

# rdf

## Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



### SUMARIO

- 
- 3 Editorial
- 
- 5-22 Interacções entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos  
Marta Geraldés Dias, Lígia Salgueiro
- 
- 25-33 Interés de la flor de hibisco en problemas cardiovasculares  
Antonio Blanquer Hernández, Armando Herrera-Arellano, Alejandro Zamilpa Alvarez, Teresa Olivar Rivas, Mónica Martínez García
- 
- 35-51 Fitofarmacos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica  
Sandro E. Bustamante Delgado, Rodrigo Torres Castro, Miguel A. Morales Segura
- 
- 53-67 El uso tradicional de las especies del género *Dioscorea*  
José Waizel-Bucay
- 
- 69-75 Hemeroteca  
Ester Risco Rodríguez
- 
- 77-79 Biblioteca
- 
- 81-82 Congresos, reuniones, actividades
- 
- 85 Congreso Lisboa
- 
- 87 Sociedad Española de Fitoterapia
- 
- 88 Asociación Mexicana de Fitoterapia
- 
- 89 Sociedad Chilena de Fitoterapia
- 
- 90 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
- 
- 91-92 Instrucciones para los autores



FIGURA 1. Flor de *Hibiscus sabdariffa*. Foto: S. Cañigueral.

## Interés de la flor de hibisco en problemas cardiovasculares

Antonio Blanquer Hernández <sup>a</sup>

Armando Herrera-Arellano <sup>b</sup>

Alejandro Zamilpa Alvarez <sup>b</sup>

Teresa Olivar Rivas <sup>a</sup>

Mónica Martínez García <sup>a</sup>

---

<sup>a</sup> Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad CEU-Cardenal Herrera. Moncada (Valencia, España).

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica del Sur. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF (México).

### Resumen

El hibisco (*Hibiscus sabdariffa*) es una especie vegetal usada desde hace siglos por diversas culturas con fines culinarios. Popularmente se le han atribuido propiedades diuréticas, antihipertensivas, anti-parasitarias y laxantes, pero en los últimos veinte años una serie de trabajos han demostrado la actividad antihipertensiva, hipolipemiente y antioxidante de sus cálices y cálculos (flor de hibisco). Los extractos ricos en flavonoides y antocianósidos ejercen una notable actividad antihipertensiva al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). También se sugiere que los efectos relajantes sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos están relacionados con la activación de la NO-sintasa. Por otro lado, una serie de compuestos antioxidantes de esta especie, entre los que figura el ácido protocatéquico, inhiben de forma dosis-dependiente la oxidación de las LDL, lo que otorga a esta especie una actividad hipolipemiente. Estudios *in vivo* y clínicos han demostrado una disminución de colesterol y triglicéridos séricos.

### Palabras clave

*Hibiscus sabdariffa*, flor de hibisco, antihipertensivo, hipolipemiente, antioxidante, antocianósidos, flavonoides, ácido protocatéquico.



## Interesse da flor de hibisco em problemas cardiovasculares

### Resumo

O hibisco (*Hibiscus sabdariffa*) é uma planta utilizada há séculos por diferentes culturas com fins culinários. A medicina tradicional tem-lhe atribuído propriedades diuréticas, anti-hipertensivas, antiparasitárias e laxantes mas, nos últimos vinte anos, uma série de estudos demonstraram actividades anti-hipertensivas, hipolipemiantes e antioxidantes dos seus cálices e calículos (flores de hibisco). Os extractos ricos em flavonóides e antocianinas exercem uma actividade anti-hipertensiva significativa através da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA). Também é sugerido que os efeitos sobre o relaxamento do músculo liso dos vasos sanguíneos estão associados com a activação da NO-sintase. Além disso, uma série de compostos antioxidantes desta espécie, entre os quais se inclui o ácido protocatéuico, inibem de forma dose-dependente a oxidação das LDL, o que confere a esta espécie uma actividade hipolipemiante. Estudos *in vivo* e estudos clínicos demonstraram uma diminuição do colesterol e triglicéridos séricos.

### Palavras chave

*Hibiscus sabdariffa*, flor de Hibiscus, anti-hipertensivos, hipolipemiantes, antioxidante, antocianinas, flavonóides, ácido protocatéuico.

### Introducción

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo de mayor prevalencia en el mundo, afectando a aproximadamente 900 millones de pacientes (420 millones en países desarrollados). Cuando no se trata puede terminar por producir engrosamiento de los vasos sanguíneos que propician enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca e infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal y accidentes cerebrovasculares como trombosis e ictus, las cuales son motivo de incapacidad permanente o muerte prematura. Se calcula que está relacionada con la muerte de unos 17 millones de personas anualmente. Entre los factores más conocidos responsables de la hipertensión se encuentran la retención de agua y sodio y niveles elevados en plasma de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que provoca a su vez un aumento en la producción y la actividad de la angiotensina II.

