

Compuestos bioactivos y propiedades terapéuticas de los cálices de rosa de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa* Linn).

Castañeda R¹; Cáceres A^{1,2}.

¹Laboratorio de Investigación de Productos Naturales (LIPRONAT), Universidad de San Carlos de Guatemala. ²Laboratorio de Productos Naturales Farmaya S.A.
caceres46@hotmail.com

Resumen

El potencial farmacológico de los extractos del cáliz de *Hibiscus sabdariffa* L. en alteraciones metabólicas como hipertensión, dislipidemia e hiperuricemia, ha sido demostrado *in vitro*, *in vivo* y en ensayos clínicos, observándose una estrecha relación con la estabilidad química, en la extracción y almacenaje de los compuestos bioactivos, así como en su comportamiento en los compartimientos biológicos. Los extractos de sus cálices se caracterizan por un bajo grado de toxicidad, con una DL₅₀ en ratas por encima de 5000 mg/kg. En vista de sus propiedades farmacológicas, y su alta seguridad reportada, los extractos y sus compuestos aislados podrían ser una fuente de productos terapéuticamente útiles. El objetivo de ésta revisión es examinar la evidencia de los compuestos bioactivos, los factores que influyen en su potencial farmacológico, y la efectividad y seguridad terapéutica de *H. sabdariffa* demostrada a nivel *in vivo* y en ensayos clínicos.

Palabras clave: *Hibiscus sabdariffa*; Rosa de Jamaica; Antocianinas; Antioxidante, Hipertensión; Dislipidemia; Hiperuricemia.

Bioactive compounds and therapeutic properties of Jamaica rose calyces (*Hibiscus sabdariffa* Linn.)

Abstract

The pharmacological potential of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces extracts in metabolic disorders such as hypertension, dyslipidemia and hyperuricemia has been demonstrated *in vitro*, *in vivo* and in clinical trials, showing a close relationship with the chemical stability, in the extraction and storage of bioactive compounds and their behavior in biological compartments. The extracts of its calyces are characterized by a low degree of toxicity, with an LD₅₀ in rats above 5000 mg / kg. In view of its pharmacological properties and its high security reported, extracts and isolated compounds (anthocyanins and protocatechuic acid) could be a source of therapeutically useful products. The aim of this review is to examine the evidence of bioactive compounds, the factors that influence their pharmacological potential and therapeutic effectiveness and safety of *H. sabdariffa* demonstrated *in vivo* and in clinical trials.

Key words: *Hibiscus sabdariffa*; Roselle; Anthocyanins; Antioxidant, Hypertension; Dyslipidemia; Hyperuricemia.

Introducción

Las antocianinas son un grupo de constituyentes ampliamente distribuidos en el reino vegetal, que le brindan colores rojo-naranja a azul-violeta a muchas flores y frutas, que han demostrado en estudios epidemiológicos reducir el riesgo de enfermedades cardíacas coronarias y enfermedades crónicas (Wang *et al.*, 2007). Los efectos fisiológicos positivos de estos pigmentos vegetales están relacionados con su actividad antioxidante potente, demostrado en varios estudios *in vitro* e *in vivo*, sin embargo se ha demostrado en estudios farmacocinéticos en humanos que la baja absorción sistémica de estos compuestos limita su potencial farmacológico (Wallace, 2011). *Hibiscus sabdariffa* L., perteneciente a la familia Malvaceae, es conocida popularmente como rosa de Jamaica (Guatemala), hibisco, té de Jamaica (México), viñuela, quimbombó (Panamá, Cuba), chiriguata (Venezuela), abutilón (Colombia), sorrel, agra (Costa Rica); en portugués como vinagreira pampola, pampulha, papoula; en inglés como sorrel (Caribe) o roselle (Estados Unidos, Inglaterra); en francés como karkadé; en Senegal como bissap; en italiano como carcadé ó ibisco; en alemán como Malven tee; en India como mesta (Banquer, 2009).

Aspectos botánicos

Origen y distribución

Es originaria del Asia tropical y Sudán, siendo posteriormente introducida en Egipto, Sri Lanka, Tailandia, Jamaica,

México y Guatemala. China ocupa el primer lugar en la producción, seguido por India, Sudán, Uganda, Indonesia, Malasia, México, Filipinas, Taiwán, Guinea, Angola y Estados Unidos; tomando en cuenta la producción de cada continente, México ocupa el primer lugar en América seguido por Estados Unidos (Rojas, 1999). A nivel nacional el departamento de Baja Verapaz ocupa el primer lugar de producción de rosa Jamaica con 60.36% de la producción total del país; seguido por los departamentos de Huehuetenango con 28.37%, Guatemala con 4.01%, Jutiapa con 2.51%, Escuintla con 1.42%, El Progreso con 1.38%, Quiché con 0.44% e Izabal con 0.34% (Hidalgo-Villatoro *et al.*, 2009).

Descripción botánica

Es una planta anual, herbácea, leñosa en la base, erecta, de 1 a 2 m de alto. El tallo es de forma cilíndrica, ramificada y alcanza diámetros de 1.5 a 2 cm, generalmente de color rojizo, aunque también puede ser de color verde; contiene abundante fibra. Hojas superiores con 3-5 lóbulos, lineales o elípticos, finamente dentados y hojas inferiores normalmente enteras y ovaladas. Los pecíolos pueden ser cortos o largos y lisos, lóbulos angostos, borde aserrado, nervadura central, glándula grande cerca de la base en el envés (Rodríguez, 2002). Posee un sistema radicular herbáceo y poco profundo, aumentando su profundidad hasta 1.5 m en suelos francos arenosos. Las flores son solitarias en las axilas de las hojas; el

cáliz tiene adherido a la base un epicáliz carnoso, con 8 a 12 bracteolas delgadas, agudas y pubescentes, con un canal longitudinal en el lado interno del ápice. El cáliz es cónico en la base y se divide arriba en 5 o 7 sépalos ovadolanceolados, cada uno con una pequeña glándula en el centro, es carnoso de color rojo brillante y de sabor ácido. Columna estaminal poco saliente. El fruto es una cápsula espinosa, de 5 carpelos, con 15 a 20 semillas de color café oscuro y con un peso medio de 2 g (Nochari, 2001).

