

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS



**EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA TOLERABILIDAD, SEGURIDAD Y
EFECTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA DE UN EXTRACTO ESTANDARIZADO DE
Hibiscus sabdariffa (JAMAICA) EN PACIENTES AMBULATORIOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA

ARMANDO HERRERA ARELLANO

COMITÉ TUTORAL

Directores:

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS

Dr. JAIME TORTORIELLO GARCÍA

Asesor:

Dr. HÉCTOR PONCE MONTER

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2006

El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACYT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93

El alumno del Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana Armando Herrera Arellano, recibió beca del CONACYT de septiembre de 2002 a diciembre de 2005.

Registro 172485

Para el desarrollo de la presente tesis, se contó con el apoyo de CONACYT, a través de la convocatoria Salud 2002.

Registro CONACYT – SALUD 2002-COI/6448

Para el desarrollo de la presente tesis se contó con el apoyo del IMSS, por medio de la convocatoria del FOFOI 2002.

Registro IMSS-FOFOI 2002-062

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la Tesis que

Presentó:

ARMANDO ARELLANO HERRERA

El día 13 de febrero del año 2006

Sinodales:

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS _____

DR. JAIME TORTORIELLO GARCÍA _____

DR. HÉCTOR PONCE MONTER _____

DR. ALFONSO EFRAÍN CAMPOS SEPÚLVEDA _____

DR. RAMÓN GONZÁLEZ CAMARENA _____

COMITÉ TUTORAL:

DIRECTORES DE TESIS

DR. RUBÉN ROMÁN RAMOS

Profesor Titular "C", Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

DR. JAIME TORTORIELLO GARCÍA

Investigador Titular "A", C.I.B.I.S. del IMSS
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

ASESOR

DR. HÉCTOR PONCE MONTER

Profesor Titular "C", Universidad Autónoma de Hidalgo
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

La presente investigación se realizó en:

Laboratorio de Farmacología del Centro de Investigación Biomédica del Sur
del Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec, Morelos.

Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez”
del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la ciudad de Cuernavaca, Morelos

Laboratorio de Farmacología del Departamento de Ciencias de la Salud,
División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Unidad Iztapalapa.

INDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1. RESUMEN	1
2. SUMMARY	3
3. ANTECEDENTES	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
5. JUSTIFICACIÓN	34
6. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS	35
7. PLANTEAMIENTO DE OBJETIVOS	36
8. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	37
9. AUDITORIA DEL ENSAYO CLÍNICO	49
10. FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS	52
11. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS	54
12. RESULTADOS	56
13. DISCUSIÓN	82
14. CONCLUSIONES	107
15. BIBLIOGRAFÍA	108
16. ANEXOS	123

1. RESUMEN.

ANTECEDENTES. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la hipertensión arterial sistémica (HAS) es de 900 millones de pacientes en todo el mundo; México aporta 15.2 millones. El tratamiento de la HAS es útil para prevenir las complicaciones agudas y crónicas y reducir la mortalidad. La especie vegetal *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae), se conoce popularmente como “jamaica” o “flor de jamaica”. Su cáliz seco se emplea en diferentes culturas para preparar bebidas con atribuidas propiedades diuréticas e hipotensoras. Diferentes ensayos farmacológicos han evidenciado su efecto hipotensor, ejercido como diurético e inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA). Recientemente, publicamos un ensayo clínico que corroboró el efecto antihipertensivo de *H. sabdariffa*: A pacientes con HAS, se les administró diario, durante 4 semanas una infusión de 10 g de cáliz secos de *H. sabdariffa* en 0.5 L de agua caliente (conteniendo 9.6 mg de antocianinas totales). La presión arterial (PA) disminuyó de 139.05/90.81 a 123.73/79.52 mm Hg; además, se evidenció aumento en la eliminación del Na urinario. Actualmente, se ha desarrollado un fitomedicamento con un extracto acuoso seco de cáliz de *H. sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas.

OBJETIVO. Comparar la efectividad, tolerabilidad y seguridad terapéuticas, y el efecto sobre los electrolitos séricos y en la actividad de la ECA plasmática del fitomedicamento de *Hibiscus sabdariffa* con Lisinopril, en el tratamiento de pacientes con HAS en etapas 1 ó 2.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS. Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Sede: Hospital General Regional del IMSS en Cuernavaca, Morelos. Sujetos: hombres y mujeres, edad de 25 a 61 años, con diagnóstico de HAS etapa 1 y 2, sin tratamiento farmacológico. Intervenciones: Experimental, fitomedicamento de *H. sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas; Control, lisinopril 10 mg. Ambos medicamentos se presentaron en sobres individuales. Posología: diluir el contenido de un sobre en un vaso de agua fría y tomar diario, durante 4 semanas continuas. Desenlaces: Efectividad terapéutica (reducción de la PA diastólica ≥ 10 mm Hg); seguridad (ausencia de cambios patológicos en las pruebas bioquímicas de función hepática y renal);

tolerabilidad (ausencia de reacciones adversas intensas o severas); éxito (al final del tratamiento deben coincidir tolerabilidad, seguridad y efectividad terapéuticas); cambios en los electrolitos séricos; y en la actividad de la ECA plasmática. Seguimiento: semanal, durante 4 semanas. Análisis de datos: prueba de ANOVA para las variables continuas y Chi^2 para las categóricas; análisis estratificado con variables confusoras dicotomizadas. Valores de $p \leq 0.05$ se emplearon para rechazar hipótesis de igualdad.

RESULTADOS. Ingresaron al estudio 193 sujetos (100 en el grupo experimental), se excluyeron 22 sujetos por falta de apego y por otros motivos. El análisis final incluyó 171 sujetos (86 en el grupo experimental), 168 que concluyeron el estudio y 3 exclusiones; dos por urgencia hipertensiva (uno por grupo) y otro por edema angioneurótico (en el grupo control). En condiciones basales las variables evaluadas no presentaron diferencias significativas ($p > 0.11$). Al final del estudio, el tratamiento experimental disminuyó la PA de 146.48/97.77 a 129.89/85.96 mm Hg, logrando una reducción absoluta de 17.14/11.97 mm Hg y porcentual de 11.58/12.21 % (ANOVA $p < 0.05$); sin embargo, estas reducciones fueron menores que las obtenidas con lisinopril (ANOVA $p < 0.05$). Los desenlaces con los tratamientos experimental y control fueron: efectividad terapéutica 65.12 y 82.14% ($\text{Chi}^2 p = 0.01$); tolerabilidad 100 y 98.81% ($\text{Chi}^2 p = 0.31$); seguridad 100% en ambos grupos, éxitos terapéuticos 65.12 y 81.18% ($\text{Chi}^2 p = 0.01$). Con el tratamiento experimental, el cloro sérico aumentó de 91.71 a 95.13 mmol/L (ANOVA $p = 0.0001$), el sodio mostró franca tendencia a disminuir de 139.09 a 137.35 (ANOVA $p = 0.07$) y el potasio no se modificó. Bajo el tratamiento experimental la actividad de ECA plasmática se redujo de 44.049 a 30.1 Us (ANOVA $p=0.0001$); al compararla con la obtenida con el control, existieron diferencias a favor de lisinopril (ANOVA $p = 0.0001$). El análisis estratificado del grupo experimental, mostró que los no alcohólicos redujeron más la PA que los alcohólicos ($\text{Chi}^2 p = 0.02$), así como tendencia a mayor efectividad terapéutica en los pacientes que ingresaron con HAS en etapa 1 ($\text{Chi}^2 p = 0.10$).

CONCLUSIÓN. El fitofármaco de *H. sabdariffa* en pacientes con HAS etapas 1 y 2, igual que el lisinopril, mostró tolerabilidad y seguridad del 100% y en suero aumentó el cloro y redujo el sodio sin modificar el potasio. Además, logró 65.12% de efectividad terapéutica y redujo 29.75% la actividad de la ECA, ambos de menor magnitud que lisinopril.

2. SUMMARY.

BACKGROUND: With basis on the World Health Organization (WHO) report, the prevalence of hypertension (HT) is of 900 million patients in the world. Mexico contributes with 15.2 million. The treatment of HT is useful to prevent the acute and chronic complications and to reduce mortality. Calyx of the plant species *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae), commonly known as “jamaica” or “flor de jamaica”, is used in different cultures around the world to prepare drinks with antihypertensive properties.

Pharmacological tests have demonstrated this effect, probable produced through a diuretic activity and inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE). Recently, we published a clinical trial that confirmed the antihypertensive effect of *H. sabdariffa*: Patients with HT were daily treated, for 4 weeks, with an infusion of 10 g of dry calyces of *H. sabdariffa* in 0.5 L of hot water (containing 9.6 mg of total anthocyanins). Blood pressure (BP) was diminished from 139.05/90.81 to 123.73/79.52 mm Hg. It was also evidenced an increment of the urinary excretion of sodium. At the moment, a phytopharmaceutical, prepared with a dry aqueous extract of *H. sabdariffa* (standardized on 10 mg of anthocyanins per dose) has been developed.

OBJECTIVE: To compare the therapeutic effectiveness, tolerability and safety, as well as, the effect on the serum electrolytes and the inhibitory effect on ACE of the *H. Sabdariffa* phytopharmaceutical with lisinopril, in patients with stage 1 or 2 HT.

SUBJECTS, MATERIAL AND METHODS: Through a randomized, double blind and controlled clinical trial, patients of either sex, with an age of 25 to 61 years old, with diagnosed stage 1 or 2 HT, and without antihypertensive treatment were daily treated, for 4 weeks, with the phytopharmaceutical (experimental group), or with lisinopril 10 mg (control group). Variable outcomes were: therapeutic effectiveness (diastolic blood pressure reduction ≥ 10 mm Hg); safety (absence of pathological changes in the biochemical tests of hepatic and renal function); tolerability (absence of intense or severe side effects); therapeutic success (all patients at the end of the treatment with therapeutic effectiveness plus tolerability, and safety); changes of the serum electrolytes; and inhibition effect on the

ACE. Statistical analysis includes the ANOVA for continuous variables and X^2 for the categorical ones; stratified analysis was used for dichotomized confounding variables. Values of $p \leq 0.05$ were considered significant.

RESULTS: 193 subjects were included (100 in the experimental group), 22 were eliminated because of a lack of treatment adherence and other reasons. Final analysis included 171 subjects (86 in the experimental group), 168 that concludes the study and 3 exclusions; two by hypertensive crisis (one by group); and other one by angioneurotic oedema (in the control group). Basal conditions did not evidence significant differences ($p > 0.11$) between groups. Results showed that the experimental treatment decreased the BP from 146.48/97.77 to 129.89/85.96 mm Hg, obtaining an absolute reduction of 17.14/11.97 mm Hg and 11.58/12.21 % (ANOVA $p < 0.05$). Despite the statistical significance, these reductions were lower than that obtained with lisinopril (ANOVA $p < 0.05$). The outcomes values obtained for experimental and control treatments were as follows: therapeutic effectiveness 65.12 and 82.14% ($X^2 p = 0.01$); tolerability 100 and 98.81% ($X^2 p = 0.31$); safety 100% for both groups, therapeutic successes 65.12 and 81.18% ($X^2 p = 0.01$). On the experimental treatment, the serum chlorine increased from 91.71 to 95.13 mmol/L (ANOVA $p = 0.0001$), sodium showed a notorious tendency to decrease from 139.09 to 137.35 (ANOVA $p = 0.07$) while the potassium was not modified. Under the experimental treatment, the plasmatic activity of ACE was inhibited from 44.049 to 30.1 U. (ANOVA $p = 0.0001$), but, when it was compared with the control results, the effect produced by lisinopril was higher (ANOVA $p = 0.001$). The stratified analysis of the experimental group showed that abstemious patients had a higher reduction of BP ($X^2 p = 0.02$). It was also evidenced a higher antihypertensive effectiveness in patients with stage 1 HT ($X^2 p = 0.10$).

CONCLUSION. The *H. Sabdariffa* phytopharmaceutical in patients with stage 1 or 2 HT, equal to lisinopril, showed 100% of tolerability and security, in serum increase chlorine and decrease sodium without to modify potassium. Moreover, obtained 65.12% of therapeutic effectiveness and decrease 29.75% the ACE activity, both of magnitude minor than lisinopril.

3. ANTECEDENTES.

LA HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA (HAS).

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La hipertensión arterial es la elevación persistente de la presión arterial por arriba de las cifras consideradas como normales. El diagnóstico se establece cuando se encuentra elevación de las cifras tensionales por arriba de 140/90 mm Hg en dos ocasiones distintas y el diagnóstico se asegura si además se encuentra algún signo de daño a algún órgano blanco (Guadalajara, 2003).

Según la NOM para el diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial, para la toma de presión arterial (PA) se utiliza un esfigmomanómetro de columna de mercurio o aneroide calibrado. El valor de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) que se registre, corresponderá al promedio de por lo menos dos mediciones hechas con un intervalo mínimo de dos minutos. Los individuos con $PA \geq 140/90$ mm Hg en el examen de detección, deberán recibir confirmación diagnóstica, que debe estar basada en el promedio de por lo menos dos mediciones posteriores a la inicial. Cuando la PAS y PAD se ubican en diferentes etapas de la HAS, se utilizará el valor más alto para clasificarlo (Secretaría de Salud, 2001).

Según el séptimo reporte del comité nacional conjunto sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión (JNC 7, por sus siglas en inglés), el diagnóstico se basa en el promedio de dos o más lecturas realizadas apropiadamente de la PA en posición de sentado, medida en dos o más visitas médicas (Chobanian y cols., 2003)

TIPOS CLÍNICOS.

Hipertensión arterial diastólica: Hay elevación de la PAD, la cual puede ser dependiente de resistencias (renina elevada) o de volumen (renina baja), pero no por aumento del gasto cardiaco.

Hipertensión arterial sistólica: Se da cuando existe elevación de la PAS, por aumento del gasto cardiaco, por pérdida de elasticidad de la aorta ó por hiperactividad adrenérgica en caso de pacientes jóvenes (Guadalajara, 2003).

CLASIFICACIÓN.

De acuerdo a su etiología la HAS se clasifica en primaria o esencial cuando el estudio exhaustivo del paciente no demuestra una causa conocida; cuando existe una causa conocida se denomina secundaria. La importancia del diagnóstico etiológico estriba en que algunas formas de hipertensión arterial secundaria son curables al erradicar la causa (Síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, coartación aórtica) (Guadalajara, 2003).

La clasificación y los criterios diagnósticos establecidos por la Norma Oficial Mexicana (NOM) para la HAS son (Secretaría de Salud, 2001):

- a) Presión arterial óptima: <120/80 mm Hg
- b) Presión arterial normal: 120-129/80-84 mm Hg.
- c) Presión arterial normal alta: 130-139/85-89 mm Hg
- d) Hipertensión Arterial:
- e) Etapa 1: 140-159/90-99 mm Hg
- f) Etapa 2: 160-179/100-109 mm Hg
- g) Etapa 3: $\geq 180 / \geq 110$ mm Hg
- h) Hipertensión arterial sistólica aislada: PAS > 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg.

La clasificación de la PA emitida por el JNC 7 es la siguiente (Chobanian y cols., 2003):

- a) PA Normal : < 120 / < 80 mm Hg
- b) Prehipertensión: 120-139 / 80-89 mm Hg
- c) Hipertensión etapa 1: 140-159 / 90-99
- d) Hipertensión etapa 2: $\geq 160 / \geq 100$ mm Hg

EPIDEMIOLOGÍA.

La HAS es la enfermedad crónica más frecuente en nuestro medio, afecta a los sujetos en las etapas más productivas de la vida. La importancia del padecimiento radica en su repercusión sobre la esperanza de vida y la calidad de vida de quien sufre este padecimiento, porque no se diagnostica oportunamente y cursa asintomático hasta que aparecen una o varias complicaciones (Cruz, 2001).

Se estima que en el mundo existen aproximadamente 900 a 1000 millones de personas que padecen HAS; de estos, 420 millones residen en países en vías de desarrollo. Se calcula que el 1.5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas a la HAS (Lorenzo y cols., 2002; Chobanian y cols., 2003). La información más reciente indica que alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular. Se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral (OMS, 1990; Murria y Lopez, 1997). Así, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbi-mortalidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa a esta circunstancia (SSA, 2000).

Los países en vía de desarrollo como México, se encuentran en una etapa de transición epidemiológica derivada de los cambios demográficos. En México, las variaciones demográficas han sido importantes, de tal suerte que en el período de 1950 a 1990 hubo un intenso crecimiento demográfico, con un incremento de 25 millones a casi 100 millones de habitantes. Esto resultó básicamente de una reducción de la tasa de mortalidad infantil y de un incremento en la esperanza de vida al nacer, que pasó de 50 a 69 años. (Guerra, 1995; Calvo y cols., 1999). Estas modificaciones demográficas, los cambios en el estilo de vida y el establecimiento prioritario de programas para la prevención y control de las enfermedades infectocontagiosas, conforman el perfil de salud de los países que comparten tales características con una preponderancia cada vez mayor de las enfermedades crónicas no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, tumores malignos, enfermedad cerebrovascular, accidentes, etc. (Sánchez, 1990).

En el año 2000, se efectuó la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) en México, fue realizada por la Secretaría de Salud en sujetos con edades entre 20 y 69 años; se ejecutó en diferentes

localidades de la República Mexicana de al menos 2,500 habitantes (población urbana), siendo su objetivo la actualización de los datos obtenidos de la ENSA de 1993 y conocer nuevos datos epidemiológicos. Para los fines de ENSA 2000 se definió a un paciente como portador de hipertensión arterial, si tenía el diagnóstico previo de HAS y prescripción actual de antihipertensivos sin importar sus cifras tensionales al momento de la encuesta; o bien, aquella persona que durante la entrevista tuviera cifras de PAS \geq 140 mm Hg y/o PAD \geq 90 mm Hg. Se utilizó personal capacitado para la toma de la presión arterial y equipo anerode nuevo para el registro de las cifras de la tensión arterial.

En la ENSA 2000 se llegaron a las siguientes conclusiones.

- En México, 15.2 millones de personas padecen HAS
- Después de los 50 años, uno de cada 2 mexicanos es portador de HAS
- El 51% de las personas con HAS lo ignoran.
- De las personas con diagnóstico previo de HAS, menos del 50% están bajo tratamiento médico farmacológico.
- El 14.6% de la población con HAS se encuentra en control (TA menor de 140/90 mm Hg).
- Conforme avanza la edad, el número de personas con hipertensión sisto-diastólica se incrementa, mientras que las personas con hipertensión arterial diastólica pura se estabiliza y no se incrementa hacia los 40 años.
- La mayor prevalencia de HAS en México ocurre en los estados del Norte (más del 30%).
- La diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, la proteinuria y el tabaquismo incrementan la prevalencia de HAS (Velázquez y cols., 2002).

FISIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La presión arterial (PA) es mantenida por tres factores fundamentales: el volumen sanguíneo, las resistencias periféricas y el gasto cardiaco. Cuando por mecanismos anormales aumenta en forma inapropiada cualquiera de ellos, el resultado será la elevación

de las cifras de PA. En condiciones normales, los factores que mantienen la PA son regulados por neurotransmisores provenientes del sistema nervioso autónomo (aminas simpaticomiméticas) que tienen efectos directos sobre los receptores alfa adrenérgicos y beta adrenérgicos, tanto de los vasos sanguíneos como del corazón. Asimismo, hay factores humorales como las hormonas con efectos mineralocorticoides, las prostaglandinas y el sistema renina-angiotensina-aldosterona que influyen de forma importante y compleja en el mantenimiento de la PA. A continuación se mencionan los más importantes (Gordon, 2004)

1.- Factores neurógenos:

Los impulsos adrenérgicos liberan norepinefrina de las terminaciones nerviosas posganglionares; esta sustancia produce estimulación tanto de los receptores alfa como de los beta adrenérgicos de los vasos sanguíneos y del corazón. La estimulación alfa produce vasoconstricción, mientras que la beta produce vasodilatación. A nivel del corazón, la estimulación beta produce taquicardia (efecto cronotrópico positivo) y aumento de la contractilidad (efecto inotrópico positivo) lo cual culmina con el aumento del gasto cardiaco. La venoconstricción por efecto adrenérgico aumenta el retorno venoso y también contribuye al aumento del gasto cardiaco. La consecuencia final de la acción adrenérgica es la elevación de la PAS, por aumento en el gasto cardiaco, y de la PAD, por incremento en las resistencias periféricas (vasoconstricción arteriolar).

2.- Factores humorales:

a) La disminución del volumen circulante por cualquier motivo (hemorragia, deshidratación, trasudado excesivo, etc.), produce disminución de la PA y por lo tanto de la perfusión renal. La hipoperfusión renal estimula la secreción de renina (enzima producida por el aparato yuxtaglomerular) que se une al angiotensinógeno, polipéptido sintetizado en el hígado, para producir angiotensina I que rápidamente se convierte en angiotensina II, mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual se encuentra principalmente en la circulación pulmonar. La angiotensina II tiene un importante efecto vasoconstrictor, pero a su vez estimula la secreción de aldosterona, por la glándula suprarrenal. Finalmente la presión arterial alcanza sus valores normales por dos mecanismos: el aumento de las resistencias periféricas y la retención de sodio y agua inducido por la aldosterona. Cuando por cualquier mecanismo aumenta la concentración

plasmática de la renina (más allá de lo normal), provoca hipertensión arterial. La secreción de renina se estimula cuando disminuye la presión dentro de la arteriola aferente, o bien, cuando disminuye la concentración de sodio que llega a la mácula densa, por aumento de la estimulación simpática, o por la disminución de la concentración de la angiotensina II circulante y la hipopotasemia.

b) Sodio: El incremento de la concentración de sodio en la pared de los vasos arteriales aumenta la reactividad de estos al efecto de las catecolaminas, lo cual culmina con vasoconstricción y aumento de las resistencias periféricas. Así, al existir un aumento exagerado en la ingesta de sal en forma sostenida, es posible provocar hipertensión arterial. Por otro lado, el sodio plasmático y tisular puede aumentar debido a que el riñón es incapaz de excretarlo, como consecuencia hay retención de agua, hipervolemia e hipertensión arterial. El aumento del volumen circulante provoca hiperfiltración renal, con vasoconstricción de la arteria renal aferente y aumento de la PA.

c) Insulina: La insulina ejerce efecto trófico sobre el músculo liso arteriolar y las células endoteliales a través de los receptores específicos, por lo que produce síntesis proteínica e hipertrofia del músculo liso arteriolar y elevación de la PA por otros dos mecanismos que son la secreción de catecolaminas y la reabsorción renal de sodio.

d) Hormonas adrenocorticales: La secreción excesiva de hormonas secretadas por la corteza suprarrenal (cortisol, 18-hidroxicorticosterona) produce retención excesiva de sodio y agua por el riñón debido al efecto mineralocorticoide y por ello pueden ser causa de hipertensión arterial.

e) Endotelio: En condiciones normales el endotelio secreta sustancias vasoconstrictoras (endotelina, factor constrictor derivado del endotelio) y vasodilatadoras (óxido nítrico, y prostaciclina), entre ellas existe un equilibrio para mantener la presión dentro de límites normales. En sujetos normotensos predomina el sistema vasodilatador, y en pacientes hipertensos este sistema se encuentra inactivado por aniones superóxido. También se ha demostrado que la endotelina promueve la hipertrofia de las células del músculo liso, con engrosamiento de la pared arteriolar. También la angiotensina II, vasopresina, serotonina, factor de crecimiento fibroblástico, trombina, catecolaminas y factor B transformador del crecimiento promueven la hipertrofia del músculo liso.

3.- Otros factores que influyen en elevación de la PA:

Al existir un defecto en el transporte primario del Ca^{++} en la pared vascular provoca vasoconstricción y aumento de las resistencias periféricas. Este defecto puede ser por aumento de la concentración intracelular de sodio, o por aumento de calcio intracelular. A este respecto se ha postulado que existe una hormona con estructura química muy similar a la digital que bloquea la bomba de sodio ATPasa, la cual es estimulada por la expansión del espacio extracelular. Esta hormona promueve la excreción renal de sodio pero incrementa la concentración de Na^+ y Ca^{++} en el interior de la célula, lo cual incrementa la reactividad vascular y las resistencias periféricas.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.

Tiene una franca tendencia familiar. Las características genéticas de transmisión no se han identificado a la fecha. Al parecer los trastornos heredados pueden ser un defecto en el transporte de sodio a través de las membranas, una respuesta simpática exagerada al estrés, o bien, combinación de dichos factores. El espectro fisiopatológico de este tipo de hipertensión arterial es muy variado debido a que los factores que determinan la elevación de la PA interactúan entre sí de manera muy compleja.

a) Hipertensión arterial esencial hiperreninémica: La actividad de la renina plasmática está aumentada en ausencia de isquemia renal y neuropatía demostrable. La angiotensina II provoca aumento de las resistencias periféricas; además, existe incremento de la reactividad vascular inducida por la retención de sodio (aldosteronismo secundario). De 10 a 20% de los pacientes muestran aumento de las concentraciones de renina plasmática.

b) Hipertensión arterial esencial hiporreninémica: La elevación de las cifras tensionales es dependiente del aumento del volumen extracelular (en ausencia de aldosteronismo primario ó secundario) y ello inhibe la secreción de renina plasmática.

c) Hipertensión arterial esencial normorreninémica: Hay valores normales de renina plasmática, con efecto adrenérgico incrementado por aumento de los receptores adrenérgicos.

TRATAMIENTO DE LA HAS.

El tratamiento de la HAS tiene como propósito evitar el avance de la enfermedad, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mantener una adecuada calidad de vida y reducir la mortalidad por esta causa. Los objetivos del tratamiento son lograr una PA menor de 140/90 mm Hg, y en el caso de los diabéticos mantener una PA menor de 130/85, además es necesario mantener un IMC menor a 25 Kg/m², y colesterol menor de 200 mg/dl. El manejo debe ser no farmacológico y farmacológico, e incluir la educación del paciente y la vigilancia de las complicaciones. El tratamiento no farmacológico incluye reducción de peso, aumento de la actividad física, moderación de la ingesta de sal, café y alcohol, ingestión suficiente de potasio y eliminar el tabaquismo; además de orientar de manera adecuada al paciente acerca de la enfermedad que padece y de las complicaciones que podría desarrollar, con el propósito de fomentar el autocuidado y de que adopten estilos de vida saludables (The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997; Secretaría de Salud, 2001).

Los pacientes que se deben de tratar, según la OMS, y el US Joint National Committee, son los pacientes con PA mayor de 150/95. Cuando las presiones arteriales están entre 140/90 mm Hg y 150/95 mm Hg serán tratados con fármacos si existen otros factores de riesgo o daño a órganos blanco (The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997).

El tratamiento farmacológico debe ser individualizado en base a una serie de condiciones: Antigüedad de la HAS, edad, raza, obesidad, repercusión a órganos blanco (corazón, riñón, cerebro, arteriolas), comorbilidad o concomitancia con otras enfermedades y efectos adversos del medicamento. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAS tienen el efecto común de reducir las cifras en un 10% en la mayoría de los casos (Hardman, 1996).

Las dosis iniciales en la terapéutica son las mínimas efectivas, y se aumentan progresivamente hasta obtener el máximo beneficio con los menores efectos adversos, una sola dosis diaria de un fármaco debe mantener su acción durante 24 horas, conservando por lo menos el 50% de su efectividad al término de esas 24 hrs. El efecto de una dosis determinada es tiempo-dependiente y debe esperarse por lo menos dos semanas antes de

modificarse la dosis. Cuando no se logran las metas con un solo fármaco se recomienda la combinación de dos fármacos de diferentes clases a dosis bajas. Los grupos de medicamentos recomendables son diuréticos tiazídicos o bloqueadores de la aldosterona, betabloqueadores adrenérgicos, calcioantagonistas, inhibidores de la ECA y antagonistas de receptores de angiotensina II. Lo más recomendable es iniciar tratamiento con un solo antihipertensivo a dosis bajas, realizando los ajustes pertinentes. Si no hay respuesta al fármaco, se podrá agregar otro antihipertensivo de primera elección a dosis bajas, ó bien realizar las sustituciones pertinentes (Moser, 2002).

Debido a que en el presente ensayo clínico se empleó como tratamiento control el lisinopril, un inhibidor de la ECA, se incluye una revisión más amplia de este grupo de fármacos.

INHIBIDORES DE LA ECA.

En 1960 se descubrió que los venenos de las serpientes de la familia de los córalos contenían factores que intensifican la respuesta a la bradicinina, los cuales resultaron ser una familia de péptidos que inhiben a la cinasa II, que inactiva la bradicinina, estableciendo que la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la cinasa II en realidad, son la misma enzima que cataliza tanto la síntesis de angiotensina II, una potente sustancia presora, como la destrucción de bradicinina, un potente vasodilatador. Después del descubrimiento de factores que potencian la bradicinina, se sintetizó el péptido teprotida, y se probó en seres humanos, mostró que reducía la hipertensión esencial, además de ejercer efectos benéficos en la insuficiencia cardíaca (Hardman y cols., 1996).

La inhibición de la ECA disminuye la resistencia vascular sistémica y las presiones arteriales media, diastólica y sistólica en diversos estadios de la hipertensión. La disminución a largo plazo de la presión arterial sistémica que se observa en hipertensos tratados con inhibidores de la ECA se acompaña de desviación hacia la izquierda de la curva de presión renal-natriuresis y decremento de la resistencia periférica total, en la cual hay participación variable por diferentes lechos vasculares, el riñón es una notable excepción a esta variabilidad, por cuanto hay notorio efecto vasodilatador, y el flujo

sanguíneo renal aumentado es un dato relativamente constante. Además de causar dilatación arteriolar sistémica, los inhibidores de la ECA incrementan la adaptabilidad de arterias de gran calibre, lo cual contribuye a reducir la presión sistólica, además los inhibidores de la ECA reducen, pero no cambian mucho, la secreción de aldosterona en la población general de hipertensos (Hardman y cols., 1996).

Los inhibidores de la ECA solos, controlan la HAS en un 50% de los pacientes con hipertensión leve a moderada, y muchos consideran que estos son fármacos de primera línea para tratar la HAS. En el 90% de los pacientes con hipertensión arterial leve a moderada, la hipertensión se controlará mediante la combinación de un inhibidor de la ECA con un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los receptores alfa adrenérgicos ó un diurético. Los diuréticos aumentan la respuesta antihipertensiva de los inhibidores de la ECA al hacer que la presión arterial se torne dependiente de renina (Moser, 2002).

LISINOPRIL.

El lisinopril es el tercer inhibidor de la ECA aprobado para uso en Estados Unidos, análogo lisina del enalaprilat. Contrario del enalapril, el lisinopril es activo por sí solo. In vitro, el lisinopril constituye un inhibidor un poco más potente de la ECA que el enalaprilat. El lisinopril se absorbe con lentitud, de manera variable e incompleta (30%) después de suministrarlo por vía oral, las concentraciones plasmáticas altas se alcanzan en alrededor de 7 horas. Se elimina intacto por riñones y la vida media plasmática es de unas 12 horas. El lisinopril no se acumula en los tejidos. La dosificación oral varía de 5 a 40 mg/día (dosificación única ó dividida), 5 y 10 mg/día son apropiados para iniciar el tratamiento contra insuficiencia cardiaca e hipertensión, respectivamente (Hardman y cols., 1996).

Eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad del Lisinopril.

El Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of High Pressure y la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que los inhibidores de la ECA disminuyen los eventos de infarto al miocardio y también disminuyen los episodios de falla cardiaca en comparación con otros agentes antihipertensivos (The Joint National

Comité on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1997). Existen varios ensayos clínicos realizados en pacientes con hipertensión moderada a severa, en los cuales, se demuestra la eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad del lisinopril con relación a otros medicamentos antihipertensivos. En dichos estudios se reporta una disminución de la PAS en promedio de 18 mm Hg y de la PAD de 13 mm Hg con dosis que varían de 10 hasta 40 mg/día, ingiriéndolo una vez o dos veces al día. Además, en pacientes que no presentaron respuesta a la monoterapia con lisinopril, al adicionarles otro medicamento, como la hidroclorotiazida (25 mg/día), se observó también una disminución de PAS de hasta 22 mm Hg y en la PAD de 16 mm Hg. Las tasas de éxito terapéutico (PA diastólica igual ó menor a 90 mm Hg ó reducción de 10 mm Hg ó más en relación a la basal) oscilan entre un 63% hasta un 87% cuando se utiliza Lisinopril solo, y se incrementa hasta un 86% cuando se utiliza con hidroclorotiazida. Este medicamento es bien tolerado, los efectos reportados son náusea, mareo, cefalea y tos seca, siendo esta última el más frecuentemente reportado, en aproximadamente el 6.1% al 31.7% de los pacientes. La hipotensión ortostática con la ingesta de la primera dosis del lisinopril está reportada en aproximadamente un 0.6% de los pacientes; la incidencia más alta, hasta 6.7 %, se ha detectado en hipertensos con falla renal. Se ha observado una buena tolerancia en pacientes mayores de 55 años de edad, por lo que debería tomarse en cuenta como una terapéutica alternativa en pacientes mayores. No hay alteraciones en los valores basales de distintas pruebas de laboratorio, por lo que también es un medicamento seguro, a corto y a largo plazo. (Richardson y cols., 1987; Rush y Lyle, 1988; Cameron y Higgins, 1989; Os y cols., 1991; Jensen, 1992; Hwang y Yen, 1993; Rumboldt y cols., 1993; Weir y cols., 1994; Black y cols., 1997; Bremner y cols., 1997; Neutel y cols., 1999; Rosei y cols., 2003; Izzo y cols., 2004; Wu y cols., 2004)

LA ESPECIE VEGETAL *Hibiscus sabdariffa*

BOTÁNICA.