Otro problema sanitario que resulta ser factor de riesgo cardiovascular en la sociedad actual está relacionado con los niveles elevados de colesterol LDL. Sus efectos ne-

## Interest of *Hibiscus sabdariffa* on cardiovascular diseases

### Abstract

Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) is a plant species used for centuries by several cultures for cooking. Diuretic, antihypertensive, antiparasitic and laxative properties have been attributed in folk medicine. In the last twenty years, several research works have demonstrated antihypertensive, hypolipidemic and antioxidant effects of their calyces and epicalyces. Extracts rich in flavonoids and anthocyanosides exert a remarkable important antihypertensive activity by inhibiting the angiotensin converting enzyme (ACE). It is also suggested that the relaxant effects on smooth muscle of blood vessels are associated with the activation of the NO-synthase. Furthermore, a number of antioxidants compounds of this species, such as protocatechuic acid, inhibited LDL oxidation in a dose-dependent manner, which gives this species a hypolipidemic activity. *In vivo* and clinical studies have shown a decrease in serum cholesterol and triglycerides.

### Key words

*Hibiscus sabdariffa*, roselle, antihypertensive, hypolipemiant, antioxidant, anthocyanins, flavonoids, protocatechuic acid.

gativos se ven potenciados exponencialmente cuando se presenta junto con hipertensión. De hecho, la población hipertensa tiene tendencia a presentar niveles más elevados de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y sin embargo unos niveles de colesterol HDL más bajos.

En esta revisión analizamos los trabajos más significativos que en los últimos veinte años se han realizado sobre el hibisco, que se viene comercializando como infusión y que podría ser muy recomendable en el tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia.

El hibisco (*Hibiscus sabdariffa* L.) es una especie de la familia de las Malváceas, originaria de África tropical cuyo cultivo se extendió a América Central en el siglo XVII y también al sudeste asiático. China y Tailandia son los mayores productores del mundo. En diferentes países es conocida con los nombres de roselle (Inglaterra), *karkadé* (Francia, Egipto, Arabia, Sudán y en general en el norte de África), *bissap* (Senegal), *omutete* (Namibia), *sorrel* (Caribe y Jamaica), *jamaica* o *rosa de Jamaica* (Latinoamérica). Esta especie se cultivaba inicialmente para la obtención,

a partir de sus tallos, de una fibra que se utilizaba como sustituto del yute en la elaboración de arpillera, tejido basto que se usaba principalmente para hacer sacos. Diversas culturas la han utilizado con fines culinarios. En Senegal, por ejemplo, las hojas verdes se emplean en algunos platos típicos junto con especias. Más adelante, las flores (o más específicamente los cálices y cálculos) se empezaron a utilizar como colorante alimentario. A partir del fruto se prepara un té y en algunas zonas se elaboran con él mermeladas, dulces, jarabes y refrescos. Popularmente a la infusión de los cálices desecados se le han atribuido propiedades diuréticas, antihipertensivas, antiparasitarias y laxantes. Es significativo el hecho de que en los últimos años estén proliferando estudios fitoquímicos y farmacológicos que han dado a conocer los principios activos y la eficacia de esta especie como antihipertensiva, hipocolesterolemiante, antioxidante y diurética. Con la denominación de flor de hibisco (*Hibisci sabdariffae flos*), la Farmacopea Europea incluye la droga constituida por los cálices y cálculos desecados de *H. sabdariffa*, recolectados durante la fructificación. Es con este significado que se va a utilizar aquí el término flor de hibisco.

### Interés de la flor de hibisco en la hipertensión

El consumo tradicional del hibisco durante muchas generaciones, sin la aparición de problemas para la salud humana, ofrece una cierta garantía de seguridad. En cualquier caso, se han realizado ensayos de toxicidad habiéndose observado en ratas Wistar-Kyoto, que la dosis letal 50 (LD<sub>50</sub>) está por encima de 5.000 mg/kg<sup>(1)</sup>.

En cuanto a la creencia popular en las propiedades beneficiosas del té de hibisco sobre la presión arterial<sup>(2)</sup> cabe decir que ha quedado suficientemente demostrada en los últimos años gracias a los resultados de investigaciones tanto *in vitro*, como *in vivo* y clínicos. Vamos a exponerlos de forma cronológica, agrupados por tipo de estudio realizado.

### Estudios *in vitro*

Los primeros estudios que evaluaron la actividad antihipertensiva de esta planta demostraron que un extracto hidroalcohólico de la flor de hibisco manifestaba una apreciable actividad inhibitoria de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La comparación entre el extracto bruto y las fracciones que contenían flavonoides y antocianósidos evidenció que esta actividad era debida a los primeros, aunque ambos tipos de compuestos mostraron en ratas propiedades angioprotectoras<sup>(3)</sup>. Entre los flavonoides, el

hibisco contiene quercetina, luteolina y gospipetina (FIGURA 2), así como heterósidos de los mismos<sup>(4)</sup>.

Más adelante se comprobó que la adición acumulativa de un extracto de flor de hibisco a anillos aórticos precontraídos con noradrenalina produjo una relajación dosis dependiente de éstos, observándose que la respuesta máxima de relajación fue  $86,96 \pm 5,20\%$  a la dosis de 1,70 mg/ml<sup>(5)</sup>. Debido a estos hallazgos los autores sugirieron que el efecto antihipertensivo de los extractos de los cálices de esta especie no es mediado a través de una inhibición de los nervios del sistema simpático sino más bien a través de mecanismos relacionados con la vía colinérgica e histamínica, así como por efectos vasorelajantes.