Aspectos farmacognósticos

La droga, denominada en farmacopeas como flor de hibisco o *Hibisci sabdariffae flos* (Farmacopea Europea, 2005), está constituida por el cáliz y el cálculo desecados, enteros o fragmentados, recolectados durante el período de fructificación. El cáliz, que mide 2-3.5 cm de longitud, es concrecente y urceolado en su mitad inferior, mientras que la mitad superior se separa en 5 dientes acuminados o recurvados. Los dientes poseen un nervio medio grueso, ligeramente prominente, junto al cual se encuentra una gruesa glándula nectarífera de aproximadamente 1 mm de diámetro. El cálculo presenta 8-12 folíolos de 6-15 mm de largo, con la base ancha y el ápice estrecho, adheridos a la base del cáliz. Tanto el cáliz como el cálculo son carnosos, secos, friables, de color rojo brillante a violeta oscuro, algo más claro en la base de la cara interna.

Composición química y estabilidad

Los principales componentes que se encuentran en los cálices (Figura 1) son antocianinas en un 1.5 % (delfinidina-3-sambubiósido o hibiscina, cianidina 3-sambubiósido, cianidina 3-monoglucósido, delfinidina 3-monoglucósido), ácidos orgánicos en un 15-30% que estabilizan las antocianinas (principalmente ácido cítrico, málico, protocatéuico, tartárico y ascórbico), polisacáridos mucílaginosos en un 50% (ácidos urónicos en forma de sal y el resto ramnosa, arabinosa y pequeñas cantidades de glucosa, xilosa y manosa), flavonoides (principalmente quercetina, gossipitrina, gopipetina, hibiscitrina y su aglicona hibiscetina), saponinas (β -sitosterol- β -D-galactopiranosido), fitosteroles (β -sitosterol, campesterol, ergosterol, estigmasterol), pectina y fibra (Ali, 2005; Mahadevan & Kamboj, 2009).

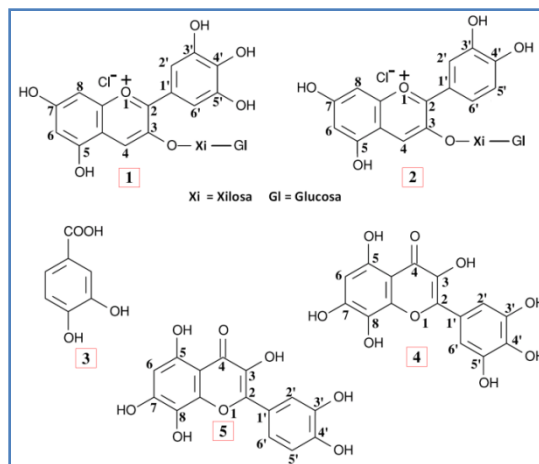


Figura. 1. Contenido químico principal de los cálices de *H. sabdariffa*: 1) Delfinidina-3-sambubiósido; 2) Cianidina-3-Sambubiósido; 3) Ácido protocatéuico; 4) Hibiscetina; 5) Gossipitrina (Ali *et al.*, 2005).

La estabilidad de los diferentes extractos de *H. sabdariffa* para mantener sus propiedades terapéuticas dependen mayoritariamente de las antocianinas. Las antocianinas son polifenoles con estructura similar a 2-fenil- γ -cromona (estructura C₆-C₃-C₆), con el oxígeno heterocíclico cargado positivamente, originando la estructura 2-fenilbenzopirilio o ión flavilio (Figura 2), la cual carece del carboxilo en C₄ de los flavonoides. Se encuentran como agliconas libres (antocianidinas), como azúcares (antocianósidos), o en conjunto (antocianos).

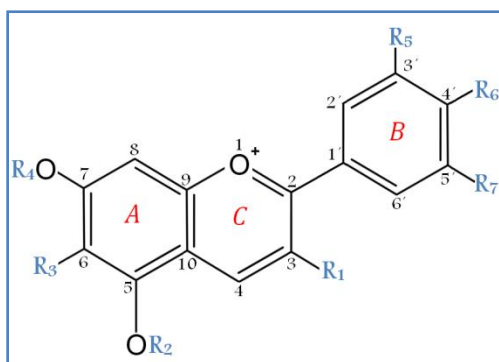


Figura 2. Núcleo de antocianinas: Ión Flavilio (Rein, 2005)

La estabilidad de las antocianinas influye proporcionalmente en la actividad biológica, dependiendo del pH, la temperatura, la concentración y condiciones oxidantes, entre otros. Las antocianinas existen en 4 estados (Figura 3): cationes flavilio, hemiacetales, bases quinoidales y chalconas a pH de 1-3, 3-5, 6-8 y 7-8, respectivamente (Brouillard, 1982). El pH inferior a 3 le brinda un efecto protector a la molécula, donde el 100% del pigmento se encuentra en su forma más estable de ión oxonio o catión flavilio (de color rojo intenso). A valores

de pH más altos a 3 ocurre una pérdida del protón y ocurre adición de agua en C₂, dando lugar a un equilibrio entre el ión flavilio y el hemiacetal, y a pH mayor a 6 ocurre un equilibrio entre la base quinoidal y la chalcona (de cadena abierta). Tanto el hemiacetal como la chalcona, son formas incoloras y bastante inestables. A valores de pH superiores a 7 se presentan las formas quinoidales de color púrpura que se degradan rápidamente por oxidación con el aire. Los equilibrios químicos en una solución básica de antocianinas reducen la concentración de iones flavilio de forma parcial, ya que pueden ser revertidos al acidificar el medio; sin embargo, a valores de pH muy básicos, se pierde el equilibrio al formarse chalconas inestables de forma irreversible, resultando en una reducción definitiva de la concentración de iones flavilio, demostrada a partir de reducción definitiva en la intensidad del color (Brouillard, 1982).