La especie vegetal *Hibiscus sabdariffa* L. pertenece a la familia Malvaceae. El género *Hibiscus* abarca unas 200 especies de plantas anuales perennes, arbustos y árboles que

forman parte de la flora tropical y subtropical; algunas son cultivadas como ornamentales. Sinonimia botánica: *Abelmoschus cruentus* Bertol, *Hibiscus digitatus* Cav., *Hibiscus gossypiifolius* Mill., *Hibiscus sanguineus* Griff., *Sabdariffa rubra* Kostel.

Descripción botánica. Por lo general es una planta anual y alcanza una altura de 2 o más metros, sus tallos lisos y erectos se ramifican poco. Las hojas inferiores, ovaladas y simples, son suaves y vellosas. Más arriba en el tallo, las hojas cambian a una forma lobulada (3 a 5 lóbulos) y peciolada. El tallo termina en un grupo ralo de flores brillantes de un amarillo pálido. La copa interior de 5 lóbulos se une a las hojuelas duras de la capa exterior, y cuando termina la floración, éstas forman un cáliz rojo y carnoso (Ver Figura 1). La droga está constituida por los cálices y cálculos florales que son recolectados en la fase de fructificación y se emplean principalmente para preparar bebidas refrescantes ligeramente ácidas exentas de cafeína (Argueta y cols., 1994). Desde hace mucho tiempo, *H. sabdariffa* se emplea en la preparación de bebidas refrescantes y como corrector de color y de sabor. En diferentes países de zonas tropicales y subtropicales de África, América y Asia, la infusión constituye una bebida social (Bhaaskara y Seshadri, 1945).

USOS TRADICIONALES DE *Hibiscus sabdariffa*.

Según las monografías de la Comisión E de Alemania, las flores de *Hibiscus* (Hibisci flos en la farmacopea, Hibiscus flower en inglés ó Hibiscusblüten en alemán), consisten en los cálices de *Hibiscus sabdariffa* L. var. *sabdariffa ruber*, así como sus preparaciones, y son usadas para disminuir el apetito, para el resfriado, catarros del tracto respiratorio superior y del estómago, para disolver flemas, como laxante gentil, diurético y para trastornos de la circulación. Riesgos: ninguno conocido. Las mismas monografías clasifican las flores de *Hibiscus sabdariffa* dentro de las monografías no aprobadas y sin riesgo documentado; no aprobadas por la falta de documentación científica de sus usos industriales, pero relativamente seguros debido a la ausencia de riesgos documentados. Por lo anterior, la industria de los fitomedicamentos de Alemania considera a *H. sabdariffa* dentro de los productos “neutrales” (The Complete German Comisión E Monographs, 1998).

Según Bruneton, los cálices de *H. sabdariffa* son hervidos para preparar una bebida refrescante. La planta se produce en Sudán, Egipto y sudeste de Asia; en algunos países de

Europa también se llama karkadé y red sorrel. El mismo autor, reporta que se utiliza como espasmolítico, para proteger contra la angina de pecho (por su contenido de antocianinas), para tratar la astenia funcional y para facilitar la ganancia de peso. Para su uso oficial en Francia, la droga vegetal de *H. sabdariffa*, debe contener no menos de 13.5% de ácidos (calculado como ácido cítrico) y 40% de materiales extraíbles. También se le utiliza para la irritación ocular de varias etiologías (por agua de mar o alberca o humo de tabaco), así como emoliente, antipruriginoso y agente trófico protectorio en trastornos de la piel (Bruneton, 1999)



Figura 1. Fotografía de la especie vegetal *Hibiscus sabdariffa*. Espécimen cultivado bajo condiciones controladas en el invernadero del CIBIS en Xochitepec, Morelos.

En Nigeria, el extracto acuoso de *H. sabdariffa*, popularmente conocido como “zobo”, se emplea como afrodisíaco, como antihipertensivo y como bebida endulzada (Adegunloye y cols., 1996; Onyenekwe y cols., 1999; Odigie y cols., 2003; Kolawole y Maduenyi, 2004; Orisakwe y cols., 2004); se cree que la planta es nativa de África, y en la actualidad se cultiva en Sudán y en Taiwán (Lin y cols., 2005); En Malí, *H. sabdariffa*, preparada como infusión, se emplea como alimento y como medicamento (Maiga y cols., 2005); En Sudán, las semillas de *H. sabdariffa* (“karkade”) se emplean para elaborar un sustituto de carne denominado “furundu”, el cual se prepara cocinando y fermentando las semillas durante 9 días (Yagoub, 2004); en Taiwán, los extractos de las flores secas de *H. sabdariffa* se emplean como material para preparar una bebida suave y como planta medicinal, usada efectivamente en la medicina nativa para tratar la hipertensión, fiebre y trastornos hepáticos (Tseng y cols., 1997; Wang y cols., 2000; Chen y cols., 2003); en Canadá *H. sabdariffa* se utiliza como medicina tradicional (Lin y cols., 2002); en Tailandia, *H. sabdariffa*, se emplea como planta medicinal para el tratamiento y prevención de la litiasis renal (Kirdpon y cols., 1994; Chewonarin y cols., 1999); en Irán, el extracto acuoso o té de *H. sabdariffa* se denomina “sour tea” o té agrio y popularmente es empleado para reducir la presión sanguínea alta (Haji y Haji, 1999); en la India las semillas de la especie vegetal *H. sabdariffa* son conocidas popularmente como “mesta”, y el aceite se emplea como aceite comestible no convencional (Polasa y Rukmini, 1987; Rao, 1996); en Estados Unidos, tradicionalmente el extracto acuoso de *H. sabdariffa* ha sido utilizado para prevenir enfermedades asociadas con radicales libres por su actividad antioxidante (Amin y Hamza, 2005).

En México, los cálices de *H. sabdariffa* son conocidos como “jamaica” o “flor de jamaica”. En el Estado de Chiapas los cálices de *H. sabdariffa* se emplean para aliviar el dolor de estómago, la mala digestión y para expulsar los aires ocasionados por comer demasiado; también se utilizan para bajar las fiebres por catarro ya que hacen sudar y orinar. En Jalisco se emplean para enfermedades de los riñones; además, se considera como refrescante. Recientemente, diversas publicaciones indican que los cálices secos de *H. sabdariffa* se emplean, en infusión, para el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la hipertensión arterial; (Argueta y cols., 1994; Aquino y cols., 1998; Herrera-Arellano y cols., 2004).

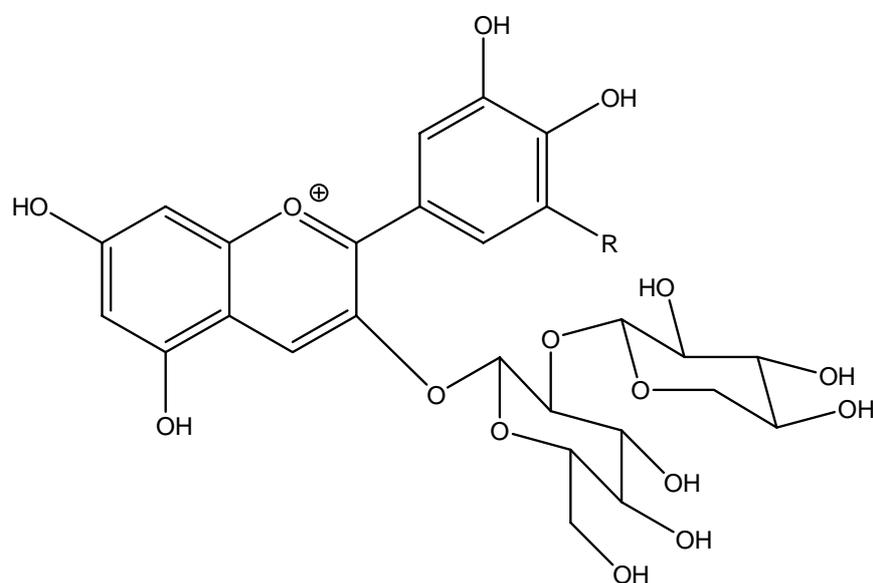
FITOQUÍMICA.

De las hojas, frutos y semillas de *H. sabdariffa* se ha obtenido aceite esencial, que en común contiene el monoterpeno denominado acetato de alfa-terpinilo, así como otros monoterpenos: el car3-ene en los aceites de hojas y semillas; el 3-metil-butan-1-ol en hojas y frutos: en los aceites de hojas también se han identificado dos compuestos fenólicos: el anisaldehído y el alcohol benzílico; en el aceite de la semilla se han identificado los esteroides campesterol, colesterol, ergosterol, alfa-epinasterol y estigmasterol. Las flores contienen los siguientes flavonoides: crisantemín, cianidín-3-sambubiósido, gossipetín, hibiscín, malvín, mirtiyín y sabdaretín; el compuesto fenólico denominado ácido protocatecuico y el esteroide denominado beta-sitosterol. Los frutos y las hojas contienen los flavonoides gossipetín y quercetín, así como el compuesto fenólico denominado ácido gálico y beta-sitosterol (Argueta y cols., 1994).

Los cálices y cálculos de *H. sabdariffa*, contienen polisacáridos heterogéneos y numerosos compuestos fenólicos: 3-glucosido de gossipetín, antocianinas (glicósidos de cianidín y delphinidín), además se caracteriza por su alto nivel de ácidos orgánicos (15 a 30%): ácidos cítrico, málico, tartárico y la lactona ácido hidroxicítrico. En Francia, la droga oficial de *H. sabdariffa* debe contener al menos 13.5% de ácidos, calculados como ácido cítrico. (Bruneton, 1999).

Se ha determinado que la infusión de *H. sabdariffa* contiene bajos niveles de aluminio, $272 \pm 19 \mu\text{g/g}$; grandes cantidades de hierro, $111 \pm 5 \mu\text{g/g}$ y cobre, $5.9 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ (Wrobel, 2000); otro estudio determinó la presencia de $243 \mu\text{g/g}$ de manganeso, sin detectar la presencia de cadmio ni cobalto; por lo anterior, los autores concluyen que el uso tradicional de la planta en infusión, no es dañino para el usuario (Maiga, 2005); también se ha demostrado que el extracto de *H. sabdariffa* es rico en varios polifenoles (Lin, 2005). Debido a que las antocianinas es el grupo mayoritario de compuestos presentes en el extracto acuoso de *H. sabdariffa*, algunos extractos acuosos han sido estandarizados en su contenido; así, se reporta que 150 mL de un extracto contenía 62.6 mg de cianidín-3-sambubiósido, 81.6 mg de delphinidín-3-sambubiósido y 147.4 mg de antocianinas totales (Frank y cols., 2005) (Figura 2). Un ensayo clínico que empleó una infusión preparada con

10 g de cáliz de *H. sabdariffa* en 0.5L de agua, estandarizó el extracto en 9.6 mg de antocianinas totales (Herrera-Arellano y cols., 2004). Por otro lado, las antocianinas de *H. sabdariffa* (un grupo de pigmentos naturales presentes en los cálices), han sido aisladas y administradas a ratas, a diferentes dosis, para evaluar su efecto hepatoprotector *in vivo* (a dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg) e *in vitro* (a dosis de 0.1 y 0.2 mg/mL) (Ali y cols., 2003; Wang y cols., 2000); las semillas de *H. sabdariffa* contienen cantidades importantes de nutrientes: proteínas (18.8 a 22.3%), carbohidratos, ácidos grasos, grasas (19.1 a 22.8%) y fibras (39.5 a 42.6%) (Samy, 1980; Rao, 1996; Yagoub y cols., 2004).



1: R= OH 2: R=H

Figura 2. Estructura química de las dos antocianinas mayoritarias presentes en el extracto acuoso de *H. Sabdariffa*: delphinidin-3-O-sambubioside (**1**); cyanidin-3-O-sambubioside (**2**)

Otros estudios han identificado diversos polisacáridos en las flores de *H. sabdariffa* (Brunold y cols., 2004); el ácido protocatechuico (compuesto fenólico) ha sido aislado de las flores secas de *H. sabdariffa* y ha demostrado efecto antioxidante en modelos *in vivo* e *in vitro*, así como propiedades antitumorales, antiinflamatorias y antihepatoma en dosis de 0.2 y 0.5 mmol/Kg en ratas (Tseng y cols., 1996; Tseng y cols., 1997; Tseng y cols., 1998; Tseng y cols., 2000; Liu y cols., 2002; Lin y cols., 2005). A la quercetina y al eugenol,

presentes en el extracto metanólico de *H. sabdariffa*, se les atribuye actividad laxante (Salah, 2002); el ácido hibiscico y su ester 6-metil, presentes en el extracto acuoso de *H. sabdariffa*, mostraron actividad anti-amilasa pancreática (Hansawasdi y cols., 2000); las actividades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética de *H. sabdariffa*, pueden deberse principalmente a la presencia de flavonoides, polisacáridos y ácidos orgánicos (Dafallah y al-Mustafa, 1996); ya se ha reportado la estructura química de 3 polisacáridos hidrosolubles presentes en las flores de *H. sabdariffa*: HIB 1, 2, 3; los dos primeros están compuestos por arabinanos y arabinogalactanos de relativo bajo peso molecular, cuya estructura molecular es diferente a los polisacáridos aislados de otras especies del género *Hibiscus* y de la familia Malvaceae (Muller y Franz, 1992). La actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina detectada en el extracto hidroalcohólico de los cálices de *H. sabdariffa*, se atribuye a las flavonas, y la actividad cardioprotectora fue atribuida a las flavonas y las antocianinas (Jonadet y cols., 1990).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE *Hibiscus sabdariffa*.

El estudio de los efectos farmacológicos de *H. sabdariffa* sobre el sistema cardiovascular lo inicia Jonadet en 1990, al determinar, in vitro, que un extracto hidroalcohólico preparado con los cálices de esta planta mostró actividad inhibitoria de la enzima convertidora de la angiotensina, la cual fue atribuida a las flavonas. El mismo extracto también mostró actividad angioprotectora que fue atribuida a las antocianinas (Jonadet y cols., 1990). En 1991, Ali reportó que un extracto acuoso de *H. sabdariffa* mostró efecto relajante de la musculatura lisa de anillos de aorta, así como efecto hipotensor dependiente de la dosis en gatos anestesiados; el efecto hipotensor fue parcialmente bloqueado por atropina (Ali y cols., 1991). Kirdpon, reportó cambios en los electrolitos urinarios en humanos voluntarios que consumieron jugo de jamaica. Esto se manifestó por una disminución de la excreción de calcio, fosfato, sodio y potasio, y fue más evidente con dosis bajas del jugo (16 g/día), que con dosis más altas (24 g/día) (Kirdpon y cols., 1994). Adegunloye, reportó que el extracto de *H. sabdariffa* provocó disminución de la presión arterial media en ratas anestesiadas, el efecto hipotensor no se modificó con la sección de los nervios vagales; sin embargo se atenuó con la administración de atropina (un bloqueador colinérgico), con

cimetidina (antagonista H₂ de histamina) y con prometazina (antagonista H₁ de histamina); además, las ratas pretratadas con el extracto no incrementaron su PA al ser sometidas a oclusión carotídea bilateral. El mismo autor también corroboró el efecto relajante del extracto, de manera dosis dependiente, sobre anillos de aorta expuestos a noradrenalina. El autor concluyó que el efecto hipotensivo no es por efecto simpaticolítico, pero que pudiera estar mediado por acetilcolina e histamina, así como por efecto vasodilatador directo (Adegunloye y cols., 1996). Haji, realizó un ensayo clínico en sujetos humanos hipertensos en quienes, después de administrar un té comercial elaborado con *H. sabdariffa* durante 12 días, detectó una disminución de la PAS de 11.2% y 10.7% de la PAD. Tres días después de suspender la administración del té, se presentaron elevaciones de la PAS y PAD. Desafortunadamente, el estudio de Haji muestra algunas carencias ya que no se cuantificó ningún compuesto o grupo de compuestos presentes en el preparado comercial, el periodo de administración fue corto en comparación con otros estudios de actividad antihipertensiva en los que el periodo de administración es al menos de 20 días; y, por otro lado, emplearon un té placebo como tratamiento control (Haji y Haji, 1999). También en 1999, Onyenekwe reportó que la administración de una infusión preparada con cálices de *H. sabdariffa* a dosis de 500 y 1000 mg/Kg disminuyó la PAS y PAD, tanto en ratas normotensas como en ratas hipertensas, a la vez que mostró un efecto diurético del extracto ya que se incrementó la diuresis en las ratas expuestas al mismo, con un decremento en los niveles séricos de creatinina (Onyenekwe y cols., 1999). En 2002 Salah, mostró que un extracto metanólico de *H. sabdariffa* produjo efecto relajante de la musculatura de íleon y que la administración intraperitoneal en ratas redujo la motilidad intestinal; estos efectos fueron comparables a los producidos por la nifedipina (un bloqueador de los canales de calcio), por lo que el autor postula que posiblemente estos efectos sean modulados por la quercetina y el eugenol, a través de un efecto calcioantagonista (Salah y cols., 2002). En 2003 Odigie, reportó que la administración crónica (8 semanas) de un extracto acuoso de *H. sabdariffa* a dosis de 250 mg/Kg/día, en ratas con hipertensión renovascular inducida por oclusión de la arteria renal, produjo una importante reducción de la PAS, a la vez que los corazones de las ratas tratadas con el extracto pesaron significativamente menos que los corazones de las ratas controles. Los autores concluyen que el extracto exhibe un efecto hipotensivo y cardioprotector,

además de que puede generar un agente antihipertensivo útil (Odigie y cols., 2003). En 2003 Chen, reportó que la administración crónica de un extracto de *H. sabdariffa* en conejos con aterosclerosis experimental, redujo la aterosclerosis severa de la aorta (que está fuertemente asociada al desarrollo de hipertensión arterial), ya que disminuyó la formación de espuma celular, inhibió la migración de las células musculares lisas y la calcificación de los vasos sanguíneos; por lo anterior, los autores concluyen que el extracto mostró actividad antiateroesclerosa (Chen y cols., 2003). En 2004, nuestro grupo publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorio, y controlado, efectuado en pacientes con hipertensión arterial leve y moderada, a quienes se les administró diariamente y por 4 semanas, una infusión preparada con 10 g de cálices secos de *H. sabdariffa* en 0.5 L de agua, que en promedio contenía 9.6 mg de antocianinas totales. Al grupo control se le administró captopril 25 mg dos veces al día, durante el mismo periodo. Al final del periodo de administración el extracto de *H. sabdariffa* disminuyó, significativamente, la PAS de 139.05 a 123.37 mm Hg, así como la PAD de 90.81 a 79.52 mm Hg; a la vez que la efectividad terapéutica (reducción de la PAD \geq 10 mm Hg) y la tolerabilidad (78.95 y 100% respectivamente), no fueron diferentes a las observadas con el captopril. También, reportamos aumento en la excreción del sodio urinario, sin modificación de los niveles de potasio urinario. Por lo anterior consideramos que el extracto de *H. sabdariffa*, estandarizado en 9.6 mg de antocianinas / día posee efecto hipotensivo, efectividad antihipertensiva y tolerabilidad equivalentes a captopril 50 mg/día, en pacientes con hipertensión arterial leve y moderada (Herrera-Arellano y cols., 2004). Recientemente, también nuestro grupo desarrolló un fitomedicamento elaborado a partir de un extracto acuoso de *H. sabdariffa*, estandarizado en su contenido de antocianinas totales, secado por liofilización, presentado en forma de polvo para reconstituir y envasado en sobres individuales de celopolial. Con el objetivo de determinar el efecto antihipertensivo del fitomedicamento a dosis de 10, 15 y 20 mg de antocianinas totales, se desarrolló un estudio piloto, diseñado como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado en pacientes con hipertensión arterial en etapas 1 y 2 adscritos al IMSS en Villahermosa, Tabasco, a quienes se les administró diariamente durante 4 semanas una de las 3 dosis exploradas del fitomedicamento (el extracto estandarizado en 10 mg de antocianinas funcionó como

tratamiento control). Al final del periodo de estudio la PAS disminuyó 24.54 mm Hg con la dosis de 10 mg de antocianinas, 19 mm Hg con la dosis de 15 mg y 14.44 mm Hg con la dosis de 20 mg de antocianinas (ANOVA $p = 0.07$); mientras que la PAD disminuyó respectivamente 17.27, 11.5 y 12.44 mm Hg con cada una de las dosis administradas (ANOVA $p = 0.26$); la efectividad reportada fue de 81.2% con la dosis de 10 mg de antocianinas, 70% con la de 15 mg y 88.89 con la de 20 mg de antocianinas totales, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.57$); mientras que la tolerabilidad y la seguridad terapéutica fue de 100% con las 3 dosis exploradas. Se concluye que, aunque las 3 dosis exploradas del fitofármaco de *H. sabdariffa* producen un interesante efecto antihipertensivo, la dosis de 10 mg de antocianinas muestra franca tendencia a ejercer una mayor actividad antihipertensiva (Rivera-García, 2005).

HIPOCOLESTEROLEMIANTE.

En 1991 el-Saadany reportó que la administración de un extracto de *H. sabdariffa* al 5 y 10% durante 9 semanas provocó la disminución de lípidos totales, colesterol y triglicéridos en ratas con hipercolesterolemia inducida, a la vez que indujo un importante decremento en las enzimas hepáticas (TGO, TGP, y de las fosfatasa ácida y alcalina) (el-Saadany y cols., 1991). En 1999 Onyenekwe, reportó una disminución significativa del colesterol sérico en ratones tratados con 500 y 1000 mg/kg de un extracto acuoso de cálices de *H. sabdariffa* (Onyenekwe y cols., 1999). En 2003 Chen, reportó que el extracto de *H. sabdariffa* inhibió el desarrollo de aterosclerosis en conejos sometidos a dieta hipercolesterolémica, ya que disminuyó los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y redujo la aterosclerosis de la aorta (Chen y cols., 2003).

ANTIOXIDANTE Y HEPATOPROTECTOR.

Tseng (1996), reportó que el ácido protocatechuico obtenido de *H. sabdariffa*, un compuesto fenólico simple, posee efecto protector contra la citotoxicidad y genotoxicidad de hepatocitos de rata en cultivo primario inducidas por ter-butilhidroperóxido, el efecto fue asociado probablemente con su capacidad eliminadora de radicales libres (Tseng y cols., 1996). En 1997 Tseng, reportó que los extractos etanólico, clorofórmico y acetato de

etilo de *H. sabdariffa* protegen contra el estrés oxidativo en hepatocitos de rata, al disminuir los radicales libres, inhibir la actividad de la xantina oxidasa, así como disminuir la lactato deshidrogenasa y la formación de malondialdehído inducida por ter-butilhidroperóxido; los autores concluyeron que la protección contra el estrés oxidativo se efectúa por diferentes mecanismos (Tseng y cols, 1997). Wang reportó un efecto antioxidante de las antocianinas de *H. sabdariffa*, al disminuir significativamente la formación de lactato deshidrogenada y de malondialdehído en hepatocitos primarios de rata a dosis de 0.1 y 0.2 mg/ml, así como efecto hepatoprotector al disminuir los niveles séricos de alanino y aspartato aminotransferasas y las lesiones hepáticas en ratas manejadas con el agente hepatotóxico ter-butilhidroperóxido, con dosis de 100 y 200 mg/Kg de antocianinas (Wang y cols., 2000). En 2002 Liu, corroboró *in vivo*, que el ácido protocatechuico de *Hibiscus sabdariffa* administrado a dosis de 50 a 100 mg/Kg por 5 días, disminuyó los marcadores hepáticos, el estrés oxidativo hepático (evaluado por malondialdehído y glutatone), y las lesiones hepáticas inducidas por la administración de ter-butilhidroperóxido (Liu y cols., 2002). En 2003 Lin, corroboró el efecto hepatoprotector del ácido protocatechuico de *H. sabdariffa* al administrarlo por 5 días a dosis de 0.2 y 0.5 mmol/Kg en ratas con daño hepático inducido con lipopolisacáridos, ya que disminuyó las enzimas hepáticas y las lesiones histopatológicas en hígado (Lin y cols., 2002). En 2003 Ali, corroboró el efecto hepatoprotector del extracto acuoso y las antocianinas de *H. sabdariffa*. Las antocianinas fueron administradas por vía oral a dosis de 200 mg/Kg, durante 4 semanas en ratas con daño hepático inducido con dosis tóxicas de paracetamol, y retornaron a la normalidad los indicadores bioquímicos e histopatológicos del hígado (Ali y cols., 2003). En 2004, Suboh reportó que *in vitro* la especie vegetal *H. sabdariffa* protegió los eritrocitos contra la peroxidación de lípidos; y concluyó que puede ser útil en condiciones patológicas relacionadas con radicales libres (Suboh y cols., 2004). En 2005, Hirunpanich reportó un estudio *in vitro* que demuestra el efecto antioxidante del extracto acuoso de los cálices secos de *H. sabdariffa*, sobre lipoproteínas de baja densidad de ratas; a dosis de 5 mg/ml el extracto exhibió actividad antioxidante más potente que 100 mM de vitamina E; el autor concluyó que el extracto posee un potente efecto antioxidante *in vitro* (Hirunpanich, 2005). En 2005, Amin reportó que el extracto acuoso de *H. sabdariffa* posee efecto

hepatoprotector en ratas tratadas con azatioprina (agente que ocasiona hepatotoxicidad mediada por estrés oxidativo, al depletar la actividad de los antioxidantes y elevar los niveles de malonaldehído en hígado), ya que evitó la necrosis, conservó la histología normal del hígado y bloqueó los niveles elevados de alanino y aspartato aminotransferasas séricas (Amin y Hamza, 2005).

ANTITUMORALES.

En 1998 Tseng, reportó que el ácido protocatechuico de *H. sabdariffa* inhibió la promoción de tumores de piel en ratones manejados con benzopinero, por lo que los autores concluyeron que el ácido protocatechuico puede ser un agente quimiopreventivo contra la promoción tumoral (Tseng y cols., 1998). En 1999 Chewonarin, reportó que el extracto metanólico de *H. sabdariffa* al 80% posee actividad antimutagénica a concentración de 12.5 mg/caja en el modelo mutagénico de *Salmonella* y quimiopreventiva a dosis de 1.0 g/Kg de peso en el modelo de cáncer de colon (Chewonarin y cols., 1999). En 2000 Tseng, reportó que el ácido protocatechuico de *H. sabdariffa* (2 mM) inhibió la sobrevivencia de las células HL-60, promielocitos de leucemia humana, de manera dosis dependiente, por medio de cambios característicos de apoptosis (Tseng y cols., 2000). En 2004, Adetutu reportó que el extracto acuoso de *H. sabdariffa* redujo la actividad blastogénica en eritrocitos de médula ósea de ratas expuestas a arsenito sódico, ya que redujo significativamente la formación de micronúcleos (Adetutu y cols., 2004). En 2005, Lin mostró que un extracto de *H. sabdariffa* enriquecido en polifenoles indujo muerte celular en 8 líneas celulares de manera dosis dependiente; las células de carcinoma gástrico humano fueron las más susceptibles (0.95 mg/mL inhibió el crecimiento al 50%); el autor concluyó que el extracto de *H. sabdariffa* induce apoptosis en células de carcinoma gástrico humano (Lin y cols., 2005)

INMUNOMODULACIÓN.

En 1992 Muller reportó actividad inmuno-moduladora de tres polisacáridos presentes en el extracto acuoso de cálices de *H. sabdariffa* (Muller y Franz, 1992).

ACTIVIDAD ANTIAMILASA.

En 2000 Hansawasdi, reportó que los extractos metanólico y de acetona de *H. sabdariffa* mostraron fuerte actividad contra la amilasa pancreática porcina; los compuestos activos fueron el ácido hibisico y su 6-metil ester (Hansawasdi y cols., 2000).

HIPOGLUCEMIANTE.

En 1999 Onyenekwe reportó que la administración de 500 y 1000 mg/Kg de un extracto acuoso de *H. sabdariffa*, disminuyó los niveles séricos de glucosa en ratones (Onyenekwe y cols., 1999).

MIORELAJANTE.

En 2002 Salah, reportó que el extracto metanólico de *H. sabdariffa* produjo efecto relajante de la musculatura lisa de íleon de rata, y la administración peritoneal redujo la motilidad intestinal, efectos probablemente ejercidos por quercetina y eugenol mediante la modulación de canales de calcio (Salah y cols., 2002).

ANTIVIRAL.

En 2002 Lin reportó que en un tamiz de 15 plantas, la droga cruda de *H. sabdariffa* mostró actividad citotóxica contra el virus de la hepatitis B (Lin y cols., 2002).

ANTIADIPOGÉNICO.

En 2003 Kim reportó que un extracto de *H. sabdariffa* bloqueó la adipogénesis al inhibir la diferenciación de los adipositos 3T3-L1 inducida por insulina, dexametasona e isobutilmetilxantina de manera dosis dependiente, bloquear la acumulación de lípidos citoplásmicos y atenuar la expresión de los factores de transcripción adipogénica incluyendo el PPAR γ (Kim y cols., 2003).

DERMOESTIMULANTE.

En 2004 Brunold reportó que los polisacáridos de las flores (cálices) de *H. sabdariffa* causaron una fuerte inducción de la proliferación de queratinocitos primarios humanos,

arriba del 40%, vía diferenciación temprana, sin influir en la actividad mitocondrial (Brunold y cols., 2004).

TOXICOLOGÍA

Existen al menos dos reportes de la dosis letal 50 (DL₅₀) del extracto acuoso de los cálices de *H. sabdariffa*. Uno de esos estudios la sitúan por arriba de 3.750 g/Kg de peso en ratas; administrada por vía oral, sin embargo, con dosis ≥ 0.250 g/Kg se observaron incrementos de las enzimas hepáticas aspartato y alanino aminotransferasas, pero sin modificar la fosfatasa alcalina ni la deshidrogenasa láctica; además, las diferentes dosis administradas no ocasionaron alteraciones en la arquitectura histológica de hígado y corazón. Los autores concluyen que el consumo del extracto a dosis de 150 a 180 mg/Kg/día parece ser seguro, pero que dosis más altas pueden afectar al hígado (Akindahunsi, 2003). Otro estudio con ratas, sitúa la DL₅₀ del extracto de *H. sabdariffa* en 5 g/Kg, administrado por vía oral (Onyenekwe y cols., 1999). Otro estudio mostró disminución en los niveles de TGO, TGP, y las fosfatasas alcalina y ácida de ratas hipercolesterolémicas tratadas, durante 9 semanas, con 5 y 10% del extracto de *H. sabdariffa* administrado por vía oral (el-Saadany y cols., 1991). Con relación al aceite de las semillas de *H. sabdariffa* mostró actividad mutagénica en el modelo de *Salmonella typhimurium*/microsomas (Polasa y Rukmini, 1987).

Recientemente, se reportó que el extracto acuoso de *H. sabdariffa*, a dosis entre 1.15 y 4.6 g/Kg, durante 12 semanas, produjo toxicidad testicular en ratas (Orisakwe y cols., 2004); desde el punto de vista toxicológico, el extracto de *H. sabdariffa* no es dañino al emplearse de la manera tradicional como infusión, ya que no se le detectó cobalto ni cadmio (Maiga y cols., 2005). Un ensayo clínico que empleó extracto acuoso de cálices secos de *H. sabdariffa* durante 4 semanas en sujetos hipertensos, reportó ausencia de reacciones adversas que ameritaran la suspensión de la administración del extracto, o 100% de tolerabilidad (Herrera-Arellano y cols., 2004).

FARMACOCINÉTICA.

