

## REVISIÓN

# Potencial terapéutico del *Hibiscus sabdariffa*: una revisión de las evidencias científicas



Soledad Guardiola<sup>a</sup> y Núria Mach<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Estudis de Ciències de la Salut, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Institut National de Recherche Agronomique, Département de Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas, Francia*

Recibido el 23 de julio de 2013; aceptado el 29 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 17 de enero de 2014

### PALABRAS CLAVE

*Hibiscus sabdariffa*;  
Estrés oxidativo;  
Polifenoles;  
Hipertensión;  
Aterosclerosis;  
Perfil lipídico

### Resumen

**Antecedentes y objetivo:** La infusión de *Hibiscus sabdariffa* (*H. sabdariffa*) es una bebida muy popular en muchos lugares del mundo. Su composición fitoquímica se asocia a efectos antioxidantes, hipotensores y antiateroscleróticos. No obstante, no se conocen con profundidad los mecanismos moleculares implicados en estos procesos. El objetivo de la presente revisión fue describir las evidencias científicas que apoyan que el consumo regular de *H. sabdariffa* reduce el estrés oxidativo, la aterosclerosis, el perfil lipídico y la tensión arterial.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de publicaciones recientes en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: Elsevier Journal, SciELO, FSTA, Science Direct, Springer Link y NCBI. Se describieron los resultados de trabajos llevados a cabo en ensayos clínicos en humanos, modelos animales y cultivos celulares. Las palabras clave utilizadas fueron *Hibiscus sabdariffa*, estrés oxidativo, polifenoles, hipertensión, aterosclerosis y perfil lipídico.

**Resultados:** Los resultados de los diferentes artículos evidenciaron un posible efecto terapéutico de los extractos de *H. sabdariffa* sobre el estrés oxidativo, el perfil lipídico, la hipertensión y la aterosclerosis, gracias a su composición rica en compuestos fenólicos. Las antocianinas reducen significativamente la oxidación de la lipoproteína LDL, inhiben la adipogénesis mediante la regulación de las vías de señalización adipogénicas y factores transcripcionales, y modulan la expresión génica de determinados microARN. No se comunicaron acontecimientos adversos ni efectos secundarios.

**Conclusiones:** Son necesarios más estudios en humanos, estudios más homogéneos y controlados con placebo, para poder aseverar que *H. sabdariffa* posee eficacia terapéutica en humanos.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

*Hibiscus sabdariffa*;  
Oxidative stress;  
Polyphenols;

### Therapeutic potential of *Hibiscus sabdariffa*: A review of the scientific evidence

#### Abstract

**Background and objective:** Infusion of *Hibiscus sabdariffa* (*H. sabdariffa*) is a very popular drink in many parts of the world. Its phytochemical composition is associated to antioxidant,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nuria.mach@jouy.inra.fr](mailto:nuria.mach@jouy.inra.fr) (N. Mach).

Hypertension;  
Atherosclerosis;  
Lipid profile

hypotensive, and antiatherosclerotic effects. However, the molecular mechanisms involved in these processes are not well known. The aim of this review was to report the scientific evidence supporting that regular use of *H. sabdariffa* decreases oxidative stress, atherosclerosis, lipid profile, and blood pressure.

**Material and methods:** A search of recent publications was made in the following specialized electronic databases: Elsevier Journal, SciELO, FSTA, Science Direct, Springer Link, and NCBI. Results of research conducted in clinical trials in humans and in animal models and cell cultures were recorded. Keywords used included *Hibiscus sabdariffa*, oxidative stress, polyphenols, hypertension, atherosclerosis, and lipid profile.

**Results:** Results of the different articles suggested a possible therapeutic effect of *H. sabdariffa* extracts on oxidative stress, lipid profile, hypertension, and atherosclerosis thanks to its composition rich in phenolic compounds. Anthocyanins significantly decrease LDL oxidation, inhibit adipogenesis by regulating adipogenic signaling pathways and transcription factors, and modulate gene expression of certain microRNAs. No adverse events or side effects were reported.

**Conclusions:** Further more homogeneous, placebo-controlled studies in humans are needed to state that *H. sabdariffa* has therapeutic efficacy in humans.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los radicales libres altamente reactivos (RLO) son átomos o grupos de átomos con un electrón desapareado o libre. Para conseguir su estabilidad electroquímica, los RLO inician una reacción en cadena que puede provocar daño a macromoléculas biológicas como lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos, y desequilibrar la homeostasis del organismo<sup>1</sup>. La mayoría de los RLO son resultado del metabolismo normal de las células<sup>2</sup>. No obstante, la producción de RLO también puede aumentar debido al metabolismo de determinadas sustancias exógenas, por la exposición a la radiación solar o a radiaciones ionizantes, pesticidas y metales pesados<sup>3</sup>. Otros factores que afectan la producción de RLO están asociados con la exposición a la acción de ciertos xenobióticos (cloroformo, paracetamol, tetracloruro de carbono), el humo de tabaco o una dieta inadecuada, tanto por exceso de sustancias nocivas como por defecto de antioxidantes<sup>3</sup>. Todos estos factores pueden producir un exceso de RLO en las células y aumentar la susceptibilidad al desarrollo de procesos patológicos como el cáncer, el envejecimiento celular, la aterosclerosis, la hipertensión arterial (HTA) o la hiperlipidemia<sup>1,4</sup>.

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular muy importante y frecuente en la sociedad moderna<sup>5,6</sup>. En efecto, la HTA es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, conjuntamente con el tabaquismo, las dislipidemias, y en especial, los niveles plasmáticos elevados de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>7-11</sup>. A estos factores hay que añadir otros factores de riesgo predisponentes, como la obesidad y el sedentarismo, que ejercen su acción a través de factores de riesgo intermedios, causales o condicionales<sup>8,9</sup>. Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España, originando casi el 40% de todas las defunciones<sup>12</sup>. En el 90% de los casos se desconoce el mecanismo que inicia la HTA, aunque han surgido evidencias que parecen indicar que el aumento de la producción de RLO está relacionado con su patogénesis<sup>13-15</sup>.

De hecho, se ha observado que en los individuos con HTA se puede producir una elevación de la concentración sanguínea de ácido tiobarbitúrico, un indicador de peroxidación lipídica, y una reducción de las actividades antioxidantes de las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa<sup>16,17</sup>. Además, Ward et al.<sup>18</sup> encontraron una disminución de antioxidantes no enzimáticos, como la vitamina E y el glutatión reducido, en pacientes con HTA. La patogénesis de la HTA también se ha asociado con anomalías metabólicas<sup>19-21</sup>, factores hormonales<sup>22</sup> y variaciones genéticas. Específicamente, a partir de estudios epidemiológicos y familiares se ha estimado que el componente genético sería la causa de cerca del 40% de la variabilidad interindividual de los valores de hipertensión<sup>23</sup>. El papel central que tiene el metabolismo lipídico en la homeostasis de la hipertensión justifica que las variedades genéticas de aquellos genes que codifican para las proteínas de este sistema hayan sido extensamente analizados. La atención ha sido máxima en aquellos polimorfismos relacionados con modificaciones funcionales de las proteínas que codifican, por ejemplo, los polimorfismos en el gen de la apolipoproteína B<sup>24</sup> y A5<sup>24</sup>, de la CD36 (en inglés, *cluster of differentiation 36*)<sup>25</sup>, de la USF1 (en inglés, *upstream transcription factor 1*)<sup>26,27</sup>, de la FADS3 (en inglés, *fatty acid desaturase 3*)<sup>27</sup>, y GCKR (en inglés, *glucokinase regulatory protein*)<sup>24</sup>. La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular o ictus son la manifestación de la aterosclerosis<sup>28</sup>. Su lesión característica es la placa de ateroma compuesta por lípidos, tejido fibroso y células del sistema inmune. Uno de los episodios más tempranos de la aterosclerosis es la acumulación de LDL en la pared arterial. Una de las hipótesis más aceptadas a la hora de dar una explicación al desarrollo de la aterosclerosis es la de la oxidación lenta de las LDL atrapadas en el espacio subendotelial por la acción de los RLO generados por las células vasculares, evidenciando una estrecha relación entre RLO y LDL<sup>29</sup>. Esta acumulación de lipoproteínas en el endotelio arterial desencadena la activación de los receptores de captación de los macrófagos, dando lugar a la transformación de los macrófagos en células espumosas.

La acumulación progresiva de células espumosas contribuye a la evolución de las lesiones<sup>30</sup>.

Las plantas y los animales presentan sistemas endógenos de antioxidantes para eliminar el exceso de producción de RLO, como el glutatión, la vitamina C y la vitamina E, la catalasa, la superóxido dismutasa y varias peroxidases<sup>31</sup>. El glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa, o la catalasa de los peroxisomas son enzimas antioxidantes endógenas o primarias, capaces de metabolizar los RLO generados en los procesos redox celulares. En cambio, el ácido alfa lipoico, las vitaminas C, E, A y los polifenoles se consideran antioxidantes no enzimáticos o secundarios con capacidad para destruir directamente los RLO<sup>32</sup>.

Los polifenoles constituyen un grupo muy numeroso y heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos fenólicos. Numerosos estudios epidemiológicos avalan las propiedades antioxidantes de los polifenoles<sup>33-36</sup>, aunque su capacidad antioxidante depende de su biodisponibilidad y absorción, y esta a su vez se ve afectada en gran medida por varios factores como el clima, el tipo de suelo, el tipo de cultivo y la exposición al sol, entre otros<sup>37</sup>. La mayoría de los polifenoles son metabolizados por los microorganismos del colon antes de ser absorbidos y los productos generados por esta fermentación son responsables de parte de sus efectos sistémicos<sup>38-42</sup>. La capacidad antioxidante de los polifenoles justifica sus acciones vasodilatadoras, antitrombóticas, antiinflamatorias y antiapoptóticas<sup>43</sup>, así como sus propiedades antilipídicas<sup>44,45</sup> y antiaterogénicas<sup>46</sup>. La actividad antioxidante de los polifenoles es 10 veces superior a la de la vitamina C, y 100 veces superior a la de la vitamina E o los carotenoides<sup>47</sup>. Más concretamente, existen estudios que sugieren que los compuestos fenólicos podrían atenuar la oxidación de las LDL y las lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>48-53</sup>. En humanos sanos se ha propuesto que el resveratrol, uno de los principales compuestos fenólicos en el vino, podría prevenir la oxidación de las LDL y disminuir la concentración de hidroperóxido lipídico<sup>54</sup>. Recientemente, Castaner et al.<sup>48</sup> han mostrado que los compuestos fenólicos del aceite de oliva podrían reducir la oxidación de las LDL y la expresión del gen CD40L (en inglés, *CD40 ligand*), así como aquellos genes relacionados con procesos de inflamación en humanos. Los procesos moleculares asociados con las propiedades antilipídicas y antiaterogénicas de los polifenoles son consecuencia de su capacidad de regulación de la expresión de diferentes genes asociados con el sistema inmunológico y el metabolismo energético, y/o su capacidad de regulación epigenética<sup>55</sup> mediante la inducción de cambios en el patrón de metilación de islas CpG del ADN<sup>56,57</sup>, la acetilación de las histonas<sup>58</sup> y la modulación de la expresión de algunos miARN<sup>59</sup>. A este respecto, por ejemplo, se ha reportado que la quercetina, componente activo de *Hibiscus sabdariffa* (*H. sabdariffa*), inhibe la actividad de la histona acetiltransferasa en la región promotora de los genes asociados con la manifestación de la inflamación<sup>58</sup>. Joven et al.<sup>60</sup> utilizaron ratones hiperlipidémicos con deficiencia en el receptor de LDL para evaluar el papel de los polifenoles en la prevención de enfermedad hepática a través de la regulación de la expresión de los microARN hepáticos miR103/107 y miR122. En sus resultados destacaron que la administración oral de polifenoles revirtió los cambios