Incrementos en las concentraciones de antocianinas aumentan la estabilidad, producto de autoasociación entre dos cationes flavilio, dos formas hemiacetal, dos bases quinoidales e inclusive entre una base quinoidal y un catión flavilio (Brouillard, 1982). Sin embargo incrementos en la actividad de agua del medio causan degradación de antocianinas debido a una interacción entre agua y el catión flavilio, para formar la pseudobase inestable.

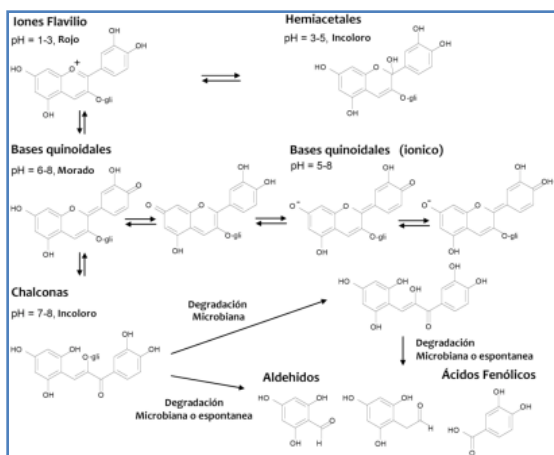


Figura. 3. Cambios estructurales de Antocianinas (Brouillard, 1982).

La degradación de antocianinas incrementa a medida que la temperatura aumenta (Palamidis & Markakis, 1978). La temperatura alta en pH entre 2-4 incrementa la pérdida de la unidad glucosídica en C₃ (Adams, 1973), lo que lleva a la pérdida del color, debido a que las agliconas son mucho menos estables que los antocianósidos, comenzando con la apertura del anillo y la consecuente producción de chalconas incoloras (Markakis *et al.*, 1957; Adams, 1973). Eventualmente la degradación térmica conlleva productos de color café (Markakis *et al.*, 1957).

El oxígeno amplifica el impacto de la degradación de antocianinas. Remover el oxígeno protege a las antocianinas de degradación térmica. Otro factor, son las condiciones que favorecen la oxidación aeróbica del ácido ascórbico, produciendo grandes pérdidas de antocianinas por reacciones de condensación (Starr & Francis, 1968). La degradación de antocianinas producida por la luz, es dependiente de oxígeno molecular (Attoe

& von Elbe, 1981). Oxidantes (incluyendo el oxígeno) producen compuestos incoloros o de color café (Jackman *et al.*, 1987).

Farmacología experimental Hipertensión

Los efectos antihipertensivos y cardioprotectores de extractos de *H. sabbdariffa* y sus antocianinas han sido demostrados en ratas Wistar-Kyoto normotensas y espontáneamente hipertensas (Onyenekwe *et al.*, 1999), ratas macho Sprague-Dawley con hipertensión vascularrenal por clip en riñón (Odigie *et al.*, 2003), y ratas Wistar macho hipertensas inducidas con sal y L-NAME (Mojiminiyi *et al.*, 2007). Los efectos antihipertensivos se han explicado a partir de diversos mecanismos producidos por las antocianinas, ácido clorogénico y quercetina, son el efecto vasodilatador por estimulación de Óxido Nítrico Sintasa (NOS) derivado del endotelio vía fosfoinositol 3-quinasa/proteína quinasa B o Pi3K/Akt (Mamadou *et al.*, 2009) y la inhibición de flujo de calcio (Ca²⁺) extracelular e intracelular en células vasculares del músculo liso (Owolabi *et al.*, 1995), inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (Herrera-Arellano, 2007; Ojeda *et al.*, 2010) y competición con el sustrato por el sitio activo, efecto diurético y natriurético por aumento en la vasorrelajación renal mediante aumento de la filtración renal, efecto ahorrador de potasio por modulación de la actividad de aldosterona (Jiménez-Ferrer *et al.*, 2012), reducción en la actividad Ca²⁺-Mg²⁺-

ATPasa (Olatunji *et al.*, 2012), reducción en la distancia de difusión entre los capilares y los miocitos y formación de nuevos vasos, proponiéndose que estos efectos podrían ser beneficiosos en la restauración del estado nutricional normal de miocitos comprometido por el estado hipertrófico de la hipertensión (Inuwa *et al.*, 2012).

Hiperlipidemia y obesidad

Extractos acuosos y alcohólicos de *H. sabdariffa* han demostrado efectos hipolipemiantes y antiateroscleróticos en ratas albinas (El-Saadany *et al.*, 1991; Ochani, P. & D'Mello, P., 2009) y ratas diabéticas inducidas con aloxano (Farombi & Ige, 2007; Sini *et al.*, 2011), hipocolesterolémicos en ratas albinas (Olatunji *et al.*, 2005) y en ratas Sprague-Dawley (Carvajal-Zarrabal, 2005), en reducción de peso y glucemia en ratones CFW obesos inducidos con glutamato monosódico (Alarcon-Aguilar *et al.*, 2007) y en ratas Sprague-Dawley (Carvajal-Zarrabal *et al.*, 2009). Los efectos hipolipemiantes se han explicado a partir de la inhibición de la oxidación de LDL e inhibición de la apoptosis de macrófagos mediada por la LDL oxidada (Chang *et al.*, 2006), inhibición de la adipogénesis a través de la modulación PI3-K/Akt y MAPK/ERK (Kim *et al.*, 2007), inhibición de células espumosas mediadas por LDL oxidadas y por inhibición de la expresión de genes CD36 por disminución en la proteína PPAR γ (Kao *et al.*, 2009).

Hiperuricemia y cálculos renales

Extractos acuosos al 1, 2 y 5% de *H. sabdariffa* (Kuo *et al.*, 2012) demostraron una inhibición de la hiperuricemia inducida por ácido oxónico en ratas Sprague-Dawley machos, con un mayor efecto reductor de ácido úrico que alopurinol, ocasionado por un aumento en la actividad de la urato oxidasa, y no por afectar la actividad de la xantina oxidasa como lo hace el alopurinol.