Estudios muy recientes se han centrado en los mecanismos de la actividad antihipertensiva analizando los efectos de un extracto metanólico de la flor de hibisco sobre las respuestas vasomotoras en aorta aislada de ratas espontáneamente hipertensas y mantenidas en un baño de órganos<sup>(6)</sup>. Según éstos, el extracto de flor de hibisco produce un efecto relajante sobre anillos aórticos previamente con-

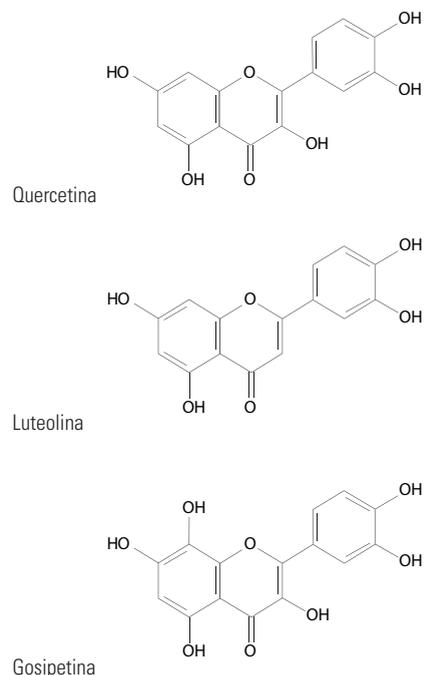


FIGURA 2. Algunos flavonoides del hibisco.



traídos mediante KCl y fenilefrina y ello dependiente, en parte, de la presencia de un endotelio funcional; de hecho, la acción vasorelajante se ve reducida significativamente en aortas desprovistas de éste. Es un hecho conocido que el óxido nítrico (NO) producido en el endotelio como respuesta a la acetilcolina induce en el músculo liso de los vasos sanguíneos un aumento de GMP cíclico y su consiguiente relajación. Su importancia *in vivo* se aprecia cuando al inhibir la NO-sintasa se produce vasoconstricción en casi todos los vasos asociado a un aumento de la presión arterial sistémica, tanto en animales como en humanos. En el trabajo que estamos comentando se observó que cuando los anillos de aorta precontraídos con fenilefrina se incubaban con el extracto y luego se trataban con acetilcolina a diferentes concentraciones, la relajación debida a ésta mejoraba y siempre era mayor que en los casos incubados sólo con vehículo. Los efectos relajantes frente a las contracciones provocadas por la fenilefrina también disminuyeron cuando la aorta se trató previamente con fármacos como la atropina, L-NAME (L-nitroargininametiléster) y el azul de metileno, sustancia que inhibe la síntesis de GMP cíclico. Por tanto, los autores del estudio, en base a los datos obtenidos, sugieren que los efectos relajantes del extracto están relacionados tanto con la activación de la vía de relajación endotelio-dependiente del NO y el GMP cíclico, así como con el aumento de la síntesis y liberación del NO endotelial y por una inhibición del influjo de  $Ca^{2+}$  hacia las células musculares lisas. Este efecto vasorelajante se atribuye principalmente a los flavonoides presentes en los extractos de hibisco; de hecho, la quercetina, flavonoide presente en el hibisco, ha evidenciado capacidad para relajar el músculo liso de aorta, arterias mesentéricas y vena porta de rata, así como de las arterias coronarias porcinas<sup>(7)</sup>.

### Estudios *in vivo*

En 1996 se hizo un estudio con extractos acuosos de hibisco en ratas anestesiadas apreciándose una disminución dosis-dependiente en la media de la presión arterial<sup>(4)</sup>. Pudo observarse que el seccionamiento de los nervios vagos derecho e izquierdo no tuvo un efecto importante sobre la caída en la presión media producida por los extractos, lo que sugiere un mecanismo no relacionado con la liberación de acetilcolina. Por otra parte, el bloqueo colinérgico con atropina (0,2 mg/kg) y el histaminérgico con cimetidina (1,0 mg/kg) y prometacina (15 mg/kg) atenuó significativamente la respuesta hipotensora del extracto de hibisco. Este hecho hizo suponer a los autores que la actividad de los

extractos de esta especie podría tener relación con receptores histaminérgicos. El pretratamiento de las ratas con extracto a 20 mg/kg no tuvo un efecto significativo sobre el aumento de la presión sanguínea inducida por oclusión bilateral de la carótida ( $48,05 \pm 6,83$  mmHg frente a  $46,53 \pm 7,49$  mmHg).

El efecto antihipertensivo *in vivo* se demuestra nuevamente en ratas Wistar-Kyoto tanto normotensas como espontáneamente hipertensas y en las que se observó que el consumo continuado de una infusión, a las dosis de 500 y 1000 mg/kg provocaba un descenso significativo de las presiones sistólica y diastólica<sup>(1)</sup>. Todas las ratas, tanto las del grupo control como las hipertensas habían consumido el mismo volumen de agua, sin embargo, el volumen de orina fue significativamente mayor en las ratas espontáneamente hipertensas que fueron tratadas con hibisco. Lo anterior evidenció el efecto diurético de esta especie vegetal en ratas hipertensas.