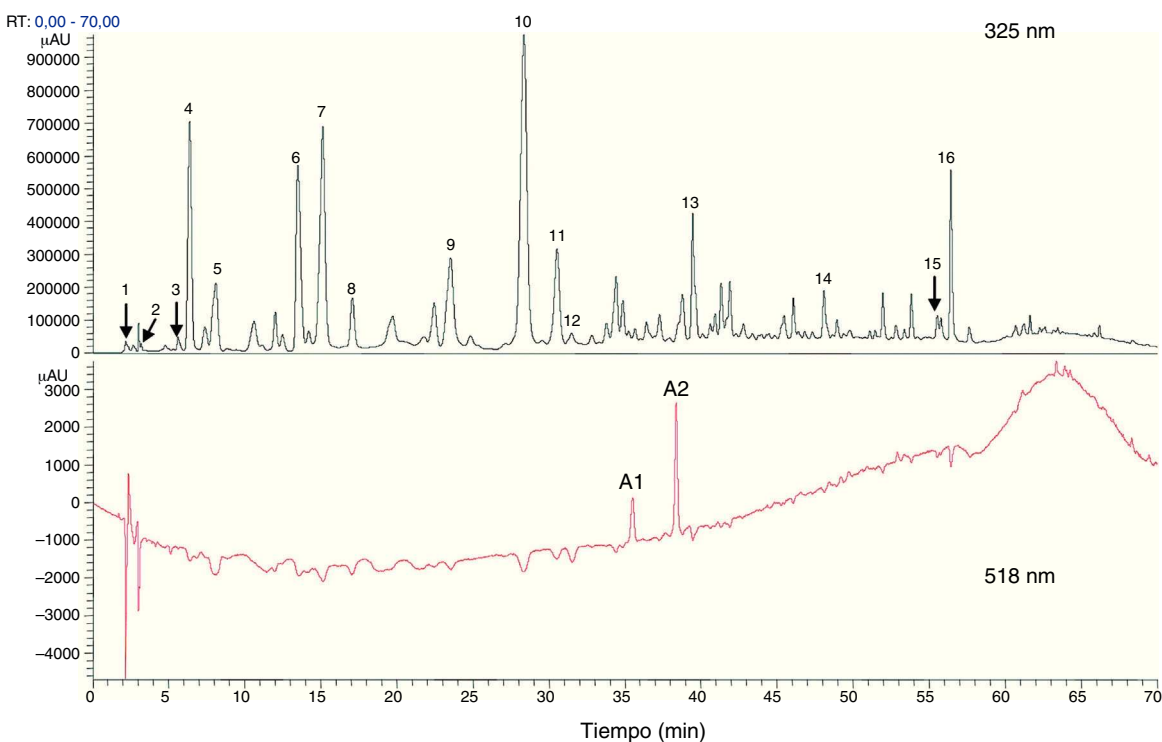
producidos en los microARN inespecíficos miR103/107 tras la ingesta crónica de polifenoles, y una falta de respuesta del miARN específico miR122, especulando sobre una posible implicación de los polifenoles en el metabolismo celular. Estos autores señalaron que la modulación de la expresión de los microARN puede constituir un importante y adicional mecanismo de intervención de enfermedades crónicas. Crozier et al.<sup>61</sup> han mostrado que puede existir una especificidad extracto polifenólico-miARN, dada la variedad de estructuras y composiciones diferentes que pueden presentar los extractos atendiendo a su origen botánico. Todo y lo dicho, se precisan más estudios en humanos para esclarecer los efectos epigenéticos de los polifenoles.

El *H. sabdariffa* presenta un alto contenido en polifenoles<sup>47</sup>. Se le conoce también como Rosa de Jamaica, Rosa de Abisinia o Karkade, pertenece a la familia de las Malváceas y es originaria de África tropical, aunque su cultivo se extiende por México, América Central y del Sur y sudeste asiático. Es una planta herbácea anual propia de climas secos, subtropicales, montañosos. Sus cálices, carnosos y de un color rojo intenso, presentan altas concentraciones de ácido L-ascórbico, ácido araquídico, ácido cítrico, ácido esteárico y ácido málico, aparte de pectinas, fitoesteroides (p. ej.,  $\beta$ -sitosterol y ergosterol) y polifenoles<sup>62</sup>. Peng et al.<sup>63</sup>, en su investigación para determinar el efecto hipoglucemiante e hipolipidémico del extracto polifenólico de *H. sabdariffa* encontraron al menos 18 compuestos fenólicos diferentes en *H. sabdariffa* (fig. 1). Es muy común encontrar preparados comerciales de concentrados de cálices, y en ocasiones también de hojas de *H. sabdariffa* en forma líquida o polvos, para la preparación de bebidas instantáneas o infusiones<sup>62</sup>. Además, su uso generalizado como tratamiento herbal por parte de la medicina popular ha condicionado su alta aceptación entre el público en general<sup>64</sup>, sobre todo en países como EE. UU.<sup>65</sup>, México<sup>62,66,67</sup>, en algunos países del este de África<sup>68-70</sup>, Irán<sup>71,72</sup>, India<sup>73</sup>, Taiwan<sup>63</sup>, Brasil<sup>74</sup> y Grecia<sup>75</sup>, entre otros. Los estudios etnobotánicos que se pueden encontrar describen generalmente su origen y las partes de la planta utilizadas, las propiedades que se le atribuyen y su forma de preparación, sin especificar dosificación. No se han encontrado estudios demográficos que avalen su papel en la prevención de enfermedades<sup>74,76</sup>. Por otro lado, estudios científicos han evidenciado que los efectos antioxidantes de los polifenoles de *H. sabdariffa* tienen acción antiaterogénica y de reducción de la hipertensión y la hiperlipidemia sin haberse reportado acontecimientos adversos ni efectos secundarios en animales y humanos<sup>65-67,72,77-79</sup>.

Así, el objetivo de este trabajo es recopilar y unificar las evidencias que demuestran que un consumo regular de *H. sabdariffa* podría tener un efecto beneficioso sobre la salud humana gracias a la capacidad antioxidante, antihipertensiva e hipolipidemiante que le confieren sus componentes fenólicos.

## Material y métodos

En la presente revisión se ha realizado una búsqueda de publicaciones recientes en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: NCBI, Elsevier Journal, SciELO, Science Direct y Springer Link. Se han reunido resultados de



**Figura 1** Componentes totales fenólicos y flavonoides estimados con cromatografía líquida de alta eficacia o *high performance liquid chromatography* (HPLC) a partir de extracto de flores secas de *Hibiscus sabdariffa*. Los componentes totales fenólicos y flavonoides se estimaron como  $58,8 \pm 1,34$  mg y  $13,57 \pm 0,65$  mg por gramo de flores secas, respectivamente<sup>63</sup>.

1 ácido hibiscus, 2 ácido hibiscus éster 6-metilo, 3 ácido gálico, 4 no identificado, 5 5-hidroximetilfurfural, 6 ácido protocatéuico, 7 5-ácido caffeoylquinic, 8 feruloil derivated, 9 ácido clorogénico, 10 4-ácido caffeoylquinic, 11 ácido cafeico, 12 ester galoil, 13 feruloil quinico derivated, 14 kaempferol-3-glucósido, 15 quercetina derivated, 16 tilirosida, A1 delphinidina-3-sambubiosido, A2 cianidina-3-sambubiosido.

trabajos llevados a cabo en ensayos *in vitro*, modelos animales y estudios en humanos. Adicionalmente se han incluido revisiones que recopilan y analizan la efectividad de *H. sabdariffa* en determinados tratamientos, como puede ser el hipotensor y el hipolipidemiante, entre otros, y artículos que hacen referencia a los aspectos fitoquímicos, farmacológicos y toxicológicos de *H. sabdariffa*. También se han analizado los conceptos de estrés oxidativo, capacidad antioxidante, hiperlipidemia, hipertensión y aterosclerosis para describir con más detalle los mecanismos moleculares de *H. sabdariffa*. Las palabras clave utilizados han sido: *Hibiscus sabdariffa*, estrés oxidativo, polifenoles, hipertensión, aterosclerosis y perfil lipídico.

Se revisaron en total 104 artículos para el desarrollo del presente trabajo. Los artículos seleccionados se dividieron en las siguientes categorías: (1) artículos genéricos sobre propiedades farmacológicas, químicas y etnobotánicas de *H. sabdariffa*; (2) artículos sobre la relación del consumo de *H. sabdariffa* y el estrés oxidativo, su potencial antioxidante, hipotensor, hipolipidémico y antiaterosclerótico.

## Resultados y discusión

Los estudios que analizan los efectos terapéuticos de *H. sabdariffa* y que se han utilizado en la presente revisión se han agrupado en 3 tablas. En cada una de ellas se especifica la parte de *H. sabdariffa* utilizada y la metodología

de extracción del extracto de *H. sabdariffa*, así como un resumen de los resultados y conclusiones más relevantes. Las tablas 1 y 2 presentan los resultados de los estudios realizados en diferentes líneas celulares y modelos animales, respectivamente. En la tabla 3 se exponen los resultados de los estudios realizados en humanos.

Es importante resaltar la parte de la planta utilizada y la metodología de extracción dado que las diferentes partes de *H. sabdariffa*, el color de las mismas, el modo de recolección y la metodología de extracción de sus componentes fitoquímicos parecen tener una gran influencia en la composición volátil del extracto y esto influye en la dosificación<sup>80</sup>. Cabe destacar, por ejemplo, que la capacidad antioxidante más elevada se ha encontrado en las flores recolectadas 35 días después de su maduración si se compara con flores más inmaduras<sup>81</sup>. La extracción con etanol de los componentes de los cálices facilita la capacidad antioxidante de *H. sabdariffa*, comparado con la extracción etanólica de las hojas o la extracción acuosa de las 2 partes<sup>82</sup>. No obstante, la extracción acuosa es la que presenta mayor interés a la hora de testar la efectividad de las diferentes partes de la planta, debido a que es la manera tradicional de preparación y en consecuencia su importancia respecto a su implicación en la salud pública es más notable<sup>66,67,71</sup>.