En otro estudio (Laikangbam, 2012), demostró que extractos de *H. sabdariffa* redujeron significativamente la deposición de los constituyentes que forman los cálculos renales en suero y riñones de ratas albinas machos con urolitiasis inducida con etilenglicol y cloruro de amonio (modelo de hiperoxaluria).

Farmacocinética

Las antocianidinas (agliconas) son hidrofóbicas, por lo que pueden difundirse pasivamente a través de membranas biológicas, sin embargo su unión a azúcares determina sus propiedades biológicas, condicionando su mecanismo de absorción, ya que incrementa su solubilidad en agua y limita su difusión pasiva, por lo que se necesita de un transportador activo del antocianósido o hidrólisis del glucósido y su posterior conjugación para llevarse a cabo la absorción y distribución necesaria para ejercer una actividad biológica (Manach *et al.*, 2005). Las concentraciones de antocianinas no

cambian después de digestión gástrica, sin embargo existe una porción que es producto de hidrólisis (ácida, enzimática por el borde en cepillo intestinal, y actividad microbiana) en estómago e intestino delgado, produciendo agliconas (antocianidinas), las cuales son absorbidas por difusión pasiva (Wallace *et al.*, 2011). El inconveniente de éste tipo de absorción es que las antocianidinas al transportarse a un pH neutro, se descomponen a ácido protocatéquico (Tsuda *et al.*, 1999), el cual resulta ocho veces mayor en sangre que las antocianinas. El estómago absorbe una porción de antocianósidos a partir de la bilitranslocasa gástrica, un transportador transcelular localizado en las células secretoras de moco y células parietales, aumentando su afinidad por la antocianina al contener porciones glucosídicas (Passamonti *et al.*, 2003).

Un estudio en humanos sanos (Frank *et al.*, 2005) demostró que después del consumo de una dosis única de un extracto acuoso en polvo vía oral, correspondiendo a 62.6 mg de cianidina-3-sambubiósido, 81.6 mg de delfinidina-3-sambubiósido, y 147.4 mg de antocianinas totales (calculado como equivalentes de cianidina), presentó después de 7 h la excreción urinaria de 0.016%, 0.021%, y 0.018% de las dosis administradas con una vida media terminal de 2.18, 3.34, y 2.63 h, respectivamente. Estos resultados demuestran una baja concentración de antocianinas intactas en orina y una baja vida media producidas por una alta

degradación de las mismas dentro del organismo.

Otro estudio en sujetos sanos publicado por McKay *et al.* (2010), determinó que una dosis de 7.04 mg de antocianinas totales es una dosis muy pequeña para ser detectada en fluidos biológicos.

Finalmente, un estudio (Frank *et al.*, 2012) evaluó el impacto de una dosis única de un extracto acuoso en polvo estandarizado en 130.25 mg de antocianinas totales (0.15mg de cianidina-3-glucósido, 65.56 mg de cianidina-3-sambubiósido, 2.42 mg de delfinidina-3-glucósido y 62.12 de delfinidina-3-sambubiósido) comparados con agua como tratamiento control en el potencial antioxidante (AOP) sistémico en sujetos sanos en función del tiempo, con lo que se obtuvo un aumento del AOP en sangre y orina, una disminución en la excreción urinaria de malondialdehído (biomarcador de estrés oxidativo) y una mayor concentración promedio del Poder antioxidante reductor de hierro (FRAP) en plasma del grupo experimental 1 h después de la dosis, declinando después de 2 h. No existieron diferencias significativas en el grupo experimental y control de excreción de ácido ascórbico y ácido úrico, que junto a un FRAP en orina en las 24 h posteriores a la administración del extracto significativamente mayor que en el grupo control, demuestran que la actividad antioxidante es producida por las antocianinas, las cuales poseen una vida media baja de aproximadamente 2 h. No se encontraron antocianinas ni metabolitos (conjugados metilados, glucuronicos o sulfatos) en plasma

después del tratamiento, sin embargo si se demostró un incremento significativo en la excreción urinaria de ácido hipúrico en las 24 h posteriores a la administración del extracto, lo que indica una alta biotransformación de los polifenoles del extracto ingerido. La cianidina-3-sambubiósido fue la mayor antocianina eliminada por la orina, seguida de delphinidina-3-sambubiósido, y luego por delphinidina-3-monoglucurónido. La cantidad de antocianinas y metabolitos recuperados en orina corresponde a un 0.022% de la dosis de antocianinas administradas.

Evidencia clínica

Hipertensión

Cinco estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados, han demostrado una reducción de la presión sanguínea sistólica/diastólica en un 11.2/10.7% (Haji & Haji, 1999), 10.18/12.31% (Herrera-Arellano *et al.*, 2004), 11.58/12.21% (Herrera-Arellano *et al.*, 2007), 15.4/4.3% (Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2009) y 5.56/3.92% (McKay *et al.*, 2011). En humanos se ha demostrado una alta tolerabilidad, alta seguridad, una reducción en la actividad de Enzima Convertidora de Angiotensina, una disminución en el sodio sérico y urinario, y un aumento en el cloro urinario.

Hiperlipidemia y obesidad

En un estudio clínico aleatorizado con entrecruzamiento divididos en 2 periodos de 14 días (Lin *et al.*, 2007), se evaluó el potencial en reducir el colesterol sérico de

3 dosis de extracto acuoso liofilizado (1, 2 o 3 cápsulas), cada cápsula con un contenido de 20.1 mg de antocianinas, 10.0 mg de flavonoides y 14.0 mg de polifenoles, en 42 sujetos con colesterol total mayor a 175 mg/dL, obteniendo el mejor efecto al administrar 2 cápsulas 3 veces al día (6 cápsulas diarias), con una reducción de 9.5 mg/dL del colesterol total (4.3%).