Estudios más recientes han corroborado la actividad antihipertensiva *in vivo* en ratas Sprague-Dawley a las que se indujo hipertensión renovascular mediante la colocación de una abrazadera en la arteria renal izquierda bajo anestesia con éter<sup>(8)</sup>. Divididas en dos grupos, uno de ellos recibió un extracto de la planta a una dosis de 250 mg/kg/día en el agua de bebida después de seis semanas de la obstrucción. El otro grupo de ratas hipertensas no tratadas, así como un grupo control de ratas no intervenidas sólo recibieron agua. El seguimiento de la presión sanguínea se monitorizó con un plestismógrafo que medía la presión arterial de la cola. Transcurridas ocho semanas sólo el grupo "hipertenso" tratado con el extracto de la planta mostró una reducción significativa de la presión sistólica ( $139,6 \pm 1,6$  mmHg) frente al grupo no tratado ( $174 \pm 2,4$  mmHg). No se encontraron diferencias significativas en la presión sanguínea de las ratas hipertensas tratadas con hibisco y el grupo control de ratas normales no intervenidas ( $139,6 \pm 1,6$  mmHg frente a  $132 \pm 3,4$  mmHg). Además del efecto antihipertensivo este extracto manifestó propiedades cardioprotectoras como se deduce de la reducción del ritmo cardíaco entre las ratas tratadas y las no tratadas ( $388 \pm 3,7$  lpm frente a  $444 \pm 6,8$  lpm) y del hecho de que los corazones de las segundas fueran más pesados que los de las primeras y los de las ratas control ( $0,74 \pm 0,03$  g,  $0,66 \pm 0,03$  g y  $0,57 \pm 0,04$  g respectivamente).

De manera aislada, algunos flavonoides presentes en el hibisco han mostrado actividad antihipertensiva; así, la

administración de quercetina a dosis de 10 mg/Kg/día en ratas con hipertensión arterial inducida con mineralocorticoides, mostró un efecto antihipertensivo similar al verapamil e indujo depleción de potasio<sup>(9)</sup>. La administración de 50 mg/Kg de luteolina en ratas espontáneamente hipertensas, redujo de manera significativa 25 mm de Hg la presión arterial sistólica<sup>(10)</sup>. Por otro lado, también el ácido clorogénico (FIGURA 3), un polifenol presente en el hibisco, ha mostrado actividad antihipertensiva en ratas espontáneamente hipertensas en las que redujo de manera significativa la presión arterial<sup>(11)</sup>.

### Estudios clínicos

Estudios clínicos demuestran la actividad antihipertensiva del hibisco. En uno de ellos se comprobó los efectos que la decocción de hibisco produjeron en pacientes con hipertensión esencial moderada, a los que se les midió la presión sanguínea antes de iniciar el ensayo y a los días 4, 8, 12 y 15 después del inicio del tratamiento, que tuvo una duración de 12 días<sup>(12)</sup>. El grupo experimental estuvo integrado por 31 pacientes (45% varones y 55% mujeres), con una media de edad de  $52,6 \pm 7,9$  años. El grupo control lo componían 23 pacientes (30% varones y 70% mujeres), con una media de  $51,5 \pm 10,1$  años. Los resultados observados fueron un descenso de la presión sistólica del 11,2% y del 10,7% de la diastólica en el grupo experimental después de 12 días de iniciarse el tratamiento. Sin embargo, tres días después de interrumpirse éste se observó que ambas presiones se habían elevado un 7,9% y un 5,6% respectivamente. Desgraciadamente, la descripción de la intervención en este trabajo resulta imprecisa, ya que no indica la parte de la planta empleada ni el número de tomas por día.

La eficacia antihipertensiva y la tolerabilidad de este tipo de extractos ha sido comparada con captopril, medicamento que pertenece a los llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y que produce relajación de los vasos sanguíneos reduciendo la presión arterial<sup>(13)</sup>. Con tal fin, en el año 2004 se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluyó a pacientes hipertensos de entre 30 y 80 años de edad que no habían seguido tratamiento antihipertensivo alguno, al menos durante el mes anterior al estudio. El procedimiento experimental consistió en la administración diaria, en ayunas, de una infusión preparada con 10 g de flor de hibisco en 0,5 l de agua (estandarizado por colorimetría en 9,6 mg de antocianinas totales), o captopril 25 mg dos veces al día, du-

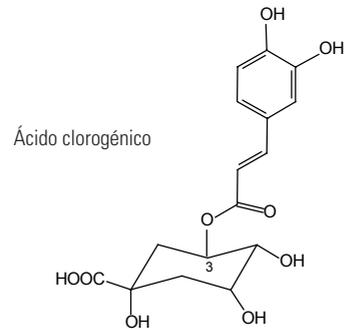


FIGURA 3. Estructura del ácido clorogénico, polifenol presente en *H. sabdariffa*.