En 2005, Frank reportó la farmacocinética de dos antocianinas aisladas del extracto de *H. sabdariffa*, cianidin-3-sambubiosido y delphinidin-3-sambubiosido, en 6 voluntarios

humanos, a quienes se les administró 150 ml del extracto, conteniendo 62.2 mg y 81.6 mg de las antocianinas reportadas; la excreción urinaria de las antocianinas a las 7 horas de su ingestión fueron 0.016% y 0.021% de las dosis administradas, respectivamente. Las tasas de excreción máxima fueron determinadas a 1.5 y 2.0 horas después de la ingestión; la velocidad de aclaración plasmática, por cada g de extracto, fue de 0.076 y 0.032 ng x h/mL para cianidin-3sambubiosido y delphinidin-3-sambubiosido respectivamente; la concentración plasmática máxima fue de 0.036 y 0.015 ng/mL/mg respectivamente y se alcanzaron 1.5 horas después de la ingesta; la vida media ($t_{1/2}$) fue de 2.18 y 3.34 horas en la misma secuencia; la excreción urinaria de las antocianinas intactas parece ser monoexponencial (Frank y cols., 2005).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

En 2004 Kalawole, reportó el efecto de un extracto acuoso de los cálices de *H. sabdariffa*, sobre la farmacocinética del acetaminofen en 6 voluntarios humanos; indicó que el extracto no modificó los parámetros de absorción del acetaminofen: vida media ($t_{1/2a}$), constante de absorción (K_a), tiempo máximo de distribución (T_{max}) y concentración máxima (C_{max}); pero si produjo un 11.69% de incremento en el tiempo de aclaramiento (CIT) (Kolawole y Maduenyi, 2004).

CONTENIDO DE METALES.

En el año 2000, Wrobel reportó que la infusión de *H. sabdariffa* contiene 272 ± 19 μg de aluminio/g, 111 ± 5 μg de hierro/g y 5.9 ± 0.3 μg de cobre/g, y que el contenido de metales correlacionaba fuertemente con la cantidad de taninos (coeficiente de correlación > 0.82) (Wrobel y cols., 2000). En 2005, Maiga reportó que *H. sabdariffa* posee 243 μg de manganeso/g, ausencia de cobalto y cadmio; se detectaron bajas cantidades de Cr, Ni, Pb y Cu. Por lo anterior, el autor concluye que, por las cantidades de metales detectadas, la planta no es dañina cuando se utiliza de la manera tradicional (Maiga y cols., 2005).

DESARROLLO DE UN FITOMEDICAMENTO ANTIHIPERTENSIVO DE *Hibiscus sabdariffa*

El desarrollo del fitomedicamento se llevó a cabo en las instalaciones del Centro de Investigación Biomédica del Sur del IMSS, en Xochitepec, Morelos. El material vegetal se obtuvo de un cultivo controlado de *H. sabdariffa* en el poblado de Xochitepec, Morelos; Un ejemplar se depositó en el Herbario IMSSM para futuras referencias, y se registró con el número 14290. Los cálices se secaron a temperatura ambiente, en condiciones de oscuridad. Posteriormente el material se trituró, se efectuó la extracción con agua y secado del extracto por rotoevaporación y liofilización.



Figura 3. Fotografía de los tratamientos experimental y control, empleados en el presente estudio. Nótese la similitud en la presentación, útil para mantener cegada la intervención.

El extracto se estandarizó en su contenido de antocianinas totales por método colorimétrico. Se detectó que por cada gramo de extracto seco y pulverizado, existían 1.8575 mg de antocianinas totales. Posteriormente el tratamiento se formuló y envasó en sobres individuales sellados y protegidos del medio ambiente (Ver figura 3).

Para el control de calidad del medicamento se efectuó la cuantificación de antocianinas totales (Concentración final de antocianinas por gramo de fitomedicamento: 1.715 mg). Cada sobre del fitomedicamento de *H. sabdariffa* contenía 5.83 g de la formulación y 10 mg de antocianinas totales.

Como se podrá observar, el extracto acuoso fue obtenido de manera análoga a la empleada por la medicina tradicional, y al estudio reportado por Herrera-Arellano y cols (2004).

El medicamento control se formuló con 10 mg de lisinopril, saborizantes y colorantes artificiales y vehículo c.b.p. 5 g.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A la especie vegetal *Hibiscus sabdariffa*, comúnmente conocida como “jamaica”, se le han detectado diferentes actividades biológicas, de las que sobresalen la acción diurética, la bloqueadora de la enzima convertidora de la angiotensina y la calcioantagonista; todas estas actividades tienen en común que disminuyen las cifras de PA. Por lo anterior, y con el objetivo de evaluar su efecto antihipertensivo, se realizó un ensayo clínico preliminar con pacientes con HAS etapas 1 y 2 a los que se les administró una infusión de *H. sabdariffa*, diluida en 0.5L de agua, disminuyó la PA 15.32/11.29 mm Hg (Herrera-Arellano y cols., 2004).

Actualmente se ha desarrollado un fitomedicamento antihipertensivo, elaborado con el extracto acuoso de *H. sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas totales. El problema consiste en que se desconoce la efectividad, tolerabilidad y seguridad terapéuticas del fitomedicamento, así como los cambios que ocasiona su administración sobre los electrolitos séricos y en la actividad de la ECA plasmática de pacientes hipertensos en etapas 1 ó 2. Por lo tanto, el presente proyecto de investigación se propone dar respuesta a las siguientes interrogantes:

PREGUNTA GENERAL DE INVESTIGACIÓN.

¿La efectividad, la seguridad y la tolerabilidad terapéuticas, así como las modificaciones séricas de electrolitos y de actividad de la ECA plasmática que origina el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), son iguales a las que origina Lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE INVESTIGACIÓN.

¿La efectividad terapéutica del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), es igual al Lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2?

¿La seguridad terapéutica del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), es igual al Lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2?

¿La tolerabilidad terapéutica del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), es igual al Lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2?

En virtud de que en el ensayo clínico previo detectamos modificaciones en la excreción urinaria de sodio con la administración de la infusión de *H. sabdariffa*, y de que esta especie vegetal comparte con el lisinopril la acción inhibitoria de la ECA, paralelamente, el presente proyecto de investigación se propone responder las siguientes preguntas de investigación:

¿Las modificaciones en los electrolitos séricos originadas por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), son iguales a los originados por el Lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2?

¿Las modificaciones en la actividad de la ECA plasmática originadas por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), son iguales a las originadas por el Lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en la etapa 1 ó 2?

5. JUSTIFICACION.

En el mundo existen aproximadamente 1000 millones de personas que padecen HAS, de estos, 420 millones corresponden a países en vías de desarrollo. Se calcula que el 1.5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas a HAS. En México, 15.2 millones de personas padecen HAS, y solo el 14.6% de la población hipertensa se encuentra controlada. Por todo lo anterior, la hipertensión arterial es considerada un problema de salud mundial y nacional debido a que afecta a un amplio sector de la población en edad económicamente activa, y que ocasiona complicaciones agudas y crónicas que pueden derivar en incapacidad permanente, deterioro importante de la calidad de vida y, en múltiples ocasiones, producen muerte prematura. El manejo terapéutico del paciente hipertenso incluye el cambio hacia mejores hábitos de vida, ejercicio, restricción en la ingesta de sal y el tratamiento farmacológico. Al momento existe una gran cantidad de fármacos antihipertensivos, todos ellos con efectividad terapéutica comprobada, pero con múltiples efectos indeseables, que en ocasiones limitan y contraindican su uso. Debido a lo anterior, a la fecha, aún no existe el fármaco antihipertensivo ideal, por lo que se requiere investigar alternativas farmacológicas con igual o mejor efectividad antihipertensiva y mejor tolerabilidad y seguridad terapéutica. Estas alternativas pudieran expresar nuevos mecanismos de acción antihipertensiva, o bien sinergismo de los diferentes mecanismos de acción antihipertensivos.

Un campo importante para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas son las plantas medicinales. Una de las especies vegetales con acción antihipertensiva es *Hibiscus sabdariffa*, a la cual se le atribuye acción diurética, bloqueadora de la ECA y calcioantagonista, las que al actuar en forma sinérgica logran disminuir la presión arterial. Al mostrar que el fitofármaco que hemos desarrollado a partir de la especie vegetal *H. sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas totales, posee buena efectividad, seguridad y tolerabilidad terapéuticas, se podrá proponer como una herramienta farmacológica para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial etapas 1 ó 2.

6. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS.

HIPÓTESIS GENERAL.

La efectividad, seguridad y la tolerabilidad terapéutica, así como los cambios séricos de electrolitos y la actividad de la ECA plasmática originados por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), son iguales al lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

La efectividad terapéutica del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), es igual al lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

La seguridad del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), es igual al lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

La tolerabilidad del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), es igual al lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

Las modificaciones en los electrolitos séricos originados por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), son iguales a los originados por el lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

Las modificaciones en la actividad de la ECA plasmática originados por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), son iguales a los originados por el lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

7. PLANTEAMIENTO DE OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Comparar la efectividad la seguridad y la tolerabilidad terapéutica, así como las modificaciones de los electrolitos séricos y de la actividad de la ECA plasmática originadas por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), con las originadas por el lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Comparar la efectividad terapéutica del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), con lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2

Comparar la seguridad del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), con lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2

Comparar la tolerabilidad del fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), con lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2

Comparar las modificaciones en los electrolitos séricos originadas por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), con las originadas por el lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

Comparar las modificaciones de la actividad de la ECA plasmática originadas por el fitofármaco elaborado a partir de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas), con las originadas por el lisinopril (10 mg) en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en etapa 1 ó 2.

8. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

El presente ensayo clínico se realizó en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 “Lic. Ignacio García Téllez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la ciudad de Cuernavaca, Morelos. Corresponde a un hospital de segundo nivel de atención médica. Ofrece sus servicios a la población derechohabiente del Estado de Morelos, así como a la población de la zona norte del estado de Guerrero.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado.

- Aleatorizado: Los sujetos se asignaron a tratamiento (experimental o control), por medio de una lista progresiva que se elaboró sobre la base de una tabla de números aleatorios.
- Doble ciego: La intervención permaneció cegada tanto para los sujetos, como para los médicos responsables del trabajo de campo clínico que administraron los tratamientos y evaluaron los desenlaces. El cegamiento permaneció hasta concluir el análisis estadístico de datos.
- Controlado: Se administró un fármaco antihipertensivo de amplio uso en clínica llamado lisinopril al grupo de sujetos denominado control, que se conformó con los mismos criterios de selección que los sujetos del grupo tratado con el fitofármaco de *H. sabdariffa*.
- De acuerdo al propósito clínico se trata de una evaluación de una medida terapéutica.
- Desde el punto de vista epidemiológico el estudio es de eficacia.
- Desde el punto de vista clínico el estudio es de efectividad.
- Prospectivo: Por contar con direccionalidad causa-efecto.
- Longitudinal: Se realizaron más de dos mediciones de las variables de desenlace.
- Comparativo: Ya que se compararon los resultados obtenidos en los 2 grupos participantes.

GRUPOS DE ESTUDIO.

La muestra estuvo conformada por 2 grupos, a uno se le administró el tratamiento experimental y al otro se le administró el tratamiento control.

Características del grupo experimental: Casos incidentes y prevalentes de hipertensión arterial en etapas 1 ó 2, tratados con el fitofármaco antihipertensivo de *Hibiscus sabdariffa* a dosis de 10 mg de antocianinas / día.

Características del grupo control: Casos incidentes y prevalentes de hipertensión arterial etapas 1 ó 2, tratados con lisinopril a dosis de 10 mg/día.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron hombres y mujeres, entre 25 y 61 años de edad, con diagnóstico de hipertensión arterial etapa 1 ó 2, ambulatorios, sin tratamiento farmacológico antihipertensivo, o bien que lo hubiesen suspendido 30 días antes de ingresar al ensayo, y firma de consentimiento informado. El diagnóstico de HAS cumplió los criterios de la NOM 030-SSA2-1999. Para fines de ingreso al estudio, un paciente con HAS fue aquél que presentó cifras tensionales $\geq 140/90$ como promedio de dos tomas de TA efectuadas posterior a la toma inicial, en reposo, y que no presentara datos de hipertensión arterial secundaria evidenciada con la historia clínica y con las pruebas de función renal (urea y creatinina séricas). Los pacientes fueron captados de la consulta externa de Medicina Familiar del Hospital General Regional No. 1.

Criterios de no-inclusión:

No se incluyeron pacientes a quienes por historia clínica completa, efectuada en la consulta inicial, se les detectaron nefropatías, enfermedades cardíacas y/o hepáticas, neoplasias, diabetes mellitus descontrolada, o bien otros tipos de hipertensión arterial como hipertensión secundaria ó embarazadas con enfermedad hipertensiva; antecedente de hipersensibilidad a algún fármaco del grupo de los inhibidores de la ECA ó a la especie vegetal *Hibiscus sabdariffa* (jamaica). No se incluyeron embarazadas ni mujeres lactando.

Criterios de eliminación:

Se eliminaron del estudio aquellos pacientes que abandonaron el ensayo antes de concluir el periodo de estudio, mujeres participantes que presentaran amenorrea, o bien que durante el estudio se les diagnosticara embarazo. También se eliminaron aquellos pacientes que durante el ensayo presentaron descontrol importante de su presión arterial, diagnosticada como crisis o urgencia hipertensiva, o que desarrollaran reacciones adversas catalogadas como intensas o severas. Las dos últimas eventualidades se consideraron fracaso terapéutico (ver definición conceptual más adelante).

DEFINICION DE VARIABLES.

Todas las variables inician por la definición conceptual, seguida por la operacionalización, su tipología y concluye con la escala de medición.

Variables Independientes o de Intervención.

Tratamiento Experimental: Tratamiento farmacológico antihipertensivo bajo investigación: Fitofármaco desarrollado a partir de un extracto acuoso de los cálices secos de la especie vegetal denominada *Hibiscus sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas totales. Presentación: Polvo para reconstituir en envase individual de celopolial.

Modo de preparación: diluir el contenido del sobre en un vaso de agua hervida y fría.

Posología: Ingerir un sobre diario, por las mañanas, en ayunas, durante 4 semanas continuas.

Vía de administración: oral.

Tipo de variable: dicotómica.

Escala: si/no.

Tratamiento Control: Tratamiento que se utilizó con fines de comparación. Para este tratamiento se empleo el lisinopril USP 10 mg, formulado con colorante y saborizante artificial y vehículo c.b.p . Misma presentación, modo de preparación, posología y vía de administración que el tratamiento experimental.

Variable dicotómica.

Escala: si/no.

VARIABLES DEPENDIENTES O DE DESENLAZADO

Efectividad terapéutica: Disminución de la PAD ≥ 10 mm Hg con la administración del tratamiento asignado. Variable categórica dicotómica: Efectividad = 1; No efectividad = 0. Esta variable genera un porcentaje, con escala de 0.0 a 100.0 %.

Tolerabilidad terapéutica: Ausencia de reacciones adversas catalogadas como intensas o severas. Variable categórica dicotómica: Tolerabilidad = 1; No tolerabilidad = 0. Esta variable genera un porcentaje con escala de 0.0 a 100.0 %. Los sujetos con no tolerabilidad se consideran como fracasos terapéuticos y no ingresan al análisis de efectividad

Seguridad terapéutica: Al final del periodo de estudio, ausencia de alteraciones patológicas en las pruebas bioquímicas que evalúan las funciones hepática y renal (TGO, TGP, urea y creatinina séricas). Variable dicotómica. Seguridad si = 1; Seguridad no = 0. Esta variable genera un porcentaje con escala de 0.0 a 100.0%.

Éxito terapéutico: Al final del estudio deben coincidir efectividad, tolerabilidad y seguridad terapéuticas. Variable categórica dicotómica. Éxito = 1; No éxito = 0. Esta variable genera un porcentaje con escala de 0.0 a 100.0%.

Fracaso terapéutico: Ausencia de éxito terapéutico por: A) No efectividad terapéutica (disminución ≤ 9.9 mm Hg de la TA diastólica); B) No tolerabilidad (por reacciones adversas catalogadas como intensas o severas); C) No seguridad (alteraciones patológicas de las pruebas bioquímicas de función hepática o renal); y/o D) Presencia de urgencia antihipertensiva. Variable dicotómica: Fracaso = 1; No Fracaso = 0. Esta variable genera un porcentaje, con escala de 0.0 a 100.0 %.

Electrolitos séricos (Na, K y Cl). Determinación colorimétrica, en suero, de Na, K y Cl. Variable cuantitativa continua. Unidad de medición mmol/L.

Actividad de ECA plasmática. Determinación enzimática, por HPLC, de la actividad de la ECA. Variable cuantitativa continua. Unidad de medición: unidades.

VARIABLES PROBABLEMENTE CONFUSORAS

Son aquellas características de los sujetos de estudio que pueden influir en el efecto terapéutico de los tratamientos administrados o sobre los desenlaces evaluados.

Sexo: Corresponde al género del paciente que ingresa al estudio. Variable categórica dicotómica. Escala 1 = masculino; 2 = femenino.

Edad: Corresponde a los años cumplidos por el sujeto en estudio; se calculó en base a los últimos 2 dígitos del agregado al número de afiliación que aparece en la tarjeta de afiliación al IMSS del sujeto participante (el cual corresponde al año del nacimiento). Unidad de medición: sistema decimal. Tipología: variable cuantitativa discreta. Escala 20 a 61 años.

Índice de Masa Corporal (IMC): Corresponde al índice calculado al dividir el peso del sujeto en Kg, entre el cuadrado de la estatura en metros; se expresa como kg/m^2 que es la unidad de medición. Tipología: variable cuantitativa discreta. Escala: 21.0 – 44.9

Actividad física: Se refiere al hábito de practicar algún deporte o actividad física rutinaria \geq 2 horas a la semana. Variable categórica dicotómica. Escala 0: No; 1 = Si.

Alcoholismo: Corresponde al hábito de consumir alcohol en forma rutinaria, ingiriéndolo al menos una vez al mes. Variable categórica dicotómica. Escala 0 = No; 1 = Si.

Tabaquismo: corresponde al hábito rutinario de consumir tabaco, fumando al menos una cajetilla por semana. Variable categórica dicotómica. Escala 0 = No; 1 = Si.

Etapas de hipertensión (1 ó 2) al ingreso. Corresponde al diagnóstico de la etapa en la que ingresa el sujeto de estudio al proyecto. Etapa 1: 140-159/90-99 mm Hg; etapa 2: 160-179/100-109 mm Hg. Variable dicotómica. Escala 1 = etapa 1; 2 = etapa 2.

Determinaciones bioquímicas.

Urea sérica. Método de Berthelot modificado para la determinación de urea en líquidos biológicos. Laboratorios Wiener[®] (Argentina). Unidad de medición: g/L. Variable cuantitativa continua.

Creatinina sérica. Método de Jaffe colorimétrico cinético. Laboratorios Wiener[®] (Argentina). Unidad de medición mg/dL. Variable cuantitativa continua.

Transaminasa glutámico oxalacética (TGO). Método UV optimizado (IFCC) para la determinación de aspartato amino transferasa (TGO/AST) en suero o plasma. Laboratorios Wiener[®] (Argentina). Unidad de medición: U/L. Variable cuantitativa continua.

Transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Método UV optimizado (IFCC) para la determinación de alanino amino transferasa (TGP/ALT) en suero o plasma. Laboratorios Wiener[®] (Argentina). Unidad de medición: U/L. Variable cuantitativa continua.

Fosfatasa alcalina (FA). Determinación cinética optimizada (DGKC y SSCC) a 405 nm para la determinación de fosfatasa alcalina en suero. Laboratorios Wiener[®] (Argentina). Unidad de medición: U/L. Variable cuantitativa continua.

Sodio sérico (Na). Determinación colorimétrica cuantitativa en suero, plasma u orina. STANBIO Laboratory[®] (Texas USA). Unidad de medición: mmol/L. Variable cuantitativa continua.

Potasio sérico (K). Determinación colorimétrica cuantitativa en suero, plasma u orina. STANBIO Laboratory[®] (Texas USA). Unidad de medición: mmol/L. Variable cuantitativa continua.

Cloruro sérico (Cl). Colorimétrico. Tocianato – Hg. Determinación cuantitativa de iones de cloruro. STANBIO Laboratory[®] (Texas USA). Unidad de medición: mmol/L. Variable cuantitativa continua.

Actividad de ECA en plasma. Se cuantificó la degradación de FAPGG (N-[3-2(2-Furyl)acryloyl]-Phe-Gly-Gly. Sigma México), que es un sustrato simétrico para la ECA. La cuantificación de FAPGG se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) contra una curva de calibración, con una columna Chromolite (Merck): la fase móvil consistió de una mezcla de agua:acetonitrilo 80:20 y ácido trifluoracético (TFA) 1.1%. El ensayo enzimático se efectuó de la siguiente forma: 900 µl de 10 mM de FAPGG en HEPES-NaCl (HEPES 25 mM, Na Cl 300mM. pH 8.3) se incubaron a 37°C. Para iniciar la reacción se adicionaron 50 µl del plasma problema y se desarrolló la reacción durante 60 minutos; al término del periodo se adicionaron 80 µl de TFA 5% para detener la reacción. La muestra se centrifugó a 14 000 rpm por 5 minutos, el sobrenadante se aplicó a un cromatógrafo (HPLC-Waters) para determinar la concentración de FAPGG remanente y se comparó contra una muestra de los 0 min. de incubación. La diferencia de concentración resultante determinó los µmoles de FAPGG transformados por minuto. Unidad de medición: la actividad enzimática se definió en unidades; una unidad corresponde a 1 µmol

de FAPGG transformado por minuto en HEPES 25 mM y 300 mM de NaCl a pH 8.3 a 37°C. Tipo de variable cuantitativa continua.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El ensayo corresponde a un estudio de equivalencia, donde la principal variable de desenlace es la efectividad terapéutica. Para el cálculo definitivo del tamaño de la muestra, se emplearon datos preliminares provenientes del análisis de los primeros 100 pacientes que ingresaron al estudio. La efectividad terapéutica en ese corte preliminar fue de 68.29% para el grupo tratado con el fitomedicamento de *H. sabdariffa* y 86.36% para el lisinopril, obteniendo una efectividad combinada de 77.65%. Se empleó la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de muestra definitivo (Stark, 2000).

$$n = \frac{2p \times (100 - p)}{(d)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

Donde:

n = Número de sujetos en cada grupo

p = Porcentaje total de efectividad (77.65)

d = Máxima diferencia permisible entre las estrategias experimental y control = 16%

α = Riesgo de un resultado falso positivo o error Tipo I, fijado a 0.1

β = el riesgo de un resultado falso negativo o error Tipo II, usualmente fijado a 0.2

f(α , β) = 6.2

Al sustituir los valores correspondientes, obtenemos un tamaño de muestra total de 84 sujetos por grupo de tratamiento.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico, de casos subsecuentes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS:

Los datos obtenidos fueron vertidos para su organización y posterior análisis, en una base de datos del programa estadístico computacional STATA 7.0 (Hamilton, 1993). Los datos se organizaron por grupo y semanas de tratamiento, conteniendo las variables independientes, dependientes y probablemente confusoras.

Estadística descriptiva.

Para las variables continuas, se expresan las medidas de tendencia central y dispersión (media, moda, mediana, desviación estándar y varianza y error estándar) y gráficas. Para las variables categóricas se expresan frecuencias absolutas y frecuencias relativas o porcentajes.

Estadística inferencial.

Para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre medias con datos con distribución normal, se utilizó la prueba de hipótesis con el análisis de varianza (ANOVA); para las comparaciones intragrupo se empleó ANOVA para muestras pareadas, y para las comparaciones intergrupales ANOVA para muestras independientes. Para comparar dos grupos de proporciones se empleó la prueba de Chi^2 . Para conocer el efecto de las variables probablemente confusoras sobre el efecto hipotensor y sobre la efectividad terapéutica, en primera instancia las variables se recategorizaron en dos o tres categorías, y posteriormente se efectuaron las comparaciones correspondientes con las pruebas inferenciales mencionadas. Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados para rechazar la hipótesis de nulidad o de no diferencias. Para los desenlaces se emplearon pruebas estadísticas de dos colas, debido a que las hipótesis alternas no especifican el tipo de diferencia que se esperaba encontrar (menor o mayor).

Hipótesis estadísticas.

Efectividad terapéutica:

Ho. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) es igual de efectiva que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} = L_{10}$).

Ha. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) no es igual de efectiva que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} \neq L_{10}$).

Seguridad terapéutica:

Ho. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) es igual de segura que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} = L_{10}$).

Ha. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (estandarizado en 10 mg de antocianinas) no es igual de segura que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} \neq L_{10}$).

Tolerabilidad:

Ho. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) se tolera igual que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} = L_{10}$).

Ha. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) no se tolera igual que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} \neq L_{10}$).

Electrolitos séricos:

Ho. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) modifica los electrolitos séricos de igual manera que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} = L_{10}$).

Ha. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) modifica los electrolitos séricos de diferente manera que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} \neq L_{10}$).

Actividad de la ECA plasmática:

Ho. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) modifica la actividad de la ECA plasmática de igual manera que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} = L_{10}$).

Ha. La terapia experimental con el fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día) modifica la actividad de la ECA plasmática de diferente manera que la terapia estándar con lisinopril (10 mg/día) en pacientes con hipertensión arterial etapa 1 ó 2 ($H_{S10} \neq L_{10}$).

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Etapa I. Elaboración, registro y autorización del protocolo de investigación.

A finales del año 2003 se terminó de diseñar y escribir el protocolo de investigación, con recolección de bibliografía relacionada al estudio de investigación y con los cambios pertinentes indicados por el comité tutorial. Ya integrado, el protocolo se sometió al comité local de investigación del HGR No. 1 del IMSS en Cuernavaca, Morelos para su autorización; ya autorizado se le asignó el número de registro 2003-322-0010 y 2003-322-0011. Posteriormente, el protocolo fue turnado a la Comisión Nacional de Investigación del IMSS, también para su revisión y autorización. Finalmente esta Comisión autorizó la ejecución del proyecto de investigación.

Etapa II. Elaboración y envasado de tratamientos.

De enero a julio del 2004 se prepararon los medicamentos a utilizar en el ensayo clínico. El tratamiento de experimental se elaboró en las instalaciones del Centro de Investigación

Biomédica del Sur (CIBIS), del IMSS en Xochitepec, Morelos. El extracto se obtuvo por medio de maceración en agua a 60° C durante 8 horas; posteriormente el extracto fue evaporado a presión reducida en rotoevaporador para eliminar la mayor parte del disolvente. A continuación el extracto se secó por el método de liofilización. Se obtuvo un polvo altamente higroscópico, al que se agregó vehículos inertes para evitar una rehidratación. El medicamento así formulado se envasó en sobres individuales de celopolial blanco, estandarizado en 10 mg de antocianinas. Para la estandarización del fitofármaco en su contenido total de antocianinas, se empleó el método colorimétrico (Fuleki, 1968), y se determinó que 1 g del fitofármaco ya formulado contiene 1.715 mg de antocianinas totales. El tratamiento control se elaboró con lisinopril USP 10 mg; se formuló con colorante y saborizante artificiales y vehículo cbp; se envasó con una presentación similar al tratamiento experimental. A ambos tratamientos se les efectuaron diferentes pruebas para el control de calidad, tales como estabilidad, cuenta de unidades formadoras de colonias, solubilidad y cuantificación de principios activos. Todas las pruebas confirmaron la buena calidad de los tratamientos, por lo que se autorizó su administración a seres humanos.

Etapas III: Desarrollo del ensayo clínico.

De Agosto del 2004 a marzo del 2005 se realizó el trabajo de campo clínico. Se invitó a los médicos de la unidad médica sede del estudio, por medio de un escrito, a canalizar pacientes al ensayo clínico; la invitación contenía los objetivos del estudio y las características de los sujetos candidatos; también se promovió el ensayo clínico entre los derechohabientes por medio de pósteres y volantes alusivos. Además, el personal de enfermería asignado al ensayo, en forma cotidiana, realizó tomas de PA entre la población asistente, con el objetivo de detectar pacientes con HAS en las salas de espera y canalizarlos al grupo de investigación. Ya en el consultorio de investigación clínica, el personal médico asignado al proyecto, efectuaba tomas seriadas de la PA a los candidatos, con la intención de confirmar o descartar el diagnóstico de HAS en etapas 1 ó 2. La técnica de las tomas de PA y el diagnóstico de HAS se basaron en la Norma Oficial Mexicana NOM 030-SSA-1999 (Secretaría de Salud, 2001). A los sujetos diagnosticados como hipertensos en etapa 1 ó 2, se les efectuó una historia clínica completa para identificar los

criterios de selección; a los pacientes que cumplían tales criterios se les invitó a participar en el ensayo clínico y, finalmente, los que aceptaron participar, después de recibir toda la información necesaria, se les pidió firmar una carta de consentimiento informado. Ya ingresados al estudio, los participantes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamientos, se les efectuó la medición basal de las variables estudiadas, también se les dotó de la cantidad necesaria de medicamento para una semana y se les proporcionaron indicaciones verbales y por escrito de la forma de preparar y administrar el tratamiento indicado. Posteriormente, los sujetos participantes fueron citados cada semana para determinar apego al tratamiento (por conteo de los envases de tratamiento consumidos), identificar posibles efectos secundarios, así como para otorgarles nueva dotación del tratamiento asignado y evaluar las variables de desenlace propuestas. Esto se repitió durante cuatro semanas; al finalizar el periodo de estudio, los sujetos participantes fueron enviados con su médico tratante, con un reporte de los resultados obtenidos durante el ensayo, para continuar su atención médica institucional. Antes de iniciar la toma del tratamiento asignado y al finalizar el periodo de administración, a todos los sujetos se les practicó toma de muestra de sangre venosa en ayuno para la determinación sérica de electrolitos (Na, K y Cl) así como de pruebas de función hepática (TGO, TGP y FA) y renal (urea y creatinina), y para cuantificar la actividad de la ECA en plasma.

Etapa IV. Análisis de datos.

Al finalizar el ensayo clínico, con los resultados obtenidos, se elaboró la base de datos y posteriormente se procedió al análisis estadístico previamente propuesto e incluso se generaron las tablas de salida correspondientes.

Etapa V. Escritura y corrección de tesis de grado.

Una vez obtenidos los resultados finales, se procedió a la escritura, revisión, discusión, corrección y autorización de la tesis de grado.

9. AUDITORIA DEL ENSAYO CLÍNICO.

Con el fin de establecer el control de calidad de los diferentes procedimientos que se emplearon en el desarrollo del ensayo clínico, se implementaron las siguientes estrategias:

ESTANDARIZACIÓN DE LAS MEDICIONES.

Existe una ficha clínica inicial que permitió seleccionar a los sujetos que ingresaron al estudio, así como una ficha clínica de evolución semanal que permitió evaluar la evolución de la enfermedad a lo largo de las 4 semanas de estudio. Ambos instrumentos permitieron la evaluación, captura y codificación de cada una de las variables del estudio, con respuestas únicas y excluyentes.

Para el correcto llenado de la ficha clínica inicial y de la ficha clínica de evolución semanal se contó con los respectivos manuales de codificación, cuya finalidad fue unificar y estandarizar los criterios para el adecuado registro y codificación de datos.

Antes de iniciar el ensayo clínico se evaluaron ambos instrumentos de medición en 20 pacientes hipertensos captados en la consulta externa del HGR 1 del IMSS en Cuernavaca, Morelos, con la intención de detectar inconsistencias y efectuar las correcciones pertinentes.

ESTANDARIZACIÓN DEL PERSONAL QUE EFECTUÓ LAS MEDICIONES.

Antes de iniciar el ensayo clínico se procedió a la capacitación, evaluación y certificación de la capacitación de todas las actividades y procedimientos que efectuó el personal encargado del trabajo del campo clínico.

Existió un diagrama de flujo de las actividades que debería desarrollar el personal médico y de enfermería encargado del desarrollo del trabajo de campo clínico; la finalidad del diagrama fue guiar las actividades del personal encargado del trabajo del campo clínico, con el objeto de que todos los sujetos del estudio fueran sometidos al mismo tipo de procedimientos y evaluaciones. El diagrama inicia con la selección de sujetos, continúa con el desarrollo de la maniobra experimental y concluye con el análisis de datos.

CONTROL DE CALIDAD DE LAS TOMAS DE PRESIÓN ARTERIAL.

La NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, indica el procedimiento básico estandarizado para la toma de presión arterial.

El personal encargado del desarrollo del trabajo en campo clínico se apegó al apéndice normativo (B). Cada paciente fue evaluado siempre por un mismo médico y con el mismo equipo (previamente calibrado), con la finalidad de evitar sesgos en la medición de la PA.

CONTROL DE CALIDAD DE LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS.

Para evitar la variabilidad en los resultados de las diferentes pruebas bioquímicas que se realizaron, estas se corrieron en un mismo laboratorio clínico, con el mismo equipo, con los mismos reactivos y con la misma metodología. Además, de manera programada se efectuaron diferentes pruebas internas para certificar el control de calidad de cada una de los exámenes realizados. Las pruebas bioquímicas se efectuaron en el laboratorio de farmacología del CIBIS

CONTROL DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.