En un estudio aleatorizado y controlado con dieta (Gurrola-Díaz *et al.*, 2010), se evaluó por 31 días el efecto de una cápsula de 100 mg de extracto acuoso en polvo equivalente a 19.24 mg de antocianinas, en el colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, urea, creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), glucosa y resistencia a insulina (triglicéridos/colesterol HDL), en 18 sujetos con síndrome metabólico y 26 sin síndrome metabólico (grupos experimental y control, respectivamente), subdividiendo cada grupo en 3 tratamientos: únicamente dieta, únicamente el extracto, y dieta combinada con el extracto. Los sujetos con síndrome metabólico tratados únicamente con el extracto redujeron significativamente la glucosa y los niveles de colesterol total, aumentaron los niveles de colesterol HDL, y mejoraron la tasa de resistencia a insulina. Disminuyeron los triglicéridos en sujetos con síndrome metabólico tratados con el extracto más dieta, y en individuos sin síndrome metabólico tratados con extracto o dieta como tratamientos individuales. En sujetos con síndrome metabólico tratados con el

extracto, existió una reducción significativa en hipercolesterolemia, mientras que en hipertrigliceridemia existió una reducción en sujetos con síndrome metabólico tratados con dieta y combinación de dieta con extracto. En sujetos con síndrome metabólico tratados con extracto más dieta existió una reducción en la presión arterial. La seguridad terapéutica se demostró al mantener los niveles normales de urea, creatinina, ALT y AST pre y post-tratamiento, en todos los grupos.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con atorvastatina (Hernández-Pérez, Herrera-Arellano, 2011), se evaluó la efectividad, tolerabilidad (ausencia de efectos adversos serios) y seguridad (ausencia de modificaciones patológicas en las pruebas bioquímicas de función hepática y renal: AST, ALT, urea y creatinina) de 10 y 20 mg de antocianinas extraídas de los cálices de *H. sabdariffa*, en 89 sujetos con hipercolesterolemia mayor o igual a 220 mg/dL por 12 semanas. El tratamiento experimental de 10 mg redujo los triglicéridos; el tratamiento experimental de 20 mg redujo HDL, VLDL y triglicéridos, finalmente, el tratamiento control redujo triglicéridos, colesterol total y sus fracciones. Al efectuar las comparaciones intergrupales se encontraron reducciones significativas a favor del tratamiento control. Los tres tratamientos mostraron altos porcentajes de seguridad y tolerabilidad, sin diferencias significativas. Se concluyó que los tratamientos con 10 y 20 mg de antocianinas no redujeron el colesterol total, pero sí los triglicéridos, sin embargo

el tratamiento control mostró mayor efecto reductor sobre el colesterol total.

En un estudio aleatorizado controlado con té negro (Mohagheghi *et al.*, 2011), se evaluó la eficacia de *H. sabdariffa* L. en la reducción de los lípidos séricos en 84 sujetos hipertensos. No hubo diferencias significativas entre los valores experimentales previos y posteriores dentro de los dos grupos. Una tendencia al alza en el colesterol total, HDL y LDL fue evidente en ambos grupos. El aumento en el colesterol total y HDL en ambos grupos en comparación con sus valores iniciales fueron significativos. Se concluye que no se observaron cambios significativos nocivos en colesterol, triglicéridos, urea, creatinina sérica, sodio y potasio dentro de los 15 días después de la discontinuación de la medicación.

Hiperuricemia

Se evaluó el potencial uricosúrico de 3 g de té de *H. sabdariffa* (Prasongwatana *et al.*, 2007) en 18 sujetos con historia clínica de cálculos renales y en sujetos sin historial de cálculos renales durante 15 días, observando un aclaramiento del ácido úrico, excreción de ácido úrico y excreción fraccional de ácido úrico incrementada después de la administración del té, y posteriormente reducida al nivel basal en el final del período de lavado, evidenciando un efecto uricosúrico. El té no incrementó el nivel de ninguno de los inhibidores de cálculos urinarios, como citrato y magnesio, por lo tanto no se evidenció ningún efecto antilitiásico.

Contraindicaciones e interacciones farmacológicas

No se han reportado contraindicaciones en ningún ensayo clínico. Sin embargo, se han encontrado interacciones del tipo farmacocinético entre extractos acuosos de *H. sabdariffa* vía oral en humanos sanos con diclofenaco (Fakeye *et al.*, 2007), resultando en concentraciones supra o subterapéuticas de diclofenaco, y con acetaminofén (Kolawole & Maduenyi, 2004), resultando en un aumento en la eliminación de acetaminofén, por lo que éste deberá administrarse 3-4 h antes de la ingestión de *H. sabdariffa* para evitar disminuir el efecto terapéutico.

Toxicología

La toxicidad de extractos se ha demostrado en ratones albinos, ratas Wistar, y conejos, demostrándose LD₅₀ mayor a 5000 mg/Kg (Onyenekwe *et al.*, 1999). La alteración en los niveles de AST y ALT son contradictorios en modelos animales, pudiendo existir un sesgo en estudios utilizando extractos hidroalcohólicos (Akindahunsi & Olaleye, 2003; Fakeye *et al.*, 2008). Las funciones renales no han demostrado alteraciones. Se ha demostrado un ligero aumento en los niveles de prolactina en conejos (Okasha *et al.*, 2008).

Conclusiones

Diversos estudios *in vivo* y ensayos clínicos han mostrado evidencia en el uso de *H. sabdariffa* en hipertensión, dislipidemia e hiperuricemia, sin embargo son necesarios más estudios que tomen en cuenta su farmacocinética para mejorar su biodisponibilidad y de ésta forma su potencial terapéutico.