Específicamente, la tabla 1 presenta estudios realizados en diferentes líneas celulares. Las líneas celulares seleccionadas para llevar a cabo los experimentos fueron

**Tabla 1** Estudios en cultivos celulares que demuestran los diferentes efectos de *Hibiscus sabdariffa*

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Chang et al. <sup>85</sup>	2006	Cultivo celular	Flores secas	Extracción con metanol	Antioxidante Capacidad antiapoptótica	Línea celular de macrófagos de ratón RAW264.7	1, 1,2 o 2 mg/ml	<p>Las antocianinas pueden ser usadas como agentes quimiopreventivos Las dosis pueden ser alcanzadas en una dieta típica sin suplementación <i>In vitro</i> las antocianinas de los extractos de flores pueden prevenir la oxidación de LDL y la muerte de macrófagos. Las evidencias recientes apuntan el rol que la oxidación de LDL tiene en la patogénesis de la aterosclerosis, pero <i>in vivo</i> hace falta determinar si la dieta tiene el mismo efecto</p> <p>↓ de la oxidación de LDL mediada por la formación de células espumosas (una variedad de macrófagos) y la expresión del gen CD36 y su factor de transcripción PPAR-gamma</p> <p>↓ de los niveles de la proteína PPAR-gamma en núcleo</p> <p>HS disminuye la expresión del gen del receptor predominante de la LDL oxidada CD36, tanto en el ARNm como en el nivel de proteína</p> <p>HS inhibe la absorción de LDL oxidadas por parte de los macrófagos</p>
Kao et al. <sup>86</sup>	2009	Cultivo celular Parámetros analizados <i>in vitro</i>	Flores secas	Extracción con metanol	Antiaterosclerótico Inhibición de la oxidación de LDL	Línea celular de macrófagos de ratón J774A.1	0,05-2 mg/ml de extracto de HS rico en antocianinas	<p>↓ de la oxidación de LDL mediada por la formación de células espumosas (una variedad de macrófagos) y la expresión del gen CD36 y su factor de transcripción PPAR-gamma</p> <p>↓ de los niveles de la proteína PPAR-gamma en núcleo</p> <p>HS disminuye la expresión del gen del receptor predominante de la LDL oxidada CD36, tanto en el ARNm como en el nivel de proteína</p> <p>HS inhibe la absorción de LDL oxidadas por parte de los macrófagos</p>

Tabla 1 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Kim et al. <sup>87</sup>	2007	Cultivo celular	Flores secas	Extracción acuosa	Inhibición de la diferenciación del adipocito	Preadopocitos 3T3-L1	0 250 1.000 2.000 5.000 µg/ml durante 5 días	<p>El extracto de HS mostró la inhibición de la acumulación de lípidos en el citoplasma, sobre todo a dosis de 2 mg/ml HS Inhibió el cambio de la morfología adipogénica a través de la reducción de las gotas de lípidos intracelulares durante la adipogénesis HS puede bloquear la vía MAPK e inhibir los factores de transcripción mediante la modulación de la vía de señalización mediada por MAPK durante la diferenciación del adipocito</p> <p>Los mecanismos mediante los cuales el extracto de HS regula la adipogénesis incluyen la inhibición de la expresión de los factores de transcripción adipogénicos C/EBP<math>\alpha</math> y PPAR-gamma, a través de las vías de la PI3-K y MPAK</p>

Tabla 1 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Tseng et al. <sup>88</sup>	2000	Cultivo celular	Flores secas	No especificado	Antitumoral y antioxidante Inducción de la apoptosis mediante PCA, vía reducción de la fosforilación del retinoblastoma y la expresión de Bcl-2 (protooncogén)	Células humanas de leucemia (HL-60)	0,2–2 mM de PCA 24-48 h	PCA presenta un efecto inhibitorio del crecimiento de HL-60 dependiente de la dosis. A dosis por encima de 0,2 mM PCA muestra un efecto citotóxico acompañado por la inducción de la apoptosis en las células de leucemia humanas HL-60. Después de 6 h de tratamiento, el nivel de hiperfosforilación de RB disminuye y el de hipofosforilación aumenta. PCA evita que las células HL-60 entren en la fase S, fase en la que RB se hiperfosforila de forma transitoria. Asociado a la apoptosis se observa ↓ expresión del protooncogén Bcl-2 después de 1,5 h de tratamiento. PCA exhibe un efecto antiproliferativo de las células HL-60 por la vía de la apoptosis, asociada con la fosforilación y degradación de RB y la supresión de la proteína Bcl-2.
Tseng et al. <sup>84</sup>	1996	Cultivo celular	Flores secas	Extracción etanólica	Antioxidante	Hepatocitos de rata	0,05 mg/ml de PCA 0,10 mg/ml de PCA 30 min de tratamiento con t-BHP (1,5 mM)	Protección contra citotoxicidad y genotoxicidad de los hepatocitos tratados con t-BHP. HS presenta una función de captación de radicales libres.

Tabla 1 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Tseng et al. <sup>83</sup>	1997	Cultivo celular	Flores secas	Extracción etanólica	Antioxidante	Hepatocitos de rata	1,5 mM de t-BHP para inducir daño celular. Dosis de 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, de HS-C, HS-E y HS-R	<p>La fracción soluble de HS en cloroformo, rica en glucósidos esteroides y flavonoides, muestra gran inhibición de la actividad XO</p> <p>La fracción soluble de HS en etil-acetato, rica en componentes fenólicos, barre más efectivamente los radicales DPPH</p> <p>Todas las fracciones muestran la inhibición de síntesis no programada de ADN a una concentración de 0,20 mg/ml</p> <p>↓ considerable de la fuga de LDH y la formación de MDA inducida por t-BHP por la fracción HS-C y HS-E a 0,10 y 0,20 mg/ml</p> <p>HS-R (0,2 mg/ml) parece inhibir únicamente la genotoxicidad inducida por t-BHP pero no inhibe ni la peroxidación ni la hepatotoxicidad</p>

CD36: proteína codante del gen CD36; DPPH: radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo; HS: *Hibiscus sabdariffa*; HS-C: fracción soluble de HS en cloroformo; HS-E: fracción soluble de HS etil-acetato; HS-R: fracción residual de HS; LDH: lactato deshidrogenasa; LDL: lipoproteína de baja densidad; MAPK: proteincinasa activada por mitógenos; MDA: malondialdehído; PCA: ácido protocatéquico; RB: retinoblastoma; t-BHP: tert-butil hidroperóxido; XO: actividad xantino oxidasa.



**Tabla 2** Estudios en modelos animales que demuestran los diferentes efectos de la administración de *Hibiscus sabdariffa*

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Alarcon-Aguilar et al. <sup>95</sup>	2007	Caso-control	Cálices	Extracción acuosa	Antiobesidad	Grupo control y grupo al que se inyecta MSG n = 16 ratones machos obesos Subgrupo I, n = 8, subgrupo II, n = 8 Ocho ratones sanos Subgrupo III, n = 4 Subgrupo IV, n = 4	Subgrupo I: 120 mg/kg/día de HS; 60 días La dosis se dividió en 2 (60 mg/kg). La primera se disolvió en solución salina y se suministró con cánula. La segunda se disolvió en agua y se administró <i>ad libitum</i> Subgrupo II: 4 ml/kg (ISS); 60 días Subgrupo III: 120 mg/kg/día de HS; 60 días La dosis se dividió en 2 (mismo proceder que subgrupo I) Subgrupo IV: 4 ml/kg (ISS); 60 días	↓ significativa del peso de los ratones obesos La aspartato transferasa no mostró cambios ↓ de la glucemia en el grupo obeso tratado con HS. En el sano no COL y TGC tampoco mostraron cambios significativos en los animales sanos Se confirma el efecto antiobesidad reportado por la población mexicana Concluye que los cálices contienen agentes que tal vez puedan ser usados en la prevención y tratamiento de la obesidad y la hiperglucemia Concluyen que los mecanismos no están claros Sugiere que el objetivo específico de HS en el proceso de diferenciación de los preadipocitos 3T3-L1 es la PPAR- gamma y C/EBP-α
Alarcon-Alonso et al. <sup>105</sup>	2012	Caso-control	Cálices	Extracción acuosa	Efecto diurético Determinar el índice de filtración en el riñón aislado al usar extracto de HS, furosemida y amilorida	Ratas macho	Evaluación de la diuresis y eliminación de electrolitos en orina: Siete grupos, n = 6. Se dio previamente 7,5 ml/100 g de solución salina Grupo control negativo = 1,5 ml agua destilada Grupo control positivo = 13 mg/kg de furosemida Grupo HS I = 500 mg/kg Grupo HS II = 1000 mg/kg Grupo HS III = 1.500 mg/kg Grupo HS IV = 2.000 mg/kg Grupo HS V = 2.500 mg/kg Se recogió la orina total producida en 5 h. Para los análisis se dividió el volumen total/hora Se determinaron el contenido en Na, K y Cl Además, perfusión del riñón en furosamida y amilorida, con o sin HS	El efecto diurético y natriurético muestra un comportamiento dependiente de la dosis Las constantes farmacológicas del efecto natriurético fueron ED50 = 86 mg/kg y Emáx = 0,9 mEq/100 g/5 h Con la furosemida la excreción de orina fue de 4,8 ml/h. Las dosis de 1.500, 2.000 y 2.500 fueron 3,0; 4,3 y 4,4 ml/h de orina respectivamente Evidencia una dependencia de la dosis La excreción de Na ↑ al ↑ las dosis de HS. Este dato constata el evidente efecto natriurético La excreción de K no mostró diferencias entre las distintas dosis comparadas con las dosis control Las dosis de 1.000, 1.500 y 2.000 ↑ de los niveles de excreción de Cl En cuanto al modelo <i>in situ</i> utilizando el riñón de los animales del estudio, la filtración renal se incrementó un 48% con el extracto de HS y un efecto aditivo cuando se perfundió con furosamida La perfusión del riñón con amilorida, o amilorida con HS no mostró resultados diferentes entre ellos, pero sí con el grupo control, donde se produjo un ↑ del ratio de filtrado de 3,9 veces Con furosamida sola el ↑ es de 2,4 veces, con HS 3,4 veces respecto a los valores basales  Según los autores la dosis a tomar tendría que ser de 300 mg de extracto El extracto de HS muestra un interesante tipo de actividad diurética, mantiene la concentración de K en todos los casos, lo que se corresponde con relación Na/K saludable El compuesto presente en HS, como el quercetin, tuvo efecto en el endotelio vascular provocando la liberación de óxido nítrico, incrementando la vasorrelajación renal mediante el incremento de la filtración renal. El efecto diurético puede estar mediado por la liberación de ácido nítrico

Tabla 2 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Ali et al. <sup>89</sup>	2003	Caso-control	Cálices/flores	Extracto acuoso	Antioxidante	Treinta y seis ratas, n = 6	Suministrar extracto acuoso de flores de HS 2,3 o 4 semanas consecutivas Suministrar antocianinas de cálices de HS oralmente a dosis de 50, 100 y 200 mg/kg durante 5 días seguidos Finalmente se suministró 700 mg/kg de paracetamol para inducir hepatotoxicidad	Después de la cuarta semana de administración de extracto acuosos se observa mejora significativa de algunas de las pruebas de función hepática evaluadas, pero no alteró la histología de las ratas tratadas con paracetamol En cuanto a la administración de antocianinas de HS: a dosis de 200 mg/kg la histología y los índices bioquímicos de daño hepático fueron restaurados a la normalidad. Por tanto mostró capacidad de prevención de hepatotoxicidad por paracetamol Dosis menores fueron inefectivas Pendientes de estudios de seguridad y eficacia para recomendar el uso de HS como tratamiento natural contra la hepatotoxicidad provocada por el paracetamol y también, probablemente, otros tipos de hepatotóxicos
Carvajal-Zarrabal et al. <sup>94</sup>	2005	Caso-control	Cálices	Extracción alcohólica	Antiobesidad e hipolipidémico	Ratas macho. Se induce hipercolesterolemia. Dieta para ello	Cinco grupos de ratas: Grupo I, dieta basal Grupo II dieta experimental con 5 g HS/100 g de dieta Grupo III dieta experimental con 10 g HS/100 g de dieta Grupo IV dieta experimental con 15 g HS/100 g de dieta Cuatro semanas	El ↑ de peso fue significativamente menor en las dosis SD10 y SD15. Más eficiente fue SD15 TGC y LDL ↓ en todos los grupos Los lípidos totales fueron menores para SD10 y SD15 Los niveles de colesterol fueron más bajos que los del grupo control, pero estadísticamente solo SD5 fue significativo Ninguna de las dosis mostró resultado significativo para los niveles de HDL. La hipótesis es que la racemización del ácido hibiscus, mediado por las enzimas de la flora intestinal, explicaría el significativo ↓ del triacilglicerol en todos los grupos experimentales. Importante si tenemos en cuenta que el VLDL, precursor del LDL, está compuesto principalmente por triacilgliceroles. Se sugiere pues que la ↓ de los niveles de LDL se debe a la inhibición de la síntesis de triacilgliceroles El 5% de extracto de HS, bajo las condiciones del estudio planteado mostró el mejor resultado en la reducción de los lípidos en suero