A continuación se detallan los procedimientos que se siguieron para asegurar el apego al tratamiento:

- Información verbal inicial sobre la importancia del estudio y del apego al tratamiento.
- Instrucción práctica inicial sobre el modo de preparación.
- Instrucciones verbales y por escrito sobre la forma de preparación y administración.
- Verificación indirecta del cumplimiento al asistir a las citas semanales.
- Conteo de las unidades de tratamiento consumidas durante el período evaluado.
- Canje semanal de envases vacíos por otros nuevos.
- Retroinformación sobre los resultados de tratamiento.
- Reconquista. Los sujetos que no acudían a su cita programada, al día siguiente por vía telefónica se les motivó para que no suspendieran el tratamiento y acudieran en 24 hrs. a una nueva cita.

CONTROL DE CALIDAD DE LA CODIFICACIÓN DE DATOS Y DE LA ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS.

Existen dos manuales de codificación; uno para codificar cada uno de los puntos que explora la ficha clínica, y otro para codificar cada uno de los puntos explorados en las evaluaciones subsecuentes. Los manuales tienen por objeto evitar errores en la interpretación, el llenado de la forma y en la codificación de cada uno de los puntos o datos que investigan ambas fichas clínicas, los cuales fueron vertidos a la base de datos. Ya completada la base de datos, se revisaron todos los datos del total de los sujetos que ingresaron al estudio, con la finalidad de verificar su correcta captura.

10. FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS.

En México, la especie vegetal de *Hibiscus sabdariffa* se utiliza tradicionalmente para elaborar una bebida refrescante que forma parte de la dieta de la población. Por otra parte, estudios etnobotánicos reportan su uso medicinal en diversos trastornos, en los cuales no se ha reportado la presencia de efectos colaterales por la ingestión de preparados de *Hibiscus sabdariffa* (Argueta y cols., 1994; The Complete German Comisión E Monographs, 1998; Brunetton, 1999). Por otro lado, existen reportes clínicos en la literatura científica que avalan la inocuidad de la administración de extractos acuosos de *Hibiscus sabdariffa* a diferentes dosis y periodos en pacientes con diferentes patologías: Un ensayo clínico controlado que empleó un macerado acuoso de los cálices de esta especie vegetal a dosis de 10 g/día, durante un año en sujetos con hipercolesterolemia, no reportó reacciones secundarias. (Aquino y cols., 1998). Otro ensayo clínico controlado que empleó un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* estandarizado en 9.625 mg de antocianinas para el tratamiento de la hipertensión arterial leve-moderada, tampoco reportó efectos adversos. (Herrera-Arellano y cols., 2004).

El extracto que se empleó en la formulación del fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa*, motivo del presente estudio, es análogo al empleado en este último ensayo clínico mencionado (Herrera-Arellano y cols., 2004), y difiere muy poco en su concentración de antocianinas.

Debido a lo anterior, en este estudio esperábamos no observar efectos colaterales por el uso del fitofármaco obtenido del extracto de *Hibiscus sabdariffa*, y en caso de presentarse serían transitorios, no pondrían en riesgo la vida del paciente y se reportarían de inmediato, con la finalidad de proporcionar atención médica oportuna. En los casos necesarios se suspendería el tratamiento, lo cual no fue necesario. Tomando en cuenta los datos antes mencionados, este proyecto no transgrede las normas éticas Nacionales (Diario Oficial de la Federación Mexicana, 1988; Ley General de Salud, 1998) e Internacionales sobre ensayos clínicos (Declaración de Helsinsky, ratificada en Tokio).

Por otro lado, la Secretaría de Salud a través de la Ley General de Salud en su nuevo capítulo sobre plantas medicinales, capítulo III, BIS II, define a un medicamento herbolario de la siguiente manera: Es el producto vegetal procesado, envasado y etiquetado, cuyo

ingrediente activo es la parte aérea o subterránea de una planta u otro material vegetal integro y sus combinaciones o mezclas, presentado en forma de preparado farmacéutico y propuesto para ser administrado únicamente por vía oral, cutánea, transdérmica, nasal, ótica u oftálmica. El tratamiento experimental bajo estudio corresponde con esta definición (Ley General de Salud, 1998). La misma Ley en su artículo 1213-BIS-27, en lo referente al registro sanitario, en el inciso III, subinciso “C” indica “ante la carencia de estudios toxicológicos específicos y si el producto ha sido tradicionalmente usado durante mucho tiempo sin que se hayan demostrado aparentes daños a la salud, deberá documentarse si es que existen riesgos por sobredosificación, las posibles contraindicaciones y los efectos indeseables, con la bibliografía etnomédica correspondiente. Si no es posible documentar la seguridad del producto en esta forma, deberán presentarse los estudios toxicológicos correspondientes” (Ley General de Salud, 1998). El proyecto de investigación documentó ampliamente que el extracto de *H. sabdariffa*, a las dosis empleadas en el presente estudio, no ocasiona daños a la salud.

Con respecto a la información médica obtenida de cada paciente que ingreso al estudio, fue manejada exclusivamente por el personal encargado del estudio, y su manejo por lo tanto fue confidencial. Además, todo paciente que se incluyó en el estudio firmó su hoja de consentimiento informado, antes de la administración de alguno de los medicamentos, así también la hoja de consentimiento informado fue firmada por algún testigo o familiar.

El presente ensayo clínico se apega a las disposiciones de las normas técnicas que en materia de investigación clínica emitió la Secretaria de Salud por medio de la Dirección General de Investigación y Desarrollo Tecnológico, y que fueron publicadas en el Diario Oficial de la Federación (Diario Oficial de la Federación Mexicana, 1988).

11. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS.

HUMANOS:

Los investigadores participaron por interés académico, y no requirieron de presupuesto.

Se contrató a una enfermera durante 7 meses que colaboró con el trabajo de campo clínico. Esto garantizó el buen seguimiento semanal de los sujetos. Sus labores incluyeron: Promoción del proyecto, captación de pacientes, proporcionar citas y tratamientos, evaluar adherencia al tratamiento, reconquista telefónica y domiciliaria de pacientes remisos, llenado de formatos, elaboración de informes, etc.

También se contrató un técnico de análisis clínicos durante 7 meses para realizar todos los exámenes bioquímicos correspondientes.

FÍSICOS:

Para la elaboración de los tratamientos bajo estudio, se contó con el material vegetal necesario, así como el equipo, reactivos y consumibles necesarios para la extracción, secado, estandarización, formulación y envasado del fitofármaco.

Se utilizó un consultorio equipado en el área de consulta externa de la UMF del HGZ no. 1 del IMSS en Cuernavaca, Morelos. En este espacio independiente se realizó la selección, entrevista, toma de muestras y seguimiento de los pacientes, así como para el almacenamiento de los expedientes respectivos.

Se contó además con

- Una computadora personal con impresora para la captura de datos.
- Un paquete estadístico Stata 6 para elaborar base de datos y efectuar el análisis estadístico.
- Papelería y consumibles: 5000 hojas de papel bond tamaño carta para la impresión de los diversos formatos. Fólderes, lápices, plumas, archivero, cartuchos de impresión, etc.
- Un laboratorio de análisis clínicos, ubicado en el CIBIS, con control de calidad interno, para efectuar las diferentes determinaciones bioquímicas.
- Insumos y viáticos para la presentación de los resultados en congresos de investigación.

FINANCIEROS:

A través de los programas sectoriales del CONACYT se contó con el apoyo financiero en la convocatoria CONACYT-SALUD 2002-C01 con el número de proyecto 6448. Se recibió además apoyo financiero de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS por medio de la convocatoria 2002, con el número de registro 2002-062.

12. RESULTADOS.

ANALISIS DESCRIPTIVO

En el análisis de datos basales se incluyeron a los 193 sujetos que ingresaron al estudio, 100 en el experimental y 93 en el control.

Tabla 1. Descripción general de la población al ingresar al estudio. Los valores corresponden a media (m) y desviación estándar (DE)

Variable	Población total (n = 193)		<i>H. sabdariffa</i> (n = 100)		Lisinopril (n = 93)		ANOVA <i>p</i>
	m	DE	m	DE	m	DE	
Edad (años)	45.45	8.80	45.61	9.26	45.29	8.33	0.80
Evol HAS (meses)	27.13	56.37	22.43	44.68	32.20	66.59	0.22
Meses s/Tx	4.11	15.26	3.36	8.37	4.93	20.24	0.47
Talla (cm)	159.33	9.53	159.43	9.46	159.22	9.65	0.87
Peso (Kg)	78.269	15.665	77.427	14.563	79.174	16.802	0.44
IMC (Kg/m ²)	30.74	5.04	30.47	5.01	31.03	5.09	0.44
PAS (mm Hg)	146.04	8.10	146.38	8.15	145.67	8.06	0.54
PAD (mm Hg)	97.73	3.38	97.73	3.35	97.74	3.42	0.98
FC (Lat. x min)	73.03	6.53	72.59	6.49	73.51	6.57	0.97

La tabla 1 muestra los datos generales de la población estudiada. Se observa que, al efectuar la comparación entre ambos grupos de tratamiento, ninguno de los parámetros evaluados presentó diferencias estadísticamente significativas; es decir, las variables analizadas tuvieron una distribución homogénea en los dos grupos de estudio (ANOVA $p > 0.22$). En la población total se obtuvieron los siguientes promedios: edad 45.45 años; tiempo de evolución de la HAS 27.13 meses; talla 159.33 cm; peso 78.269 Kg; IMC 30.74 Kg/m² y frecuencia cardiaca de 73.03 latidos por minuto. Las cifras promedio de tensión arterial al ingreso fueron de 146.04/97.73 mm Hg.

Tabla 2. Descripción general de la población al ingresar al estudio. Los valores corresponden a frecuencias (f) y porcentajes (%).

Variable	Población total (n = 193)		<i>H. sabdariffa</i> (n = 100)		Lisinopril (n = 93)		Chi ² <i>p</i>
	f	%	f	%	f	%	
Sexo							0.72
Masculino	64	33.16	32	32.00	32	34.41	
Femenino	129	66.84	68	68.00	61	65.59	
Casado/unido							0.65
No	40	20.73	22	22.00	18	19.35	
Si	153	79.27	78	78.00	75	80.65	
Escolaridad							0.24
≤Secundaria	112	58.03	62	62.00	50	53.76	
≥Preparatoria	81	41.97	38	38.00	43	46.24	
Alcoholismo							0.36
No	148	76.68	74	74.00	74	79.57	
Si	45	23.32	26	26.00	19	20.43	
Tabaquismo							0.87
No	161	83.42	83	83.00	78	83.87	
Si	32	16.58	17	17.00	15	16.13	
Ejercicio							0.17
No	143	74.09	70	70.00	73	78.49	
Si	50	25.91	30	30.00	20	21.51	
DM							0.11
No	184	95.34	93	93.00	91	97.85	
Si	9	4.66	7	7.00	2	2.15	
Constitución							0.43
Normal	20	10.36	12	12.00	8	8.60	
Sobrepeso	74	38.34	41	41.00	33	35.48	
Obesidad	99	51.30	47	47.00	52	55.91	
Menopausia	(♀ = 129)		(♀ = 68)		(♀ = 61)		0.54
No	64	49.61	32	47.06	32	52.46	
Si	65	50.39	36	52.94	29	47.54	
A.G.O. Patol.							0.40
No	83	64.34	46	67.65	37	60.66	
Si	46	35.66	22	32.35	24	39.34	

La tabla 2 muestra las variables categóricas que describen a la población bajo estudio. Se observa que entre los grupos conformados, no existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables estudiadas (Chi² *p* > 0.11). Es decir, las características

cualitativas de la población se distribuyeron homogéneamente en ambos grupos. Predominó el sexo femenino (66.84%), los que viven en pareja (79.27%), la escolaridad igual o menor que secundaria completa (58.03%); el alcoholismo y el tabaquismo se presentaron en 23.32 y 16.58% respectivamente, una cuarta parte de los sujetos realizaba rutinariamente algún tipo de ejercicio (25.91%). Solo se incluyeron a 9 sujetos con diabetes mellitus controlada (4.66%); respecto al peso, solamente el 10.36% de los sujetos mostró peso normal, el resto presentaba sobrepeso (38.34%) u obesidad (51.3%). La mitad de las mujeres presentaban menopausia (50.39%), distribuidas equitativamente en ambos grupos ($\text{Chi}^2 p = 0.54$); 46 refirieron antecedentes gineco-obstétricos patológicos (35.66%): 44 de ellas un antecedente y dos mujeres refirieron dos antecedentes. La frecuencia de estos antecedentes fue la siguiente: oclusión tubaria bilateral, 26 casos (13.47%); histerectomía total abdominal, 7 casos (3.62%); cesárea previa, 5 casos (2.59%); miomatosis uterina, 6 casos (3.10%); aborto espontáneo, un caso (0.51%); salpingitis, un caso (0.51%) y quistes de ovario, dos casos (1.03%). Ninguna reportó antecedente de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

Tabla 3. Descripción general de la población al ingresar al estudio; variables relacionadas con la hipertensión arterial. Los valores corresponden a frecuencias absolutas (f) y relativas o porcentajes (%).

Variable	Población total (n = 193)		<i>H. sabdariffa</i> (n = 100)		Lisinopril (n = 93)		Chi ²
	f	%	f	%	f	%	p
Fam. c/HAS							0.27
No	74	38.34	42	42.00	32	34.41	
Si	119	61.66	58	58.00	61	65.59	
Casos HAS							0.82
Prevalentes	95	49.22	50	50.00	48	51.61	
Incidentes	98	50.78	50	50.00	45	48.39	
Tratamiento previo							0.96
Si	64	33.16	33	33.00	31	33.33	
No	129	66.84	67	67.00	62	66.67	
Etapas HAS							0.99
1	110	56.99	57	57.00	53	56.99	
2	83	43.01	43	43.00	40	43.01	

La tabla 3 muestra los antecedentes relacionados con la HAS, ninguna de las variables mostró diferencias entre grupos ($\text{Chi}^2 p > 0.27$). La mayoría de los sujetos manifestó antecedente familiar de la patología (61.66%), la mitad de los pacientes ya habían sido previamente diagnosticados (Casos prevalentes, 50.78%), pero sólo la tercera parte había recibido algún tratamiento previo (33.16%), y al momento de su inclusión en el estudio, el 56.99% se encontraban en etapa 1 y el resto en etapa 2 de HAS. Los fármacos antihipertensivos más empleados fueron: captopril: 38, 19.69%; enalapril: 17, 8.81%; nifedipina y metoprolol: 3, 1.55%; propranolol: 1, 0.52%; verapamil: 1, 0.52% y losartan: 1, 0.52%). Un paciente refirió haber utilizado previamente dos medicamentos antihipertensivos (enalapril y metoprolol). Aún cuando se incluyeron dos pacientes con antecedentes de patología renal (uno litiasis renal y en el otro caso no se especificó el diagnóstico), ninguno de ellos mostró alteración de los parámetros bioquímicos que evalúan la función renal (urea y creatinina). Ningún paciente refirió antecedente de patología hepática. Al ingresar al estudio, solo una paciente empleaba hormonales orales.

La tabla 4 compara los motivos de baja del ensayo por grupo de tratamiento, a lo largo de las 4 semanas que duró el estudio. Durante la primera semana, se dieron de baja 9 sujetos, 7 en el grupo experimental (6 por no apego al protocolo y uno por motivo no relacionado al proyecto). Durante la semana 2 se dieron de baja 8 sujetos, 4 del grupo experimental (3 por no apego al protocolo y uno por presentar urgencia hipertensiva) y 4 del grupo control (uno por motivo no relacionado al protocolo, otro por no apego, uno por edema facial y otro más por urgencia hipertensiva). En la semana 3 se dieron de baja 6 pacientes, 3 del grupo experimental (2 por no apego al protocolo y uno por motivo no relacionado al proyecto) y 3 del control (todos por no apego). En la semana 4 de tratamiento se dieron de baja a 2 sujetos, uno de cada grupo por no apego al protocolo. Como se observa, la comparación estadística de los motivos de baja semanal entre los grupos de tratamiento, no muestra diferencias significativas durante las 4 semanas de estudio ($\text{Chi}^2 p > 0.18$).

Tabla 4. Comparación semanal de los motivos de baja. Los valores corresponden a frecuencias (f) y porcentajes (%)

Semana No.	No Baja		Sin relación al protocolo ¹		No apego al protocolo ¹		Urgencia Hipertensiva ²		Edema Facial ³		Chi ²
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	p
Semana 1 (n = 193)											0.18
<i>H sabda</i>	93	93.00	1	1.00	6	6.00	--	--	--	--	
Lisinop	91	97.85	1	1.08	1	1.08	--	--	--	--	
Semana 2 (n = 184)											0.55
<i>H sabda</i>	89	95.70	--	--	3	3.23	1	1.08	--	--	
Lisinop	87	95.60	1	1.10	1	1.10	1	1.10	1	1.10	
Semana 3 (n = 176)											0.54
<i>H sabda</i>	86	96.63	1	1.12	2	2.25	--	--	--	--	
Lisinop	84	96.55	--	--	3	3.45	--	--	--	--	
Semana 4 (n = 170)											0.98
<i>H sabda</i>	85	98.84	--	--	1	1.16	--	--	--	--	
Lisinop	83	98.81	--	--	1	1.19	--	--	--	--	
Totales (n = 193)											0.37
<i>H sabda</i>	85	85.00	2	2.00	12	12.00	1	1.00	--	--	
Lisinop	83	89.24	2	2.15	6	6.45	1	1.07	1	1.07	

¹No ingresan al análisis final de datos; ²Ingresan solo al análisis de efectividad;

³Ingresan solo al análisis de tolerabilidad.

La tabla 4A reúne y compara los motivos de baja entre ambos grupos de tratamiento. Se observa que, en forma individual y en forma agrupada, las 4 causas de baja del estudio fueron similares en ambos grupos ($p > 0.18$). A pesar de que en el grupo experimental hubo 12 abandonos por no apego al protocolo, contra 6 del grupo control, las diferencias no mostraron significancia estadística.

Tabla 4A. Comparación total de los diferentes motivos de baja. Los valores corresponden a frecuencias (f) y porcentajes (%).

Grupo	Baja Si		Baja No		Chi ² p
	Frec.	%	Frec	%	
Sin relación al protocolo ¹					0.94
<i>H. sabdariffa</i> (n=100)	2	2.00	98	98.00	
Lisinopril (n=93)	2	2.15	91	97.85	
No apego al protocolo ¹					0.18
<i>H. sabdariffa</i> (n=100)	12	12.00	88	88.00	
Lisinopril (n=93)	6	6.46	77	93.55	
Urgencia hipertensiva ²					0.95
<i>H. sabdariffa</i> (n=100)	1	1.00	99	99.0	
Lisinopril (n=93)	1	1.07	92	98.93	
Reacciones adversas ³					0.29
<i>H. sabdariffa</i> (n=100)	0	0.00	100	100.00	
Lisinopril (n=93)	1	1.07	92	98.93	
Todos los motivos					0.37
<i>H. sabdariffa</i> (n=100)	15	15.00	85	85.00	
Lisinopril (n=93)	10	10.75	83	89.25	

¹No ingresan al análisis final de datos; ²Ingresan solo al análisis de efectividad;

³Ingresan solo al análisis de tolerabilidad.

Después de revisar los diferentes motivos de baja, el análisis final de datos se integró de la siguiente manera: 1) En el de seguridad quedaron 168 (todos los que concluyeron *ad integrum* el estudio); 2) En el de tolerabilidad quedaron 169 (168 que concluyeron más un caso de edema facial, considerado como no tolerabilidad); 3) En el de efectividad quedaron 170 sujetos (168 que concluyen más 2 urgencias hipertensivas, consideradas como no-efectividad); 4) En los éxitos quedaron 171 sujetos (168 que concluyeron, más los 2 casos de crisis hipertensivas más el caso de intolerancia por edema facial).

ANALISIS INFERENCIAL

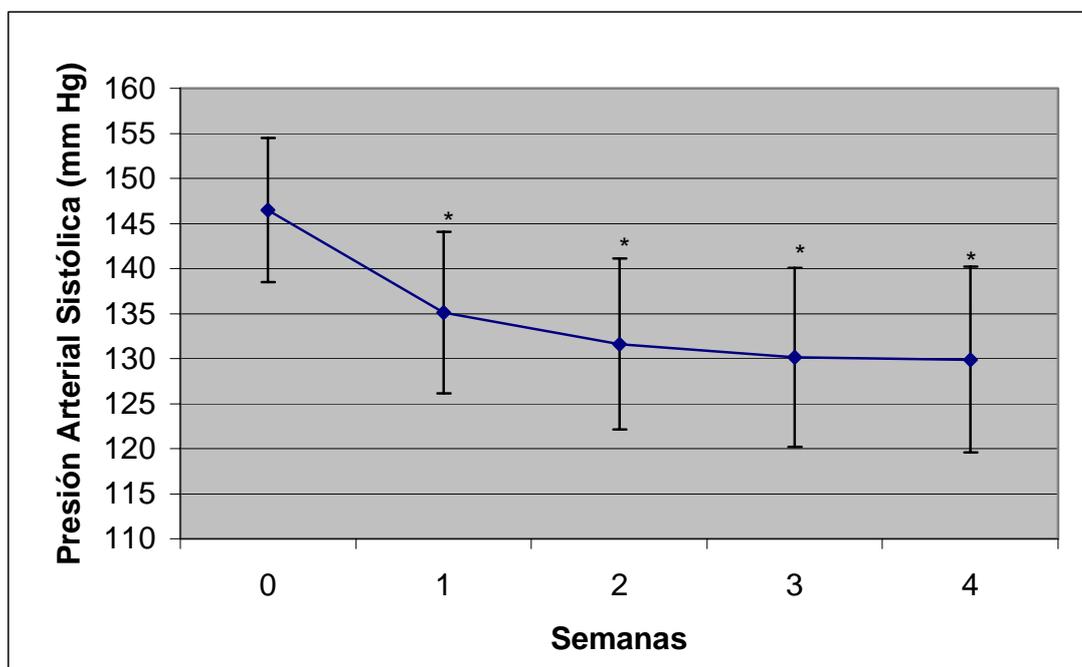


Figura 4. Gráfica que compara la PAS basal con la PAS obtenida cada semana con la administración del fitomedicamento de *Hibiscus sabdariffa* en pacientes hipertensos en etapas 1 ó 2. Los puntos representan el valor de la media y las barras verticales la desviación estándar de la media. * = ANOVA $p < 0.0002$

Las figuras 4 y 5 comparan las cifras de PAS y PAD basales con las cifras obtenidas en cada una de las 4 semanas de estudio. Se observa que el efecto hipotensor del fitomedicamento sobre la PAS, se hace evidente a partir de la primera semana de tratamiento, durante la cual se genera la mayor magnitud del efecto terapéutico, el cual se incrementa en las siguientes tres semanas, alcanzando el máximo efecto hipotensor al final del periodo de seguimiento. Durante las 4 semanas de estudio las cifras de PAS muestran diferencias estadísticamente significativas al compararlas con las cifras basales (ANOVA $p < 0.0001$). Al final del periodo de estudio, el fitomedicamento de *H. sabdariffa* redujo la PAS de 146.48 a 129.89 mm Hg. Con relación al efecto hipotensor del fitomedicamento sobre la PAD, éste se hace evidente a partir de la primera semana de tratamiento, durante la cual se obtiene la mayor magnitud del efecto terapéutico, el que se incrementa

paulatinamente para alcanzar el máximo efecto al concluir las 4 semanas de tratamiento. Al comparar las cifras de PAD basal con las cifras observadas en las 4 semanas de administración, se observan diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.004$). Al final del periodo de estudio, la reducción total de la PAD obtenida con el fitomedicamento fue de 97.77 a 85.96 mm Hg.

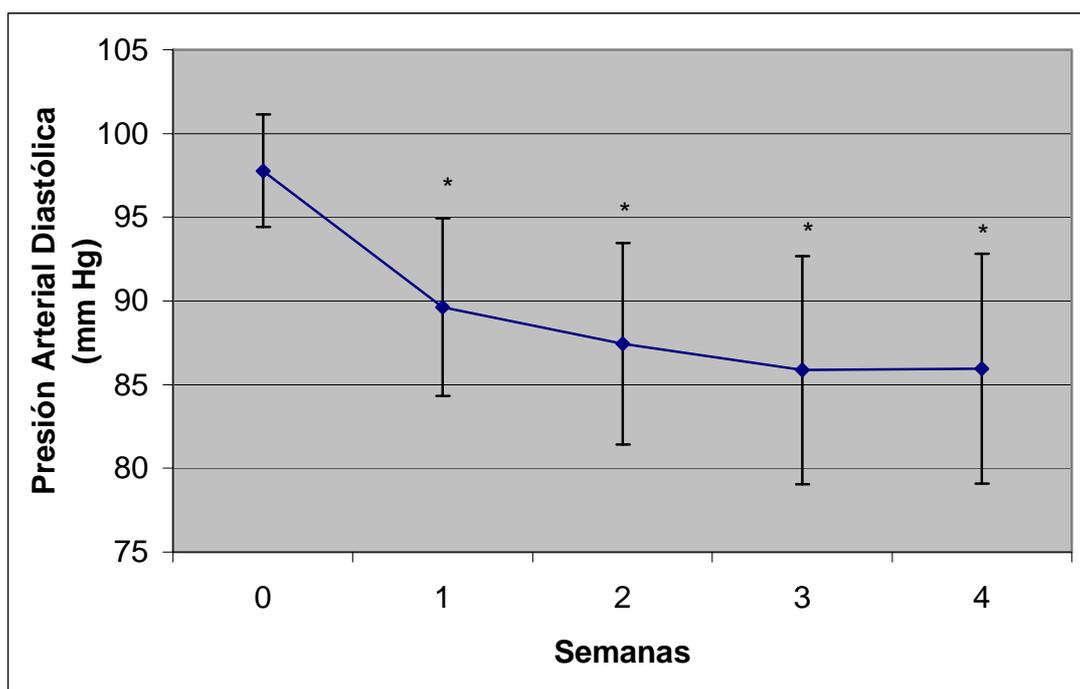


Figura 5. Gráfica que compara la PAD basal con la PAD obtenida cada semana con la administración del fitomedicamento de *Hibiscus sabdariffa* en pacientes hipertensos en etapas 1 ó 2. Los puntos representan el valor de la media y las barras verticales la desviación estándar de la media. * = ANOVA $p < 0.005$

Las figuras 6 y 7 muestran el efecto del tratamiento control (lisinopril 10 mg) sobre las cifras de PAS y PAD respectivamente. Se observa que el efecto hipotensor sobre la PAS se hace evidente a partir de la primera semana, durante la cual se presentó el mayor efecto terapéutico. Al comparar la PAS basal con las obtenidas en las 4 semanas de tratamiento, solo se observan diferencias estadísticamente significativas en las semanas 1 y 2 (ANOVA $p < 0.05$). La reducción de la PAS con el lisinopril fue de 145.67 a 122.32 mm Hg.

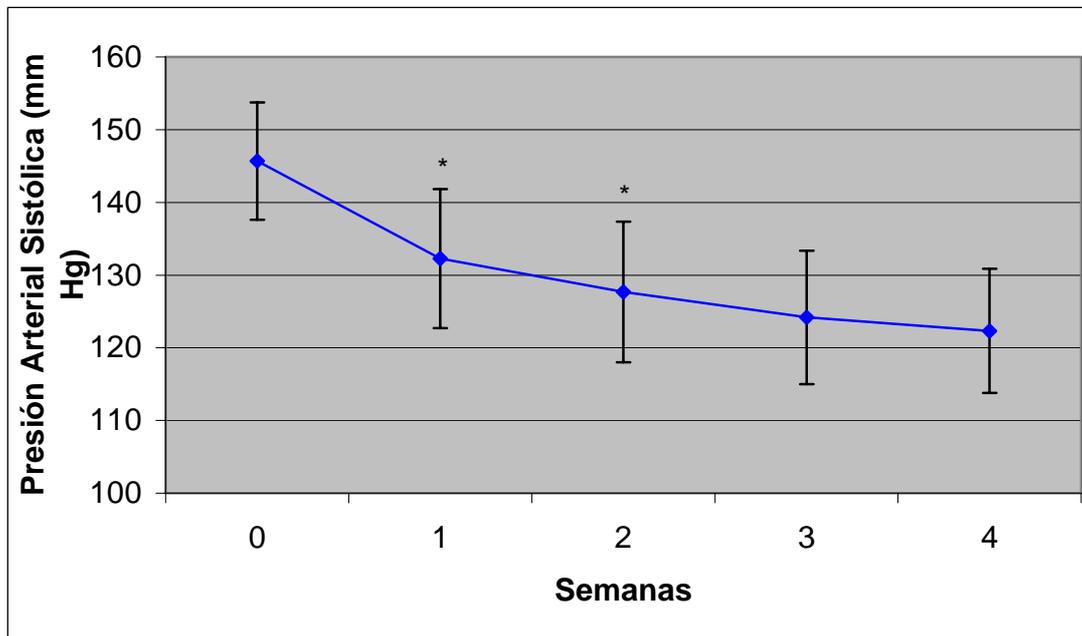


Figura 6. Gráfica que compara la PAS basal con la PAS obtenida cada semana con la administración del lisinopril en pacientes hipertensos en etapas 1 ó 2. Los puntos representan el valor de la media y las barras verticales la desviación estándar de la media.
* = ANOVA $p < 0.05$

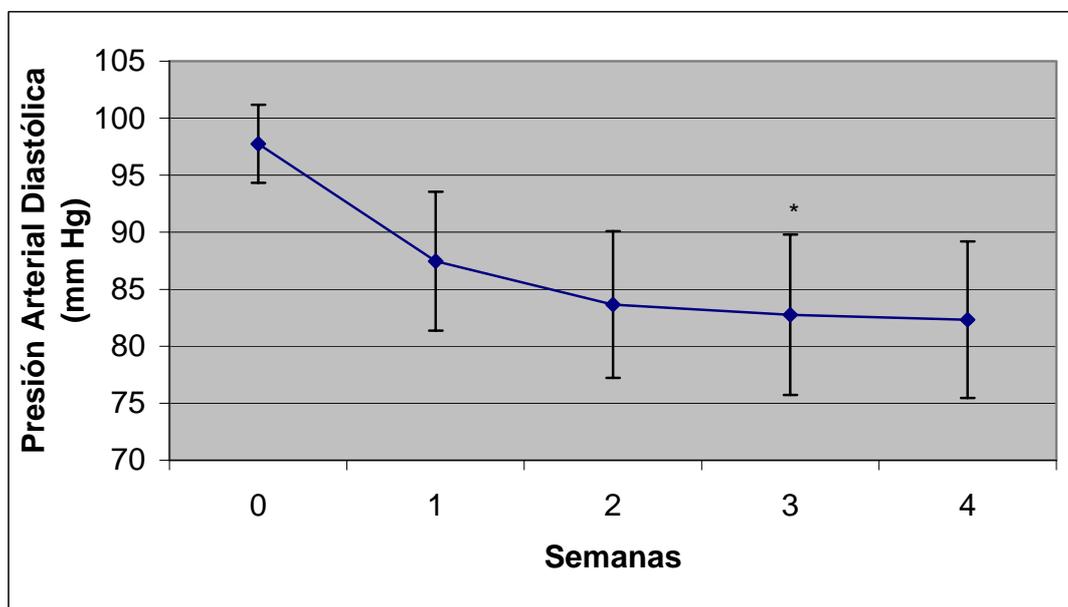


Figura 7. Gráfica que compara la PAD basal con la PAD obtenida cada semana con la administración del lisinopril en pacientes hipertensos en etapas 1 ó 2. Los puntos representan el valor de la media y las barras verticales la desviación estándar de la media.
* = ANOVA $p < 0.05$

Respecto al efecto hipotensor del lisinopril sobre la PAD, se hizo evidente que durante la primera semana de tratamiento se obtiene el mayor efecto hipotensor. Al comparar la cifras diastólica basal con las obtenidas durante el periodo de tratamiento, solo al finalizar la semana 3 de tratamiento se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$). La reducción de la PAD con el lisinopril fue de 97.75 a 82.33 mm Hg.

Tabla 5. Comparación de las cifras de PA obtenidas bajo el efecto de los tratamientos, durante las 4 semanas de estudio. Los valores son mm Hg y se expresan en medias (m) y desviación estándar (DE).