Referencias

- Ajay, M., Chai, H.J., Mustafa, A.M., Gilani, A.H. & Mustafa, M.R. (2007). Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 388-393.
doi:10.1016/j.jep.2006.08.005
- Akindahunsi, A.A. & Olaleye, M.T. (2003). Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 161-164. doi:10.1016/S0378-8741(03)00276-9
- Alarcon-Aguilar, F., Zamilpa, A., Perez-Garcia, M.D., Almanza-Perez, J., Romero-Nuñez, E. & Roman-Ramos-R. (2007). Effect of *Hibiscus sabdariffa* on obesity in MSG mice. *Journal of Ethnopharmacology* 114, 66-71.

- Alarcón-Alonso, J., Zamilpa, A., Alarcón, F., Herrera-Ruiz, M., Tortoriello, J. & Jimenez-Ferrer, E. (2011). Pharmacological characterization of the diuretic effect of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Malvaceae) extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 751-756.
doi:10.1016/j.jep.2011.12.005
- Al-Kahtani, H. & Hassan, B. (1990). Spray drying of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract. *Journal of Food Science*, 55, 1073-1076. doi: 10.1111/j.1365-2621.1990.tb01601.x
- Andrade, I. & Flores, H. (2004). Optimization of spray drying of roselle extract (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Drying Proceedings of the 14th International Drying Symposium, Sao Paulo, Brazil*, 597-604.
- Azza, A., Abou-Arab, Ferial M., Abu-Salem & Esmat A. Abou-Arab. (2011). Physico-chemical properties of natural pigments (anthocyanin) extracted from Roselle calyces (*Hibiscus sabdariffa*). *Journal of American Science*, 7, 445-454.
- Bolade, M.K., Oluwalana, I.B. & Ojo, O. (2009). Commercial practice of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) beverage production: Optimization of hot water extraction and sweetness level. *World Journal of Agricultural Sciences*, 5, 126-131.
- Carvajal-Zarrabal, O., Hayward-Jones, P.M., Orta-Flores, Z., Nolasco-Hipólito, C., Barradas-Dermitz, D.M., Aguilar-Uscanga, M.G. *et al.* (2009). Effect of Hibiscus sabdariffa L. Dried Calyx Ethanol Extract on Fat Absorption-Excretion, and Body Weight Implication in Rats. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 5, 1-5. doi:10.1155/2009/394592
- Carvajal-Zarrabal, O., Waliszewski, S., Barradas-Dermitz, D., Orta-Flores, Z., Hayward-Jones, P. & Nolasco-Hipólito, C. (2005). The Consumption of *Hibiscus sabdariffa* Dried Calyx Ethanolic Extract Reduced Lipid Profile in Rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 60, 153-159. doi: 10.1007/s11130-005-9023-x
- Chang, Y.C., Huang, K.X., Huang, A.C., Ho, Y.C. & Wang, C.U. (2006). *Hibiscus* anthocyanins-rich extract inhibited LDL oxidation and oxLDL-mediated macrophages apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, 44, 1015-1023. doi:10.1016/j.fct.2005.12.006

- Chiou, D. & Langrish, T. (2007). Development and characterisation of novel nutraceuticals with spray drying technology. *Journal of Food Engineering*, 82, 84-91. doi:10.1016/j.jfoodeng.2007.01.021
- Chumsri, P., Sirichote, A. & Itharat, A. (2008). Studies on the optimum conditions for the extraction and concentration of roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) extract. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 30, 133-139.
- Cissé, M., Bohuon, P., Sambe, F., Kane, C., Sakho, M. & Dornier, M. (2012). Aqueous extraction of anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa*: Experimental kinetics and modeling. *Journal of Food Engineering*, 109, 16-21.
- Cisse, M., Vaillant, F., Kane, A., Ndiayea, O. & Dornier, M. (2011). Impact of the extraction procedure on the kinetics of anthocyanin and colour degradation of roselle extracts during storage. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92, 1214-1221.
- Duangmal, K. Saicheua, B. & Sueeprasan, S. (2008). Colour evaluation of freeze-dried roselle extract as a natural food colorant in a model system of a drink. *LWT - Food Science and Technology*, 41, 1437-1445. doi:10.1016/j.lwt.2007.08.014
- El-Saadany, S.S., Sitohy, M.Z., Labib, S.M. & El-Massry, R.A. (1991). *Die Nahrung* 35, 6,567-576.
- Fakeye, T. O., Adegoke, A. O., Omoyeni, O. C. & Famakinde, A. A. (2007). Effects of water extract of *Hibiscus sabdariffa*, Linn (Malvaceae) 'Roselle' on excretion of a diclofenac formulation. *Phytotherapy Research*, 21, 96-98. doi: 10.1002/ptr.2019
- Fakeye, T., Pal, A., Bawankule, D., Yadav, N. & Khanuja, S. (2008). Toxic Effects of Oral Administration of Extracts of Dried Calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae). *Phytotherapy Research*, 23, 412-6. doi: 10.1002/ptr.2644
- Farombi, E.O. & Ige, O.O. (2007). Hypolipidemic and antioxidant effects of ethanolic extract from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. alloxan-induced diabetic rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 21, 601-609. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00525.x