Tabla 2 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Chen et al. <sup>79</sup>	2003	Caso-control	Sin especificar	Extracción acuosa	Hipolipidemiante y antiaterosclerótico	n = 30 Conejos albinos a los que se les provocó aterosclerosis	Se dividió en 5 grupos, n = 5 Control HCD HS 1% HCD + HS 0,5% HCD + HS 1% Diez semanas	↓ de los valores séricos de TGC, COL y LDL del grupo alimentado con HCD HS Los TGC volvieron a valores cercanos a la normalidad con ambas dosis de HS El efecto sobre COL y LDL fue similar para ambas dosis, lo que sugiere que el 0,5% es la dosis que alcanza el máximo efecto farmacológico ↓ significativo de la aterosclerosis severa de la aorta Histológicamente HS ↓ la formación de células espumosas, inhibe la migración de células del músculo liso y la calcificación en los vasos sanguíneos del conejo El potencial hipolipidémico de HS es prácticamente igual que el del probucol (agente hipolipidémico) Los resultados sugieren que HS inhibe la oxidación de LDL en la pared arterial y que, por tanto, ejerce un efecto antiaterosclerótico t-BHP ↓ los niveles de GSH peroxidasa, un indicador de estrés PCA inhibe el fenómeno El efecto inhibitorio puede ser parcialmente asociado con el bloqueo de la señal de transducción de la inducción del estrés oxidativo Concluye que el modo de acción de PCA sobre GSH necesita más estudios
Liu et al. <sup>91</sup>	2002	Caso-control	Sin especificar	Sin especificar	Antioxidante y antiinflamatoria	Cinco grupos de ratas, n = 6	Dosis 50 y 100 mg/kg de PCA. Cinco días. Día 5 se inyecta t-BHP (0,1 mmol/kg)	A dosis de 200 mg/kg hay potente actividad antilipídica y potentes propiedades antioxidantes en el modelo diabético inducido por alloxan A dosis de 200 mg/g ↓ de LDL y COL Posible terapia para reducir y prevenir el desarrollo de aterosclerosis y patologías cardiovasculares ligadas a la diabetes Actividades antioxidantes e hipolipidemiantes atribuidas a los polifenoles y a los ácidos dihidrobenzoicos
Farombi e Ige <sup>69</sup>	2007	Caso-control	Flores	Extracción alcohólica	Hipolipidémico y antioxidante	Treinta ratones machos albinos Diabetes inducida con alloxan	100 mg/kg y 200 mg/kg de extracto etanólico de cáliz de HS versus lovastatina (10 mg/kg) Cuatro semanas	Sin cambios en los niveles de HDL séricos ↓ de los valores séricos de colesterol, TGC y LDL, después de 4-6 semanas. La ↓ para dosis de 250 fue irrelevante Estudios previos demuestran que dosis por encima de 1.000 mg/kg (2.000) no son más efectivas, sugiriendo saturación del efecto hipolipidemiante. De hecho desarrollan diarrea y pérdida de peso Su dosis farmacológica de saturación está en el rango 250-1.000 mg/kg <i>In vitro</i> 0,1 mg/ml es el valor más bajo con efecto protector de la oxidación del LDL Falta detallar mecanismos de acción (requiere estudios futuros)
Hirunpanich et al. <sup>97</sup>	2006	Caso-control	Cálices	Extracción acuosa	Antioxidante e hipocolesterolémico	Cuarenta y dos ratones machos. Al grupo caso se le provocó hipercolesterolemia	Dosis de 250, 500 y 1.000 mg/kg de HS en agua destilada, administrada de forma intragástrica. Seis semanas. Se continuó con la dieta alta en colesterol	

Tabla 2 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Lee et al. <sup>92</sup>	2009	Caso-control	Flores	Extracción alcohólica	Atenuación de la nefropatía en diabetes tipo 1	Ratas macho a las que se les indujo nefropatía diabética con STZ	Control: inyección de 0,05 M de citrato Grupo STZ y dieta estándar Ratas diabéticas con 100 mg/kg/día HP Ratas diabéticas con 200 mg/kg/día HP Ocho semanas	Los polifenoles de HS redujeron significativamente el aumento de la masa en el riñón inducida por STZ Mejoró el cambio hidrópico (alteración de la diuresis osmótica causada por la hiperglucemia) del complejo tubular proximal renal ↓ triglicéridos en suero, COL total y LDL ↑ significativo de la actividad de la catalasa y el GSH y ↓ de la peroxidación lipídica Posiblemente mejora el daño cardiovascular en la nefropatía diabética Se sugiere que HP revierte la nefropatía diabética inducida por la glucosa alta en estadios tempranos Solo la dosis de 200 mg/kg/día mostró un ↑ de glutatión. La catalasa ↑ con ambas dosis Protege las células hepáticas del daño agudo provocado por APP Su mecanismo de acción ↓ el estrés oxidativo y reduce la muerte celular Las antocianinas y el ácido protocatéquico pueden ser potencialmente útiles en la mejora y prevención del daño hepático inducido por productos químicos ↑ actividad inhibitoria de la peroxidación lipídica del extracto etanólico de los cálices, seguido por el extracto etanólico de las hojas y por último del extracto acuoso de las hojas ↓ de los niveles de colesterol, LDL, VLDL, TGC y ↑ en suero de HDL en las ratas tratadas con HS a valores de 500 mg/kg/día de extracto alcohólico, comparadas con las ratas control hiperlipidémicas inducidas El grupo tratado solo con HS también mostró un ↓ de peso
Liu et al. <sup>90</sup>	2010	Caso-control	Flores	Extracción acuosa	Antioxidante	Sis grupos de ratones. n = 10 Cada grupo con un protocolo diferente	Dosis de 200, 400 o 600 mg/kg de HS. Dos semanas, una vez al día Después 1.000 mg/kg de APP (fármaco inductor de estrés oxidativo, causa daño hepático agudo)	Protege las células hepáticas del daño agudo provocado por APP Su mecanismo de acción ↓ el estrés oxidativo y reduce la muerte celular Las antocianinas y el ácido protocatéquico pueden ser potencialmente útiles en la mejora y prevención del daño hepático inducido por productos químicos ↑ actividad inhibitoria de la peroxidación lipídica del extracto etanólico de los cálices, seguido por el extracto etanólico de las hojas y por último del extracto acuoso de las hojas ↓ de los niveles de colesterol, LDL, VLDL, TGC y ↑ en suero de HDL en las ratas tratadas con HS a valores de 500 mg/kg/día de extracto alcohólico, comparadas con las ratas control hiperlipidémicas inducidas El grupo tratado solo con HS también mostró un ↓ de peso
Ochani et al. <sup>82</sup>	2009	Caso-control	Cálices y hojas	Etanol/agua	Antioxidante y antihiperlipidémica	Hígado de ratones para el estudio de la actividad antioxidante Ratas albinas, para el estudio de la capacidad antihiperlipidémica Cinco grupos, n = 6	Grupo ratas: Grupo I. Control Grupo II: dieta hiperlipidemiante Grupo III: lovastatina, 10 mg/kg/día Grupo IV: 500 mg/kg/día de extracto etanólico de cálices de HS Grupo V: 500 mg/kg/día de extracto etanólico de hojas Treinta días	Protege las células hepáticas del daño agudo provocado por APP Su mecanismo de acción ↓ el estrés oxidativo y reduce la muerte celular Las antocianinas y el ácido protocatéquico pueden ser potencialmente útiles en la mejora y prevención del daño hepático inducido por productos químicos ↑ actividad inhibitoria de la peroxidación lipídica del extracto etanólico de los cálices, seguido por el extracto etanólico de las hojas y por último del extracto acuoso de las hojas ↓ de los niveles de colesterol, LDL, VLDL, TGC y ↑ en suero de HDL en las ratas tratadas con HS a valores de 500 mg/kg/día de extracto alcohólico, comparadas con las ratas control hiperlipidémicas inducidas El grupo tratado solo con HS también mostró un ↓ de peso

Tabla 2 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Odigie et al. <sup>70</sup>	2003	Caso-control	Pétalos	Extracción acuosa	Antihipertensivo y capacidad de revertir la hipertrofia cardíaca	Ratas hipertensivas 2K-1C (hipertensión renovascular) Se indujo la hipertensión renovascular pinzando la arteria renal izquierda con un clip de plata durante 6 semanas	Después de las 6 semanas y de haber provocado la hipertensión las ratas recibieron 250 mg/kg/día de HS, n = 5 Un segundo grupo hipertenso, sin tratamiento, n = 5 Grupo control, n = 5 Ocho semanas	Las ratas hipertensas (PS > 140 mmHg) con HS ↓ 139,6 ± 1,6 mmHg, comparado con el grupo hipertenso sin tratamiento, 174 ± 2,4 mmHg No hubo diferencias significativas respecto al grupo control, 139,6 ± 1,6 mmHg versus 32 ± 3,4 mmHg Se observó una ↓ de la frecuencia cardíaca en los ejemplares tratados con HS, comparado con los otros 2 grupos El peso de los corazones fue menor en el grupo tratado con HS, este último era comparable al del grupo control, por tanto atenúa la hipertrofia cardíaca en este grupo La creatinina en suero y los electrolitos plasmáticos, Cl, Mg, Na, K, no mostraron diferencias respecto al control El estudio sugiere que HS exhibe un efecto antihipertensivo y de protección cardíaca <i>in vivo</i> y da soporte a la creencia popular de que HS puede tener utilidad como agente antihipertensivo El mecanismo hipotensor es especulativo, propone que es consecuencia del trabajo de las antocianinas ↓ de los triglicéridos séricos, COL, y del ratio de riesgo LDL/HDL. ↓ hiperglucemia e hiperinsulinemia, sobre todo a dosis de 200 mg/kg Concluyen que HS demuestra sus propiedades como antiinsulínico-resistente y su efecto hipoglucemiante, hipolipídico y antioxidante inhibiendo la expresión de CTGF y RAGE, que pueden ser 2 biomarcadores de la diabetes tipo 2 asociados a vasculopatía HS tiene potencial como coadyuvante en la terapia diabética ↑ del efecto recolector sobre DPPH, un 92% a una concentración 2 mg/ml Es más efectivo que el antioxidante sintético usado en el estudio Un 69 y 90% de efecto recolector sobre el ión superóxido y peróxido respectivamente a una concentración 1 mg/ml ↓ significativa del potencial oxidante de $K_3Fe(CN)_6$ Posibilidad de ser usado como preventivo contra el cáncer Inductor de mecanismos de desintoxicación de drogas
Peng et al. <sup>63</sup>	2011	Caso-control	Cálices	Extracción alcohólica	Hipoglucemiante e hipoinsulinémico Antioxidante	Ratas con diabetes tipo 2	100 mg/día 200 mg/día Siete semanas	
Ajiboye et al. <sup>96</sup>	2011	Caso-control	Cálices	Extracción alcohólica/acuosa	Antioxidante y desintoxicación de drogas	Treinta ratones machos albinos con un peso 175 ± 6, 6g	Grupo control Segundo grupo: 0,5 ml/kg de tetracloruro de carbono interperitoneal en el último día de tratamiento Tercer grupo: 200 mg/kg de antocianinas de HS Cuarto, quinto y sexto grupo: 200 mg/kg de hidroxianisol butilado, α-tocoferol y antocianinas de HS. El último día de tratamiento se cambió por 0,5 ml/kg de tetracloruro de carbono Catorce días	