rante cuatro semanas. Las variables estudiadas fueron tolerabilidad y eficacia terapéutica (reducción diastólica  $\geq 10$  mmHg) y, en el grupo experimental, la posible modificación urinaria de electrolitos. El análisis incluyó 39 pacientes en el grupo experimental y 36 en el control. Los resultados demostraron que la flor de hibisco fue capaz de disminuir la presión sistólica desde  $139,05 \pm 7,23$  a  $123,73 \pm 12,10$  mmHg (ANOVA  $p < 0,03$ ) y la diastólica de  $90,81 \pm 2,19$  a  $79,52 \pm 7,25$  mmHg (ANOVA  $p < 0,06$ ), no apreciándose diferencias significativas entre ambos tratamientos. Los porcentajes de efectividad terapéutica fueron 78,95 y 84,38 para *Hibiscus sabdariffa* y captopril respectivamente ( $X^2$ ,  $p > 0,56$ ), mientras que la tolerabilidad fue del 100% para ambos tratamientos. Los datos obtenidos confirman que el extracto de *Hibiscus sabdariffa*, estandarizado en 9,6 mg de antocianinas totales, y captopril 50 mg/día, no muestran diferencias significativas en lo relativo al efecto hipotensor, efectividad antihipertensiva y tolerabilidad<sup>(13)</sup>. Resultados similares se han obtenido en un estudio reciente realizado con pacientes hipertensos de entre 35 y 70 años de edad a los que se les suministró tres cápsulas con extracto de hibisco conteniendo 9,4 mg de antocianósidos<sup>(14)</sup>.

En otro ensayo clínico se comparó la eficacia de un extracto acuoso seco de flor de hibisco con la del lisinopril en pacientes hipertensos de grado 1 o 2 (TABLA 1), de ambos sexos y con edades comprendidas entre 25 y 61 años<sup>(15)</sup>. Cien individuos (tratamiento experimental) fueron tratados diariamente durante 4 semanas con el extracto de hibisco, estandarizado por HPLC en 250 mg/dosis de los antocianósidos 3-O-sambubiosido de delfinidina y 3-O-sambubiósido de cianidina (FIGURA 4). Noventa y tres pacientes (grupo



control) fueron tratados con 10 mg de lisinopril. Las variables estudiadas fueron:

- Eficacia: reducción de la presión diastólica  $\geq 10$  mmHg.
- Seguridad: ausencia de modificaciones patológicas en los tests bioquímicos de las funciones hepática y renal.
- Tolerabilidad: ausencia de efectos secundarios intensos.
- Efecto sobre los electrolitos séricos.
- Efecto sobre la actividad de ECA en plasma.

Los resultados mostraron que el extracto disminuía la presión sanguínea desde 146,48 / 97,77 hasta 129,89 / 85,96 mmHg, alcanzando una reducción absoluta de 17,14/11,97 mmHg y porcentual de 11,58/12,21% ( $p < 0,05$ ). El tratamiento experimental mostró una eficacia terapéutica del 65,12% así como una tolerabilidad y seguridad del 100%. Las reducciones en la presión sanguínea y la eficacia terapéutica fueron más bajas que las obtenidas con lisinopril ( $p < 0,05$ ) (FIGURA 5). Bajo el tratamiento experimental, el nivel de cloro sérico aumentó desde 91,71 a 95,13 mmol/L ( $p < 0,0001$ ), el de sodio mostró una tendencia a disminuir (de 139,09 a 137,35,  $p=0,07$ ), mientras el de potasio no se modificó (TABLA 2). La actividad plasmática ECA fue inhibida por los extractos desde 44,04 a 30,1 unidades (TABLA 3). En conclusión, el hibisco provocó un intenso efecto antihipertensivo con un amplio margen de tolerabilidad y seguridad, mientras que también redujo la actividad de la ECA en plasma además de demostrar una tendencia a reducir el sodio sérico sin modificar los niveles de potasio.

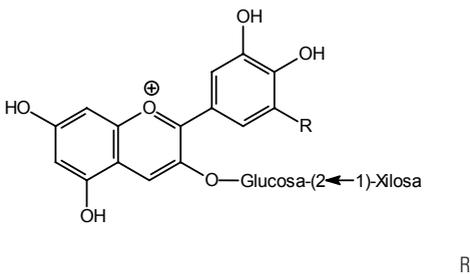
Existe un trabajo clínico sobre el efecto antihipertensivo ejercido por el ácido clorogénico, compuesto fenólico

presente en el hibisco, administrado a dosis de 140 mg/día a pacientes con hipertensión arterial. En el se pone de manifiesto que dicho compuesto es capaz de reducir las presiones sistólica y diastólica de manera significativa <sup>(11)</sup>.

## Actividad hipolipemiente

### Estudios *in vitro*

La oxidación de las LDL desempeña un papel muy importante en la patogénesis de la aterosclerosis. En este sentido, los compuestos antioxidantes de estas lipoproteínas pueden resultar muy interesantes en la prevención de dicha patología. Diferentes estudios han demostrado que el hibisco contiene una serie de compuestos con esta propiedad. Entre ellos destacan el ácido protocatéquico (FIGURA 6) y los antocianósidos <sup>(16-19)</sup>. El extracto acuoso seco de flor de hibisco, a concentraciones entre 0,1 y 5 mg/ml, inhibió de forma dosis-dependiente la oxidación de las LDL en un proceso mediado por  $\text{Cu}^{2+}$ . A la dosis más alta también se inhibió la formación de TBARs (sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico) con mayor potencia que la vitamina E a 100  $\mu\text{M}$ , lo cual demuestra el potente efecto antioxidante del hibisco *in vitro* <sup>(20)</sup>. Un extracto metanólico purificado, rico en antocianósidos, a concentraciones mayores de 0,1 mg/ml provocó el secuestro de los radicales DPPH en un valor superior al 95%. Además de la inhibición de la oxidación de LDL, este extracto también inhibió la apoptosis de macrófagos mediada por las LDL oxidadas, lo cual sugiere que puede ser interesante como un agente quimiopreventivo <sup>(16)</sup>. De manera aislada, algunos compuestos presentes en *H. sabdariffa*, como la esculetina y el ácido protoca-