Semana	Población total		<i>H. sabdariffa</i>		Lisinopril		ANOVA
	m	DE	m	DE	m	DE	<i>p</i>
Basal	(n = 193)		(n = 100)		(n = 93)		
Sistólica	146.09	8.02	146.48	8.01	145.67	8.06	0.48
Diastólica	97.76	3.37	97.77	3.36	97.75	3.41	0.97
Media	113.87	3.59	114.00	3.56	113.72	3.64	0.59
Diferencial	48.33	8.52	48.71	8.54	47.92	8.52	0.52
Semana 1	(n = 184)		(n = 93)		(n = 91)		
Sistólica	133.70	9.33	135.10	8.942	132.27	9.55	0.03
Diastólica	88.55	5.79	89.63	5.31	87.45	6.08	0.01
Media	103.60	6.18	104.79	5.69	102.39	6.45	0.008
Diferencial	45.15	7.71	45.47	7.68	44.82	7.77	0.56
Semana 2	(n = 178)		(n = 89)		(n = 89)		
Sistólica	129.64	9.74	131.59	9.47	127.69	9.66	0.007
Diastólica	85.54	6.49	87.42	6.01	83.66	6.43	0.0001
Media	100.24	6.82	102.14	6.18	98.34	6.92	0.0002
Diferencial	44.10	7.71	44.16	8.43	44.03	6.97	0.90
Semana 3	(n = 170)		(n = 86)		(n = 84)		
Sistólica	127.18	9.99	130.12	9.92	124.16	9.17	0.0001
Diastólica	84.32	7.07	85.86	6.82	82.76	7.01	0.004
Media	98.61	7.29	100.61	6.98	96.56	7.07	0.0002
Diferencial	42.85	7.76	44.26	8.25	41.40	6.98	0.01
Semana 4	(n = 168)		(n = 85)		(n = 83)		
Sistólica	126.15	10.19	129.89	10.32	122.32	8.53	0.0001
Diastólica	84.17	7.08	85.96	6.87	82.33	6.86	0.0008
Media	98.16	7.25	100.60	7.13	95.66	6.51	0.0001
Diferencial	41.98	8.36	43.92	8.53	39.98	7.74	0.002

La tabla 5 compara las cifras de PAS, PAD, PA Media ($[\text{PAS} + (2 \text{ PAD})]/3$) y PA Diferencial o Presión de Pulso ($\text{PAS} - \text{PAD}$), obtenidas bajo el efecto de los tratamientos, a lo largo de las 4 semanas de administración. En condiciones basales (193 sujetos) los 4 parámetros evaluados no muestran diferencias significativas; como se observa, en promedio, las cifras de TA de los sujetos incluidos en el tratamiento experimental fueron de 146.48/97.77; mientras que las del grupo control fueron de 145.67/97.75 (ANOVA $p > 0.48$). Durante las semanas 1 y 2 de tratamiento, el efecto terapéutico, es decir la potencia hipotensora, es más importante bajo el tratamiento control, y alcanza diferencias significativas al comparar la TA sistólica, diastólica y media (ANOVA $p < 0.05$); sin embargo, las cifras de TA media o diferencial son equivalentes en ambos grupos (ANOVA $p > 0.56$). Durante las semanas 3 y 4 de administración, el tratamiento control sigue mostrando una mayor potencia hipotensora, al alcanzar diferencias significativas en los 4 parámetros evaluados (ANOVA $p < 0.01$). Las cifras tensionales, al final del periodo de administración, bajo el tratamiento experimental ($n=86$) fueron de 129.89/85.96, mientras que las del control ($n=85$) fueron 122.32/82.33, con una diferencia de efecto a favor del tratamiento control de 7.57/3.73 mm Hg.

La tabla 6 compara la reducción absoluta, en mm Hg, obtenida con cada uno de los tratamientos administrados, sobre la PAS y PAD a lo largo de las 4 semanas del periodo de estudio. Durante la primera semana el efecto terapéutico del tratamiento experimental sobre la PAS (11.47 mm Hg), fue equivalente al obtenido con el tratamiento control (ANOVA $p = 0.14$); mientras que el efecto sobre la PAD obtenido con el tratamiento experimental fue menor en 2.09 mm Hg al control, alcanzando diferencias significativas (ANOVA $p = 0.01$). Durante la semana 2, se incrementó el efecto hipotensor con ambos tratamientos; sin embargo, la diferencia de efecto sobre la PAS a favor del lisinopril no alcanza significancia estadística (2.82 mm Hg, ANOVA $p = 0.06$), mientras que la diferencia de efecto sobre la PAD a favor del tratamiento control si fue significativa (3.69 mm Hg, ANOVA $p < 0.05$). Durante la semana 3 de administración ambos tratamientos siguen reduciendo las cifras tensionales; sin embargo, existe diferencia de efecto a favor del tratamiento control (PAS 4.82 y PAD 2.95 mm Hg, ANOVA $p < 0.003$). La reducción de las cifras tensionales,

considerando únicamente los 168 sujetos que concluyeron el estudio, al final de las 4 semanas de administración, fueron 17.14/11.97 y 23.31/15.39 mm Hg con los tratamientos experimental y control respectivamente, mostrando un efecto diferencial neto a favor del tratamiento control de 6.17/3.42 mm Hg (ANOVA $p < 0.001$).

Tabla 6. Comparación de la reducción absoluta (mm Hg) obtenida por ambos tratamientos sobre la PA de pacientes hipertensos en etapas 1 y 2, a lo largo de las 4 semanas de estudio.

Variable	<i>Hibiscus sabdariffa</i>		Lisinopril		ANOVA <i>p</i>
	m	DE	m	DE	
Semana 1 (n = 193)	(n = 100)		(n = 93)		
Reducción PAS	11.47	8.30	13.35	8.90	0.14
Reducción PAD	8.20	4.98	10.29	6.59	0.01
Semana 2 (n = 178)	(n = 89)		(n = 89)		
Reducción PAS	15.23	9.78	18.05	10.09	0.06
Reducción PAD	10.38	5.97	14.07	6.94	0.0002
Semana 3 (n = 170)	(n = 86)		(n = 84)		
Reducción PAS	16.70	9.53	21.52	11.37	0.003
Reducción PAD	12.08	6.62	15.03	7.17	0.005
Semana 4 (n = 168)	(n = 85)		(n = 83)		
Reducción PAS	17.14	9.77	23.31	11.11	0.0002
Reducción PAD	11.97	6.61	15.39	7.19	0.001

Las siguientes gráficas comparan el efecto hipotensor, en términos porcentuales, logrado por los tratamientos sobre la PA. Como se observa en la figura 8, durante la semana 1 de administración, el porcentaje de reducción de la PAS obtenida con ambos fármacos es equivalente (ANOVA p NS). Sin embargo, a partir de la semana 2, y hasta el final del periodo de estudio, el porcentaje del efecto hipotensor obtenido con el tratamiento control es mayor que el logrado con el tratamiento experimental (ANOVA $p < 0.05$). Al final del periodo de tratamiento, el fitomedicamento redujo a 88.42 % las cifras de PAS, mientras que el lisinopril las redujo a 84.21 %, con una diferencia de efecto porcentual de 4.21 %.

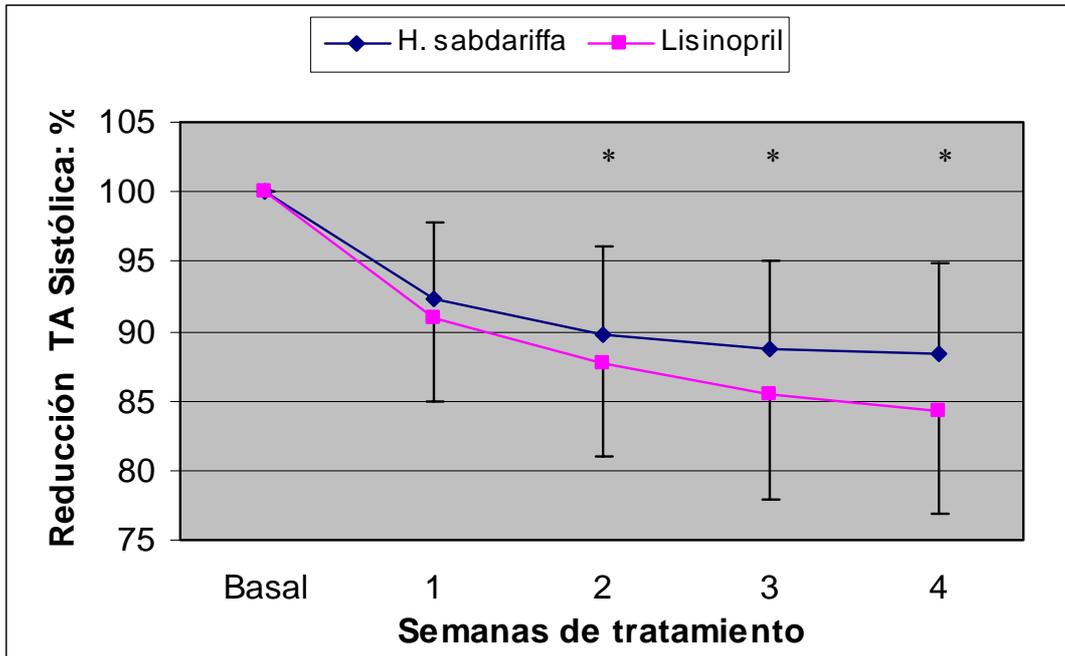


Figura 8. Gráfica que compara la reducción porcentual (%) de la Presión Arterial Sistólica obtenida con el fitomedicamento de *H. sabdariffa*, con la obtenida con lisinopril en pacientes hipertensos, en cada una de las 4 semanas de estudio. Los puntos representan el valor de la media y las barras verticales la desviación estándar de la media. * = ANOVA $p < 0.05$

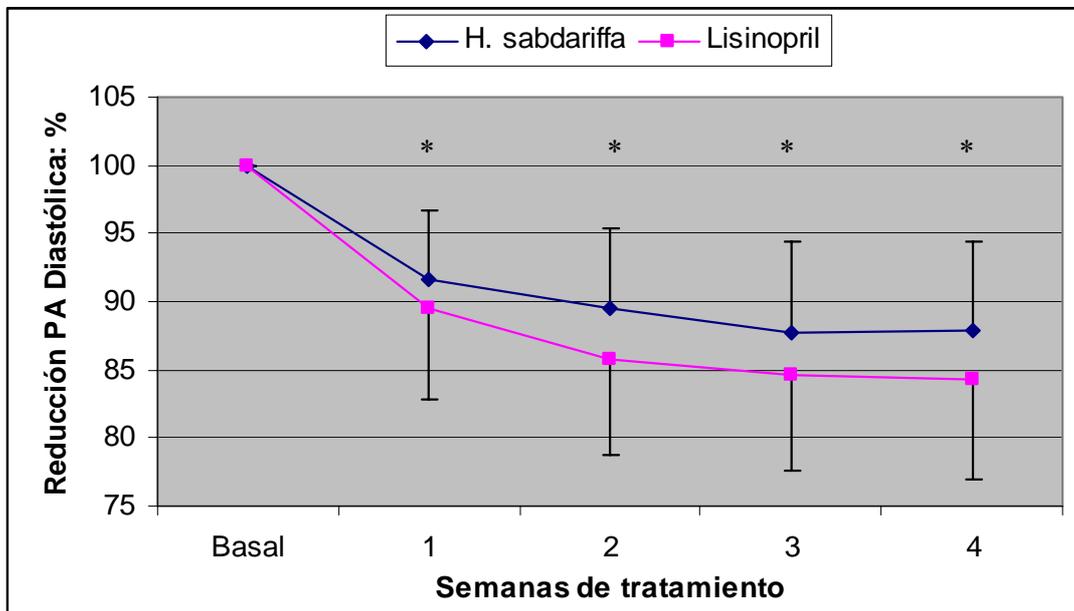


Figura 9. Gráfica que compara la reducción porcentual (%) de la Presión Arterial Diastólica obtenida con el fitomedicamento de *H. sabdariffa*, con la obtenida con lisinopril en pacientes hipertensos, en cada una de las 4 semanas de estudio. Los puntos representan el valor de la media y las barras verticales la desviación estándar de la media. * = ANOVA $p < 0.05$

En la figura 9 se observa que el porcentaje de reducción de la PAD, a lo largo de las 4 semanas de administración, es mayor con el tratamiento control (ANOVA $p < 0.05$). Al final del estudio el fitofármaco disminuyó la PAD a 87.79 %, mientras que el lisinopril la redujo a 84.32 %, con un efecto diferencial porcentual de 3.47 %.

La tabla 7 compara el efecto de los tratamientos administrados sobre la clasificación de la etapa de hipertensión a lo largo de las 4 semanas de estudio en los 168 sujetos que concluyeron ad interim el estudio (no se incluyen los 3 fracasos terapéuticos). Habrá que recordar que, según la NOM para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial (SSA, 2001), se considera HAS con buen control cuando las cifras de tensión arterial son $< 140/90$, en etapa 1 cuando las cifras se encuentran entre $140 - 159/90 - 99$, y etapa 2 con cifras de PA entre $160 - 179/100 - 109$ mm Hg. Como se observa, en condiciones basales, la distribución de los sujetos hipertensos, según la etapa de hipertensión no mostró diferencias significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.89$). A partir de la semana uno de administración se hace patente el efecto terapéutico de ambos medicamentos, evidenciado por los porcentajes de sujetos que entran a la categoría de HAS controlada, los cuales se incrementan paulatinamente durante el resto del periodo de seguimiento, hasta alcanzar su máximo efecto al finalizar las 4 semanas de administración. Sin embargo, durante todo el periodo de tratamiento, el lisinopril logró las tasas más altas de HAS con buen control ($\text{Chi}^2 p < 0.01$). Al finalizar el periodo de seguimiento el fitomedicamento logró que el 50.59% de los sujetos mostraran cifras de PA $< 140/90$ mm Hg, consideradas como de buen control.

Tabla 7. Comparación del efecto de los tratamientos sobre la etapa de hipertensión arterial a lo largo de las 4 semanas de tratamiento. Los valores corresponden a frecuencias absolutas (f) y porcentajes (%). Se reportan 168 sujetos que concluyeron *ad integrum* el estudio.

Semana	Población total		<i>H. sabdariffa</i>		Lisinopril		Chi ² <i>p</i>
	f	%	F	%	f	%	
Basal	(n = 193)		(n = 100)		(n = 93)		
Etapa HAS							0.89
Etapa 1	109	56.48	56	56.00	53	56.99	
Etapa 2	84	43.52	44	44.00	40	43.01	
Semana 1	(n = 184)		(n = 93)		(n = 91)		
Etapa HAS							0.01
Controlada	55	29.89	19	20.43	36	39.56	
Etapa 1	120	65.22	68	73.12	52	57.14	
Etapa 2	9	4.89	6	6.45	3	3.30	
Semana 2	(n = 178)		(n = 89)		(n = 89)		
Etapa HAS							0.002
Controlada	97	54.49	37	41.57	60	67.42	
Etapa 1	75	42.13	47	52.81	28	31.46	
Etapa 2	6	3.37	5	5.62	1	1.12	
Semana 3	(n = 170)		(n = 86)		(n = 84)		
Etapa HAS							0.008
Controlada	104	61.18	43	50.00	61	72.62	
Etapa 1	61	35.88	39	45.35	22	26.19	
Etapa 2	5	2.94	4	4.65	1	1.19	
Semana 4	(n = 168)		(n = 85)		(n = 83)		
Etapa HAS							0.005
Controlada	105	62.50	43	50.59	62	74.70	
Etapa 1	55	32.74	36	42.35	19	22.89	
Etapa 2	8	4.76	6	7.06	2	2.41	

La tabla 8 compara el efecto de los tratamientos estudiados sobre la efectividad terapéutica (Reducción de TA diastólica ≥ 10 mm Hg), a lo largo de las 4 semanas de estudio. Durante la primer semana de tratamiento, el 47.83% de la población estudiada mostró efectividad terapéutica, 41.94 % en el grupo experimental y 53.85 % en el control (Chi² $p > 0.10$); para la semana dos de administración los porcentajes se incrementan a 53.93 y 79.78% respectivamente, alcanzando diferencias significativas (Chi² $p = 0.0001$); para la semana 3 de administración del tratamiento, la efectividad terapéutica de ambos tratamientos alcanza

su máximo porcentaje, en el experimental fue de 66.67 y en control de 83.53% ($\text{Chi}^2 p = 0.01$); estos porcentajes se estabilizan e incluso, disminuyen ligeramente durante la semana 4 de tratamiento (experimental, 65.12 y control, 82.14%), con una diferencia de 17.02 puntos porcentuales que alcanza significancia estadística ($\text{Chi}^2 p = 0.01$).

Tabla 8. Comparación del efecto de ambos tratamientos, sobre la efectividad terapéutica (Reducción de PAD ≥ 10 mm Hg), a lo largo de las 4 semanas de estudio. Se incluyen 168 casos que concluyeron más 2 casos de crisis hipertensiva. Los valores corresponden a frecuencias (f) y porcentajes (%).

Semana	Población total		<i>H. sabdariffa</i>		Lisinopril		Chi ² <i>p</i>
	f	%	F	%	f	%	
Semana 1	(n = 184)		(n = 93)		(n = 91)		
Efectividad							0.10
Si	88	47.83	39	41.94	49	53.85	
No	96	52.17	54	58.06	42	46.15	
Semana 2	(n = 178)		(n = 89)		(n = 89)		
Efectividad							0.0001
Si	119	66.85	48	53.93	71	79.78	
No	59	33.15	41	46.07	18	20.22	
Semana 3	(n = 172)		(n = 87)		(n = 85)		
Efectividad							0.01
Si	129	75.00	58	66.67	71	83.53	
No	43	25.00	29	33.33	14	16.47	
Semana 4	(n = 170)		(n = 86)		(n = 84)		
Efectividad							0.01
Si	125	73.53	56	65.12	69	82.14	
No	45	26.47	30	34.88	15	17.86	

La tabla 9 compara la tolerabilidad terapéutica (ausencia de reacciones adversas intensas o severas) obtenida con los tratamientos administrados durante las 4 semanas. Se observa que en la semana 1 de tratamiento ningún sujeto presentó reacción adversa intensa o severa ($\text{Chi}^2 p = 1.0$). En la semana 2 de tratamiento, un sujeto desarrolló edema facial de tipo angioneurótico con la administración del lisinopril; sin embargo la prueba estadística no muestra diferencias significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.31$); este mismo sujeto también se incluye en los análisis de las semanas 3 y 4.

Con relación a la seguridad terapéutica de los tratamientos administrados, conceptualizada como la ausencia de alteraciones patológicas de los parámetros bioquímicos de función hepática y renal, ningún paciente mostró alteraciones en este tipo de pruebas ($\text{Chi}^2 p = \text{NS}$).

Tabla 9. Comparación del efecto de ambos tratamientos sobre la tolerabilidad (ausencia de reacciones adversas intensas o severas), a lo largo de las 4 semanas de estudio. Se incluyen 168 casos que concluyeron más un caso de edema facial. Los valores corresponden a frecuencias (f) y porcentajes (%).

Semana	Población total		<i>H. sabdariffa</i>		Lisinopril		Chi ² <i>p</i>
	f	%	F	%	f	%	
Semana 1	(n = 184)		(n = 93)		(n = 91)		
Tolerabilidad							1.0
Si	184	100.00	93	100.00	91	100.00	
No	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Semana 2	(n = 178)		(n = 89)		(n = 89)		
Tolerabilidad							0.31
Si	177	99.44	89	100.00	88	98.88	
No	1	0.56	0	0.00	1	1.12	
Semana 3	(n = 171)		(n = 86)		(n = 85)		
Tolerabilidad							0.31
Si	170	99.42	86	100.00	84	98.82	
No	1	0.58	0	0.00	1	1.18	
Semana 4	(n = 169)		(n = 85)		(n = 84)		
Tolerabilidad							0.31
Si	168	99.41	85	100.00	83	98.81	
No	1	0.59	0	0.00	1	1.19	

La tabla 10 muestra los desenlaces observados con ambos tratamientos al final de las 4 semanas de estudio. Respecto a efectividad y éxitos terapéuticos, el grupo de sujetos tratados con lisinopril, obtuvo un mayor porcentaje, con diferencias estadísticas significativas ($\text{Chi}^2 p > 0.01$). Mientras que para seguridad y tolerabilidad existe una ligera tendencia a mostrar mayores porcentajes con el tratamiento con el fitofármaco; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($\text{Chi}^2 p > 0.31$)

Tabla 10. Comparación de los desenlaces obtenidos por los tratamientos al final de las 4 semanas de estudio. Los valores corresponden a frecuencias absolutas (f) y porcentajes (%).

Semana 4	Población total		<i>H. sabdariffa</i>		Lisinopril		Chi ²
	f	%	F	%	f	%	p
Seguridad	(n = 168)		(n = 85)		(n = 83)		1.00
Si	168	100.0	85	100.0	83	100.0	
No	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Tolerabilidad	(n = 169)		(n = 85)		(n = 84)		0.31
Si	168	99.41	85	100.00	83	98.81	
No	1	0.59	0	0.00	1	1.19	
Efectividad	(n = 170)		(n = 86)		(n = 84)		0.01
Si	125	73.53	56	65.12	69	82.14	
No	45	26.47	30	34.88	15	17.86	
Éxitos	(n = 171)		(n = 86)		(n = 85)		0.01
Si	125	73.09	56	65.12	69	81.18	
No (Fracaso)	46	26.90	30	34.88	16	18.82	

En la tabla 11 se muestra la frecuencia y nombre de las reacciones adversas que ocasionaron cada uno de los tratamientos administrados, semana por semana. Se observa que en ambos grupos de tratamiento la reacción adversa más frecuente fue la visión borrosa, en el grupo tratado con el fitomedicamento se presentó en 16 sujetos, y en el grupo manejado con lisinopril se presentó en 13 pacientes. La cefalea fue la segunda reacción adversa más frecuente, con 3 casos en el grupo experimental y 2 en el control; también con 2 casos, se presentó nerviosismo (con *H. sabdariffa*), sequedad oral y tos seca (con lisinopril). El resto de las reacciones adversas se presentaron solo en una ocasión. Excepto los casos con urgencia hipertensiva y angioedema facial que motivaron la exclusión de los pacientes del ensayo, el resto de las reacciones adversas se consideraron leves y pasajeras.

Tabla 11. Nombre y frecuencia de las reacciones adversas que se presentaron en cada grupo de tratamiento a lo largo de las 4 semanas de estudio

Reacción Adversa	<i>H. sabdariffa</i>					Lisinopril				
	S 1	S 2	S 3	S 4	Tot	S 1	S 2	S 3	S 4	Tot
Sequedad oral							1	1		2
Dificultad p/micción						1				1
Erupción cutánea									1	1
Pesadillas							1			1
Tos seca							2			2
Edema angioneurótico*							1			1
Contracciones Musc.	1				1					
Náusea	1				1					
Diarrea	1				1	1				1
Sedación	1				1				1	1
Debilidad	1				1					
Sensación pesantez	1				1					
Urgencia hipertensiva*		1			1		1			1
Constipación		1			1					
Prurito		1			1					
Nerviosismo	2				2					
Cefalea	1	1		1	3	1	1			2
Visión borrosa	4	6	3	3	16	8	2	2	1	13
Total	13	10	3	4	30	11	9	3	3	26

* Fracasos terapéuticos

ANÁLISIS ESTRATIFICADO.

El análisis estratificado es útil para conocer, solo en el grupo experimental tratado con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, el efecto de las posibles variables confusoras sobre la reducción absoluta de las cifras de PAS y PAD y sobre el principal desenlace denominado efectividad terapéutica (Reducción de PAD \geq 10 mm Hg), al final de las 4 semanas de estudio. De este análisis se excluyen los desenlaces denominados seguridad terapéutica y éxitos terapéuticos ya que, por un lado, la seguridad terapéutica fue del 100% en el grupo manejado con el fitomedicamento de *H. sabdariffa* y ninguna de las variables probablemente confusoras influyeron sobre este desenlace; y por otro, los datos de éxitos terapéuticos son muy parecidos a los de efectividad terapéutica ya que solo difieren en un caso.

El análisis estratificado en el grupo experimental se efectuó, en primera instancia, analizando el efecto de las variables confusoras sobre el efecto hipotensor (sobre la PAS y la PAD final de los 85 sujetos que concluyeron el ensayo), y posteriormente analizando el efecto de las variables confusoras sobre el principal desenlace denominado efectividad terapéutica (85 sujetos que terminaron, más el fracaso por urgencia hipertensiva). Para lo anterior, el grupo de pacientes se dividió o estratificó en 2 subgrupos, dependiendo de la variable probablemente confusora que se analizó, y luego se compararon las cifras de PA obtenidas en cada subgrupo (tabla 11); o bien, al finalizar el periodo de 4 semanas de administración, se compararon los porcentajes de efectividad terapéutica observada en los subgrupos conformados (tabla 12).

La tabla 11 compara, en el grupo experimental, la reducción absoluta (en mm Hg) de la PAS y PAD observadas en los 85 pacientes que concluyeron las 4 semanas de administración, en cada uno de los dos estratos o subgrupos en que se dividieron cada una de las variables probablemente confusoras. En primera instancia se comparó el efecto hipotensor obtenido en hombres y mujeres, se observó tendencia a mayor efecto hipotensor sobre la PAS en las mujeres, en cambio, los hombres muestran una tendencia a disminuir más la PAD; sin embargo, las diferencias no fueron significativas (ANOVA $p > 0.17$). Con relación a la etapa de HAS (1 ó 2) con que ingresaron al estudio los sujetos tratados con el fitofármaco, existe ligera tendencia a mostrar mayor efecto hipotensor en los sujetos que ingresaron en etapa 2, (ANOVA $p > 0.23$); por lo anterior, se descarta el efecto confusor de esta variable. Por su edad, los sujetos fueron sub agrupados en ≤ 45 y > 45 años ($m = 45.45$ años); se observó una ligera tendencia de mejor respuesta hipotensora en los sujetos mayores, sin embargo las diferencia entre ambos grupo, al final del tratamiento, no fueron significativas (ANOVA $p > 0.16$). Por su IMC, los sujetos fueron estratificados en no obesos ($IMC \leq 30 \text{ Kg/m}^2$) y obesos ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) ($m = 30.74$), se observa que las reducciones fueron muy similares en ambos grupos (ANOVA $p > 0.50$); por lo anterior, se descarta efecto confusor de la obesidad sobre las reducciones absolutas de PA al final del estudio.

Tabla 11. Comparación de la reducción absoluta (mm Hg) obtenida por el fitomedicamento de *Hibiscus sabdariffa* sobre la TA de pacientes hipertensos subagrupados según diferentes variables probablemente confusoras, al final del periodo de estudio (n = 85). Los valores expresan mm Hg y corresponden a medias (m) y desviación estándar (DE).

Variable	Estratificación de la variable				ANOVA p
	m	DE	m	DE	
Género	Masculino (n = 26)		Femenino (n = 59)		
Reducción PAS	14.96	8.16	18.10	10.32	0.17
Reducción PAD	12.88	5.63	11.57	7.01	0.40
Etapa HAS	Etapa 1 (n = 47)		Etapa 2 (n = 38)		
Reducción PAS	16.95	8.99	17.36	10.78	0.23
Reducción PAD	11.40	5.70	12.68	7.61	0.37
Edad	≤ 45 años (n = 39)		> 45 años (n = 46)		
Reducción PAS	16.79	9.79	17.43	9.84	0.76
Reducción PAD	10.89	6.36	12.89	6.75	0.16
Obesidad	No: IMC ≤ 30 Kg/m ² (n = 46)		Si: IMC > 30 Kg/m ² (n = 39)		
Reducción PAS	16.47	10.78	17.92	8.49	0.50
Reducción PAD	12.04	6.60	11.89	6.71	0.91
Casos HAS	Incidentes (n = 43)		Prevalentes (n = 42)		
Reducción PAS	17.00	11.56	17.28	7.66	0.89
Reducción PAD	12.18	7.08	11.76	6.17	0.76
Ejercicio	Si (n = 25)		No (n = 60)		
Reducción PAS	15.04	10.78	18.01	9.27	0.20
Reducción PAD	11.52	7.39	12.16	6.31	0.68
Alcoholismo	Si (n = 24)		No (n = 61)		
Reducción PAS	13.45	8.45	18.59	9.93	0.02
Reducción PAD	10.54	5.89	12.54	6.84	0.21
Tabaquismo	Si (n = 14)		No (n = 71)		
Reducción PAS	13.14	11.73	17.92	9.23	0.09
Reducción PAD	11.42	9.96	12.08	5.83	0.73
Menop. (♀ = 60)	Si (n = 31)		No (n = 29)		
Reducción PAS	19.54	9.32	16.5	11.27	0.26
Reducción PAD	11.67	7.29	11.46	6.82	0.90

Para conocer si el tiempo de evolución de la HAS modificaba el efecto hipotensor obtenido con el fitomedicamento, los sujetos fueron agrupados en casos incidentes (diagnosticados por primera vez como hipertensos al ingresar al estudio) y casos prevalentes (hipertensos conocidos y diagnosticados previamente). Se observó que ambos grupos se comportaron de forma muy similar (ANOVA $p > 0.76$). Para conocer el efecto del ejercicio sobre la

reducción absoluta de las cifras tensionales sistólica y diastólica obtenidas con el fitofármaco, el grupo se dividió en sujetos con y sin práctica de ejercicio regular, aunque se observó mejor respuesta hipotensora en el grupo que no practica ejercicio, las diferencias no son significativas (ANOVA $p > 0.20$). Para conocer el efecto del alcoholismo sobre la respuesta terapéutica al fitofármaco, el grupo se dividió en alcohólicos y no alcohólicos, se observa claramente mejor respuesta en los no alcohólicos, al reducir más las cifras de PAS y PAD, alcanzando significancia estadística la diferencia observada en las cifras de PAS (ANOVA $p = 0.02$); por lo anterior, se considera que el alcoholismo si se comporta como confusor, ya que incide sobre la reducción absoluta de las cifras de PAS obtenidas con el fitomedicamento. Respecto al efecto del tabaquismo sobre la respuesta terapéutica evaluada por la reducción absoluta de las cifras de PA, el grupo se dividió en fumadores y no fumadores (independientemente de la cantidad de cigarrillos fumados diariamente), se observa que también la respuesta hipotensora tiende a ser más importante en los sujetos no fumadores, ya que disminuyeron más las cifras sistólicas y diastólicas; pero las diferencias en la PAS con los fumadores son limítrofes (ANOVA $p > 0.09$). Finalmente, para conocer la influencia de factores hormonales sobre el efecto hipotensor obtenido por el fitofármaco en las mujeres, estas se dividieron en dos grupos: con y sin menopausia, se observa tendencia a una mayor respuesta hipotensora de la PAS en las menopáusicas, mientras que la reducción de la PAD es similar en ambos grupos; sin embargo las diferencias no son significativas (ANOVA $p > 0.26$). Por lo anterior, se descarta efecto confusor de esta variable relacionado con la reducción absoluta de la PA en las mujeres tratadas con el fitofármaco.

En la tabla 12 se comparan las frecuencias y porcentajes de efectividad terapéutica (reducción de PAD ≥ 10 mm Hg) obtenidos con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, en cada uno de los dos subgrupos o estratos que se formaron con las diferentes variables probablemente confusoras al concluir las 4 semanas de administración del tratamiento. Se incluyeron 86 sujetos, 85 que concluyeron *ad integrum* el estudio más un caso de crisis hipertensiva, considerado como no-efectividad.

Tabla 12. Comparación de la efectividad terapéutica (reducción de PAD ≥ 10 mm Hg) obtenida por el fitomedicamento de *Hibiscus sabdariffa* en pacientes hipertensos subgrupados (estratificados), según diferentes variables confusoras, al finalizar las 4 semanas de estudio (n = 86). Los valores corresponden a frecuencias (f) y porcentaje (%).