Tabla 2 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Wang et al. <sup>93</sup>	2011	Caso-control	Flores	Extracción acuosa	Mejora de la nefropatía diabética vía mejora del estatus oxidativo y regulando la señalización Akt/Bad/14-3-3 $\gamma$	Veinticinco ratas macho a las que se les indujo nefropatía diabética con STZ	Control: inyección de 0,05 M de citrato Grupo STZ y dieta estándar Ratas diabéticas con 100 mg/kg/día HP Ratas diabéticas con 400 mg/kg/día HP Ocho semanas	Mejoró el cambio hidrópico (alteración de la diuresis osmótica causada por la hiperglucemia) del complejo tubular proximal renal $\uparrow$ significativo de la actividad de la catalasa y GSH y $\downarrow$ de la peroxidación lipídica $\downarrow$ TGC en suero, COL y LDL Solo la dosis de 400 mg/kg/día mostró un $\uparrow$ de HDL, ello implica que HS puede tener un prometedor efecto en la deceleración del síndrome metabólico en la diabetes A ambas dosis la expresión de Akt/Bad/14-3-3 $\gamma$ se recuperó después del $\downarrow$ mostrado al inyectar STZ respecto a las ratas normales Parece razonable suponer que HS puede recuperar los niveles de Akt y la consiguiente cascada de señalización a través de la mejora del estrés oxidativo en ratas diabéticas HS ha demostrado tener potencial para atenuar los efectos de la nefropatía diabética mediante mecanismos antioxidativos y antiapoptóticos. Falta esclarecer la relación de HS con la vía Akt en la diabetes y clarificar el mecanismo de acción $\downarrow$ significativo del colesterol total en plasma con 1,5 mg/kg para ambas variedades $\downarrow$ del LDL con ambas dosis de las 2 variedades No hubo cambios significativos en los niveles de HDL y TGC
Olatunji et al. <sup>68</sup>	2005	Caso-control	Pétalos	Extracción acuosa	Hipocolesterolémico Efecto cardioprotector	Treinta ratas albinas n = 6	1 mg/kg/día o 1,5 mg/kg/día de variedad roja o verde de <sup>1</sup> HS Veintiocho días	$\downarrow$ significativo del colesterol total en plasma con 1,5 mg/kg para ambas variedades $\downarrow$ del LDL con ambas dosis de las 2 variedades No hubo cambios significativos en los niveles de HDL y TGC

APP: acetaminofeno; COL: dieta alta en grasas; CTGF: factor de crecimiento de tejido conectivo; DPPH:  $\alpha$ -difenil- $\beta$ -picrilhidrazilo; GSH: glutatión; HCD: dieta alta en colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; HS: *Hibiscus sabdariffa*; ISS: solución salina; LDL: lipoproteína de baja densidad; MSG: glutamato monosódico; PCA: ácido protocatéuico; PS: presión sanguínea; RAGE: receptor de productos finales de la glucación avanzada; SD: dieta suplementaria (supplementary diet); STZ: inyección de estreptozocina; t-BHP: tert-butil hidroperóxido; TGC: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

**Tabla 3** Estudios en humanos que demuestran los diferentes efectos del consumo de *Hibiscus sabdariffa*

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Frank et al. <sup>98</sup>	2012	Caso-control	Indeterminada	Extracción acuosa	Antioxidante	Ocho humanos sanos	Bebida experimental: 10 g de extracto de HS en 200 ml agua. Una toma Bebida referencia: 200 ml de agua. Una toma Se tomó muestra de sangre de cada grupo a diferentes intervalos horarios (cada media hora durante 3 h, y después cada hora hasta la hora 10) Se repitió el proceso 2 semanas después	Diferencias significativas en el potencial antioxidante del plasma y orina Diferencias significativas del malondialdehído, un biomarcador de estrés oxidativo Alta biotransformación de los polifenoles de HS ingeridos, seguramente debido a la microbiota colónica
Gurrola-Díaz et al. <sup>64</sup>	2010	Caso-control	Cálices	Extracción etanólica al 30%	Tratamiento preventivo del perfil lipídico	n = 222 voluntarios de ambos sexos. Edades 30-71 años T1: dieta T2: HSEP T3: HSEP + dieta en individuos con MeSy, y no MeSy	100 mg HSEP diario en cápsulas durante un mes La evaluación bioquímica se llevó a cabo en los días 0 y 31	Individuos con MeSy tratados con HSEP ↓ glucosa y COL total, ↑ HDL y una relación del marcador de insulino resistencia TGC/c-HDL mejorada Los individuos con MeSy del grupo T3 y los no MeSy del T2 mostraron un descenso de los TGC <sup>3</sup> HSEP puede ser utilizado por individuos que presentan síndrome metabólico
Herrera-Arellano et al. <sup>66</sup>	2004	HS y captopril	Extracto seco de cálices	Extracción acuosa	Hipotensor	Estudio en 75 sujetos leve y medianamente hipertensos para estudiar el efecto hipotensor y tolerabilidad de HS respecto al captopril	9,6 mg antocianinas (10 g HS) en infusión diaria antes del desayuno 25 mg de captopril/2 grageas diarias Cuatro semanas	El ratio de efectividad hipotensora fue de 0,7895 para HS y 0,8438 para captopril 100% de tolerabilidad para ambos tratamientos HS aumentó significativamente la excreción de sodio por orina. No se modificaron significativamente otros electrolitos urinarios La administración a corto/largo plazo de extracto de HS es inocua
Herrera-Arellano et al. <sup>67</sup>	2007	HS y lisinopril	Extracto seco de cálices	Extracción acuosa	Hipotensor Análisis de la tolerabilidad, eficacia y seguridad	Ensayo doble ciego aleatorizado Ciento noventa y tres pacientes con hipertensión I o II	Grupo experimental, n = 100, 250 mg de antocianinas totales por dosis Grupo control, 10 mg de lisinopril Cuatro semanas duración total Analizaron la tolerabilidad (ausencia de efectos secundarios), la eficacia (reducción de la PS ≥ 10 mmHg, y la seguridad (ausencia de modificaciones patológicas en las pruebas bioquímicas de parámetros renales y hepáticos)	La eficacia y la tolerabilidad de HS fueron menores que con lisinopril HS ejerce efecto hipotensor, con un elevado grado de tolerabilidad y seguridad, también inhibe la acción plasmática de la enzima convertidora de angiotensina
Mozaffari-Khosravi et al. <sup>72</sup>	2009	HS-TN	Indeterminada	Infusión (bolsitas comerciales)	Antihipertensivo	Sesenta pacientes diabéticos con hipertensión leve	Infusión de HS o TN. 2 g, 2 veces al día durante un mes PS se tomó los días 0, 15 y 30	HS tiene un efecto positivo en personas con diabetes tipo 2 e hipertensión leve

Tabla 3 (continuación)

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Método de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Kuriyan et al. <sup>73</sup>	2010	Caso-control Doble ciego-controlado con placebo	Hojas	Extracción hidroalcohólica: 50% agua-50% alcohol etílico	Efecto hipolipidémico	n = 57 sujetos con valores de LDL entre 130-190 mg/dl sin antecedentes de enfermedad coronaria Treinta y un hombres, 26 mujeres de 35-60 años	El grupo experimental recibió 1 g de extracto (dos cápsulas de 500 mg) durante 90 días El grupo placebo recibió una cantidad similar de maltodextrina Complementaron con actividad física y dieta estándar	No existen diferencias significativas en peso corporal, LDL, TGC Los efectos observados son resultado del ejercicio y el seguimiento de la dieta. La dosis de 1 g de extracto de hojas no parecía tener un efecto reductor de los lípidos sanguíneos Los participantes con una PSS más elevada mostraron una gran respuesta al tratamiento con HS HS en la dieta es recomendable para personas pre- y levemente hipertensas No hubo diferencias significativas entre pre y posttratamiento dentro de los 2 grupos HS es una planta medicinal segura después de su preparación Se recogieron valores de azúcar en sangre y el perfil lipídico en día 0 y día 30
McKay et al. <sup>65</sup>	2010	Caso-control	Extracto seco de cálices	Extracción acuosa	Antihipertensivo	Se senta y cinco sujetos pre- y tígeramente hipertensos	Infusión de HS (un bag de 1,25 g de HS), 240 ml/3 veces/día durante 6 semanas La presión sanguínea fue controlada a intervalos semanales mientras duró el ensayo	
Mohagheghi et al. <sup>71</sup>	2011	HS-TN	Cálices secos	Extracción acuosa	Reducción de lípidos séricos en pacientes hipertensos a corto plazo	n = 84 pacientes hipertensos en tratamiento los 3 meses anteriores	Administración al azar de TN o HS de bolsas comerciales (500 mg de HS o TN) Quince días 2 veces al día (20 min después de su preparación) Se recogieron valores de azúcar en sangre y el perfil lipídico en día 0 y día 30	

COL: colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; HS: *Hibiscus sabdariffa*; HSEP: extracto en polvo; LDL: lipoproteína de baja densidad; MeSy: síndrome metabólico; PS: presión sanguínea; PSD: presión sanguínea diastólica; PSS: presión sanguínea sistólica; TGC: triglicéridos; TN: té negro; T1, T2, T3: tratamiento.

diversas, desde hepatocitos de rata<sup>83,84</sup>, líneas celulares de macrófagos de ratón RAW264.7<sup>85</sup> y J774A.1<sup>86</sup>, línea de preadipocitos 3T3-L1<sup>87</sup>, hasta células humanas de leucemia HL-60<sup>88</sup>. La mayoría de estos estudios se centraron en valorar la capacidad antioxidante de *H. sabdariffa*, ya sea por efecto de su contenido en antocianinas<sup>85,86,88</sup>, por la acción del ácido protocatéico<sup>84,88</sup>, o por la acción biológica de otras moléculas de *H. sabdariffa*<sup>83</sup>. Utilizando líneas celulares de hepatocitos de ratas tratadas previamente con el compuesto citotóxico *t*-BHP, Tseng et al.<sup>83</sup> demostraron el efecto antioxidante (especialmente protección citotóxica y genotóxica) de las diferentes fracciones solubles de *H. sabdariffa* mediante la eliminación de radicales libres e inhibición de la síntesis no programada de ADN. El efecto antioxidante de *H. sabdariffa* se atribuyó sobre todo a las antocianinas. La capacidad antiaterosclerótica de las antocianinas de *H. sabdariffa*, mediante la inhibición de la oxidación de la LDL, fue analizada por Kao et al.<sup>86</sup> utilizando macrófagos de ratón. Su objetivo fue evaluar la acción de las antocianinas en la formación de células espumosas, y en la expresión del gen del receptor predominante para la LDL oxidada CD36 y su factor de transcripción PPAR-gamma (en inglés, *peroxisome proliferator-activated receptors gamma*). Los autores mostraron que *H. sabdariffa* inhibe la absorción de LDL-oxidada por parte de los macrófagos mediante una disminución de la expresión del gen del receptor CD36. En la misma línea, Chang et al.<sup>85</sup> señalan el papel *in vitro* de las antocianinas de *H. sabdariffa* en la inhibición de la oxidación de la LDL y, en consecuencia, en la prevención de la aterosclerosis. Kim et al.<sup>87</sup> analizaron la capacidad del extracto de *H. sabdariffa* en la inhibición de la diferenciación del adipocito y su posible beneficio en la prevención de la obesidad. Sugirieron que *H. sabdariffa* puede inhibir la adipogénesis mediante la inhibición de 3 vías diferentes: (1) inhibición de los factores de transcripción adipogénicos C/EBP $\alpha$  (en inglés, *enhancer binding protein  $\alpha$* ) y PPAR-gamma (en inglés, *peroxisome proliferator-activated receptors gamma*) (2) inhibición de las vías de la PI3K (en inglés, *phosphoinositide 3-kinase*) y (3) inhibición de las rutas metabólicas asociadas con MAPK (en inglés, *map kinase*). El tratamiento con extracto de *H. sabdariffa* durante el proceso de diferenciación adipogénico demostró una reducción significativa de la expresión de la proteína y mRNA de los factores C/EBP $\alpha$  y PPAR-gamma. Además, describieron una disminución del mRNA de la hormona leptina, hormona reguladora de la ingesta y del gasto energético, y que es parcialmente activada por C/EBP $\alpha$  a nivel transcripcional. Añadir también que el extracto de *H. sabdariffa* inhibió la fosforilación y la expresión de PI3K durante la adipogénesis. Debido a estos resultados, los autores afirmaron que *H. sabdariffa* tiene capacidad para bloquear la vía de señalización PI3K, la vía de señalización de MAPK y la inhibición de los factores transcripcionales durante las fases tempranas de diferenciación de los adipocitos. Por todo lo dicho, los autores avanzaron que el extracto de *H. sabdariffa* es beneficioso para la prevención de la obesidad, y que puede conducir a la pérdida de grasa corporal *in vivo*. En resumen, de la tabla 1 destaca la constatación del efecto antioxidante de *H. sabdariffa* atribuido sobre todo a las antocianinas, que hace hipotetizar sobre su capacidad de captación de RLO y, entre otras propiedades,



