (2001). Effect of ascorbic acid treatment on

- conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 280(2), H528-534.
20. Emami, M. R., Safabakhsh, M., Alizadeh, S., Asbaghi, O., & Khosroshahi, M. Z. (2019). Effect of vitamin E supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*, 33(7), 499–507.
 21. Eriksson, J., & Kohvakka, A. (1995). Magnesium and Ascorbic-Acid Supplementation in Diabetes-Mellitus. *ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM*, 39(4), 217-223.
 22. Esper, R. J., Nordaby, R. A., Vilariño, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., & Machado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 5(1), 4.
 23. Farajbakhsh, A., Mazloomi, S. M., Mazidi, M., Rezaie, P., Akbarzadeh, M., Ahmad, S. P., Ferns, G. A., Ofori-Asenso, R., & Babajafari, S. (2019). Sesame oil and vitamin E co-administration may improve cardiometabolic risk factors in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION*, 73(10), 1403-1411.
 24. Farvid, M. S., Jalali, M., Siassi, F., Saadat, N., & Hosseini, M. (2004). The impact of vitamins and/or mineral supplementation on blood pressure in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(3), 272-279.
 25. Farvid, M. S., Siassi, F., Jalali, M., Hosseini, M., & Saadat, N. (2004). The impact of vitamin and/or mineral supplementation on lipid profiles in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 65(1), 21-28.
 26. Ferroni, P., Basili, S., Paoletti, V., & Davì, G. (2006). Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 16(3), 222–233.
 27. Fotherby, M. D., Williams, J. C., Forster, L. A., Craner, P., & Ferns, G. A. (2000). Effect of vitamin C on ambulatory blood pressure and plasma lipids in older persons. *Journal of hypertension*, 18(4), 411–415.
 28. Gamboa A, R. (2006). Fisiología de la Hipertensión Arterial esencial. *Acta médica peruana*, 23(2), 76-82.
 29. Ghosh, S., Ekpo, E., Shah, I., Girling, A., Jenkins, C., & Sinclair, A. (1994). A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Trial of Vitamin-C Treatment in Elderly Patients with Hypertension. *GERONTOLOGY*, 40(5), 268-272.

30. *Global report on hypertension: the race against a silent killer*. (2023, September 19). Who.int; World Health Organization.
31. Goldstein, B. H., Sandelin, A. M., Golbus, J. R., Warnke, N., Gooding, L., King, K. K., Donohue, J. E., Yu, S., Gurney, J. G., Goldberg, C. S., Rocchini, A. P., & Charpie, J. R. (2012). Impact of Vitamin C on Endothelial Function and Exercise Capacity in Patients with a Fontan Circulation. *CONGENITAL HEART DISEASE*, 7(3), 226-234.
32. González, J. (2014). Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World Journal of Cardiology*, 6(6), 353.
33. Gorostidi, M., Gijón-Conde, T., de la Sierra, A., Rodilla, E., Rubio, E., Vinyoles, E., Oliveras, A., Santamaría, R., Segura, J., Molinero, A., Pérez-Manchón, D., Abad, M., Abellán, J., Armario, P., Banegas, J. R., Camafort, M., Catalina, C., Coca, A., Divisón, J. A., ... García-Donaire, J. A. (2022). 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). *Hipertensión y riesgo vascular*, 39(4), 174-194.
34. Guan, Y., Dai, P., & Wang, H. (2020). Effects of vitamin C supplementation on essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(8), e19274.
35. Gutiérrez, Y. P., Gutiérrez, A. P., León, A. R., & García, K. C. (2014). Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial. *CorSalud*, 6(2), 181-192.
36. Hajjar, I. M., George, V., Sasse, E. A., & Kochar, M. S. (2002). A randomized, double-blind, controlled trial of vitamin C in the management of hypertension and lipids. *American Journal of Therapeutics*, 9(4), 289-293.
37. Hernández, Y. I. (2005). Hipertensión arterial perioperatoria: ¿Cuándo operar? *Colombian journal of anesthesiology*, 33(4), 269-281.
38. Herrera, E., & Barbas, C. (2001). Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *Journal of physiology and biochemistry*, 57(2), 43-56.
39. Izadi, A., Shirazi, S., Taghizadeh, S., & Gargari, B. P. (2019). Independent and Additive Effects of Coenzyme Q10 and Vitamin E on Cardiometabolic Outcomes and Visceral Adiposity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *ARCHIVES OF MEDICAL RESEARCH*, 50(2), 1-10.