Variable	Estratificación de la variable				Chi ² p
	f	(%)	f	(%)E	
Género	Masculino (n = 26)		Femenino (n = 60)		0.59
Efectividad Si	18	69.23	38	63.33	
Efectividad No	8	30.77	22	36.67	
Etapa HAS	Etapa 1 (n = 47)		Etapa 2 (n = 39)		0.10
Efectividad Si	27	57.45	29	74.36	
Efectividad No	20	42.55	10	25.64	
Edad	≤ 45 años (n = 40)		> 45 años (n = 46)		0.16
Efectividad Si	23	57.50	33	71.74	
Efectividad No	17	42.50	13	28.26	
Obesidad	No: IMC ≤ 30 Kg/m ² (n = 47)		Si: IMC > 30 Kg/m ² (n = 39)		0.85
Efectividad Si	31	65.96	25	64.10	
Efectividad No	16	34.04	14	35.89	
Casos HAS	Incidentes (n = 43)		Prevalentes (n = 43)		0.36
Efectividad Si	30	69.77	26	60.47	
Efectividad No	13	30.23	17	39.53	
Ejercicio	Si (n = 25)		No (n = 61)		0.88
Efectividad Si	16	64.00	40	65.57	
Efectividad No	9	36.00	21	34.43	
Alcoholismo	Si (n = 24)		No (n = 62)		0.41
Efectividad Si	14	58.33	42	67.74	
Efectividad No	10	41.67	20	32.26	
Tabaquismo	Si (n = 14)		No (n = 72)		0.49
Efectividad Si	8	57.14	48	66.67	
Efectividad No	6	42.86	24	33.33	
Menop. (♀ = 60)	Si (n = 31)		No (n = 29)		0.84
Efectividad Si	20	64.52	18	62.07	
Efectividad No	11	35.48	11	37.93	

En primera instancia el grupo se dividió en hombres y mujeres para conocer el efecto del género sobre la efectividad terapéutica obtenida con el fitofármaco; se observa que los porcentajes de efectividad fueron mejores en el sexo masculino, pero sin alcanzar diferencias significativas (Chi² p = 0.59). Con relación al efecto de la etapa de HAS (1 ó 2) al ingresar los pacientes al estudio, sobre la efectividad terapéutica, se compararon los

porcentajes del grupo en etapa 1 con los ingresados en etapa 2; resulta evidente que los sujetos en etapa 2 alcanzan un mayor porcentaje de efectividad, obteniendo una p limítrofe ($\text{Chi}^2 p = 0.10$). Para conocer el efecto de la edad sobre la efectividad terapéutica obtenida con el fitofármaco, se compararon los porcentajes obtenidos en los grupos de edad ≤ 45 y > 45 años; se observa tendencia de una mejor efectividad en los sujetos de más edad, pero sin alcanzar diferencias significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.16$). Para conocer el efecto de la obesidad sobre la efectividad terapéutica obtenida con el fitofármaco, el grupo experimental se dividió en sujetos no obesos ($\text{IMC} \leq 30$) y obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$); se observa que el porcentaje de efectividad fue prácticamente el mismo en ambos grupos ($\text{Chi}^2 p = 0.85$). Por lo anterior, se descarta influencia de la obesidad sobre la efectividad obtenida con el fitofármaco. Para conocer si los nuevos casos de HAS (casos incidentes) difieren de los casos ya existentes o prevalentes en su respuesta a la efectividad terapéutica inducida por el fitofármaco, se comparan los porcentajes de esta variable obtenida en ambos grupos; se observa que los casos incidentes mostraron tendencia a mostrar mejor efectividad terapéutica, sin alcanzar diferencias significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.36$). El ejercicio no modificó la efectividad terapéutica, ya que en ambos grupos el porcentaje de efectividad es muy parecido, sin alcanzar diferencias significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.88$). El alcoholismo no influyó en la efectividad terapéutica del fitofármaco, aún cuando se muestra mayor porcentaje de efectividad en los no alcohólicos la diferencia no fue significativa ($\text{Chi}^2 p = 0.41$). Lo mismo sucede con el tabaquismo, ya que los no fumadores muestran mejor efectividad que los fumadores, sin que las diferencias sean significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.49$). Finalmente para analizar el efecto de las hormonas sexuales femeninas sobre la efectividad terapéutica del fitofármaco, las mujeres del grupo experimental se dividieron en dos grupos: con y sin menopausia; se observa que los porcentajes de efectividad terapéutica son muy parecidos en ambos grupos, lo que resulta en diferencias no significativas ($\text{Chi}^2 p = 0.84$).

ANÁLISIS INFERENCIAL. EFECTO SOBRE ELECTROLITOS SÉRICOS Y LA ACTIVIDAD DE LA ECA PLASMÁTICA.

La Tabla 13 muestra el efecto de los tratamientos sobre los electrolitos séricos. Bajo el fitofármaco de *H. sabdariffa*, se observa que el cloro se incrementó en 3.42 meq/L,

diferencia que si alcanzó diferencias significativas (ANOVA $p = 0.0001$); el sodio sérico disminuyó en 2.04 meq/L, mostrando un valor de p límite (ANOVA $p = 0.07$), es probable que en una muestra más grande estas diferencias si alcancen significancia estadística; además, el potasio sérico se modificó muy poco, al disminuir 0.13 meq/L y sin mostrar diferencias estadísticas (ANOVA $p = 0.18$). También se muestra el efecto del lisinopril sobre los mismos electrolitos séricos, antes y después del tratamiento, resulta evidente que solo el cloro sufre un ligero incremento de 2.87 meq/L (ANOVA $p = 0.0001$); mientras que el sodio y el potasio se mantuvieron prácticamente sin cambios (ANOVA $p > 0.17$).

Tabla 13. Efecto de los tratamientos sobre los electrolitos séricos. Se comparan los datos al ingreso con los obtenidos al final del tratamiento. Los valores corresponden a medias (m) y desviación estándar (DE).

Variable	Inicial		Final		ANOVA p
	m	DE	m	DE	
Fitofármaco de <i>H. Sabdariffa</i>					
Cloro	91.71	10.19	95.13	9.62	0.0001
Sodio	139.09	8.43	137.35	9.31	0.07
Potasio	3.67	0.63	3.54	0.46	0.18
Lisinopril					
Cloro	91.66	9.44	94.53	10.94	0.0001
Sodio	140.24	14.62	139.57	8.82	0.36
Potasio	3.79	0.69	3.59	0.45	0.17

Tabla 14. Comparación entre grupos de los resultados iniciales y finales de los electrolitos séricos. Los valores corresponden a medias (m) y desviación estándar (DE)

Variable	Fitofármaco <i>H. sabdariffa</i>		Lisinopril		ANOVA p
	m	DE	m	DE	
Inicial					
Cloro	91.71	10.19	91.66	9.44	0.97
Sodio	139.09	8.43	140.24	14.62	0.38
Potasio	3.67	0.63	3.79	0.69	0.23
Final					
Cloro	95.13	9.62	94.53	10.94	0.70
Sodio	137.35	9.31	139.57	8.82	0.11
Potasio	3.54	0.46	3.59	0.45	0.45

La tabla 14 pone de manifiesto que en condiciones basales no existen diferencias estadísticas entre ambos grupos en las concentraciones de electrolitos séricos. Al comparar el efecto ejercido por los tratamientos sobre los electrolitos séricos, al final del periodo de administración, tampoco se observan diferencias significativas. Sin embargo, se observa que la disminución del sodio sérico bajo el tratamiento experimental tiende a ser más importante que bajo el tratamiento control.

Tabla 15. Efecto de los tratamientos sobre la actividad plasmática de la ECA. Los renglones corresponden a comparaciones intragrupo, y las columnas a comparaciones entre grupos. Los datos corresponden a Unidades y los valores son medias (m) y desviación estándar (DE)

Variable	Inicial		Final		Dif. Absoluta		Dif. Porcentual		ANOVA
	m	DE	m	DE	m	DE	m	DE	p
Grupo <i>Hibiscus sabdariffa</i> (n = 79)									
Act. ECA	44.049	14.853	30.100	13.232	13.949	12.588	29.757	25.111	0.0001
Grupo Lisinopril (n = 76)									
Act. ECA	42.573	13.359	22.247	10.473	20.326	14.711	45.548	26.413	0.02
ANOVA p	0.51		0.0001		0.004		0.0002		

Como se observa en la tabla 15, solo en 155 de los 168 pacientes que concluyeron el estudio (92.26%), fue factible evaluar la actividad plasmática de ECA, antes y después del periodo de administración; 79 en el grupo experimental y 76 en el control. El grupo tratado con el fitofármaco de *H. sabdariffa* disminuyó de manera significativa la actividad plasmática de ECA de 44.04 a 30.1 Us (reducción de 29.75%, ANOVA p = 0.0001), mientras que el lisinopril los disminuyó de 42.57 a 22.24 Us (45.54%, ANOVA p = 0.02). Resulta evidente que ambos tratamientos disminuyeron significativamente la actividad plasmática de ECA. Por otro lado, en condiciones basales, los grupos no difieren en la actividad de la ECA plasmática (ANOVA p = 0.51); mientras que al final de las 4 semanas de administración del tratamiento, la actividad obtenida con lisinopril fue más baja que la observada con el fitomedicamento de *H. sabdariffa* (ANOVA p = 0.0001).

13. DISCUSIÓN.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es un problema de salud mundial y nacional, ya que afecta a gran parte de la población adulta. Se estima que en el mundo existen entre 900 millones y 1000 millones de personas que padecen HAS y 420 millones corresponden a países en vías de desarrollo. Se calcula que el 1.5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas a la HAS (Lorenzo y cols., 2002; Chobanian y cols., 2003). En México, la Encuesta Nacional de Salud 2000, indica que 15.2 millones de personas padecen HAS; en mayores de 50 años, una de cada 2 personas es portador de HAS; solo el 49% de las hipertensos ya han sido diagnosticados; menos del 50% de los ya diagnosticados están bajo tratamiento médico farmacológico; la DM2, obesidad, proteinuria y tabaquismo incrementan la prevalencia de HAS; solo el 14.6% de la población con HAS se encuentra en control (TA <140/90 mm Hg) (Velásquez y cols., 2002). Este último dato es consistente aún en otros países, donde solo el 17.5% de hipertensos están en control (Dzerve y cols., 2004).

La importancia epidemiológica de la HAS radica en que se ha demostrado que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de padecimientos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca y hemorragia cerebral), que generan incapacidad permanente o muerte prematura (ALLHAT, 2002; ALLHAT, 2003; Motz, 2004); el tratamiento antihipertensivo exitoso ha mostrado que disminuye la frecuencia de daño a órganos blanco (corazón, cerebro y riñones), así como la morbilidad y mortalidad de eventos cardiovasculares asociados con la HAS (ALLHAT, 2002; Bosch y cols., 2002; Gorelick, 2002; Sleight, 2002; Arnold y cols., 2003; Ebner, 2004; Lonn y cols., 2004; Motz, 2004; Rossignol y cols., 2004; Steffen, 2004; No authors listed, 2005; Suzuki y cols., 2005). Para lograr lo anterior, diferentes estudios mencionan que la meta del tratamiento antihipertensivo consiste en disminuir la tensión arterial (TA) a cifras < 140/90 mm Hg (Secretaría de Salud, 2001; Chobanian y cols., 2003; Dzerve y cols., 2004; Rossignol y cols., 2004;).

El tratamiento antihipertensivo se divide en no farmacológico y farmacológico; en el primero están indicadas diferentes medidas encaminadas a mantener el IMC en límites normales ó $< 25 \text{ K/m}^2$, evitar el tabaquismo, consumo de alcohol y la ingesta excesiva de sodio, además de realizar actividad física suficiente (Secretaría de Salud, 2001). El tratamiento farmacológico convencional de la HAS está basado en el uso de los siguientes 5 grupos de medicamentos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos (tiazídicos o inhibidores de la aldosterona), bloqueadores de los canales de calcio, beta bloqueadores y bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II (Stanley y Samson, 2002; Kolck y cols., 2004; Rossignol y cols., 2004; No authors listed, 2005).

Con relación a cual grupo de fármacos es el de primera elección, aún existe controversia, ya que algunos estudios indican que los diuréticos deben ser los fármacos de primera elección, y otros indican que deben ser los IECA, y algunos otros se inclinan por los beta bloqueadores o calcioantagonistas. Sin embargo, todos ellos tienen una potencia antihipertensiva similar, y muestran algunas ventajas sobre los demás dependiendo de los factores de riesgo asociados y la comorbilidad cardiovascular. Así, el estudio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) indica que los diuréticos tiazídicos (clortalidona) deben preferirse sobre los IECA (lisinopril) y los calcioantagonistas (amlodipina), ya que son superiores en la profilaxis de uno o más eventos mayores de enfermedad cardiovascular, además de que son menos costosos; sin embargo, el mismo estudio refiere que no hubo diferencias significativas entre los 3 fármacos con relación a la frecuencia de desenlaces primarios (eventos fatales por enfermedad cardiovascular e infarto miocárdico fatal), ni al comparar la frecuencia de mortalidad por todas las causas. El mismo estudio menciona que el diurético redujo más la PAS que la amlodipina y el lisinopril en 0.8 y 2.0 mm Hg, a la vez que la amlodipina redujo 0.8 mm Hg la PAD que la clortalidona; estas diferencias, carecen de importancia desde el punto de vista clínico (ALLHAT, 2002). En contraposición al uso de diuréticos tiazídicos, se indica que incrementan la producción de angiotensina II y en consecuencia promueven la aterosclerosis y la esclerosis arteriolar (Standridge, 2005), además de que eventualmente pueden originar daño hepático (Arinzon y cols., 2004). El principal mecanismo de acción de los diuréticos tiazídicos consiste en disminuir el volumen

circulante y el gasto cardiaco (Gerc y cols., 2004). Por otro lado, diferentes estudios se inclinan por el empleo de los IECA: el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial (HOPE) refiere que el ramipril (IECA), es eficiente en la prevención de eventos cardiovasculares y no cardiovasculares en sujetos > 55 años con antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes (Sleight, 2000; Burch y Ou, 2002), ya que ejercen efectos benéficos de cardioprotección (retardan la aterosclerosis, previenen la insuficiencia cardiaca, disminuyen las resistencias periféricas, disminuyen la rigidez arterial al reducir la densidad de la colágena en la pared arterial, además de que reducen la hipertrofia cardiaca) y de nefroprotección (disminuyen la presión intraglomerular por dilatación de la arteriola glomerular eferente y previenen la progresión de la insuficiencia renal), retardan la aparición de aterosclerosis, además de que previenen la aparición de DM2 en sujetos hipertensos con alto riesgo, ya que disminuyen la resistencia a la insulina (Motz, 2004; Scheen y Krzesinski, 2004; Standridge, 2005). Además los IECA en ancianos hipertensos han mostrado que protegen contra el daño cognitivo, a diferencia de los diuréticos, que no ejercen este efecto benéfico (Paglieri y cols., 2004). El principal mecanismo de acción de los IECA consiste en disminuir las resistencias periféricas (Gerc y cols., 2004). A favor del uso de calcioantagonistas (de liberación o acción prolongada) como fármacos antihipertensivos de primera elección, se menciona que el calcioantagonista (amlodipina) es igual de efectivo que el diurético (clortalidona), pero superior que el IECA (lisinopril) en la prevención de la hemorragia cerebral; sin embargo, es el menos efectivo en la prevención de la insuficiencia cardiaca (ALLHAT, 2002; Scheen y Krzesinski, 2003; Black y cols., 2004). Por otro lado, se ha mostrado que en ancianos hipertensos ejerce actividad protectora contra la enfermedad cardiovascular, en especial contra la hemorragia cerebral, además de que probablemente retarde la progresión de la demencia (Steffen, 2004). También, se menciona que los calcioantagonistas mejoran la función endotelial, reducen la hipertrofia ventricular y las resistencias periféricas, mejoran el funcionamiento arterial y no afectan los lípidos ni la glucosa sérica. Su principal mecanismo de acción es el efecto vasodilatador al disminuir las resistencias periféricas a nivel arteriolar (Scholze, 2003). El estudio Syst-Eur, muestra que el calcioantagonista nitrendipina fue superior al placebo en prevenir eventos cardiovasculares fatales y no fatales en el tratamiento de pacientes

diabéticos con hipertensión sistólica aislada; por lo anterior, los autores lo recomiendan como medicamento de primera elección en este tipo de enfermos (Safar y cols., 2003). En un ensayo clínico se menciona que la nicardipina, otro calcioantagonista, mostró el mismo efecto antihipertensivo, al compararle con indapamida (diurético parecido a las tiazidas), propranolol (β bloqueador) y clortalidona (diurético tiazídico), a la vez que ocasionó la mayor reducción de la masa de ventrículo izquierdo, pero sin mostrar diferencias significativas (Rakic y cols., 2002). A favor del uso de los beta bloqueadores como fármacos antihipertensivos de primera línea, se menciona que son útiles en casos complicados con insuficiencia cardiaca congestiva (Ebner, 2004); En Rusia, los betabloqueadores son los segundos fármacos antihipertensivos más prescritos, sólo superados por los IECA (Leonova y Belousov, 2003); sin embargo, se refiere que los betabloqueadores son menos efectivos en reducir la frecuencia de hemorragia cerebral y de diabetes, cuando se le comparó con losartan un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII) (Kjeldsen y cols., 2005; Franklin y cols., 2005), además, se ha notado que en ancianos, al combinarse β bloqueadores con diuréticos, se mejora más la presión de pulso (PAS-PAD) que cuando se emplean β bloqueadores solos (Chang y cols., 2003). En contraposición, se menciona que otros antihipertensivos (IECA y calcioantagonistas) brindan mayor protección renal y metabólica que los β bloqueadores en el tratamiento de hipertensos diabéticos o con intolerancia a la glucosa (Rajzer y cols., 2003); además, el propranolol (β bloqueador), comparado con otros 3 antihipertensivos de diferentes grupos, disminuyó en el mismo rango las cifras de PA y fueron los que menos disminuyeron la hipertrofia ventricular en sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular (Rakic y cols., 2002).

El grupo de fármacos antihipertensivos denominado antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), son los de más reciente introducción en el arsenal terapéutico. A favor de su uso como fármacos de primera elección en sujetos hipertensos, encontramos lo siguiente: en un meta-análisis que estudió, entre otros, cinco ensayos clínicos que emplearon ARAII en sujetos hipertensos, tales como el LIFE (losartan vs. atenolol), SCOPE y ALPINE (candesartan vs. placebo) y VALUE (valsartan vs. amlodipina), indican que este grupo de fármacos, al igual que los IACE, son capaces de disminuir la aparición de

nuevos casos de DM2 en un 22%, gracias a que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (Scheen, 2004). Por otro lado, se menciona que estos fármacos, en teoría, son más eficaces que los IECA para bloquear el SRAA, lo que se traduce en un bloqueo más efectivo de las acciones presoras de la angiotensina II (McMurray, 2004). También, se ha mostrado que este grupo de fármacos reduce la morbi-mortalidad de sujetos complicados con insuficiencia cardiaca, además de que mejora la clase funcional de la insuficiencia cardiaca y algunas otras complicaciones de la hipertensión, como la hipertrofia cardiaca y la insuficiencia renal; por lo anterior, los ARAII se proponen como una buena elección en pacientes ancianos, o en aquellos sujetos que no toleran los IECA (O'Meara, 2004; Weber, 2004). Sin embargo, en el estudio CHARM, el ARAII candesartan fue descontinuado debido a que en 23.1% de los sujetos presentaron reacciones adversas que incluyeron incremento de la creatinina, hipotensión e hiperkalemia, cuando se agregó a otros fármacos como los IECA, β bloqueadores y/o antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardiaca (Sica, 2004; Young y cols., 2004).

A pesar de que en clínica existe gran cantidad de fármacos antihipertensivos, y de que todos ellos ejercen buena actividad hipotensora, la gran mayoría ocasiona diversos efectos colaterales, que limitan o contraindican su empleo. Por lo anterior, es indispensable continuar en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, seguras y efectivas, que ofrezcan mecanismos de acción novedosos o sinérgicos. Ya que el reino vegetal ofrece una gran variedad de compuestos con actividad biológica, con posible aplicación en la terapéutica clínica, resulta una excelente opción para la búsqueda de alternativas de tratamiento antihipertensivo.

El extracto acuoso de los cálices secos de la especie vegetal *Hibiscus sabdariffa*, ha sido empleado desde hace tiempo en la medicina tradicional de varios países como tratamiento empírico de la hipertensión arterial y como diurético (Argueta y cols., 1994; Haji y Haji, 1999; Chen y cols., 2003; Odigie y cols., 2003); incluso la Comisión E de Alemania confirma que está indicado como diurético y para trastornos de la circulación (The Complete German Comisión E Monographs, 1998). Sus efectos farmacológicos como hipotensor, se han comprobado a través de varios estudios farmacológicos. En 1990

Jonadet, mostró *in-vitro* que el extracto hidroalcohólico bloqueó la enzima convertidora de angiotensina; además de que ejerció actividad cardioprotectora; el autor atribuye a las flavonas y las antocianinas estos dos efectos antihipertensivos. En 1991 Alí, reporta que el extracto acuoso de *H. sabdariffa* ejerció actividad relajante en anillos aislados de aorta, efecto compatible con el efecto relajante vascular que ocasionan varios fármacos antihipertensivos como los calcioantagonistas, nitritos, donadores del óxido nítrico, IECA, etc., así como un efecto hipotensor en gatos de manera dosis dependiente (Ali y cols., 1991). Adenguloye en 1996, en ratas, confirma que el extracto acuoso de *H. sabdariffa* ejerce efecto hipotensor de manera dosis dependiente; el efecto fue menos pronunciado en animales denervados del vago y bajo efecto anti-colinérgico o anti-histamínico; además, el extracto ocasionó relajación de anillo de aorta contraído con noradrenalina. Por lo anterior, se supone que el efecto antihipertensivo no es mediado por efecto simpaticolítico, pero pudiera estar mediado por mecanismos parecidos a la acetilcolina o histamina y por efecto vasorelajante directo (Adenguloye y cols., 1996). Onyenekwe en 1999, confirma que la infusión de *H. sabdariffa* ocasiona efecto hipotensor en ratas espontáneamente hipertensas y en ratas normotensas, a dosis entre 0.5 y 1.0 g/Kg, además de que evidenció efecto diurético en los animales hipertensos; el mismo autor demuestra que la DL₅₀ del extracto se encuentra por arriba de los 5000 mg/Kg (Onyenekwe y cols., 1999). Odigie en 2003, empleando el modelo de rata con hipertensión arterial renovascular inducida por obstrucción de la arteria renal, mostró que el extracto acuoso de *H. sabdariffa* ocasionó disminución de la PA sistólica con dosis de 250 mg/Kg, junto con una disminución significativa de la frecuencia cardiaca y del peso del corazón, sin modificación de la creatinina ni de los electrolitos séricos (Odigie y cols., 2003). Lo anterior hace evidente que el extracto de *H. sabdariffa*, al igual que otros fármacos antihipertensivos de uso corriente, no sólo ejerce efecto hipotensor, sino también diferentes acciones que se traducen en efecto cardioprotector. Por otro lado, Chen en 2003; confirma que el extracto de *H. sabdariffa* inhibe el desarrollo de la aterosclerosis y disminuye la lipemia en conejos sometidos a dieta rica en colesterol (Chen y cols., 2003). Habrá que recordar que la génesis de la hipertensión arterial se encuentra íntimamente ligada a la hiperlipidemia que ocasiona aumento de la aterosclerosis y de la rigidez arterial; por lo que cualquier

fármaco que disminuya estos factores asociados, indirectamente mejora la hipertensión arterial. Las acciones hipocolesterolemiantes y antiaterosclerosas del extracto de *H. sabdariffa*, le otorgan un valor agregado en el tratamiento de la hipertensión arterial. El efecto hipotensor también se ha demostrado a través de 3 ensayos clínicos previos. El primero de ellos, realizado por Haji Faraji en 1999, reporta el efecto hipotensor de un té comercial preparado con *H. sabdariffa*; refiere que en 31 sujetos hipertensos tratados durante 12 días con el extracto, se redujo la PA sistólica en 11.2% y la PA diastólica en 10.7% (Haji, 1999). Recientemente publicamos un ensayo clínico en el que se estudió la efectividad terapéutica (disminución de la PAD \geq 10 mm Hg) y la tolerabilidad (ausencia de efectos indeseables que motivaran discontinuar el tratamiento) en 39 sujetos con hipertensión arterial leve y moderada, tratados durante 4 semanas con el extracto acuoso de *H. sabdariffa* preparado con 10 g de cálices secos en 0.5 L de agua, estandarizado en 9.6 mg de antocianinas totales, los que se compararon contra 36 sujetos tratados con captopril (25 mg dos veces al día); se encontró que el extracto disminuyó la PA de 139.05/90.81 a 123.73/79.52 mm Hg y logró 78.95% de efectividad terapéutica y 100% de tolerabilidad. Tanto el efecto hipotensor como la efectividad y tolerabilidad terapéuticas no mostraron diferencias significativas al compararlas con el grupo control (Herrera-Arellano y cols., 2004). Como antecedente, resulta conveniente mencionar que también en forma reciente, concluimos un estudio piloto que utilizó el mismo fitomedicamento de *H. sabdariffa* que se empleó en el presente estudio (formulado como polvo para reconstituir y estandarizado en 10 mg de antocianinas totales); el objetivo de ese estudio piloto fue comparar 3 diferentes dosis de antocianinas totales (10, 15 y 20 mg) contenidas en el fitomedicamento, administradas a diario durante 4 semanas en pacientes hipertensos. En ese estudio piloto se encontró reducción de la PA sistólica en 24.54, 19 y 14.44 mm Hg con las dosis de 10, 15 y 20 mg de antocianinas respectivamente, mientras que la PAD disminuyó 17.27, 11.5 y 12.44 mm Hg con las mismas dosis. Resulta evidente que el mejor efecto hipotensor se obtuvo con el extracto de *H. sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas. Respecto a la efectividad terapéutica, la dosis de 20 mg de antocianinas totales obtuvo 88.89%, mientras que el grupo tratado con la dosis de 10 mg obtuvo 81.82%. Lo anterior se puede atribuir al hecho de que, en condiciones basales, la PA diastólica del grupo asignado a 10

mg de antocianinas (97.72 mm Hg), fue superior a la del grupo tratado con 20 mg (94.44 mm Hg); se advierte que existe una diferencia de más de 3 mm Hg en la PAD (parámetro en que se basa la efectividad terapéutica), que bien pudieron incidir en los resultados de este desenlace en los dos grupos de tratamiento. Por otro lado, la tolerabilidad (ausencia de reacciones adversas intensas o severas) y la seguridad (al final del estudio, ausencia de alteraciones patológicas de las pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático y renal) fueron del 100% con las 3 dosis estudiadas (Rivera-García, 2005).

Con base en los antecedentes mencionados, decidimos implementar el presente estudio con el objetivo de evaluar la efectividad terapéutica, la seguridad y tolerabilidad, los cambios de los electrolitos séricos y las modificaciones en la actividad de la ECA plasmática de pacientes con hipertensión arterial en estados 1 y 2 (según la NOM para el tratamiento y control de la hipertensión arterial), tratados con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, estandarizado en 10 mg de antocianinas totales, y compararlos contra lisinopril 10 mg, ambos administrados diariamente, en ayunas, durante 4 semanas continuas. Los medicamentos se formularon como polvo para reconstituir y se envasaron en sobres individuales de celopolial. El diseño del estudio fue de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado; los sujetos fueron seleccionados como casos consecutivos en la consulta externa del HGR 1 del IMSS en la ciudad de Cuernavaca, Morelos.

Para la elaboración del fitofármaco experimental, se emplearon cálices secos de *H. sabdariffa*, obtenidos de un cultivo controlado en el Municipio de Xochitepec, Morelos; los cálices fueron secados a temperatura ambiente, protegidos de la luz solar, durante 2 semanas, posteriormente se trituraron. Para elaborar el extracto necesario para la producción del fitomedicamento se emplearon aproximadamente 150 Kg de cálices secos; para el método de extracción, 2 Kg del material triturado se maceró en 5 L de agua a 60 °C durante 4 horas, posteriormente se concentró en rotaevaporador a presión reducida; el extracto así obtenido se reunió y almacenó en refrigeración a 4 °C hasta que se programó su secado por medio de liofilización. El extracto acuoso ya seco es muy higroscópico debido a la gran cantidad de polisacáridos presentes en el mismo, por lo que, para evitar su rehidratación, fue necesario mantenerlo en condiciones de congelación hasta el momento

de la formulación. En las pruebas de formulación se emplearon varios materiales secantes (talco inerte, caboxil, maltodextrinas y lactosa), a diferentes concentraciones, hasta que se obtuvo un material seco, fluido y fino que se envasó en sobres individuales de celopolial blanco. Previo al envasado, el medicamento se estandarizó en su contenido total de antocianinas por el método colorimétrico. La formulación final del fitofármaco contenía 1.715 mg de antocianinas totales por gramo, por lo que para obtener 10 mg de antocianinas fue necesario incluir 5.83 g de la formulación en cada sobre individual. El control de calidad del fitomedicamento incluyó la cuenta de coliformes, la cual fue negativa, pruebas de estabilidad y determinación de antocianinas totales.

Decidimos emplear como tratamiento control el lisinopril (un fármaco del grupo de los IECA), debido a su amplio uso como fármaco antihipertensivo y a que su efectividad terapéutica ha sido ampliamente documentada en diversos ensayos clínicos que han reclutado grandes muestras poblacionales como los estudios GISSI-3, ALLHAT y STOP Hypertension-2 (Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico, 1994; ALLHAT, 2003; Scheen y Krzesinski, 2004). Otro motivo para el empleo de lisinopril como control, se encuentra en el hecho de que al extracto de *H. sabdariffa* también se le ha detectado actividad inhibidora de la ECA, además de que, a diferencia de otros fármacos del grupo de los IECA, lisinopril es hidrosoluble, condición fundamental para la formulación y modo de preparación del tratamiento control, que debería ser igual que el tratamiento experimental.

En relación a las características basales de la población incluida en el estudio, en primera instancia se puede mencionar que la maniobra de aleatorización cumplió su objetivo, ya que todas las características estudiadas en los sujetos se distribuyeron de manera equitativa en los dos grupos de tratamiento formados ($p > 0.11$). Esto tiene implicaciones estadísticas importantes, debido a que la ausencia de diferencias significativas en los datos basales entre grupos, significa que ambos grupos son iguales respecto a las características estudiadas y, por lo tanto, las diferencias detectadas en los desenlaces deben ser atribuidas a la intervención terapéutica implementada y no al hecho de que los grupos puedan ser diferentes en alguna característica (por ejemplo el sexo o el peso). En general la muestra

incluyó sujetos con edad promedio de 45.45 años, con HAS de 2.3 años de evolución, sin tratamiento farmacológico hipertensivo en los 4 meses previos, obesos, con IMC de 30.74, con PA promedio de 146.04/97.73, frecuencia cardíaca de 73 latidos por minuto, del sexo femenino (proporción 2 a 1), con secundaria o menos (58.03%), no alcohólicos (76.68% de los casos), no fumadores (83.42% de los casos), sedentarios (sólo la cuarta parte practicaba algún tipo de ejercicio en forma rutinaria), la mayoría con antecedentes familiares de HAS (61.% de los casos), sin diagnóstico previo de hipertensión arterial (49.22% de casos prevalentes), sin tratamiento antihipertensivo previo (66.84% de los sujetos nunca lo habían recibido), y en etapa 1 de HAS (56.99% de los casos). La mayoría de estos datos coinciden con la ENSA 2000. Por ejemplo, al igual que nuestros datos, se menciona que el 51% de los sujetos hipertensos lo ignoran; a diferencia de nuestro estudio, en el que solamente la tercera parte de los hipertensos conocidos habían recibido medicación antihipertensiva, en la ENSA 2000 la mitad de los hipertensos mencionaron tomar fármacos antihipertensivos; también, al igual que en nuestro estudio, la ENSA 2000 reporta que la mayoría de los sujetos hipertensos son del sexo femenino (Velásquez y cols., 2002).

En relación al efecto antihipertensivo obtenido con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, al final del estudio se observa que disminuyó las cifras tensionales sistólicas de 146.48 a 129.89 mm Hg y las cifras diastólicas de 97.77 a 85.96, logrando una reducción neta de 17.14/11.97 mm Hg y porcentual de 11.57 y 12.21% respectivamente. Resulta evidente que el fitofármaco produjo un mayor efecto porcentual sobre la PAD ($p < 0.0001$). Al comparar estos datos con los obtenidos en ensayos previos con *H. sabdariffa*, encontramos que en el estudio reportado por Haji, en el que administró un té comercial durante 12 días, la PA disminuyó 11.2/10.7% las cifras sistólica y diastólica; resulta evidente que en el presente estudio, el fitofármaco mostró prácticamente el mismo efecto reductor porcentual sobre las cifras tensionales sistólicas, siendo ligeramente mayor la reducción de la PA diastólica (Haji y Haji, 1998). En otro ensayo clínico, en el que los pacientes recibieron 10 g de material vegetal de *H. sabdariffa* para preparar el extracto que tomaron durante 4 semanas (9.6 mg de antocianinas totales), las reducciones de PA fueron del orden de 14.15/11.18 mm Hg, estas cifras muestran un efecto ligeramente mayor (absoluto y porcentual), del

fitofármaco empleado en el presente estudio. Esto se puede explicar con base en dos hechos: una mayor cantidad de antocianinas presentes en el fitofármaco que en la infusión preparada por los sujetos del estudio previo (9.6 vs 10 mg); también, a que las cifras basales de PA en el presente estudio, eran mayores a las observadas en el estudio previo (146.48/97.77 vs 139.05/90.81), lo que propició un mejor efecto hipotensor (Herrera-Arellano y cols., 2004). En el estudio piloto preliminar (n=30), en que se compararon 3 diferentes dosis de antocianinas totales (10, 15 y 20 mg) del fitofármaco de *H. sabdariffa*, administradas a pacientes con hipertensión arterial durante 4 semanas, el grupo asignado a 10 mg de antocianinas obtuvo el mejor efecto terapéutico al reducir la PA de 150/97.08 a 125.45/80.45 mm Hg, con lo que se obtuvo una reducción neta de 24.54/17.27 mm Hg y porcentual de 16.36/17.78% respectivamente; al comparar estas reducciones con las obtenidas en el presente estudio (17.14/11.97 mm Hg ó 11.57 y 12.21%), resulta evidente que en el estudio preliminar, la misma dosis de antocianinas (10 mg) mostró un mayor efecto hipotensor. Esta diferencia de efecto puede explicarse en función del tamaño de muestra pequeño que incluyó el estudio piloto preliminar (solo 11 sujetos en el grupo asignado a la dosis de 10 mg de antocianinas totales), el cual no resulta representativo (Rivera-García, 2005).