la inhibición de síntesis no programada de ADN y los cambios epigenéticos que se pudieran derivar. Estos resultados abren el camino para continuar con las investigaciones en modelos animales y en humanos para dar validez a las hipótesis postuladas.

En los modelos animales de la [tabla 2](#) se utilizaron ejemplares de animales sanos<sup>68,89-91</sup> o previamente manipulados para provocarles diabetes o aterosclerosis<sup>69,92,93</sup>, hipercolesterolemia o hiperlipidemia<sup>82,94</sup>, obesidad<sup>94,95</sup> o hipertensión<sup>70</sup> y estudiar los efectos del consumo de *H. sabdariffa*. Ajiboye et al.<sup>96</sup> describieron el potencial de captura de *H. sabdariffa* sobre el radical di-fenil-2,4,6-trinitrofenil iminoazano y 2,2-difenil-1-picrilhidracilo a dosis de 2 mg/ml de extracto de antocianinas de *H. sabdariffa*, así como el potencial de captura de *H. sabdariffa* sobre el ión superóxido y peróxido de hidrógeno a una concentración de 1 mg/ml. El potencial antioxidante de *H. sabdariffa* se analizó en la sangre e hígado de ratas albinas. Liu et al.<sup>90</sup> demostraron que dosis de 200, 400 y 600 mg/kg de extracto acuoso de flores de *H. sabdariffa* provocaban una reducción de la peroxidación lipídica e incrementaban la actividad de la catalasa y los niveles de GSH, en plasma y tejido hepático de ratones. Ali et al.<sup>89</sup> señalaron que dosis de 200 mg/kg de extracto acuoso de cálices mostraban restauración a la normalidad de los índices bioquímicos de daño hepático provocado por paracetamol en ratones, demostrando una capacidad de prevención de daño hepático por parte de *H. sabdariffa*. Olatunji et al.<sup>68</sup> evidenciaron que la ingesta crónica durante 28 días de 1-1,5 mg/kg/día de extracto acuoso de pétalos de *H. sabdariffa* muestra una disminución significativa del valor de LDL en el plasma de ratas experimentales. Solamente la dosis de 1,5 mg/kg/día de extracto acuoso de pétalos de *H. sabdariffa* mostró una reducción significativa de los valores plasmáticos de colesterol total, sin cambios significativos en los niveles de HDL ni de triglicéridos totales<sup>68</sup>. Tampoco hubo cambios relevantes en los niveles séricos de HDL tras el consumo de *H. sabdariffa* en experimentos llevados a cabo en modelos hipercolesterolémicos, hiperlipidémicos o con obesidad inducida<sup>63,69,94,97</sup>, pero sí hubo mejoras significativas en los valores de colesterol total, LDL, y/o triglicéridos totales. En paralelo, Hirunpanich et al.<sup>97</sup> mostraron dicha efectividad a dosis superiores a los 250 mg/kg/día tras 6 semanas de ingesta de extracto acuoso de cálices. Los mismos autores destacaron que una dosis por encima de 1.000 mg/kg no implicaba más efectividad, sugiriendo saturación del efecto hipolipidemiante. Los autores mostraron que la dosis farmacológica de extracto acuoso de cálices oscila dentro del rango 250-1.000 mg/kg/día. Por el contrario, Ochani y D'Mello<sup>82</sup> y Wang et al.<sup>93</sup> demostraron que dosis de 500 mg/kg/día de extracto alcohólico de hojas y cálices, y de 400 mg/kg/día de extracto acuoso de flores, respectivamente, no solo reducían los valores de colesterol total, LDL y triglicéridos totales séricos sino que además incrementaban los de HDL. En modelos de ratas con diabetes inducida, los extractos alcohólicos de flores o cálices de *H. sabdariffa* mostraron reducción de los niveles séricos de colesterol total, LDL y/o triglicéridos totales<sup>69,92</sup>. Aún no existen artículos que relacionen el consumo de *H. sabdariffa* con modificaciones epigenéticas. Por ello son necesarios más estudios para comprender los mecanismos moleculares asociados al consumo de *H. sabdariffa* y la patogénesis de la enfermedad,

especialmente en humanos. Continuando con el estudio de los efectos de *H. sabdariffa* en la regulación del metabolismo energético y celular, Chen et al.<sup>79</sup> trabajaron con un modelo de conejos aterogénicos para evaluar el efecto antiaterosclerótico e hipolipidemiante del extracto de *H. sabdariffa*. Demostraron a nivel histológico que la exposición, durante 10 semanas, a dosis de 0,5-1%/dieta de extracto acuoso de *H. sabdariffa*, se traducía en una disminución de la formación de las denominadas células espumosas y una inhibición de la calcificación de los vasos sanguíneos, además de un descenso de los valores séricos de colesterol total, LDL y triglicéridos. Así, los autores concluyeron que la actividad antiaterosclerótica de *H. sabdariffa* se relaciona con la prevención de la oxidación de las LDL en la pared arterial y que su consumo podía resultar beneficioso en la reducción de la incidencia de la enfermedad. Wang et al.<sup>93</sup> señalaron mecanismos antioxidativos y antiapoptóticos como posible explicación de la reducción de colesterol total, LDL y triglicéridos totales. Lee et al.<sup>92</sup> constataron un aumento de la actividad de la catalasa y glutatión, a dosis de 200 mg/kg, y una disminución de la peroxidación lipídica como mecanismos para regular los niveles de lípidos plasmáticos. Los resultados de los estudios en animales muestran el efecto hipotensor y antioxidante de *H. sabdariffa*. No obstante, los resultados sobre el efecto del consumo de *H. sabdariffa* en el metabolismo del colesterol, y en consecuencia sobre los parámetros de las patologías asociadas, son más variables. A este respecto, cabe destacar la heterogeneidad de resultados por lo que respecta a los valores de HDL después del consumo de *H. sabdariffa*, puesto que solo un número reducido de estudios muestran un incremento significativo de los mismos a dosis altas de extracto de *H. sabdariffa*, mientras que por lo general sus valores no experimentan cambios. Resulta difícil obtener una conclusión única de los resultados debido a la elevada diversidad metodológica, el número de individuos utilizados en cada grupo y las dosis empleadas en los diferentes protocolos experimentales.

La [tabla 3](#) muestra los resultados de los estudios sobre humanos. Se presentan estudios observacionales, con placebo<sup>65</sup> y sin placebo<sup>98</sup>, epidemiológicos de intervención aleatorizada caso-control, con placebo<sup>73</sup> y sin placebo<sup>66,67,72</sup>, y estudios aleatorizados<sup>64,71</sup>.

En los diferentes estudios se han evaluado los efectos antioxidantes, hipolipidemiantes e hipotensores de *H. sabdariffa* en pacientes sanos<sup>98</sup>, personas con síndrome metabólico<sup>64</sup>, pacientes diabéticos con hipertensión leve<sup>72</sup>, sujetos pre- y levemente hipertensos<sup>65,66,72</sup>, sujetos hipertensos previamente tratados con medicación hipotensora tradicional<sup>66,67</sup> y sujetos con hiperlipidemia<sup>73</sup>. Frank et al.<sup>98</sup> en su estudio sobre la capacidad antioxidante de *H. sabdariffa* suministraron una toma de 10 g de extracto de *H. sabdariffa* en forma de infusión a un grupo experimental compuesto por 8 sujetos sanos. Después de la ingesta, y durante 24 h, se efectuaron extracciones de sangre y se recogió la orina de los participantes. Los autores demostraron un descenso significativo del malondialdehído, un biomarcador de estrés oxidativo, además de un aumento notable del potencial antioxidante del plasma y orina humanas. También constataron un incremento significativo de la excreción de ácido hipúrico por orina, lo que evidencia una elevada biotransformación de los polifenoles de *H. sabdariffa* ingeridos,

**Tabla 4** Estudios sobre toxicidad y seguridad de HS

Autores	Año	Diseño del estudio	Parte utilizada	Mét. de extracción	Tipo de acción analizada	Animal o línea celular utilizada	Dosis y tiempo de tratamiento	Resultados principales
Akindahunsi et al. <sup>102</sup>	2003	Caso-control	Cálices	Metanol-agua (4:1)	Toxicidad	Seis grupos, n=4, de ratas Wistar albinas	Grupo I: 0, salino fisiológico solo G II: una dosis de 250 mg/g G III: 3 dosis G IV: 5 dosis G V: 10 dosis G VI: 15 dosis Sin especificar duración del tratamiento	AST, ALT ↑ significativamente en todos los grupos respecto al grupo control Los estudios histopatológicos no mostraron daños patológicos en hígado y corazón en todos los grupos Una administración prolongada de la dosis 15 puede causar daño hepático Concluye que aunque el consumo promedio diario de 150-180 mg/kg parece seguro, el extracto debe tomarse con precaución pues dosis más elevadas pueden provocar daño hepático
Fakeye <sup>104</sup>	2008	Caso-control	Flores	Acuosa-etanólica (50:50)	Estudio de las propiedades inmunomoduladoras y el perfil de toxicidad subaguda de 2 fracciones de extracto alcohólico acuoso de cálices de HS	Ratones albinos macho	Tres grupos, n = 4, se les administró: 50 mg/kg, 100 mg/kg de fracción soluble de acetato de etilo 100 mg/kg de la parte residual Grupo 4. Control Siete días	No se encontró toxicidad en las dosis empleadas, en las que se demuestra que poseen actividades inmunoestimulantes Las fracciones poseen una impresionante actividad inmunoestimuladora La fracción residual soluble en agua sí causó una considerable ↓ de peso comparada con el grupo control Las 2 fracciones causaron una considerable ↓ de basófilos La fracción acuosa residual causó ↓ de neutrófilos Se determina que ambas fracciones pueden ser susceptibles de convertirse en entidades medicamentosas
Fakeye et al. <sup>103</sup>	2009	Caso-control	Flores	Acuosa-etanólica (50:50)	Estudio de la toxicidad a nivel hematológico, bioquímico e histopatológico por el consumo oral de HS	Treinta y cinco ratas albinas. Divididas en 7 grupos, n = 5	Administración - 50:50 agua/etanol - 100% etanol De ambos extractos se administraron 300 mg/kg y 2.000 mg/kg/día. Noventa días El séptimo grupo, control. 2 ml de agua/día	La muerte de los animales fue precedida de una pérdida severa de peso, acompañada de diarrea en animales con dosis de 2.000 mg/kg La actividad de la AST mejoró con la administración del extracto acuoso y 50% de etanol, con un significativo ↑ de su nivel a dosis más altas Los niveles de ALT y creatinina se vieron significativamente afectados por los 2 tipos de extractos a diferentes dosis. El extracto acuoso exhibe un significativo ↑ de los niveles de creatinina a dosis más altas Los niveles de colesterol no se vieron significativamente afectados por los extractos No se observaron cambios histopatológicos significativos ↓ del número de eritrocitos. No de leucocitos El consumo prolongado de altas dosis provoca un ↑ de los niveles de enzimas hepáticas y sus efectos se pueden confundir con una hepatitis crónica, sin daños apreciables en los hepatocitos