-H 3-O-sambubiósido de cianidina

-OH 3-O-sambubiósido de delphinidina

FIGURA 4. Principales antocianósidos presentes en la flor (cáliz y cálculo) de hibisco.

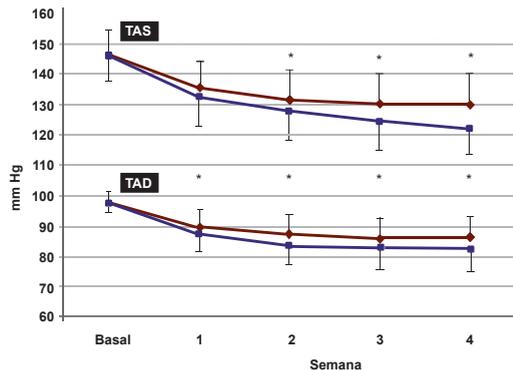


FIGURA 5. Efecto de un preparado de flor de hibisco (línea roja) y lisinopril (línea azul) sobre la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), durante las 4 semanas de tratamiento.

Categoría	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120 - 139	80 - 89
Grado 1	140 -159	90 - 99
Grado 2	≥ 160	≥ 100

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión (adaptado de: The Seventh Report on the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), NIH Publication No. 03-5233, Mayo 2003).

	Inicial (SD)	Final (SD)	ANOVA p
<b>Hibisco</b>			
Cloro	91,71 (10,19)	95,13 (9,62)	0,0001
Sodio	139,09 (8,43)	137,35 (9,31)	0,07
Potasio	3,67 (0,63)	3,54 (0,46)	0,18
<b>Lisinopril</b>			
Cloro	91,66 (9,44)	94,53 (10,94)	0,0001
Sodio	139,17 (14,62)	139,57 (8,82)	0,60
Potasio	3,79 (0,69)	3,59 (0,45)	0,17

TABLA 2. Efecto de un preparado de hibisco y del lisinopril sobre los niveles plasmáticos de cloro, sodio y potasio en pacientes hipertensos. Valores expresados en meq/L. SD: desviación estándar.

	Actividad ECA				
	Inicial (SD)	Final (SD)	Disminución (SD)	Disminución en porcentaje (SD)	ANOVA p
Hibisco	44,04 (14,85)	30,1 (13,23)	13,94 (12,58)	29,75% (25,11)	0,0001
Lisinopril	42,57 (13,35)	22,24 (10,47)	20,32 (14,71)	45,54% (26,41)	0,02
ANOVA p	0,51	0,0001	0,004	0,0002	

TABLA 3. Efecto inhibitorio de un preparado de hibisco sobre la actividad del enzima convertidora de la angiotensina (ECA), expresado en unidades, en pacientes hipertensos. SD: desviación estándar.

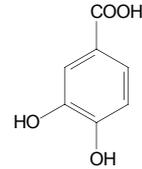


FIGURA 6. Estructura del ácido protocatequico, presente en el hibisco.

téuico, han evidenciado fuerte actividad antioxidante *in vitro*, por lo que los autores concluyen que pueden ayudar a prevenir la aterosclerosis<sup>(21)</sup>.

### Estudios *in vivo*

Se ha estudiado el efecto que ejercen un extracto de hibisco administrado al 5% y 10% durante 9 semanas a ratas albinas macho alimentadas previamente con una mezcla de colesterol y ácido cólico durante 12 semanas; el efecto hipolipemiante fue evidente en cuanto a la disminución del nivel de lípidos totales, colesterol y triglicéridos<sup>(22)</sup>. Otros estudios demuestran que en conejos a los que se les indujo aterosclerosis a base de una dieta alta en colesterol y manteca de cerdo, presentaron niveles más bajos de colesterol total, LDL y triglicéridos en el suero después de ser tratados con un extracto acuoso seco de hibisco al 0,5 y 1,0% con la dieta durante 10 semanas<sup>(23)</sup>. El examen histopatológico reveló una reducción significativa de la aterosclerosis aórtica severa, por lo que estos resultados sugieren que el hibisco inhibe la formación de las placas de ateroma.