Resulta interesante y necesario comparar el efecto hipotensor obtenido con el fitofármaco, motivo de la presente tesis, con otros fármacos con actividad o modo de acción parecido a las reportadas para *H. sabdariffa*. Así, al compararle contra el efecto hipotensor de captopril (fármaco prototipo de los IECA) en poblaciones similares, encontramos que a dosis de 50 mg/día, tras 4 semanas de administración en pacientes con hipertensión leve y moderada, se redujo la PA de 143.51/91.62 a 127/78.43 mm Hg (reducción neta de 16.43/13.12 mm Hg ó 11.44/14.32%); efecto hipotensor muy parecido al observado en el presente estudio (Herrera y cols., 2004). En otro estudio latinoamericano multicéntrico efectuado en pacientes con hipertensión leve y moderada en quienes se administró captopril (50 mg) más hidroclorotiazida (25 mg), se observó que la PA se redujo de 156/103 a 134/86 mm Hg, con reducción neta de 22/17 mm Hg y porcentual de 14.1/16.5%, cifras ligeramente mayores a las obtenidas en nuestro estudio; la diferencia de efecto entre ambos estudios se puede atribuir al empleo simultáneo de dos fármacos hipotensores en el estudio brasileño

(Santello, 1998). Un estudio alemán reporta el efecto de moxonidine (vasodilatador) y captopril (IECA) en pacientes con hipertensión leve y moderada, indica que el vasodilatador disminuyó la PA de 176/101 a 155/91 mm Hg y el IECA de 170/99 a 150/89 mm Hg , con reducciones netas de 21/10 y 20/10 mm Hg y 11.93/9.9 y 11.76/10.10% respectivamente; los efectos hipotensores netos y porcentuales obtenidos con el vasodilatador y el IECA son muy similares a las observadas con el empleo en nuestro estudio del extracto acuoso de *H. sabdariffa* a dosis de 10 mg de antocianinas/día (Lotti y Gianrossi, 1993). Al comparar el efecto hipotensor del fitofármaco empleado en el presente estudio con los diuréticos natriuréticos del grupo de las tiazidas, encontramos que un estudio realizado con sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda tratados con indapamida, nicardipina (calcioantagonista), propranolol (β bloqueador) y clortalidona (diurético tiazídico de efecto prolongado), la reducción de la PA en promedio con los 4 fármacos tras de 6 meses de tratamiento fue de 12.8% y 10.4%, sin detectar diferencias significativas entre ellos (Rakic, 2002). Como se observa, las reducciones promedio obtenida con los 4 fármacos de síntesis son muy parecidas a las logradas con el fitofármaco de *H. sabdariffa* estandarizado en 10 mg de antocianinas totales, sobre la PAS y PAD (11.57 y 12.21% respectivamente). En el estudio ALLHAT, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con fármaco activo, conducido entre febrero de 1994 y marzo de 2002 en 33 357 sujetos hipertensos de E. U y Canadá , con edad promedio de 55 años (35% de afro-americanos), con hipertensión no tratada (sistólica ≥ 140 mm Hg y/o diastólica ≥ 90 mm Hg; pero no mayor de 180/110 mm Hg) o con hipertensión tratada (PA $\leq 160/100$ mm Hg en quienes después de suspender el o los antihipertensivos mostraran PA $\leq 180/110$ mm Hg); además de presentar al menos un factor de riesgo cardiovascular. Aleatoriamente se administraron 3 fármacos antihipertensivos: Clortalidona (diurético tiazídico de acción prolongada) a dosis de 12.5 y 25 mg/día, amlodipina (calcioantagonista de liberación prolongada) a dosis de 2.5, 5.0 y 10 mg/día, o lisinopril (IECA) a dosis de 10, 20 ó 40 mg/día, todos durante 4 años de seguimiento; los porcentajes de disminución de PA en la población negra fueron 7.17/7.77, 6.02/7.79 y 4.61/6.59 % respectivamente, mientras que en la población no negra las reducciones fueron 8.41/9.1, 8.4/10.41 y 8.19/9.55% con el diurético, calcioantagonista e IECA respectivamente. Como se observa, todas estas

reducciones son de menor magnitud que las reportadas con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, motivo del presente estudio; sin embargo, habrá que hacer notar que las cifras de PA basales del estudio ALLHAT se encontraron entre 146.1 y 146.5 la PA sistólica y entre 83.5 y 84.9 la diastólica, cifras por debajo de las que presentaron nuestros pacientes tratados con *H. sabdariffa* en condiciones basales (146.38/97.73). Lo anterior se puede explicar con base en que la magnitud del efecto terapéutico es proporcional a las cifras de PA inicial; esto es, en los sujetos con cifras de PA más altas es de esperar un efecto hipotensor mayor (Jackson y cols., 2005).

En relación a la magnitud total del efecto hipotensor mostrado por el fitomedicamento de *H. sabdariffa* a lo largo de las 4 semanas de estudio, los resultados de la presente investigación muestran claramente que tanto la PA sistólica como la diastólica tuvieron el mayor porcentaje de la reducción total durante la primera semana. Esto es, del total de los 17.4 mm Hg que disminuyó la PA sistólica (100% de reducción), durante la primera semana se redujeron 11 mm Hg (63.21%), y durante las siguientes dos semanas se alcanzó la reducción restante 6.4 mm Hg (36.78%); mientras que la reducción total de la PA diastólica fue de 11.77 mm Hg (100%), y durante la primera semana disminuyó 8.1 mm Hg (68.81%); el resto del efecto hipotensor 3.67 mm Hg (31.18%) lo logró durante las dos siguientes semanas. También resulta interesante hacer notar que el fitomedicamento durante la cuarta y última semana de administración, prácticamente ya no incrementó su efecto hipotensor; es decir, el máximo efecto hipotensor del fitomedicamento de *H. sabdariffa* se logra en la semana 3 de tratamiento, y a partir de la cuarta semana el efecto se estabiliza. Lo anterior tiene implicaciones clínico terapéuticas importantes, ya que para tomar decisiones relacionadas con incrementos de dosis, adición o cambio de fármaco antihipertensivo, resulta necesario esperar al menos 3 semanas de tratamiento con el fitofármaco.

Al contrastar la magnitud del efecto hipotensor obtenido con el fitomedicamento de *H. sabdariffa* (10 mg de antocianinas/día), contra el obtenido con lisinopril (10 mg/día), resulta evidente que este último ejerció un mayor efecto hipotensor tanto sobre la PA sistólica como en la diastólica en 7.5 y 3.59 mm Hg. Sin embargo, habrá que hacer notar que la dosis del fitofármaco empleada en el presente estudio (extracto acuoso conteniendo

10 mg de antocianinas totales) es similar a la que se administra en la medicina tradicional, ya que 10 g de cálices secos en infusión con 0.5L de agua contienen 9,6 mg de antocianinas totales (Herrera, 2004). Para aumentar la potencia o efecto antihipertensivo, se pueden seguir las siguientes estrategias: la dosis se puede incrementar aún más; generar una nueva formulación que incluya una mayor concentración de antocianinas totales; también, en el caso de identificar el o los compuestos responsables de los diferentes mecanismos de acción antihipertensiva, generar otra formulación con concentraciones más elevadas de tales compuestos. También, para la formulación se pudiera optar por otro tipo de extracto que contenga una mayor concentración de flavonoides, como el hidroalcohólico que se empleó en el estudio que mostró inhibición de la ECA (Jonadet y cols., 1991). Lo anterior implica que el principal grupo de compuestos antihipertensivos pudieran ser diferentes a las antocianinas

A favor del incremento en la dosis del extracto empleado, se pueden establecer las siguientes consideraciones: El extracto acuoso de *H. sabdariffa* empleado en el presente estudio se estandarizó en su contenido total de antocianinas; esto es, cada gramo de extracto contenía 1.8575 mg de antocianinas totales, por lo que para alcanzar la dosis de 10 mg de antocianinas totales fue necesario formular el medicamento con 5.38 g de extracto por cada dosis administrada. El peso promedio de los sujetos que recibieron el fitomedicamento de *H. sabdariffa* fue de 77.427 Kg, es decir, en promedio, los pacientes recibieron el extracto a dosis de 69.48 mg/Kg de peso corporal. Esta dosis se encuentra varios órdenes de magnitud por debajo de las DL50 reportadas, las que la sitúan por arriba de 3 750 y 5 000 mg/Kg de peso en ratas. (Onyenekwe y cols., 1999; Akindahunsi y Olaleye, 2003). Sin embargo, existe un reporte que indica que el extracto a dosis ≥ 250 mg/Kg ocasionaron alteraciones de las enzimas hepáticas aminotransferasas, sin ocasionar alteraciones en la arquitectura histológica de hígado y corazón (Akindahunsi y Olaleye, 2003). Con base a estos reportes, en forma segura, se puede incrementar hasta 3 veces la dosis del extracto empleado en el presente estudio, y administrarlo de manera crónica durante largos periodos. Sin embargo, habrá que recordar que un estudio piloto que empleó el mismo extracto utilizado en el presente estudio, no mostró mayor efecto antihipertensivo con dosis más elevadas (Rivera-García, 2004).

En relación a la efectividad terapéutica observada con el fitomedicamento de *H. sabdariffa* (65.88%), al compararle con el ensayo publicado en 2004, en el que la efectividad terapéutica se alcanzó en 78.95%, existen 13 puntos porcentuales de diferencia a favor de la efectividad terapéutica del estudio previo (Herrera-Arellano y cols., 2004). Lo anterior puede encontrar su posible respuesta en dos hechos: en primer lugar, las cifras tensionales con que ingresaron los sujetos del estudio previo fueron menores a los del actual (139.05/90.81 vs 146.38/97.73 mm Hg); en segundo lugar, la mayoría de sujetos del estudio previo se encontraban en fase 1 de hipertensión arterial (94.3%) y sólo un mínimo porcentaje (5.7%) se encontraba en etapa 2, mientras que en el presente reporte cerca de la mitad de pacientes se encontraban en etapa 1 (57 %) y el resto en etapa 2 (43%) (Herrera-Arellano y cols., 2004).

Ahora bien, al comparar la efectividad terapéutica y la magnitud del efecto antihipertensivo obtenido en el presente estudio con el fitomedicamento de *H. sabdariffa* con los reportados para captopril (fármaco prototipo de los IECA) en otros estudios, encontramos que en un ensayo publicado en 2004, el captopril a dosis de 50 mg/día, después de 4 semanas de administración mostró 84.38% de efectividad, mientras que en el presente estudio el fitomedicamento logró 65.88% de efectividad después de 4 semanas de administración, se detectan 18.5 puntos porcentuales a favor del captopril. Para explicar esta diferencia de efecto hipotensor, es conveniente mencionar que en el presente reporte las cifras tensionales basales del grupo experimental fueron de 146.38/97.73 mm Hg, mientras que en el ensayo de 2004 los pacientes asignado a captopril ingresaron con cifras tensionales más bajas, de 143.51/91.62 mm Hg (Herrera-Arellano y cols., 2004). En otro estudio, que comparó la efectividad de lisinopril y captopril solos o combinados con hidroclorotiazida, el lisinopril logró efectividad terapéutica en 73.3% de los pacientes con monoterapia y el captopril solo obtuvo 68.9%. Estos porcentajes son muy parecidos al 65.88% que obtuvo el fitofármaco de *H. sabdariffa* en el presente estudio; lo anterior implica que la efectividad terapéutica del fitofármaco de *H. sabdariffa* está en el mismo rango que los IECA a diferentes dosis (Ol'binskaia y cols., 1999). En un estudio multicéntrico realizado en Brasil para evaluar la efectividad terapéutica de la combinación de captopril (50 mg/día) e hidroclorotiazida (25 mg/día) en sujetos hipertensos con PA diastólica entre 95 y 105 mm

Hg; se logró control de la PA en 45, 67 y 88% a las semanas 4, 8 y 12 de administración. Se observa que la efectividad obtenida con el fitofármaco empleado en el presente estudio (65.88%), es similar al obtenido a la semana 8 por la combinación de IECA y diurético del mencionado reporte. Por lo anterior, se puede concluir que la efectividad terapéutica de la combinación y la del fitofármaco de *H. sabdariffa* son similares, sin embargo la tasa máxima de efectividad terapéutica se alcanzó más rápido (a la semana 3) con el fitofármaco (Santello y Mion, 1998).

En relación a las modificaciones de los electrolitos séricos observadas bajo el tratamiento con el fitomedicamento de *H. sabdariffa*, podemos mencionar que el cloro se incrementó de 91.71 a 95.13 meq/L, mostrando una diferencia de 3.42 meq/L que fue estadísticamente significativa ($p = 0.0001$); el sodio disminuyó de 139.09 a 137.35, mostrando una diferencia de 2.04 meq/L, que mostró un valor límite de p (0.07). En este punto, conviene recordar que la principal variable de desenlace propuesta en el presente estudio fue la efectividad terapéutica, y en función de tal variable se efectuó el cálculo del tamaño de muestra; por lo tanto, la muestra no fue calculada para detectar diferencias en las concentraciones séricas de los electrolitos. Es probable que al incrementar el número de sujetos participantes en el estudio, con un tamaño de muestra determinado por cálculos matemáticos, la disminución del sodio sérico observada bajo el efecto del fitomedicamento de *H. sabdariffa* pueda alcanzar significancia estadística. El potasio sérico se modificó muy poco, al reducir de 3.67 a 3.54 meq/L después de 4 semanas con el fitomedicamento. En resumen, el efecto de *H. sabdariffa* sobre los electrolitos séricos de sujetos hipertensos consiste en aumentar el cloro y disminuir el sodio, sin modificar el potasio. Estos efectos son consistente con los hallazgos de un estudio reportado en 2004, en el que los sujetos tratados con el extracto de *H. sabdariffa* (conteniendo 9.6 mg de antocianinas totales) durante 4 semanas, disminuyeron la excreción urinaria de cloro de 136.9 a 132.86 meq/L ($p = 0.39$), aumentaron la excreción de sodio de 106.11 a 125.42 meq/L ($p = 0.001$), sin modificar la excreción urinaria de potasio (Herrera-Arellano y cols., 2004). Estos efectos sobre los electrolitos séricos, ponen de manifiesto la actividad natriurética del fitomedicamento de *H. sabdariffa*, la cual es indispensable para ejercer el efecto diurético. Como se sabe, el riñón para eliminar el ion sodio requiere de producir orina; por lo tanto,

para disminuir el sodio sérico el riñón requiere de producir y eliminar más orina, o sea ejercer un efecto diurético (Jackson, 1996).

Este efecto natriurético, sin modificación de los niveles séricos de potasio, es similar al efecto farmacológico de los diuréticos ahorradores de potasio, como los antagonistas de la aldosterona, también llamados antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, donde el fármaco más representativo es la espironolactona, la cual tiene un uso muy limitado en el tratamiento de la hipertensión arterial debido a la alta incidencia de efectos colaterales, ocasionados por su estructura esteroide (ginecomastia, impotencia sexual, libido disminuida, hirsutismo, alteraciones menstruales, etc.), además de diarrea, gastritis y úlcera péptica (Jackson, 1996; Reyes y cols., 2005). Habrá que recordar que la aldosterona, además de su producción adrenal, también se produce en tejido cardiovascular, por lo que juega un papel importante en la patología vascular; también, se le han detectado actividades proinflamatorias y profibróticas, por lo que el uso de los antagonistas de la aldosterona, en sujetos hipertensos disminuye la presión sanguínea y protege de daño cardiovascular, de la rigidez arterial y de daño a órganos blanco (Grandi, 2005; Takeda, 2005). Debido a lo anterior esta antigua clase de diuréticos ha sido retomada, y se sugiere su uso como medicamentos de primera línea, o usado en combinación con otros grupos de fármacos antihipertensivos, para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial leve y moderada, con y sin hiperaldosteronismo (Pratt-Ubunama y cols., 2005). De reciente inclusión en el tratamiento antihipertensivo, la eplerenona, un antagonista selectivo de la aldosterona, que carece de efectos sobre los receptores de andrógenos y progesterona que ocasiona la espironolactona, ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos para el tratamiento de la hipertensión arterial y se menciona que alcanza la misma eficacia antihipertensiva que la espironolactona (Gumieniak y Williams, 2004). En un ensayo clínico multicéntrico, a 397 pacientes hipertensos se les administró, con intervalos de 4 semanas, 50, 100 y 200 mg/día de eplerenona, con lo que se logró el control de la PA en 44, 17 y 19% de los pacientes, sin elevación del K sérico, aún con la dosis más alta, ni en sujetos con buena ni con mala respuesta terapéutica (Levy y cols., 2004). En otro ensayo clínico multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de eplerenona en 586 sujetos con hipertensión leve y moderada con PA basal promedio de 150/96, 385 sujetos (65.7%)

completaron el estudio; 98 (16.7%) fueron dados de baja por falla terapéutica, y 40 (6.8%) por efectos adversos; 433 de 582 pacientes (74.4%) lograron efectividad terapéutica (PA <140/90 mm Hg), 261 (44.8%) recibieron eplerenona sola (Burgess y cols., 2003). Como se observa, la efectividad terapéutica alcanzada con eplerenona fue de 74.4%, y la obtenida con el fitofármaco de *H. sabdariffa* fue de 65.88%, ligeramente superior en sólo 8.52 puntos porcentuales; es decir la efectividad terapéutica alcanzada por ambos fármacos antihipertensivos se encuentra dentro del mismo rango. En otro ensayo clínico en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, sometidos tratamiento por 9 meses con eplerenona (200 mg/día), enalapril (40 mg/día) o ambas (200 y 10 mg/día respectivamente), todos los tratamientos redujeron la PA, eplerenona -23.8/-11.9; enalapril -24.7/-13.4 y la combinación -28.7/-14.4 mm Hg ($p=0.048$) (Pitt, 2003). Todas estas reducciones son mayores que la obtenida en el presente ensayo clínico con el fitofármaco de *H. sabdariffa* (-16.59/-11.81); sin embargo, al comparar el efecto de la eplerenona sola y combinada con el IECA sobre la PAD, con la obtenida por el fitofármaco de *H. sabdariffa* del presente estudio, encontramos que las diferencias son mínimas, y oscilan sólo entre 0.09 y 2.59 mm Hg, lo cual desde el punto de vista clínico no es relevante.

Ahora bien, en relación a los cambios en los electrolitos séricos, los resultados del presente ensayo difieren de los obtenidos en otro estudio, en el que un extracto (jugo) de *H. sabdariffa* (16 a 24 g/día) se administró a sujetos sanos, y se observó disminución en la excreción urinaria de sodio y potasio (Kirdpon y cols., 1994). Es probable que el efecto natriurético del extracto de *H. sabdariffa* sea diferente en sujetos sanos y en sujetos hipertensos, ya que en estos últimos existen modificaciones importantes en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Para dilucidar esta cuestión, habría que diseñar un nuevo estudio para evaluar, bajo condiciones completamente controladas, el efecto diurético y natriurético del extracto de *H. sabdariffa*, en sujetos sanos.

Otro hallazgo interesante que se obtuvo con los resultados del presente estudio es que, con la administración del fitofármaco de *H. sabdariffa*, se observó una franca disminución del 30% en la actividad de la ECA plasmática. Este hallazgo confirma la observación, in-vitro, de que el extracto de *H. sabdariffa* inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), actividad que fue atribuida a las flavonas (Jonadet y cols., 1990). La disminución observada

con el fitofármaco fue de menor magnitud que la observada con la administración del lisinopril, cuyo principal mecanismo de acción es la inhibición de la ECA con lo que logra disminuir la síntesis, los niveles plasmáticos y la actividad de la angiotensina II. La diferencia porcentual del efecto reductor de la actividad de ECA plasmática entre ambos tratamientos fue de 15.79% (ANOVA $p = 0.0001$). En varios estudios clínicos efectuados en sujetos humanos hipertensos se ha mostrado que la administración de los IECA disminuyen las concentraciones séricas de angiotensina II; así, por ejemplo, en un estudio que compara el efecto de una dosis única de captopril (200 mg, $n=5$) o placebo ($n=3$), se encontró que placebo no modificó los niveles plasmáticos de angiotensina II, en cambio el captopril, a las 7 horas de la dosis, logró una disminución no significativa de la angiotensina II (Staessen y cols, 1982). Otro estudio comparó el efecto de captopril 1 mg y 25 mg sobre la presión arterial media (PAM) y niveles plasmáticos de angiotensina II en 10 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica; con la dosis de 1 mg, comparada con placebo, existió una disminución no significativa de la PA y de angiotensina II circulante; en cambio, con la dosis de 25 mg de captopril se observó una importante disminución de la PAM y de la angiotensina II (Motwani y cols., 1992). Más recientemente, un ensayo clínico en 90 sujetos hipertensos, se comparó el efecto antihipertensivo y el efecto sobre el nivel plasmático de angiotensina II de valsartán (ARAI, dosis 80 mg/día), benazepril (IECA, dosis 10 mg/día) y la combinación de ambos durante 12 semanas. A partir de la semana 6 de administración, se observó que los niveles plasmáticos de angiotensina II en los hipertensos, eran considerablemente más altos que en los sujetos normales; las cifras de PA se redujeron significativamente en los 3 grupos; además, el grupo tratado con el IECA, así como el grupo tratado con la combinación, pero no el grupo tratado con el valsartán solo, mostraron una marcada reducción de angiotensina II (Ke y cols., 2003).

Para conocer si el efecto del fitofármaco de *H. sabdariffa* sobre la actividad de ECA plasmática es o no dependiente de la dosis, sería necesario implementar otro estudio con diferentes dosis del fitofármaco.

La combinación de un IECA y un diurético se emplea desde hace mucho tiempo como herramienta terapéutica, ya que la combinación ejerce una acción antihipertensiva sinérgica. Habitualmente el tratamiento antihipertensivo se puede iniciar con un diurético

(de las tiazidas o inhibidores de la aldosterona), o bien con un IECA (aún existe controversia al respecto), con lo que se logra el control de la mayoría de los hipertensos; cuando la respuesta antihipertensiva no es la óptima, por lo general se agrega algún otro fármaco del otro grupo, con lo que el efecto hipotensor se incrementa (Chobanian y cols., 2003; Battegay, 2003; Sierra y Ruilope, 2004; Zolck y cols., 2004; Standridge, 2005; Zidek, 2005). Con base a los datos reportados en el presente estudio, se puede afirmar que el fitofármaco de *H. sabdariffa* ejerce su acción antihipertensiva gracias, al menos, a dos mecanismos de acción diferentes pero complementarios y sinérgicos: como diurético (muy probablemente como antagonista de la aldosterona) y como inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. También, los resultados apoyan lo reportado en la literatura, en la que se afirma que in vitro el extracto bloquea a la enzima convertidora de la angiotensina, y en animales íntegros aumenta la diuresis (Jonadet y cols., 1990; Onyenekwe y cols., 1999). Otro mecanismo de acción antihipertensiva que posiblemente posee el fitofármaco de *H. sabdariffa* es el efecto vasodilatador, que puede ser ejercido a través del bloqueo de los canales de calcio, acción reportada en un estudio que empleó íleon aislado de cobayo (Salah, 2002), o bien gracias a un efecto vasodilatador directo como el reportado en un estudio que empleó el modelo de anillos de aorta (Adegunloye y cols., 1996). En síntesis, con base en los resultados aquí observados, se puede afirmar que el fitofármaco de *H. sabdariffa* actúa tanto como diurético natriurético (probablemente antagonista de la aldosterona) y como IECA. Es decir, que el fitofármaco de *H. sabdariffa* reúne, en un solo producto, la acción de los dos grupos de fármacos más prescritos para el tratamiento crónico de la hipertensión arterial, IECA y diurético, con la gran ventaja de que el efecto diurético del fitofármaco de *H. sabdariffa* no afecta los niveles plasmáticos de potasio, y por lo tanto no requiere la suplementación de sales de potasio, que es indispensable con el uso crónico de los diuréticos tiazídicos o de asa del tipo de la furosemida, y sin los inconvenientes de la espironolactona.

Desde el punto de vista fitoquímico, aún existe mucho que investigar con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, ya que sería más útil la estandarización en al menos 1 ó 2 antocianinas conocidas y que se encuentren presentes en el extracto. Tal es el caso de la Delphinidin 3-sambubioside, la cual se ha identificado en otros estudios, e incluso se le han atribuido

alguna actividad farmacológica, como inductor de apoptosis en células de leucemia humana (Hou y cols., 2005). Otra antocianina que se ha aislado del extracto de *H. sabdariffa* es la cinidin-3-sambubiósido, la cual también pudiera ser útil a para la estandarización del fitofármaco (Frank y cols., 2005). Otro compuesto útil para la estandarización sería el ácido procatechuico, compuesto fenólico aislado del extracto de *H. sabdariffa*, al cual se le atribuye actividad antioxidante (Tseng y cols., 2000; Liu y cols., 2002; Lin y cols., 2005). Aún cuando cualquiera de los tres compuestos mencionados anteriormente pudiera servir como marcador fitoquímico para establecer la estandarización del fitofármaco de *H. sabdariffa*, resulta necesario realizar estudios bio-dirigidos con los objetivos de identificar, aislar y cuantificar al menos alguno de los compuestos responsables de las diferentes acciones farmacológicas antihipertensivas (IECA, diurética o vasodilatadora).

En relación con los resultados del análisis estratificado, el cual se realizó para conocer el posible efecto confusor de algunas variables demográficas primero sobre las cifras tensionales sistólica y diastólica, y posteriormente sobre el principal desenlace denominado efectividad terapéutica, podemos asegurar que la mayoría de estas variables no influyó significativamente en la respuesta terapéutica al fitofármaco de *H. sabdariffa*. Así por ejemplo, en primer lugar podemos afirmar que el sexo, la edad, la etapa de hipertensión arterial al ingreso (etapa 1 ó 2), el IMC, el ejercicio y la menopausia (en el caso de las mujeres), no influyeron sobre el efecto del fitofármaco de *H. sabdariffa* sobre las cifras tensionales sistólica y diastólica ($p > 0.17$, Tabla 11), y por lo tanto se descarta su efecto confusor. En cambio, el alcoholismo si influyó negativamente sobre el efecto del fitofármaco de *H. sabdariffa* sobre las cifras de tensión arterial sistólica, ya que los no bebedores redujeron 18.59 mm Hg las PAS, mientras que los bebedores sólo la redujeron 13.45 mm HG, existiendo una diferencia significativa de 5.14 mm Hg (ANOVA $p = 0.02$); también, el tabaquismo mostró una tendencia a afectar en forma negativa la respuesta terapéutica del fitofármaco de *H. sabdariffa* sobre las cifras tensionales sistólicas, ya que, mientras los no fumadores lograron reducirla en 17.92 mm Hg, los fumadores solo la redujeron 13.14 mm Hg, con una diferencia de 4.78 mm Hg la cual mostró un valor de p limítrofe (ANOVA $p = 0.09$). En este punto, habrá que recordar que el principal objetivo del estudio fue identificar diferencias entre tratamientos de la efectividad terapéutica y no

para establecer si el tabaquismo influía o no sobre la respuesta terapéutica del fitofármaco; debido a lo anterior, suponemos que al aumentar el tamaño muestral, seguramente el valor de p no hubiese sido limítrofe, sino significativo. Resulta interesante destacar que el efecto terapéutico del fitofármaco de *H. sabdariffa* sobre la PAD final, no fue influido por el alcoholismo ni por el tabaquismo (ANOVA $p > 0.21$); tal parece que estos dos hábitos influyen más sobre la PAS ya que inhiben, o disminuyen, el efecto del fitofármaco de *H. sabdariffa*. Habrá que recordar que el tabaquismo, entre otros efectos, incrementa la frecuencia y el gasto cardiaco, y ésta influye directamente sobre la PA al incrementar la PAS; por otro lado, desde hace algunas décadas, diferentes estudios han demostrado que el tabaquismo incrementa la PAS aún en sujetos no hipertensos, debido al efecto deletéreo del tabaquismo sobre la dinámica de la pared arterial (Pearson, 1987; Escamilla-Cejudo y cols., 1992; Laurent y cols., 2003; Li y cols., 2005). El consumo de alcohol también influye negativamente en el control de la hipertensión arterial, este factor de riesgo para enfermedad cardiovascular ha sido estudiado desde hace tiempo (Menotti y cols., 2001; Laurent y cols., 2003; Miller y cols., 2005; Wildman y cols., 2005)

En segunda instancia, el análisis estratificado se efectuó para conocer el efecto de las variables probablemente confusoras sobre el principal desenlace denominado efectividad terapéutica (reducción de la PAD ≥ 10 mm Hg). En la Tabla 12 se muestran los resultados de este análisis estratificado, se observa que todas las variables estudiadas (etapa de hipertensión al ingreso, género, edad, presencia de obesidad, alcoholismo y la menopausia en las mujeres), no afectó la efectividad terapéutica del fitofármaco; por lo anterior se descarta su efecto confusor. Sin embargo, aunque se descartó el efecto confusor de la etapa de hipertensión al ingreso, habrá de resaltar que los sujetos que ingresaron en etapa 2 lograron un porcentaje de efectividad terapéutica más alto que los pacientes que ingresaron en etapa 1 (74.36 y 57.45% respectivamente).

En relación a los diferentes motivos de baja del estudio (sin relación al protocolo, no adherencia al protocolo, urgencia hipertensiva y reacciones adversas), en total hubo 25 abandonos (12.95%), el cual es bajo en comparación con otros ensayos clínicos que ha realizado nuestro grupo de investigación. Así por ejemplo, en el estudio ya publicado en el que 90 sujetos hipertensos fueron tratados con una infusión de *H. sabdariffa* o captopril, 15

de ellos (16.66%) abandonaron por motivos no relacionados con el tratamiento; de estas 15 bajas, 14 acontecieron en el grupo experimental (26.41%), y se atribuyeron al sabor amargo del extracto (Herrera-Arellano y cols., 2004). En el presente estudio, las 12 bajas del grupo experimental (12%), son menores a las reportadas en el estudio que trató a los hipertensos con una infusión de *H. sabdariffa*; sin embargo, esas 12 bajas por no adherencia también pudieran atribuirse al sabor amargo del fitomedicamento. Lo amargo del fitomedicamento de *H. sabdariffa*, es una característica que se debe eliminar, o disminuir, en futuras formulaciones.

En el presente estudio, al comparar, en forma semanal y en forma general, los 4 diferentes motivos de baja entre los dos grupos de tratamiento del presente estudio, se observa que no hubo diferencias significativas. Sin embargo, cabe señalar que hubo más bajas por no-adherencia al protocolo en el grupo tratado con *H. sabdariffa* (12%), que en el grupo tratado con lisinopril (4.6%), sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa. ($\text{Chi}^2 p = 0.18$).

En relación a las reacciones adversas reportadas en el presente estudio, encontramos que sólo una de ellas (edema facial), fue catalogada como intensa o severa y fue motivo de baja del ensayo clínico; el caso se presentó en el grupo control. Esta reacción adversa al lisinopril; y en general a los IECA, ya antes ha sido reportada; aunque esta reacción de hipersensibilidad a los IECA es rara, puede afectar no sólo la cara, sino la lengua, tráquea, intestino y pene (Kyrnizakis y cols., 1998; Henson y cols., 1999; Maestre y cols., 1999; Chase y cols., 2000). Todas las demás reacciones adversas reportadas en el presente estudio fueron pasajeras y consideradas como leves. En el grupo tratado con el fitofármaco de *H. sabdariffa*, en total se presentaron 30 reacciones adversas leves y pasajeras, en 13 sujetos, ninguno de ellos fue motivo para discontinuar el tratamiento; la gran mayoría de estas reacciones adversas se presentaron en las primeras 2 semanas de tratamiento. Predominaron la visión borrosa en 16 sujetos, 3 casos de cefalea y 2 de nerviosismo. Probablemente la visión borrosa y la cefalea reportadas por los pacientes formen parte del cuadro sintomático de la hipertensión arterial no controlada.