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; HS: *Hibiscus sabdariffa*.

apuntando el papel de la microbiota colónica en dicha transformación. Gurrola-Díaz et al.<sup>64</sup> focalizaron su estudio en el efecto preventivo y de mejora del perfil lipídico de *H. sabdariffa* en sujetos con o sin síndrome metabólico. Los datos más significativos del estudio mostraron que los sujetos que presentaban evidencias de síndrome metabólico y que habían recibido tratamiento experimental con extracto secos de cálices de *H. sabdariffa* mostraban una reducción significativa de los niveles de glucosa y colesterol total en sangre, un aumento de los niveles de la HDL y una mejora en la relación del marcador de insulino-resistencia triglicéridos totales/HDL. Estos autores mostraron que las antocianinas de *H. sabdariffa* podían regular la función de los adipocitos, tal y como postulaba Tsuda<sup>99</sup>. Posteriormente, y también en la misma línea, Mohagheghi et al.<sup>71</sup> analizaron la eficacia del consumo de extracto de cálices de *H. sabdariffa* a corto plazo sobre la reducción de los valores séricos de glucosa y lípidos en pacientes hipertensos con historial de tratamiento convencional hipotensor, respecto al consumo de la misma cantidad de té negro. En ambos tratamientos se observó un aumento de los valores de colesterol total, y de las lipoproteínas ligadas al colesterol (LDL y HDL). El incremento de colesterol total y HDL respecto a los valores iniciales fueron significativos en los 2 casos. No se observaron variaciones de carácter nocivo para la salud en los niveles de colesterol, triglicéridos totales, creatinina sérica, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> dentro de los 15 días después de la interrupción de la medicación. A este respecto concluyen que *H. sabdariffa* es una planta medicinal segura. Kuriyan et al.<sup>73</sup> no pudieron demostrar el efecto hipolipidémico de las hojas de *H. sabdariffa* en pacientes con dieta estándar y ejercicio físico. Los autores constataron una disminución del peso corporal, de la concentración sanguínea de LDL y triglicéridos totales en los pacientes control y los tratados, sugiriendo que los resultados observados eran consecuencia del ejercicio y de la dieta.

En cuanto al efecto hipotensivo de *H. sabdariffa*, Mckay et al.<sup>65</sup> demostraron que el consumo diario de 3 tazas de té de *H. sabdariffa* reducía significativamente la presión sistólica en individuos pre- y medianamente hipertensos. Ajay et al.<sup>100</sup> evidenciaron que el efecto antihipertensivo con efectos vasodilatadores y/o de descenso del ritmo cardíaco de *H. sabdariffa* podría asociarse a su composición rica en antocianinas. Wahabi et al.<sup>78</sup> en su metaanálisis sobre la calidad de los estudios realizados sobre la efectividad de *H. sabdariffa* en el tratamiento de la hipertensión en humanos pre- y ligeramente hipertensos describieron que no existen suficientes evidencias científicas para validar las propiedades hipotensoras de *H. sabdariffa*. De hecho, los autores destacaron que se trataba de investigaciones de calidad insuficiente, de corta duración y diversidad metodológica elevada, hecho que no permitía evaluar convenientemente los posibles efectos adversos de la toma continuada de *H. sabdariffa*.

Los resultados presentados en las diferentes tablas sugieren que *H. sabdariffa* tiene potencial antioxidante, capacidad para atenuar la hipertensión y las patologías asociadas a la obesidad y a la diabetes, como nefropatía, aterosclerosis, y patologías cardiovasculares. La diversidad observada sobre los efectos de *H. sabdariffa* en los seres humanos se puede atribuir a la diferencia de concentración de polifenoles en *H. sabdariffa* y otros nutrientes concomitantes, al

solvente utilizado en su extracción, al período y forma de administración, y al escaso número de estudios de los que se dispone, heterogeneidad metodológica (p. ej., empleo de té negro como control, en lugar de placebo), diferencia en tamaño poblacional y heterogeneidad interindividual.

Por último, algunos autores sugieren que los extractos de *H. sabdariffa* presentan un bajo grado de toxicidad aguda con la dosis letal media (LD<sub>50</sub>), con un rango que varía desde 2.000 a más de 5.000 mg/kg/día<sup>77,101</sup>. No obstante, se ha observado un posible efecto adverso a nivel hepático a altas dosis<sup>77</sup> (tabla 4). Akindahunsi y Olaleye<sup>102</sup> señalaron que existe toxicidad hepática con la ingesta crónica de dosis superiores a los 3.000 mg/kg de extracto de cálices de *H. sabdariffa*. Fakeye et al.<sup>103</sup> apuntaron que el consumo prolongado de altas dosis de extracto de flores puede conducir a reacciones tóxicas e incluso confundirse con episodios de hepatitis crónica. De hecho, dosis de 2.000 mg/kg/día durante 90 días provocaron pérdidas severas de peso y diarreas en sus animales experimentales. En sentido contrario, la experimentación con dosis comprendidas entre los 50-100 mg/kg hizo hipotetizar que las fracciones etanólicas y acuosas de los extractos de flores de *H. sabdariffa* pueden ser susceptibles de convertirse en entidades farmacológicas para estimular la inmunidad<sup>104</sup>.

## Conclusiones

El consumo tradicional de *H. sabdariffa* en forma de infusión se ha asociado a diferentes propiedades terapéuticas. Específicamente, los resultados de la presente revisión nos indican que *H. sabdariffa* tiene capacidad de captura de radicales libres, inhibiendo, por ejemplo, la oxidación de la LDL. Además, el consumo diario de extracto de *H. sabdariffa* parece que podría mejorar de manera significativa la presión sanguínea en pacientes pre- y medianamente hipertensos, y con diabetes tipo 2. Por otro lado, el consumo de *H. sabdariffa* podría mejorar el perfil lipídico, reduciendo los valores séricos de colesterol total, LDL y triglicéridos totales. Las antocianinas de *H. sabdariffa* han mostrado capacidad para inhibir la oxidación de la LDL y la posible reducción del riesgo de aterosclerosis. Aunque existen diferentes estudios que intentan demostrar los efectos antioxidantes, hipotensores e hipolipidémicos del consumo regular de *H. sabdariffa* en humanos, modelos animales y celulares, los mecanismos celulares y biológicos, así como epigenéticos, de los efectos específicos de *H. sabdariffa* aún deben dilucidarse. Con los resultados publicados hasta la fecha no es posible definir una dosis de *H. sabdariffa* asociada a sus propiedades terapéuticas. La falta de homogeneidad en el diseño experimental de los diferentes estudios, así como el bajo número de sujetos y la heterogeneidad interindividual, podrían ser algunas de las causas de la falta de consistencia de los resultados. Aun así, dichos resultados representan interesantes descubrimientos que deben ser estudiados extensamente, pues el conocimiento de la distribución y funcionalidad de los polifenoles de *H. sabdariffa* en pacientes con diferentes patologías puede ser útil para conseguir un tratamiento terapéutico. De igual interés será seguir investigando en el campo de tratamientos no farmacológicos alternativos como son los alimentos funcionales. Hasta la fecha solo se han estudiado un número limitado de extractos de

*H. sabdariffa*, y dado que los efectos de diferentes componentes no son equivalentes, los resultados no pueden ser generalizados. Así pues, futuros estudios a gran escala, controlados en dosis, componentes activos, biodisponibilidad y otras variables críticas, serán cruciales para aportar la evidencia científica necesaria requerida para determinar la eficacia de la estrategia terapéutica con *H. sabdariffa* y sus dosis.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Elejalde Guerra JI. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment. *An Med Interna*. 2001;18:326–35.
- Céspedes T, Sánchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cub Cardiol*. 2000;14:55–60.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47–95.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4:118–26.
- Wille E, Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, et al. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ*. 2011;12:205–18.
- Barrios V, Escobar C, Echarrí R. What has been done? What to do for better results of hypertension in Spain? *Med Clin (Barc)*. 2010;135:40–1.
- Banegas J, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6:3–12.
- Janosi A. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. *Orv Hetil*. 2005;146:683–8.
- Jorgensen T, Willaing I, Thomsen TF. Cardiovascular diseases. From epidemiology to prevention. *Ugeskr Laeger*. 2005;167:1170–3.
- Guilbert JJ. The world health report 2002-reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16:230.
- Brundtland GH. From the World Health Organization. Reducing risks to health, promoting healthy life. *JAMA*. 2002;288:1974.
- Pérez I, Villar I, Mata L, Pérez F, Maiquez A, Casasnovas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:815–37.
- Touyz RM. Reactive oxygen species in vascular biology: Role in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1:91–106.
- Saez GT, Tormos C, Giner V, Chaves J, Lozado J, Iradi A, et al. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:809–16.
- Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31:S170–80.
- Rodríguez-Isturbe B, Zhan CD, Quiroz Y, Sindhu RK, Vaziri ND. Antioxidant-rich diet relieves hypertension and reduces renal immune infiltration in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2003;41:341–6.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4:89–96.
- Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: Association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med*. 2004;36:226–32.
- Zicha J, Kunes J, Devynck MA. Abnormalities of membrane function and lipid metabolism in hypertension –A review. *Am J Hypertens*. 1999;12:315–31.
- Gonzalez VLM, de Artinano MAA. Abnormalities in calcium metabolism in arterial hypertension. *Med Clin*. 1998;111:701–9.
- Maqueda IG, Rabadan IR, Romero EA, Bouza JP, Lama IG. Hypertension and carbohydrate metabolism abnormalities. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:3–14.
- Sowers JR, Lester M. Hypertension, hormones, and aging. *J Laboratory Clin Med*. 2000;135:379–86.
- Williams SM. Endophenotypes, heritability, and underlying complexity in hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23:819.
- Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao H, McIntyre AD, Ban MR, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2010;42:684–7.
- Silverstein RL. Type 2 scavenger receptor CD36 in platelet activation: The role of hyperlipemia and oxidative stress. *Clin Lipidol*. 2009;4:767.
- Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusia AJ, Gentile M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nature Genet*. 2004;36:371–6.
- Plaisier CL, Horvath S, Huertas-Vazquez A, Cruz-Bautista I, Herrera MF, Tusie-Luna T, et al. A systems genetics approach implicates USF1, FADS3, and other causal candidate genes for familial combined hyperlipidemia. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000642.
- Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:184–95.
- Stocker R, Kearney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84:1381–478.
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*. 2001;104:503–16.
- Llacuna L, Mach N. Role of antioxidants in the prevention of cancer. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2012;16:16–24.
- Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*. 2000;72:637S–46S.
- Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberger NK, et al. (–)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:1024–9.
- Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep*. 2009;61:67–75.
- Bravo L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998;56:317–33.
- Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:243S–55S.
- Barbosa KBF, Brassan J, Zulet Ma Martínez JA. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. *Anal Sist Sanitario Nav*. 2008;32:259–80.
- Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52:936–48.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:727–47.
- Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*. 2000;130:2073S–85S.