Estudios muy recientes confirman el efecto hipolipemiante de la administración intragástrica de un extracto acuoso seco de flor de hibisco en ratas sometidas a dietas ricas en colesterol, observándose una disminución importante



de éste en un 22% y 26% según la dosis del extracto (500 y 1000 mg/kg respectivamente); los triglicéridos séricos descendieron un 33% y 28% y el de LDL se redujo un 22% y 32%. Sin embargo, el nivel sérico de las HDL no se vió afectado <sup>(24)</sup>. Resultados similares se han dado en ratas alimentadas con dieta complementada con 5, 10 y 15% de extracto etanólico de flor de hibisco, ya que al compararlos con el grupo control, los tratamientos disminuyeron los lípidos totales, triglicéridos y LDL; el colesterol total solo disminuyó con el complemento al 5%, las HDL y los fosfolípidos no se modificaron. Se propuso la hipótesis de que la racemización del ácido hibísico (+)-HCA a (-)-HCA, mediada por enzimas explicaría la significativa disminución de triglicéridos en todos los grupos de experimentación. VLDL, el precursor de LDL, está compuesto predominantemente de triglicéridos, lo que sugiere que la significativa disminución en LDL estaría relacionada con la inhibición de la síntesis de triglicéridos observada <sup>(25)</sup>. Otro estudio reporta que en ratas tratadas con extractos acuosos administrados durante 28 días a dosis de 1,0 y 1,5 mg/kg, se observó una disminución significativa de las LDL y triglicéridos, mientras que el colesterol HDL se mantuvo estable, así como el hematocrito, hemoglobina, número de hematíes, número de leucocitos y plaquetas. Estos resultados parecen indicar que el descenso de la concentración del colesterol total plasmático inducido por los extractos acuosos del hibisco está fuertemente asociado con la disminución del colesterol LDL <sup>(26)</sup>.

La actividad antioxidante del hibisco es importante en estas cuestiones en cuanto que, como es sabido, la oxidación de las LDL incrementa la incidencia de la aterosclerosis. El carácter antioxidante de esta especie es conocida <sup>(14, 27)</sup> y se ha podido demostrar su capacidad para inhibir la oxidación de las LDL, la fragmentación de ApoB y, especialmente la reducción de los triglicéridos séricos en ratas alimentadas tanto con una dieta rica en fructosa como en colesterol. En ambos casos se ha observado una reducción de la relación entre los niveles de LDL y HDL <sup>(28)</sup>. Estos efectos biológicos también fueron observados con el flavonoide gospetina cuando fue evaluada individualmente <sup>(29)</sup>.

### Estudios clínicos

El efecto hipocolesteremiante del hibisco se ha comprobado en un ensayo clínico en el que participaron 42 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 75 años y unos niveles de colesterol entre 175 y 327 mg/dL. Los extractos fueron administrados por vía oral en cápsulas con 500 mg de extracto acuoso seco de flor de hibisco con

una mezcla de antocianósidos (20,1 ± 3,0 mg), flavonoides (10,0 ± 2,5 mg) y polifenoles (14,0 ± 2,8 mg). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos (I, II y III) administrándoseles 1, 2 y 3 cápsulas, respectivamente, tres veces al día, después de cada una de las tres comidas principales. Los niveles de colesterol sérico se determinaron antes del tratamiento y a las dos y cuatro semanas. Tras dos semanas de tratamiento, los niveles de colesterol sérico disminuyeron en todos los grupos ( $p < 0,05$ ), comparación con los valores de la línea basal, entre un 7,8% y un 8,2%. El mayor descenso se observó tras cuatro semanas de tratamiento (entre 8,3% y 14,4%). Es interesante destacar que el 71% de los pacientes del grupo II tuvieron una reducción media del colesterol sérico del 12% ( $p < 0,05$ ). Por lo anterior, se concluye que el hibisco puede ser efectivo en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia <sup>(30)</sup>.

### Direcciones de contacto

Antonio Blanquer Hernández

Teresa Olivar Rivas

Mónica Martínez García

Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología.

Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.

Universidad CEU-Cardenal Herrera.

46113 Moncada (Valencia, España).

blanquer@uch.ceu.es

Armando Herrera Arellano

Alejandro Zamilpa Álvarez

Centro de Investigación Biomédica del Sur.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Calle Argentina N° 1, Colonia Centro.

Xochitepec, Morelos, México 62790

armandoha\_mx@yahoo.com.mx

### Referencias bibliográficas

1. Onyeneke PC, Ajani EO, Ameh DA, Gamaniel KS. Antihypertensive effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in Wistar rats. *Cell Biochem Funct.* 1999; 17(3): 199-206.
2. Oliver B. Medicinal plants in Nigeria. Being a Course of Four Lectures Delivered in April 1959 in the Pharmacy Department of the Nigerian College of Arts, Science and Technology, Ibadan; 1960.
3. Jonadet M, Bastide J, Bastide P, Boyer B, Carnat AP, Lamaison JL. In vitro enzyme inhibitory and in vivo cardioprotective activities of hibiscus (*Hibiscus sabdariffa* L.). *J. Pharm Belg* 1990; 45(2):120-4.
4. Ali BH, Al Wabel N, Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: A Review; *Phytotherapy Research* 2005; 19: 369-75.