Recientemente se publicó un artículo en el que se reporta la farmacocinética de dos antocianinas presentes en el extracto acuoso de *H. sabdariffa*, la cianidin-3-sambubiósido y

la delfinidin-3-sambubiósido: Se administró un extracto que las contenía en 62.6 y 81.6 mg respectivamente; a las 7 horas de la administración, se observó que la excreción urinaria de las mismas fue de 0.016 y 0.021% respectivamente, con un pico máximo de excreción entre 1.5 y 2.0 horas posteriores a la ingestión. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron de 0.036 y 0.015 ng/mL/mg, las que se alcanzaron a la 1.5 horas después de la ingesta; la velocidad de aclaramiento plasmático por gramo de extracto fue de 0.076 y 0.032 ng/h/mL para cianidin-3-sambubiósido y la delfinidin-3-sambubiósido respectivamente; La vida media para cada una de las antocianinas estudiadas fue de 2.18 y 3.34 horas respectivamente. La eliminación urinaria de las dos antocianinas en forma intacta fue rápida, y parece ser no exponencial (Frank y cols., 2005). Estos datos, con sus limitantes, pueden orientar la frecuencia de administración del fitofármaco, ya que muestran el pico de concentración máxima de las antocianinas, así como su velocidad de eliminación urinaria. Sin embargo, el estudio no muestra la ruta metabólica de los compuestos estudiados, ni de sus metabolitos. Para establecer correctamente la posología del fitofármaco, es necesario, en primera instancia, identificar los compuestos responsables de los efectos antihipertensivos, para posteriormente realizar la farmacocinética de los mismos y de sus metabolitos; en forma paralela, también es necesario establecer la duración del efecto farmacológico antihipertensivo, así como establecer el pico de efecto máximo antihipertensivo. Por lo anterior, la posología correcta y la frecuencia de administración del fitofármaco, son cuestionamientos no resueltos aún. Para establecer la frecuencia de administración del fitofármaco en nuestro estudio, nos basamos en dos ensayos clínicos previos, en que el extracto de *H. sabdariffa* fue administrado cada 24 horas (Haji y Haji, 1999; Herrera-Arellano y cols., 2004;).

Los pacientes que padecen hipertensión arterial con mucha frecuencia padecen otras patologías crónicas que agravan el pronóstico, las más comunes incluyen la obesidad, diabetes mellitus, dislipidemias, insuficiencia hepática o renal, así como las complicaciones cardiovasculares propias de la enfermedad que incluyen aterosclerosis, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, derrame cerebral, etc. En casi todas estas patologías el fitofármaco de *H. sabdariffa* tiene una aplicación terapéutica, ya que se le han detectado diferentes acciones farmacológicas como efecto anti-adipogénico (Kim y cols., 2003), anti-

hipercolesterolémico (el-Saadany y cols., 1991), con actividad hepatoprotectora (Wang y cols., 2000; Liu y cols., 2002; Lin y cols., 2003; Amin y Hamza, 2005;), como reductor del estrés oxidativo o como antioxidante (Tseng y cols., 1996; Tseng y cols., 1997; Hirunpanich y cols., 2005), efecto anti-ateroesclerótico (Chen y cols., 2003), actividad cardio-protectora al revertir la hipertrofia cardiaca (Jonadet y cols., 1990; Odigie y cols., 2003), etc. Como se puede observar, el fitomedicamento de *H. sabdariffa*, además de su acción antihipertensiva, puede emplearse para el tratamiento de diferentes patologías crónicas que complican la hipertensión arterial, ya sea como droga única o como coadyuvante del tratamiento farmacológico específico. Lo anterior constituye un valor agregado para el fitofármaco de *H. sabdariffa*, ya que en la práctica médica convencional, se requiere de implementar otros fármacos para el tratamiento específico de las diferentes patologías que complican la hipertensión arterial, ya que los antihipertensivos por sí mismos generalmente no inciden en el tratamiento de las patologías concomitantes, y en algunos casos las agravan. Así por ejemplo, en el tratamiento de hipertensos con dislipidemias suele agregarse una estatina; para el manejo del estrés oxidativo (que es concomitante o desencadenante de algunos trastornos), suele agregarse vitamina D, Etc. Es posible que estas complicaciones puedan manejarse en forma adecuada con el uso exclusivo del fitomedicamento de *H. sabdariffa*; sin embargo, es necesaria más investigación, básica y clínica, para el empleo seguro y efectivo del fitofármaco en las diferentes patologías que complican la hipertensión arterial.

14. CONCLUSIONES.

El fitofármaco de los cálices de *H.sabdariffa*, elaborado a partir de un extracto acuoso, estandarizado en 10 mg de antocianinas totales, después de administrarlo cada 24 horas durante 4 semanas continuas a pacientes con hipertensión arterial en etapas 1 ó 2:

- Corrobora el efecto antihipertensivo del extracto acuoso de la misma especie vegetal al reducir en forma significativa la presión arterial sistólica (17.14 mm Hg) y diastólica (11.97 mm Hg). Estos descensos fueron menores a los obtenidos con lisinopril 10 mg (control).
- Mostró seguridad y tolerabilidad terapéuticas del 100% y una efectividad terapéutica del 65.12%. Las dos primeras no difieren, en tanto que la última resultó menor a la del control con lisinopril.
- Aumentó el cloro en 3.19 meq/L, tendió a disminuir el sodio en 1.79 meq/L y no modificó al potasio en suero. Su efecto sobre los electrolitos citados no fue diferente a los observados con el control lisinopril.
- Reduce en forma significativa (13.94 Us, equivalente al 29.75%) la actividad de la ECA plasmática, menor a la del control con lisinopril.
- La tendencia a reducir el sodio sérico y la disminución de la actividad de la ECA plasmática, corroboran dos de sus mecanismos de acción antihipertensiva ya reportados en la literatura, como diurético y como inhibidor de la ECA.
- Representa una alternativa viable en el control de la hipertensión arterial al alcance de la población masiva de nuestro país, en el cual la hipertensión arterial se encuentra entre las primeras causas de muerte.

15. BIBLIOGRAFÍA.

1. Adegunloye BJ, Omoniyi JO, Owolabi OA, Ajagbonna OP, Sofola OA, Coker HA. Mechanisms of the blood pressure lowering effect of the calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* in rats. *Afr J Med Med Sci* 1996; 25 (3): 235-8
2. Adetutu A, Odunola OA, Owoade OA, Adeleke OA, Amuda OS. Anticlastogenic effects of *Hibiscus sabdariffa* fruits against sodium arsenite-induced micronuclei formation in erythrocytes in mouse bone marrow. *Phytother Res.* 2004; 18(10): 862-4
3. Akindahunsi AA, Olaleye MT. Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. *J Ethnopharmacol* 2003; 89(1):161-4.
4. 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(1):56-9
5. Ali MB, Salih WM, Mohamed AH, Homeida AM. Investigation of the antispasmodic potential of *Hibiscus sabdariffa* calyces. *J Ethnopharmacol* 1991; 31(2):249-57
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-97
7. Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sci* 2005;77(3):266-78
8. Aquino DY, Nesme AJ, Alvarado GR, Gatica VR. Efecto protector de la *Hibiscus sabdariffa* (jamaica) en hiperlipidemias. *Memorias de la VII reunión nacional de investigación médica.* Instituto Mexicano del Seguro Social, México 1998: 262
9. Argueta VA, Cano AL, Rodarte ME, Atlas de las plantas de la Medicina Tradicional Mexicana. Instituto Nacional Indigenista. México 1994: 849-50
10. Arinzon Z, Alexander P, Berner Y. Hydrochlorothiazide induced hepato-cholestatic liver injury. *Age Ageing* 2004; 33(5):509-10

11. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, Lonn E, Pogue J, Bosch J; HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107(9): 1284-90
12. Battegay E. Modern therapy of hypertension. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92(50): 2153-7
13. Bhaaskara Rama Murti P, Seshadri TR. The waxy matter of the flowers of *Hibiscus sabdariffa* and *Carthamus tinctorius*. *Proc Indian Acad Sci* 1945; 22: 289-91
14. Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J, Shi Y, Mallows S. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: Efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens* 1997;11 (8): 483-9
15. Black HR. Calcium channel blockers in the treatment of hypertension and prevention of cardiovascular disease: results from major clinical trial. *Clin Cornerstone* 2004; 6(4): 53-66
16. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324(7339): 699-702
17. Bremner AD, Baur M. Oddou –Stock P, Bodin F. Valsartan: long term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19 (8): 1263-85
18. Bruneton J. Pharmacognosy. Phytochemistry Medicinal Plants. Lavoisier Publishing. Paris, Francia 1999: 355-68
19. Brunold C, Deters A, Knoepfel-Sidler F, Hafner J, Muller B, Hensel A. Polysaccharides from *Hibiscus sabdariffa* flowers stimulate proliferation and differentiation of human keratinocytes. *Planta Med* 2004; 70(4):370-3
20. Burch S, Ou N. Current indications for ACE inhibitors and HOPE for the future. *Am J Manag Care* 2002; 8(5): 478-90
21. Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, Oparil S, Kleiman JH, Krause S, Roniker B, Maurath C. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone

- blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25(9): 2388-404
22. Calvo G, Parra L, Pérez G. La atención del paciente con hipertensión arterial. JGH Editores. México 1999: 3-5
 23. Cameron HA, Higgins TJ. Clinical experience with Lisinopril. Observations on safety and tolerability. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (Suppl 1): 177-86
 24. Chang JJ, Luchsinger JA, Shea S. Antihypertensive medication class and pulse pressure in the elderly: analysis based on the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2003; 115(7): 536-42
 25. Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, MacDermott RP. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31(3): 254-7
 26. Chen CC, Hsu JD, Wang SF, Chiang HC, Yang MY, Kao ES, Ho YC, Wang CJ. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Agric Food Chem* 2003;51(18):5472-7
 27. Chewonarin T, Kinouchi T, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Vinitketkumnuen U, Ohnishi Y. Effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.), a Thai medicinal plant, on the mutagenicity of various known mutagens in *Salmonella typhimurium* and on formation of aberrant crypt foci induced by the colon carcinogens azoxymethane and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 1999; 37(6):591-601
 28. Chobanian AV, Barkis GL, Black HR, Cushman WC, Gree LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52
 29. Cruz CM. Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. *Arch Inst Cardiol Mex* 2001; (71): 192-7
 30. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative

- Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4(6):393-404
31. Dafallah AA, al-Mustafa Z. Investigation of the anti-inflammatory activity of *Acacia nilotica* and *Hibiscus sabdariffa*. *Am J Chin Med* 1996;24(3-4):263-9
 32. Diario Oficial de la Federación Mexicana, 1988: Lunes 25 de Julio: 10.
 33. Dzerve V, Britcina N, Pakhomova J, Markovitcha I, Rinkuzs K, Mitjusheva G. Prevalence and control of hypertension in Latvia. *J Hum Hypertens* 2004;18(8):587-90
 34. Ebner C. Therapeutical strategies in hypertensive patients presenting heart failure symptoms. *Wien Med Wochenschr* 2004;154(1-2):8-14
 35. el-Saadany SS, Sitohy MZ, Labib SM, el-Massry RA. Biochemical dynamics and hypocholesterolemic action of *Hibiscus sabdariffa* (Karkade). *Nahrung* 1991;35(6):567-76
 36. Escamilla-Cejudo JA, Lopez-Cervantes M, Escobedo-De La Pena J, Bustamante-Montes LP. The prevalence of hypertension and associated factors in a political district of Mexico City. *Arch Inst Cardiol Mex* 1992; 62(3): 267-75
 37. Frank T, Janssen M, Netzel M, Strass G, Kler A, Kriesl E, Bitsch I. Pharmacokinetics of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. extract. *J Clin Pharmacol* 2005;45(2):203-10.
 38. Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V, Olsen MH, Devereux RB, Fyhrquist F, Ibsen H, Kjeldsen SE, Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk: a LIFE substudy. *Hypertension* 2005;46(3):492-9
 39. Fuleki T, Francis FJ. Quantitative methods of anthocyanins. 2. Determination of total anthocyanins and degradation index for Cranberry juice. *J Food Sci* 1968; 33: 78-83
 40. Gerc V, Buksa M, Arslanagic A. Therapy of hypertension 2004--quo vadis? *Med Arh* 2004;58(2 Suppl 1):39-41
 41. Gordon H, Williams K, Isselbacher J, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB. *Principios de Medicina Interna*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Tomo I. 2004:1286-303

42. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002; 1(3): 149-56
43. Grandi AM. Antihypertensive therapy: role of aldosterone antagonists. *Curr Pharm Des* 2005; 11(17): 2235-42
44. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. Gissi-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together on 6-weeks mortality and ventricular function alter acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22
45. Guadalajara JF. *Cardiología*, Quinta Ed. Méndez Editores. México 2003: 593-625
46. Guerra RA. Hipertensión arterial. En: *Temas de Medicina Interna*. Ed. Interamericana McGraw-Hill. México 1995: 3-20
47. Gumieniak O, Williams GH. Mineralocorticoid receptor antagonists and hypertension: is there a rationale? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(4): 279-87
48. Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J Ethnopharmacol* 1999;65(3):231-6
49. Hamilton LC, Ed. *Statistics with STATA 3*. Belmont, California: Duxbury Press, 1993.
50. Hansawasdi C, Kawabata J, Kasai T. Alpha-amylase inhibitors from roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) tea. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64(5):1041-3
51. Henson EB, Bess DT, Abraham L, Bracikowski JP. Penile angioedema possibly related to lisinopril. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(17): 1773-4
52. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine* 2004;11(5):375-82
53. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyaphatsara N, Sato H, Herunsalee A, Suthisisang C. Antioxidant effects of aqueous extracts from dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* LINN. (Roselle) in vitro using rat low-density lipoprotein (LDL). *Biol Pharm Bull* 2005;28(3):481-4

54. Hou DX, Tong X, Terahara N, Luo D, Fujii M. Delphinidin 3-sambubioside, a Hibiscus anthocyanin, induces apoptosis in human leukemia cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. Arch Biochem Biophys 2005; 440(1): 101-9
55. Hwang YS, Yen HW. Efficacy of once-daily lisinopril monotherapy in systemic hypertension. Clin Cardiol 1993;16(2):129-32
56. Izzo JL Jr, Weinberg MS, Hainer JW, Kerkering J, Tou CK. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs uptitration of lisinopril: the AMAZE trials. J Clin Hypertens 2004; 6 (9): 485-93
57. Jackson EK. Diuréticos. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª. Edición. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA Editores. McGraw-Hill Interamericana Editores. México 1996: 735-65
58. Jackson EK, Garrison JC. Renina y Angiotensina. En: Goodman & Gilman Las Bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª. Edición. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA Editores. McGraw-Hill interamericana. México 1996: 785-811
59. Jackson T. Wright, Jr, MD, PhD; J. Kay Dunn, PhD; Jeffrey A. Cutler, MD; Barry R. Davis, MD, PhD; William C. Cushman, MD; Charles E. Ford, PhD; L. Julian Haywood, MD; Frans H. H. Leenen, MD, PhD; Karen L. Margolis, MD, MPH; Vasilios Papademetriou, MD; Jeffrey L. Probstfield, MD; Paul K. Whelton, MD; Gabriel B. Habib, MD; for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril. JAMA 2005;293:1595-608
60. Jensen HA. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish cooperative Study Group. Clin Exp Hypertens A 1992; 14 (6): 1095-110
61. Jonadet M, Bastide J, Bastide P, Boyer B, Carnat AP, Lamaison JL. In vitro enzyme inhibitory and in vivo cardioprotective activities of hibiscus (*Hibiscus sabdariffa* L.) J Pharm Belg 1990; 45(2):120-4

62. Ke YS, Tao YY, Yang H, Yu GH. Effects of valsartan with or without benazepril on blood pressure, angiotensin II, and endoxin in patients with essential hypertension. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24(4): 337-41
63. Kim MS, Kim JK, Kim HJ, Moon SR, Shin BC, Park KW, Yang HO, Kim SM, Park R. Hibiscus extract inhibits the lipid droplet accumulation and adipogenic transcription factors expression of 3T3-L1 preadipocytes. *J Altern Complement Med* 2003;9(4):499-504
64. Kirdpon S, Nakorn SN, Kirdpon W. Changes in urinary chemical composition in healthy volunteers after consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) juice. *J Med Assoc Thai* 1994;77(6):314-21
65. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn SM, Harris KE, Wedel H; LIFE Study Group. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *J Clin Hypertens* 2005;7(3):152-8
66. Kolawole JA, Maduenyi A. Effect of Zobo drink (*Hibiscus sabdariffa* water extract) on the pharmacokinetics of acetaminophen in human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 29 (1): 25-9
67. Kolck UW, Zaugg CE, Erne P. Pharmacological basis of antihypertensive drug therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(20): 847-56
68. Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Fountoulakis EJ, Liolios AD, Skoulas JG. Tongue angioedema after long-term use of ACE inhibitors. *Am J Otolaryngol* 1998; 19(6): 394-6
69. Laurent S, Consoli S, Girerd X, Thomas D, Amouyel P, Levy A, Pouchain D. Causes of uncontrolled hypertension. DUO-HTA survey. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(9): 823-31
70. Leonova MV, Belousov DIu. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension in Russia (PIFAGOR). *Kardiologia* 2003;43(11):23-6

71. Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2736-40
72. Ley General de Salud. "Nuevo capítulo sobre plantas medicinales", capítulo III, BIS II. México, 1998.
73. Li H, Srinivasan SR, Chen W, Xu JH, Li S, Berenson GS. Vascular abnormalities in asymptomatic, healthy young adult smokers without other major cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2005; 18(3): 319-24
74. Lin HH, Huang HP, Huang CC, Chen JH, Wang CJ. Hibiscus polyphenol-rich extract induces apoptosis in human gastric carcinoma cells via P⁵³ phosphorylation and p³⁸ MAPK/FasL cascade pathway. *Mol Carcinog* 2005; 43 (2): 86-99
75. Lin LT, Liu LT, Chiang LC, Lin CC. In vitro anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. *Phytother Res* 2002;16(5):440-4.
76. 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(5):635-41
77. Lonn E, Shaikhholeslami R, Yi Q, Bosch J, Sullivan B, Tanser P, Magi A, Yusuf S. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;3(12): 2200-6
78. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Stern MP, Hazuda HP, Haffner S. Prevalence of hypertension in hispanic and non-hispanic white populations. *Hypertension* 2002; 39: 203-8
79. Lotti G, Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance. *Fortschr Med* 1993; 111: 429-32
80. Maestre ML, Litvan H, Galan F, Puzo C, Villar Landeira JM. Impossibility of intubation due to angioedema secondary to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46(2): 88-91

81. Maiga A, Diallo D, Bye R, Paulsen BS. Determination of some toxic and essential metal ions in medicinal and edible plants from Mali. *J Agric Food Chem* 2005; 53 (6): 2316-21
82. McMurray JJ. Angiotensin inhibition in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5 (Suppl 1):S17-22
83. Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, Vagnarelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19(5): 843-50
84. Miller PM, Anton RF, Egan BM, Basile J, Nguyen SA. Excessive alcohol consumption and hypertension: clinical implications of current research. *J Clin Hypertens* 2005; 7(6): 346-51
85. Moser M. Current Recommendations for the treatment of hypertension: are they valid. *Journal Hypertens* 2002; 20 (Suppl.1): S3
86. Motwani JG, Fenwick MK, Morton JJ, Struthers AD. Furosemide-induced natriuresis is augmented by ultra-low-dose captopril but not by standard doses of captopril in chronic heart failure. *Circulation* 1992;86(2):439-45
87. Motz W. High blood pressure and coronary heart disease. Are there new therapeutic options? *Herz* 2004; 29(3): 255-65
88. Muller BM, Franz G. Chemical structure and biological activity of polysaccharides from *Hibiscus sabdariffa*. *Planta Med* 1992; 58(1):60-7
89. Murria CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76
90. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademitriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6 (3): 161-6
91. No authors listed. Adult hypertension: reducing cardiovascular morbidity and mortality. *Prescrire Int* 2005; 14 (75): 25-33
92. Odigie IP, Ettarh RR, Adigun SA. Chronic administration of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 86 (2-3): 181-5

93. Ol'binskaia LI, Sizova ZhM, Zheleznykh EA, Fitilev SB, Sergeeva TE, Pukhlianko ME, Potapova GN. Antihypertensive efficacy, tolerance and safety of lisinopril (sinopril) and captopril (capoten) in patients with mild and moderate arterial hipertensi3n. Ter Arkh 1999;71(11):61-4
94. O'Meara E, Lewis E, Granger C, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Ostergren J, Carlsson J, Olofsson B, McMurray J, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Patient perception of the effect of treatment with candesartan in heart failure. Results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail 2005;7(4):650-6
95. Onyenekwe PC, Ajani EO, Ameh DA, Gamaniel KS. Antihypertensive effect of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in Wistar rats. Cell Biochem Funct 1999; 17 (3): 199-206
96. Organizaci3n Mundial de la salud. Condiciones de salud en las Am3ricas. Publicaci3n cient3fica No. 525; 1990: 1-99
97. Orisakwe OE, Husaina DC, Afonne OJ. Testicular effects of sub-chronic administration of *Hibiscus sabdariffa* calyx aqueous extract in rats. Reprod Toxicol 2004; 18 (2): 295-8
98. Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Lisinopril or Nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. J Hypertens 1991; 9(12): 1097-104.
99. Paglieri C, Bisbocci D, Amenta F, Veglio F. Arterial hypertension and cognitive d3ficit. Ann Ital Med Int 2004; 19(3): 163-70
100. Pearson TA. Multiple risk factors for coronary artery disease: behavioral factors in preventive cardiology. Am J Cardiol 1987; 60(18): 74J-79J
101. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular

- hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108(15): 1831-8
102. Polasa K, Rukmini C. Mutagenicity tests of cashewnut shell liquid, rice-bran oil and other vegetable oils using the Salmonella typhimurium/microsome system. *Food Chem Toxicol* 1987;25(10):763-6
 103. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Calhoun DA. Aldosterone antagonism: an emerging strategy for effective blood pressure lowering. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(3): 186-92
 104. Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K, Wojciechowska W. Antihypertensive treatment for patients with hypertension and diabetes type II-current clinical research. *Przegl Lek* 2003; 60(2): 111-5
 105. Rakic D, Rumboldt Z, Bagatin J, Polic S. Effects of four antihypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: randomized prospective study. *Croat Med J* 2002; 43(6): 672-9
 106. Rao PU. Nutrient composition and biological evaluation of mesta (*Hibiscus sabdariffa*) seeds. *Plant Foods Hum Nutr* 1996;49(1):27-34
 107. Reyes AJ, Leary WP, Crippa G, Maranhao MF, Hernandez-Hernandez R. The aldosterone antagonist and facultative diuretic eplerenone: a critical review. *Eur J Intern Med* 2005; 16(1): 3-11
 108. Richardson PJ, Meany B, Breckenridge AM, Grimmer SF, Johnston GD, Kondowe G. Lisinopril in essential hypertension: a six month comparative study with nifedipine. *J Hum Hypertens* 1987; 1(3):175-9
 109. Rivera García R. Efectividad terapéutica y tolerabilidad de tres dosis de un fitofármaco de *Hibiscus sabdariffa* (jamaica) en pacientes con hipertensión arterial. Estudio piloto. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. Universidad Autónoma Juárez de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, junio de 2005
 110. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G; Nebivolol-Lisinopril Study group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the

- treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre study. *Blood Press Suppl* 2003; 1: 30-35
111. Rossignol P, Le Coz S, Plouin PF. Influence of recent trials on essential arterial hypertension management. *Rev Prat* 2004; 54(6): 626-32.
 112. Rumboldt Z, Simunic M, Bagatin J, Rumbolt M, Marinkovic M, Janezic A. Controlled multicentre comparison of captopril versus lisinopril in the treatment of mild to moderate arterial hypertension. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993; 13(1): 35-41
 113. Rush JE, Lyle PA. Safety and tolerability of lisinopril in older hypertensive patients. *Am J Med* 1988; 23(85) (3B): 55-9
 114. Safar M, Thijs L, Staessen JA. Syst-Eur study: analysis of the benefits of nitrendipine in hypertensive type 2 diabetics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(7-8):768-71
 115. Salah AM, Gathumbi J, Vierling W. Inhibition of intestinal motility by methanol extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae) in rats. *Phytother Res* 2002; 16(3):283-5
 116. Samy MS. Chemical and nutritional studies on roselle seeds (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Z Ernährungswiss* 1980;19(1):47-9
 117. Sanchez Torres G. Follow-up studies on systemic arterial hypertension in Mexico. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990; 60(3): 227-32
 118. Santello JL, Mion Junior D. Captopril combined with hydrochlorothiazide in mild and moderate hypertension. A Brazilian multicenter study. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71(5): 713-6
 119. Scheen AJ, Krzesinski JM. Clinical study of the month. Which initial antihypertensive? Results from the ALLHAT trial. *Rev Med Liege* 2003; 58(1): 47-52
 120. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30(6): 487-96
 121. Scholze JE. Differential therapy with calcium antagonists. *Herz* 2003; 28(8): 754-63
 122. Secretaría de Salud. Proyecto de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2001; 39 (1):67-87

123. Sica DA. ACE inhibitor intolerance and lessons learned from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) trials. *Congest Heart Fail* 2004; 10(3): 160-4
124. Sierra C, Ruilope LM. Role of the selective aldosterone receptor blockers in arterial hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5(1): 23-25
125. Silance PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptors antagonists in the treatment of arterial hypertension. *Rev Med Brux* 2003;24(6):A483
126. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1(1): 18-20
127. SSA. Mortalidad. Dirección General de Estadística, Información y Evaluación, Secretaría de Salud, Septiembre de 2000.
128. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Verschueren LJ, Amery A.. Fluctuations in the plasma angiotensin I converting enzyme activity during long-term treatment with captopril. *Acta Cardiol* 1982; 37(1): 1-9.
129. Standridge JB. Hypertension and atherosclerosis: clinical implications from the ALLHAT Trial. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7(2):132-9
130. Stanley JC, Samson RH. Treatment of hypertension from volume to vasoconstriction: The ACE up your sleeve. *Semin Vasc Surg* 2002; 15(4): 225-36
131. Stark NJ. Clinical trials design. Third edition. Clinical Design Group Inc, Chicago, IL. 2000: 105-26.
132. Steffen HM. Use of calcium channel antagonists for the treatment of hypertension in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21(9):565-81
133. Suboh SM, Bilto YY, Aburjai TA. Protective effects of selected medicinal plants against protein degradation, lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively stressed human erythrocytes. *Phytother Res* 2004; 18(4):280-4
134. Suzuki H, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S. Decline of renal function is associated with proteinuria and systolic blood pressure in the morning in diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(2-3): 129-38.
135. Takeda Y. Role of cardiovascular aldosterone in hypertension. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3(3): 261-6

136. The Complete German Comisión E Monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council. Austin, Texas. 1998
137. The joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Archives Internal Medicine 1997; 157: 2413-46
138. Tseng TH, Hsu JD, Lo MH, Chu CY, Chou FP, Huang CL, Wang CJ. Inhibitory effect of Hibiscus protocatechuic acid on tumor promotion in mouse skin. Cancer Lett 1998; 126(2):199-207
139. Tseng TH, Kao ES, Chu CY, Chou FP, Lin Wu HW, Wang CJ. Protective effects of dried flower extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. against oxidative stress in rat primary hepatocytes. Food Chem Toxicol 1997;35(12):1159-64.
140. 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(3):307-15
141. Tseng TH, Wang CJ, Kao ES, Chu HY. Hibiscus protocatechuic acid protects against oxidative damage induced by tert-butylhydroperoxide in rat primary hepatocytes. Chem Biol Interact 1996; 101(2):137-48
142. Velázquez M, Rosas P, Lara E. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Arch Cardiol Mex 2002; 72 (1): 71-84
143. Wang CJ, Wang JM, Lin WL, Chu CY, Chou FP, Tseng TH. Protective effect of Hibiscus anthocyanins against tert-butyl hydroperoxide-induced hepatic toxicity in rats. Food Chem Toxicol 2000;38(5):411-6
144. Weber MA. Angiotensin II receptor blockers in older patients. Am J Geriatr cardiol 2004; 13(4): 197-205
145. Weir MR, Fagan T, Crysant S, Flamenbaum W, Kaihlanen PM, Lueg M, Anzalone D. Comparison of the efficacy and tolerability of an angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) versus a calcium channel antagonist (diltiazem SR) in the treatment of moderate to severe hypertension. J Hum Hypertens 1994; 1(7): 531-7

146. Weir MR, Kong BW, Jenkins P, Lavin PT. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained-release verapamil in black patients with hypertension. *Clin ther* 1991; 13(3): 409-16
147. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, He J. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens* 2005; 23(4): 737-43
148. Wrobel K, Wrobel K, Urbina EM. Determination of total aluminum, chromium, copper, iron, manganese, and nickel and their fractions leached to the infusions of black tea, green tea, *Hibiscus sabdariffa*, and *Ilex paraguariensis* (mate) by ETA-AAS. *Biol Trace Elem Res* 2000; 78(1-3):271-80
149. Wu SC, Liu CP, Chiang HT, Lin SL. Prospective and randomized study of the antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart vessels* 2004; 19 (1): 13-8
150. Yagoub Ael-G, Mohamed BE, Ahmed AH, El Tinay AH. Study on furundu, a traditional Sudanese fermented roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) seed: effect on in vitro protein digestibility, chemical composition, and functional properties of the total proteins. *J Agric Food Chem* 2004; 52 (20): 6143-50
151. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110(17):2618-26
152. Zidek W. Novel guidelines for antihypertensive treatment. Proven and new. *Internist* 2005; 46 (Suppl 1): S4-10
153. Zolck UW, Zaugg CE, Erne P. Pharmacological basis of antihypertensive drug therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(20): 847-56

16. ANEXOS.

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación clínica titulado: **SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE UN FITOFARMACO ANTIHIPERTENSIVO. ELABORADO A PARTIR DE LA ESPECIE VEGETAL *HIBISCUS SABDARIFFA*. ENSAYO CLINICO, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON LISINOPRIL.**

El objetivo del estudio es: comparar la eficacia terapéutica, tolerabilidad y seguridad de un medicamento a base de la planta denominada “jamaica”, en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial.

Se me ha explicado que mi participación consiste en:

- a) Contestar a las preguntas que sobre mi enfermedad se me planteen.
- b) Permitir que se me tome semanalmente la presión arterial.
- c) Proporcionar una muestra de sangre al inicio y al final del estudio.
- d) Asistir a evaluaciones semanales de mi enfermedad (en total 5).
- e) Tomar el medicamento que se me asigne, teniendo en cuenta que puede ser el fitofarmaco de *Hibiscus sabdariffa* bajo estudio ó bien el Lisinopril, de acuerdo a las instrucciones que se me den.
- f) No aceptar, durante el estudio, ningún otro tratamiento para la presión arterial. En caso de hacerlo lo notificaré al investigador.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se lleven a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con el estudio o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio, y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del
paciente: _____

Nombre y firma del
investigador: _____

Nombre y Firma del familiar o
testigo: _____

Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial[☆]

A. Herrera-Arellano^{a,*}, S. Flores-Romero^b, M.A. Chávez-Soto^c, J. Tortoriello^a

^a Centro de Investigación Biomédica del Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Argentina 1 Xochitepec, 62790 Morelos, Mexico

^b Hospital General Regional Lic. Ignacio García Téllez, IMSS, Cuernavaca, Morelos, Mexico

^c Laboratorio de Plantas Medicinales, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, CMN Siglo XXI, IMSS, Distrito Federal, Mexico

Abstract

In order to compare the antihypertensive effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* with captopril, a controlled and randomized clinical trial was done. Patients from 30 to 80 years old with diagnosed hypertension and without antihypertensive treatment for at least 1 month before were included. The experimental procedure consisted of the administration of an infusion prepared with 10 g of dry calyx from *H. sabdariffa* on 0.5 l water (9.6 mg anthocyanins content), daily before breakfast, or captopril 25 mg twice a day, for 4 weeks. The outcome variables were tolerability, therapeutic effectiveness (diastolic reduction ≥ 10 mm Hg) and, in the experimental group, urinary electrolytes modification. Ninety subjects were included, 15 withdrew from the study due to non-medical reasons; so, the analysis included 39 and 36 patients from the experimental and control group, respectively. The results showed that *H. sabdariffa* was able to decrease the systolic blood pressure (BP) from 139.05 to 123.73 mm Hg (ANOVA $p < 0.03$) and the diastolic BP from 90.81 to 79.52 mm Hg (ANOVA $p < 0.06$). At the end of the study, there were no significant differences between the BP detected in both treatment groups (ANOVA $p > 0.25$). The rates of therapeutic effectiveness were 0.7895 and 0.8438 with *H. sabdariffa* and captopril, respectively (X^2 , $p > 0.560$), whilst the tolerability was 100% for both treatments. A natriuretic effect was observed with the experimental treatment. The obtained data confirm that the *H. sabdariffa* extract, standardized on 9.6 mg of total anthocyanins, and captopril 50 mg/day, did not show significant differences relative to hypotensive effect, antihypertensive effectiveness, and tolerability.

© 2004 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Keywords: *Hibiscus sabdariffa*; Malvaceae; Captopril; Essential hypertension; Controlled and randomized clinical trial; Complementary and alternative medicine

Introduction

Hypertension is one of the most important health problems in developed countries. This is due to the numerous deaths secondary to cardiopathy, stroke, and renal failure, produced by vascular complications

[☆]This work is part of the Ph.D. project of Armando Herrera Arellano at the “Universidad Autónoma Metropolitana”.

*Corresponding author. Tel.: +52-777-3612155; fax: +52-777-3612194.

E-mail address: armandoha_mx@yahoo.com.mx (A. Herrera-Arellano).