41. Scheepens A, Tan K, Paxton JW. Improving the oral bioavailability of beneficial polyphenols through designed synergies. *Genes Nutr.* 2010;5:75–87.
42. Scholz S, Williamson G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007;77:224–35.
43. Quinones M, Miguel M, Aleixandre A. The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease. *Nutr Hosp.* 2012;27:76–89.
44. Pal S, Ho N, Santos C, Dubois P, Mamo J, Croft K, et al. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr.* 2003;133:700–6.
45. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr.* 2005;135:1911–7.
46. Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem.* 2006;54:229–34.
47. Rice-Evans CA, Miller NJ. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochem Soc Trans.* 1996;24:790–5.
48. Castaner O, Covas MI, Khymenets O, Nyssonen K, Konstantinidou V, Zunft HF, et al. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1238–44.
49. Castaner O, Fito M, Lopez-Sabater MC, Poulsen HE, Nyssonen K, Schröder H, et al. The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL. A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2011;30:490–3.
50. Yang MY, Huang CN, Chan KC, Yang YS, Peng CH, Wang CJ. Mulberry leaf polyphenols possess antiatherogenesis effect via inhibiting LDL oxidation and foam cell formation. *J Agric Food Chem.* 2011;59:1985–95.
51. Ruiz-Roso B, Quintela JC, de la Fuente E, Haya J, Pérez-Olleros L. Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010;65:50–6.
52. Syam AF. The role of tea polyphenols in LDL oxidation. *Acta Med Indones.* 2007;39:65.
53. Wahyudi S, Sargowo D. Green tea polyphenols inhibit oxidized LDL-induced NF-KB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Med Indones.* 2007;39:66–70.
54. Brito P, Almeida LM, Dinis TC. The interaction of resveratrol with ferrylmyoglobin and peroxynitrite; protection against LDL oxidation. *Free Radic Res.* 2002;36:621–31.
55. Vanden Berghe W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: Lifelong remodeling of our epigenomes. *Pharmacol Res.* 2012;65:565–76.
56. Kato K, Long NK, Makita H, Toida M, Yamashita T, Hatakeyama D, et al. Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2008;99:647–54.
57. Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H, et al. Tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003;63:7563–70.
58. Ruiz PA, Braune A, Holzlwimmer G, Quintanilla-Fend Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2007;137:1208–15.
59. Blade C, Baselga-Escudero L, Salvado MJ, Arola-Arnal A. miRNAs, polyphenols, and chronic disease. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:58–70.
60. Joven J, Espinel E, Rull A, Aragones G, Rodriguez-Gallego E, Camps J, et al. Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hypertipidemic mice. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820:894–9.
61. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26:1001–43.
62. Sayago-Ayerdi SG, Arranz S, Serrano J, Goni I. Dietary fiber content and associated antioxidant compounds in Roselle flower (*Hibiscus sabdariffa* L.) beverage. *J Agric Food Chem.* 2007;55:7886–90.
63. Peng CH, Chyau CC, Chan KC, Wang CJ, Huang CN. *Hibiscus sabdariffa* polyphenolic extract inhibits hyperglycemia, hyperlipidemia, and glycation-oxidative stress while improving insulin resistance. *J Agric Food Chem.* 2011;59:9901–9.
64. Gurrola-Diaz CM, Garcia-Lopez PM, Sanchez-Enriquez S, Troyo-Sanroman R, Andrade-Gonzalez I, Gomez-Leyva JF. Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomed.* 2010;17:500–5.
65. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, Blumberg JB. *Hibiscus sabdariffa* L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr.* 2010;140:298–303.
66. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, 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;11:375–82.
67. Herrera-Arellano A, Miranda-Sanchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jimenez-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;73:6–12.
68. Olatunji LA, Adebayo JO, Oguntoye OB, Olatunde NO, Olatunji VA, Soladoye AO. Effects of aqueous extracts of petals of red and green *Hibiscus sabdariffa* on plasma lipid and hematological variables in rats. *Pharm Biol.* 2005;43:471–4.
69. Farombi EO, Ige OO. Hypolipidemic and antioxidant effects of ethanolic extract from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* in alloxan-induced diabetic rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21:601–9.
70. Odigie IP, Ettarh RR, Adigun SA. Chronic administration of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1 C hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2003;86:181–5.
71. Mohagheghi A, Maghsoud S, Khashayar P, Ghazi-Khansari. The effect of *hibiscus sabdariffa* on lipid profile, creatinine, and serum electrolytes: a randomized clinical trial. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:976019.
72. Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, Fatehi F, Noori-Shadkam M. The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. *J Hum Hypertens.* 2009;23:48–54.
73. Kuriyan R, Kumar DRRR, Kurpad AV. An evaluation of the hypolipidemic effect of an extract of *Hibiscus Sabdariffa* leaves in hyperlipidemic Indians: a double blind, placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:27.
74. Dickel ML, Rates SMK, Ritter MR. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2007;109:60–71.
75. Hantidou E, Karousou R, Kleftoyanni V, Kokkini S. The herbal market of Thessaloniki (N Greece) and its relation to the ethnobotanical tradition. *J Ethnopharmacol.* 2004;91:281–99.
76. AbouZid SF, Mohamed AA. Survey on medicinal plants and spices used in Beni-Sueif, Upper Egypt. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2011:2011.
77. Hopkins AL, Lamm MG, Funk JL, Ritenbaugh C. *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia:

- a comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia*. 2013;85:84–94.
78. Wahabi HA, Alansary LA, Al-Sabban AH, Glasziou P. The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: A systematic review. *Phytomedicine*. 2010;17:83–6.
  79. Chen CC, Hsu JD, Wang SF, Chiang HC, Yang MY, Kao ES, et al. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Agric Food Chem*. 2003;51:5472–7.
  80. Ali BH, Al Wabel N, Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: A review. *Phytother Res*. 2005;19:369–75.
  81. Christian KR, Jackson JC. Changes in total phenolic and monomeric anthocyanin composition and antioxidant activity of three varieties of sorrel (*Hibiscus sabdariffa*) during maturity. *J Food Compos Anal*. 2009;22:663–7.
  82. Ochani PC, D’Mello P. Antioxidant and antihyperlipidemic activity of *Hibiscus sabdariffa* Linn. leaves and calyces extracts in rats. *Ind J Experim Biol*. 2009;47:276–82.
  83. Tseng TH, Kao ES, Chu CY, Chou FP, Lin W, Wang CJ. Protective effects of dried flower extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. against oxidative stress in rat primary hepatocytes. *Food Chem Toxicol*. 1997;35:1159–64.
  84. 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;101:137–48.
  85. Chang YC, Huang KX, Huang AC, Chu HY. *Hibiscus* anthocyanin-rich extract inhibited LDL oxidation and oxLDL-mediated macrophages apoptosis. *Food Chem Toxicol*. 2006;44:1015–23.
  86. Kao ES, Tseng TH, Lee HJ, Chan KC, Wang CJ. Anthocyanin extracted from *Hibiscus* attenuate oxidized LDL-mediated foam cell formation involving regulation of CD36 gene. *Chem Biol Interact*. 2009;179:212–8.
  87. Kim JK, So H, Youn MJ, Kim HJ, Park C, Kim SJ, et al. *Hibiscus sabdariffa* L. water extract inhibits the adipocyte differentiation through the PI3-K and MAPK pathway. *J Ethnopharmacol*. 2007;114:260–7.
  88. Tseng TH, Kao TW, Chu CY, Chou FP, Lin WL, Wang CJ. Induction of apoptosis by *hibiscus* protocatechuic acid in human leukemia cells via reduction of retinoblastoma (RB) phosphorylation and Bcl-2 expression. *Biochem Pharmacol*. 2000;60:307–15.
  89. Ali BH, Mousa HM, El-Mougy S. The effect of a water extract and anthocyanins of *hibiscus sabdariffa* L on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res*. 2003;17:56–9.
  90. Liu LC, Wang CJ, Lee CC, Su SC, Chen HL, Hsu JD, et al. Aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* L. decelerates acetaminophen-induced acute liver damage by reducing cell death and oxidative stress in mouse experimental models. *J Sci Food Agric*. 2010;90:329–37.
  91. Liu CL, Wang JM, Chu CY, Cheng MT, Tseng TH. In vivo protective effect of protocatechuic acid on tert-butyl hydroperoxide-induced rat hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:635–41.
  92. Lee WC, Wang CJ, Chen YH, Hsu JD, Cheng SY, Chen HC, et al. Polyphenol extracts from *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus attenuate nephropathy in experimental type 1 diabetes. *J Agric Food Chem*. 2009;57:2206–10.
  93. Wang SC, Lee SF, Wang CJ, Lee CH, Lee WC, Lee HJ. Aqueous extract from *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus ameliorate diabetic nephropathy via regulating oxidative status and Akt/Bad/14-3-3 $\gamma$  in an experimental animal model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:938126.
  94. Carvajal-Zarrabal O, Waliszewski SM, Barradas-Dermitz DMA, 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 Food Hum Nutr*. 2005;60:153–9.
  95. Alarcon-Aguilar FJ, Zamilpa A, Perez-Garcia MD, Almanza-Perez JC, Romero-Nunez E, Campos-Sepulveda EA, et al. Effect of *Hibiscus sabdariffa* on obesity in MSG mice. *J Ethnopharmacol*. 2007;114:66–71.
  96. Ajiboye TO, Salawu NA, Yakubu MT, Oladiji AT, Akanji MA, Okogun JI. Antioxidant and drug detoxification potentials of *Hibiscus sabdariffa* anthocyanin extract. *Drug Chem Toxicol*. 2011;34:109–15.
  97. 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;103:252–60.
  98. Frank T, Netzel G, Kammerer DR, Carle R, Kler A, Riesel E, et al. Consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. aqueous extract and its impact on systemic antioxidant potential in healthy subjects. *J Sci Food Agric*. 2012;92:2207–18.
  99. Tsuda T. Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *J Agric Food Chem*. 2008;56:642–6.
  100. Ajay M, Chai HJ, Mustafa AM, Gilani AH, Mustafa MR. Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *J Ethnopharmacol*. 2007;109:388–93.
  101. Ndu OO, Nworu CS, Ehiemere CO, Ndukwe NC, Ochiogu IS. Herb-drug Interaction between the extract of *Hibiscus sabdariffa* L. and hydrochlorothiazide in experimental animals. *J Med Food*. 2011;14:640–4.
  102. Akindahunsi AA, Olaleye MT. Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. *J Ethnopharmacol*. 2003;89:161–4.
  103. Fakeye TO, Pal A, Bawankule DU, Yadav NP, Khanuja SP. Toxic effects of oral administration of extracts of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae). *Phytother Res*. 2009;23:412–6.
  104. Fakeye T. Toxicity and immunomodulatory activity of fractions of *Hibiscus sabdariffa* Linn (family Malvaceae) in animal models. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2008;5:394–8.
  105. Alarcon-Alonso J, Zamilpa A, Aguilar FA, Herrera-Ruiz M, Tortoriello J, Jimenez-Ferrer E. Pharmacological characterization of the diuretic effect of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Malvaceae) extract. *J Ethnopharmacol*. 2012;139:751–6.