40. Jayedi, A., Rashidy-Pour, A., Parohan, M., Zargar, M. S., & Shab-Bidar, S. (2019). Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β -carotene and risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutrition*, 22(10), 1872-1887.
41. Jessup, J. V., Horne, C., Yarandi, H., & Quindry, J. (2003). The effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biological Research for Nursing*, 5(1), 47-55.
42. Kalpdev, A., Saha, S. C., & Dhawan, V. (2011). Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy: Official Journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, 30(4), 447-456.
43. Kashyap, M. K., Yadav, V., Sherawat, B. S., Jain, S., Kumari, S., Khullar, M., Sharma, P. C., & Nath, R. (2005). Different antioxidants status, total antioxidant power and free radicals in essential hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*, 277(1-2), 89–99.
44. Lbban, E., Kwon, K., Ashor, A., Stephan, B., Idris, I., Tsintzas, K., & Siervo, M. (2023). Vitamin C supplementation showed greater effects on systolic blood pressure in hypertensive and diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 74(8), 814-825.
45. Lee, I.-M., Cook, N. R., Gaziano, J. M., Gordon, D., Ridker, P. M., Manson, J. E., Hennekens, C. H., & Buring, J. E. (2005). Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: The women’s health study: A randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 294(1), 56.
46. Linster, C. L., & Van Schaftingen, E. (2007). Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *The FEBS journal*, 274(1), 1–22.
47. Lombera Romero, F., Barrios Alonso, V., Soria Arcos, F., Placer Peralta, L., Cruz Fernández, J. M. a., Tomás Abadal, L., Rodríguez Padial, L., & González Juanatey, J. R. (2000). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Revista española de cardiología*, 53(1), 66-90.

48. Madrigal, E.; Monroy, M.I.; Piña, A. 1997. La vitamina C y sus propiedades antimutagénicas. *Rev. Inst. Nal. Cancerol.* 43:100-104.
49. Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., ... Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874-2071.
50. Marques, B. C. A. A., Trindade, M., Aquino, J. C. F., Cunha, A. R., Gismondi, R. O., Neves, M. F., & Oigman, W. (2018). Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)*, 40(3), 218-223.
51. Mengozzi, A., Costantino, S., Mongelli, A., Mohammed, S. A., Gorica, E., Delfine, V., Masi, S., Viridis, A., Ruschitzka, F., & Paneni, F. (2023). Epigenetic Signatures in Arterial Hypertension: Focus on the Microvasculature. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4854.
52. Mezzetti, A., Zuliani, G., Romano, F., Costantini, F., Pierdomenico, S. D., Cuccurullo, F., Fellin, R., & The Associazione Medica Sabin. (2001). Vitamin E and lipid peroxide plasma levels predict the risk of cardiovascular events in a group of healthy very old people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(5), 533-537.
53. Moher, D. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264.
54. Moran, J. P., Cohen, L., Greene, J. M., Xu, G., Feldman, E. B., Hames, C. G., & Feldman, D. S. (1993). Plasma ascorbic acid concentrations relate inversely to blood pressure in human subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(2), 213-217.
55. Morelli, M. B., Gambardella, J., Castellanos, V., Trimarco, V., & Santulli, G. (2020). Vitamin C and cardiovascular disease: An update. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(12), 1227.

56. Navab, M., Ananthramaiah, G. M., Reddy, S. T., Van Lenten, B. J., Ansell, B. J., Fonarow, G. C., Vahabzadeh, K., Hama, S., Hough, G., Kamranpour, N., Berliner, J. A., Lusis, A. J., & Fogelman, A. M. (2004). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *The Journal of Lipid Research*, 45(6), 993-1007.
57. Olguín, C.; Melendez, G.; Zúñiga, A.; Pasquetti, A. (2004). Antioxidantes y aterosclerosis. *Rev. End. Nut.* 12:199-206.
58. Oliveira, I. J. L., de Souza, V. V., Motta, V., & Da-Silva, S. L. (2015). Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Anxiety in Students: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 18(1), 11-18.
59. Orte Martínez, L. M. (2010). Hipertensión arterial en su encrucijada: a la búsqueda de una definición operativa. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*, 30(4), 394-402.
60. Palumbo, G., Avanzini, F., Alli, C., Roncaglioni, M. C., Ronchi, E., Cristofari, M., Capra, A., Rossi, S., Nosotti, L., Costantini, C., Cavalera, C., & on behalf of the Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)—Hypertension study. (2000). Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 13(5), 564-567.
61. Pandya, D. P. (2001). Oxidant injury in coronary heart disease (Part-I). *Comprehensive Therapy*, 27(4), 284-292.
62. Pita, G. 1997. Funciones de la vitamina E en la nutrición humana. *Rev. Cub. Aliment. Nutr.* 11: 46-57.
63. Pulido, R., Bravo, L., & Saura-Calixto, F. (2000). Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(8), 3396–3402.
64. Rapola, J. M., Virtamo, J., Ripatti, S., Huttunen, J. K., Albanes, D., Taylor, P. R., & Heinonen, O. P. (1997). Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*, 349(9067), 1715-1720.