- Fenández-Arroyo, S., Herranz-López, M., Beltrán-Debón, R., Borrás-Linares, I., Barrajon-Catalán, E., Joven, J. *et al.* (2012). Bioavailability study of a polyphenol-enriched extract from *Hibiscus sabdariffa* in rats and associated antioxidant status. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56, 1590-1595. doi: 10.1002/mnfr.201200091
- Frank, T., Janßen, M., Netzel, M., Straß, B., Kler, A., Kriesl, E. & Bitsch, I. (2005). Pharmacokinetics of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. Extract. *Journal of Clinical Pharmacology*, 45, 203-210. doi: 10.1177/0091270004270561
- Frank, F., Netzel, G., Kammerer, D.R., Carle, R., Kler, A., Kriesl, E., Bitsch, I., Bitsch, R. & Netzel, M. (2012). Consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. aqueous extract and its impact on systemic antioxidant potential in healthy subjects. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92, 2207-2218. doi: 10.1002/jsfa.5615
- Gonzalez-Palomares, S., Estarrón-Espinosa, M., Gómez-Leyva, J.F. & Andrade-González, I. (2009). Effect of the temperature on the spray drying of roselle extracts (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Plant Foods for Human Nutrition*, 64, 62-67. doi: 10.1007/s11130-008-0103-y
- Gradinaru, G., Biliaderis, C.G., Kallitharka, S., Kefalas, P. & Garcia-Viguera, C. (2003). Thermal stability of *Hibiscus sabdariffa* L. anthocyanins in solution and in solid state: effects of copigmentation and glass transition. *Food Chemistry*, 83, 423-436. doi:10.1016/S0308-8146(03)00125-0
- Gurrola-Díaz, C.M., García-López, P.M., Sánchez-Enríquez, S., Troyo-Sanromán, R., Andrade-Gonzales, I. & Gómez-Leyva, J.F. (2010). Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract poder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic síndrome (MeSy). *Phytomedicine*, 17, 500-505. doi:10.1016/j.phymed.2009.10.0142010
- Haji, M. & Haji, A.H. (1999). The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *Journal of Ethnopharmacology*, 65, 231-236.
- Hernández-Pérez & Herrera-Arellano, A. (2011). Tratamiento de la hipercolesterolemia con *Hibiscus sabadariffa*. Ensayo clínico aleatorizado controlado. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social*, 49, 469-480.

- Herrera-Arellano, A., Flores-Romero, S., Chávez-Soto, M.A. & Tortoriello, J. (2004). Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine*, 11, 375-382. doi:10.1016/j.phymed.2004.04.001
- Herrera-Arellano, A., Miranda-Sánchez, J., Ávila-Castro, P., Herrera-Álvarez, S., Jiménez-Ferrer, J.E., Zamila, A., et al. (2007). 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 Medica*, 73, 6-12.
- Hidalgo-Villatoro, S. (2009). El cultivo de Rosa Jamaica (*Hibiscus sabdariffa* L.), y la nueva variedad ROSICTA. *Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas -ICTA- y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología -CONCYT, Guatemala*.
- Hidalgo-Villatoro, S; De León, W; Ruano, H. & Cano, L. (2009). Caracterización de trece genotipos de rosa de jamaica *Hibiscus sabdariffa* en Guatemala. *Agronomía Mesoamericana*, 20, 101-109.
- Hopkins, A., Lamm, M.G., Funk, J. & Ritenbaugh, C. (2013). *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: A comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia*, 85, 84-94. doi: 10.1016/j.fitote.2013.01.003
- Idham, Z., Muhamad, I.I. & Mohd, S.H. (2012). Effect of thermal processes on roselle anthocyanins encapsulated in different polymer matrices. *Journal of Food Processing and Preservation*, 36, 176-184. doi: 10.1111/j.1745-4549.2011.00572.x
- Inuva, O., Ali, B., Al-Lawati, O., Beegam, S., Ziada, A. & Blunden, G. (2012). Long-term ingestion of *Hibiscus sabdariffa* calyx extract enhances myocardial capillarization in the spontaneously hypertensive rat. *Experimental Biology and Medicine*, 237, 563-569. doi: 10.1258/ebm.2012.011357
- Jiménez-Ferrer, E., Alarcón-Alonso, J., Aguilar-Rojas, A., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, I., Tortoriello, J. & Herrera-Ruiz, M. (2012). Diuretic effect of compounds from *Hibiscus sabdariffa* by modulation of the aldosterone activity. *Planta Medica*, 78, 1893-1898. doi: 10.1055/s-0032-1327864

- Juliani, H.R., Welch, C.R., Wu, Q., Diouf, B., Malainy, D. & Simon, E. (2009). Chemistry and quality of Hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*) for developing the natural-product industry in Senegal. *Journal of food science and technology*, 74, S113-S121. doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01076.x
- Kao, E.S., Tseng, T.H., Lee, H.J., Chan, K.C. & Wang, C.J. (2009). Anthocyanin extracted from *Hibiscus attenuate* oxidized LDL-mediated foam cell formation involving regulation of CD36 gene. *Chemico-Biological Interactions*, 179, 212–218. doi:10.1016/j.cbi.2009.01.00
- Kim, J.L., So, J., Youn, M.J., Kim, H.J., Kim, Y. & Park, R. (2007). *Hibiscus sabdariffa* L. water extract inhibits the adipocyte differentiation through the PI3-K and MAPK pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 114, 260–267. doi:10.1016/j.jep.2007.08.028
- Kolawole, J. & Maduenyi, A. (2004). Effect of Zobo drink (*Hibiscus sabdariffa*) water extract on the pharmacokinetics of acetaminophen in human volunteers. *European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 24, 25-29.
- Leyva D., Barragán, B.E., Sosa, A. & Vizcarra, M.G. (2012). Effect of fixed bed drying on the retention of phenolic compounds, anthocyanins and antioxidant activity of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Industrial Crops and Products*, 40, 268-276. doi:10.1016/j.indcrop.2012.03.015
- Lin, T., Lin, H., Chen, C., Lin, M., Chou, M. & Wang, C. (2007). *Hibiscus sabdariffa* extract reduces serum cholesterol in men and women. *Nutrition Research*, 27, 140-145. doi:10.1016/j.nutres.2007.01.007
- McKay, D.L., Chen, O., Saltzman, E. & Blumberg, J. B. (2010). *Hibiscus sabdariffa* L. Tea (Tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *Journal of Nutrition*, 140, 298-303. doi:10.3945/jn.109.115097
- Ministerio de Sanidad y Consumo & Ministerio de la presidencia. Real Farmacopea Española. (2005). *Boletín oficial del estado*. 3era edición.
- Mohagheghi, A., Maghsoud, S., Khashayar, P. & Ghazi-Khansari, G. (2011). The effect of *Hibiscus Sabdariffa* on lipid profile, creatinine, and serum electrolytes: A randomized clinical trial. *International Scholarly Research Network Gastroenterology*. 1-4. doi:10.5402/2011/976019.