5. Adegunloye BJ, Omoniyi JO, Owolabi OA, Ajagbonna OP, Sofola OA, Coker HA. Mechanisms of the blood pressure lowering effect of the calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* in rats. *Afr J Med Sci* 1996; 25(3):235-8.
6. Ajay M, Chai HJ, Mustafa AM, Gilani AH, Mustafa MR. Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *J Ethnopharmacol* 2007; 109 (3): 388-93.
7. Ibarra M, Perez-Vizcaino F, Cogolludo A, Duarte J, Zaragoza-Arnáez F, López-López JG, et al. Cardiovascular effects of Isorhamnetin and quercetin in isolated rat and porcine vascular smooth muscle and isolated rat Atria. *Planta Medica* 2002; 68: 307-310.
8. Odigie IP, Ettarh RR, Adigun SA. Chronic administration of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 86 (2-3):181-5.
9. Galisteo M, García-Saura MC, Jimenez R, Villar IC, Wangenstein R, Zarzuelo A, et al. Effects of quercetin treatment on vascular function in deoxycorticosterone acetate salt hypertensive rats, comparative study with verapamil. *Planta Medica* 2004; 70: 334-341.
10. Ichimura T, Yamanaka A, Ichiba T, Toyokawa T, Kamada Y, Tamamura T, et al. Antihypertensive effect on an extract of *Passiflora edulis* rind in spontaneously hypertensive rats. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 2006; 70: 718-721.
11. Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, Kusaura T, Okawa W, Kajihara Y, et al. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28 (5):439-49.
12. Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J Ethnopharmacol* 1999; 65(3): 231-6.
13. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine* 2004; 11(5): 375-82.
14. Mckay DL, Blumberg JB. *Hibiscus* tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) lowers blood pressure in pre-and mildly hypertensive adults. *Food Journal* 2007; 21: 846-852.
15. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med* 2007; 73 (1): 6-12.
16. Chang YC, Huang KX, Huang AC, Ho YC, Wang CJ. *Hibiscus* anthocyanins-rich extract inhibited LDL oxidation and oxLDL-mediated macrophages apoptosis. *Food Chem Toxicol* 2006; 44(7): 1015-23.
17. Tseng TH, Wang CJ, Kao ES, Chu HY. *Hibiscus* protocatechuic acid protects against oxidative damage induced by tert-butylhydroperoxide in rat primary hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1996; 101(2): 137-48.
18. Tseng TH, Kao ES, Chu CY, Chou FP, Lin Wu HW, Wang CJ. Protective effects of dried flower extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. against oxidative stress in rat primary hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 1997; 35 (12): 1159-64.
19. Wang CJ, Wang JM, Lin WL, Chu CY, Chou FP, Tseng TH. Protective effect of *Hibiscus* anthocyanins against tert-butyl hydroperoxide-induced hepatic toxicity in rats. *Food Chem Toxicol* 2000; 38(5): 411-6.
20. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyapraphatsara N, Sato H, Herunsale A, Suthisisang C. Antioxidant effects of aqueous extracts from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Roselle) in vitro using rat low-density lipoprotein (LDL). *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2005; 28: 481-84.
21. Lee MJ, Chou FP, Tseng TH, Hsieh MH, Lin MC, Wang CJ. *Hibiscus* protocatechuic acid or esculetin can inhibit Oxidative LDL induced by either copper ion or nitric oxide donor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002; 50: 2130-2136
22. El-Saadany SS, Sitohy MZ, Labib SM, el-Massry RA. Biochemical dynamics and hypocholesterolemic action of *Hibiscus sabdariffa* (Karkade). *Nahrung* 1991; 35(6): 567-76.
23. Chen CC, Hsu JD, Wang SF, Chiang HC, Yang MY, Kao ES, jet al. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Agric Food Chem* 2003; 51(18): 5472-7.
24. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyapraphatsara N, Sato H, Herunsale A, et al. Hypocholesterolemic and antioxidant effects of aqueous extracts from the dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol* 2006; 103 (2): 252-60.
25. Carvajal-Zarrabal O, Waliszewski SM, Barradas-Dermitz DM, Orta-Flores Z, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C, et al. The consumption of *Hibiscus sabdariffa* dried calyx ethanolic extract reduced lipid profile in rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2005; 60 (4):153-9.
26. Olatunji LA, Adebayo JO, Oguntoye OB, Olatunde NO, Olatunji VA, Soladote AO. Effects of aqueous extracts of petals of red and green *Hibiscus sabdariffa* on plasma lipid and hematological variables in rats. *Pharmaceutical Biology* 2005; 43: 471-74.
27. Christian KR, Nair MG, Jackson JC. Antioxidant and cyclooxygenase inhibitory activity of sorrel (*Hibiscus sabdariffa*). 2006; 19: 778-83.
28. Chen CC, Chou FP, Ho YC, Lin WL, Wang CP, Kao ES, jet al. Inhibitory effects of *Hibiscus sabdariffa* L extract on low-density lipoprotein oxidation and anti-hyperlipidemia in fructose-fed and cholesterol-fed rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2004; 84: 1989-96.
29. Rankin SM, Whalley CV, Hoult RS, Jessup W, Wilkins GM, Collard J, et al. The modification of low density lipoprotein by the flavonoids myricetin and gossypetin. *Biochemical Pharmacology* 1993; 45: 67-75.
30. Lin TL, Lin HH, Chen CC, Lin MC, Chou MC, Wang CJ. *Hibiscus sabdariffa* extract reduces serum cholesterol in men and women. *Nutrition Research* 2007; 27 (3):