65. Rasool, A. H. G., Rehman, A., Yusuf, W. N. W., & Rahman, A. R. A. (2003). Vitamin E and its effect on arterial stiffness in postmenopausal women—A randomized controlled trial. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS*, 41(12), 587-592.
66. Rodrigo, R., González, J., Paoletto, F., Oxirodrigo, R., González, J., & Paoletto, F. (2011). El papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la hipertensión. *Hipertensos. Res*, 34, 431–440.
67. Rodrigo, R., Hasson, D., Prieto, J. C., Dussailant, G., Ramos, C., Leon, L., Garate, J., Valls, N., & Gormaz, J. G. (2014). The effectiveness of antioxidant vitamins C and E in reducing myocardial infarct size in patients subjected to percutaneous coronary angioplasty (PREVEC Trial): Study protocol for a pilot randomized double-blind controlled trial. *TRIALS*, 15, 192.
68. Rodrigo, R.; Rivera, G. (2003). Papel del estrés oxidativo y de los antioxidantes en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles (Monografía). Laboratorio de fisiopatología renal; programa de farmacología molecular y clínica; instituto de ciencias biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. pp. 1-27
69. Rodrigo, Ramón, Prat, H., Passalacqua, W., Araya, J., & Bächler, J. P. (2008). Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 114(10), 625-634.
70. Rodrigo, Ramón, Prat, H., Passalacqua, W., Araya, J., Guichard, C., & Bächler, J. P. (2007). Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 30(12), 1159-1167.
71. Rolla, G., Brussino, L., Carra, R., Garbella, E., & Bucca, C. (2000). Hypertension and ascorbic acid. *LANCET*, 355(9211), 1271-1272.
72. Rosendorff, C., Black, H. R., Cannon, C. P., Gersh, B. J., Gore, J., Izzo, J. L., Jr, Kaplan, N. M., O'Connor, C. M., O'Gara, P. T., Oparil, S., American Heart Association Council for High Blood Pressure Research, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. (2007). Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific

statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention: A scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research and the councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation*, 115(21), 2761-2788.

73. Schiffrin E. L. (2001). A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 38 Suppl 2, S3–S6.
74. Shah, S., Shiekh, Y., Lawrence, J. A., Ezekwueme, F., Alam, M., Kunwar, S., & Gordon, D. K. (2021). A systematic review of effects of vitamin E on the cardiovascular system. *Cureus*, 13(6).
75. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., Setzer, W. N., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694.
76. Sies H. (1991). Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klinische Wochenschrift*, 69(21-23), 965–968.
77. Studinger, N., Mersich, B., Lénárd, Z., Somogyi, A., & Kollai, M. (2004). Effect of vitamin E on carotid artery elasticity and baroreflex gain in young, healthy adults. *AUTONOMIC NEUROSCIENCE-BASIC & CLINICAL*, 113(1-2), 63-70.
78. Taddei, S., Virdis, A., Ghiadoni, L., Magagna, A., & Salvetti, A. (1998). Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*, 97(22), 2222-2229.
79. The Lancet Neurology (2023). The global challenge of hypertension. *The Lancet. Neurology*, 22(12), 1087.
80. Title, L. M., Cummings, P. M., Giddens, K., & Nassar, B. A. (2000). Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(7), 2185-2191.

81. Touyz, R. M., & Schiffrin, E. L. (2004). Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochemistry and cell biology*, 122(4), 339–352.
82. Valero, R., & García Soriano, A. (2009). Normas, consejos y clasificaciones sobre hipertensión arterial. *Enfermería global*, 15, 0-0.
83. Violi, F., Nocella, C., Loffredo, L., Carnevale, R., & Pignatelli, P. (2022). Interventional study with vitamin E in cardiovascular disease and meta-analysis. *Free Radical Biology & Medicine*, 178, 26-41.
84. Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., Cutler, J. A., Havas, S., Kotchen, T. A., Roccella, E. J., Stout, R., Vallbona, C., Winston, M. C., Karimbakas, J., & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2002). Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288(15), 1882–1888.
85. Wright, M. E., Lawson, K. A., Weinstein, S. J., Pietinen, P., Taylor, P. R., Virtamo, J., & Albanes, D. (2006). Higher baseline serum concentrations of vitamin E are associated with lower total and cause-specific mortality in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1200-1207.