- Mojiminiyi, F.B, Dikko, M., Muhammad, B.Y., Ojobor, P.D., Ajagbonna, O.P., Okolo, R.U. *et al.* (2007). Antihypertensive effect of an aqueous extract of the calyx of *Hibiscus sabdariffa*. *Fitoterapia*, 78, 292-297. doi:10.1016/j.fitote.2007.02.011
- Mozaffari-Khosravi, H., Jalali-Khanabadi, B-A., Afkhami-Ardekani, M., Fatehi, F. & Noori-Shadkam, M. (2009). The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. *Journal of Human Hypertension*, 23, 48-54. doi:10.1038/jhh.2008.100.
- Ochani, P. & D'Mello, P. (2009) Antioxidant and antihyperlipidemic activity of *Hibiscus sabdariffa* Linn. leaves and calyces extracts in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 47, 276-282.
- Odigie, I.P., Ettarh, R.R., Adigun, S.A. (2003). Chronic administration of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 86, 181-185. doi:10.1016/S0378-8741(03)00078-3
- Ojeda, D., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Tortoriello, J. & Alvarez, L. (2010). Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 7-10. doi:10.1016/j.jep.2009.09.059
- Okasha, M.A., Abubakar, M.S. & Bako, I.G. (2008). Study of the effect of aqueous *Hibiscus Sabdariffa* Linn seed extract on serum prolactin level of lactating female abino rats. *European Journal of Scientific Research*, 22, 575-583.
- Olatunji, L., Adebayo, J., Oguntoye, O., Olatunde1, N., Olatunji, V. & Soladoye, A. (2005). Effects of Aqueous Extracts of Petals of Red and Green *Hibiscus sabdariffa* on Plasma Lipid and Hematological Variables in Rats. *Pharmaceutical Biology*, 43, 471-474. doi: 10.1080/13880200590963934
- Olatunji, L., Usman, T., Adebayo, J. & Olatunji, V. (2012). Effects of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* on renal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ y $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ activities in Wistar rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 10, 1049-1055. doi: 10.3736/jcim20120914

- Olawale, A.S. (2011). Studies in concentration and preservation of sorrel extract. *African Journal of Biotechnology*, 10, 416-423.
- Omotuyi, I.O., Ologundudu, A., Onwubiko, V.O., Wogu, M.D. & Obi, F.O. (2010). *Hibiscus sabdariffa* Linn anthocyanins alter circulating reproductive hormones in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Diabetes and Endocrinology*, 1, 36-45.
- Onyenekwe, P.C., Ajani, E.O., Ameh, D.A. & Gamaniel, K.S. (1999) Antihypertensive effect of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in wistar rats. *Cell Biochemistry and Function*, 17, 199-206
- Ponciano-Samayoa, K. & Hidalgo-Villatoro, S. (2012). Diversidad genética de rosa de Jamaica en Guatemala revelada por marcadores aflu. *Agronomía Mesoamericana*, 23, 63-71.
- Prasongwatana, V., Woottisin, S., Sriboonlue, P. & Kukongviriyapan, V. (2008). Uricosuric effect of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) in normal and renal-stone former subjects. *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 491-495. doi:10.1016/j.jep.2008.02.036
- Prenesti, E., Berto, S., Daniele, P. & Toso, S. (2007). Antioxidant power quantification of decoction and cold infusions of *Hibiscus sabdariffa* flowers. *Food Chemistry*, 100, 433-438. doi:10.1016/j.foodchem.2005.09.063
- Ramirez-Rodrigues, M., Plaza, M., Azeredo, A., Balaban, A. & Marshall, M. (2011). Physicochemical and phytochemical properties of cold and hot water extraction from *Hibiscus sabdariffa*. *Journal of Food Science*, 76. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02091.x
- Ramírez-Rodrigues, M., Plaza, M., Azeredo, A., Balaban, M. & Marshall, M. (2012). Phytochemical, sensory attributes and aroma stability of dense phase carbon dioxide processed *Hibiscus sabdariffa* beverage during storage. *Food Chemistry*, 134, 1425-1431. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.042>
- Ruang Sri, P., Chumsri, P., Sirichote, A. & Itharat, A. (2008). Changes in quality and bioactive properties of concentrated Roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) extract. *Asian Journal of Food and Agricultural Industries*, 1, 62-67.

- Salazar-González, C., Vergara-Balderas, F., Ortega-Regules, A. & Guerrero-Beltrán, J. (2012). Antioxidant properties and color of *Hibiscus sabdariffa* extracts. *Ciencia e investigación agraria*, 39, 79-90
- Serrano-Cruz, M., Villanueva-Carvajal, A., Morales-Rosales, J., Ramírez-Dávila, J. & Dominguez-Lopez, A. (2013). Controlled release and antioxidant activity of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract encapsulated in mixtures of carboxymethyl cellulose, whey protein, and pectin. *LWT - Food Science and Technology*, 50, 554-561.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2012.08.013>
- Tazoho, M., Loé, E., Mfonkeu, P., Bertrand, J., Mathieu, F., Kuaté, F., Mbiapo, T. & Inocent, G. (2011). Effect of Folére juice (Calix of *Hibiscus sabdariffa* Lin) on some biochemical parameters in humans. *Pakistan Journal of Nutrition*, 10, 755-759.
- Tsai, P.J. & Huang, H.P. (2004). Effect of polymerization on the antioxidant capacity of anthocyanins in Roselle. *Food Research International*, 37, 313-318.
doi:10.1016/j.foodres.2003.12.007
- Wahabi, H.A., Alansary, L.A., Al-saqbban, A.H. & Glasziuo, P. (2010). The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: A systematic review. *Phytomedicine*, 17, 83-86.
doi:10.1016/j.phymed.2009.09.002
- Wong, P.K., Yusof, S., Mohd, H., Che, Y. (2003). Optimization of hot water extraction of roselle juice using response surface methodology. A comparative study with other extraction methods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 83, 1273-1278. doi: 10.1002/jsfa.1416