



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA

“Consumo de un extracto de *Hibiscus sabdariffa* en indicadores metabólicos e inflamatorios de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, estudio de casos”

Para obtener el título de
Maestra en Nutrición Clínica

P R E S E N T A

Ana Cristina Velasco Espinosa

X00348

Director(a):
Dra. Guadalupe López Rodríguez

San Agustín, Tlaxiaca, Hgo., 16 de abril del 2021



ICSa-MNC-Abril 2021.

Asunto: Asignación de Jurado de Examen.

M. en A. JULIO CESAR LEINES MEDÉCIGO
COORDINACIÓN DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Por este medio se informa que el comité tutorial asignado al L.N. Ana Cristina Velasco Espinosa con número de cuenta X00348, estudiante de la Maestría en Nutrición Clínica dio terminación al proyecto termina titulado "Consumo de un extracto de Hibiscus sabdariffa en indicadores metabólicos e inflamatorios de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, estudio de casos" y por lo tanto se autoriza la impresión del documento de tesis en extenso propuesto por el estudiante.

Lo anterior, en función de que, el estudiante realizó todas las correcciones, adiciones y/o modificaciones sugeridas por el comité en la revisión previa con fecha 10 de marzo 2021.

Por tal motivo, solicito a usted tenga a bien permitir a la candidata a maestra dar continuidad al proceso necesario que conlleve a la obtención del grado de Maestra en Nutrición Clínica.

Dra. Guadalupe López Rodríguez
Director de tesis
Dra. Nelly del Socorro Cruz Cansino

M. en NC. Zuli Guadalupe Calderón Ramos

Dr. Marcos Marcelo Galván García

M. en NC. Arianna Omaña Covarrubias

ATENTAMENTE

Pachuca, Hidalgo, 14 de abril del 2021
"Amor, Orden y Progreso"

M.C.Esp. Adrián Moya Escalera
Director del Instituto de Ciencias de la Salud
Dean

M. en N.C Arianna Omaña Covarrubias
Jefa del Área Académica de Nutrición
Chair of Academic Area of Nutrition

Dra. Lydia López Pontigo
Coordinadora de Posgrado del ICSa
Director of Graduate Studies of ICSa

M. en N.C María Enriqueta Velázquez Serrano
Coordinadora del Programa Educativo
Director of Graduate Studies



Acta de revisión de proyecto terminal

Agradecimientos

Índice de tablas y figuras	- 3 -
Abreviaturas	- 4 -
Resumen	- 6 -
Abstract	- 7 -
1. MARCO TEÓRICO	- 8 -
1.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares del adulto	- 8 -
1.2 Prevalencia y mortalidad de la insuficiencia cardíaca crónica en México	- 8 -
1.3 Etiología y fisiopatología de la insuficiencia cardíaca crónica	- 10 -
1.4 Factores de riesgo y comorbilidades de la insuficiencia cardíaca crónica	- 12 -
1.5 Inflamación en insuficiencia cardíaca	- 12 -
1.6 Criterios diagnósticos de la insuficiencia cardíaca	- 13 -
1.7 Tratamientos farmacológicos en enfermedades cardiovasculares	- 15 -
1.8 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con polifenoles y flavonoides	- 16 -
1.8.1 Polifenoles	- 16 -
1.8.2 Clasificación de los flavonoides	- 17 -
1.8.3 Antocianinas	- 17 -
1.9 Descripción botánica de la jamaica	- 18 -
1.10 Usos terapeuticos de la jamaica	- 18 -
1.11 Mecanismo antioxidante e inflamatorio de los polifenoles	- 19 -
1.12 Papel de las antocianinas en enfermedades cardiovasculares	- 19 -
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	- 21 -
2.1 Pregunta de investigación	- 21 -
3. HIPÓTESIS	- 21 -
4. JUSTIFICACIÓN	- 22 -
5. OBJETIVOS	- 23 -
5.1 Objetivo general	- 23 -
5.2 Objetivos específicos	- 23 -
6. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS	- 24 -
6.1 Metodología	- 24 -
6.1.1. Tipo de estudio	- 24 -
	- 1 -

6.2 Extracto de jamaica <i>Hibiscus sabdariffa</i>	- 24 -
6.2.1 Obtención de la muestra y extractos	- 24 -
6.2.2 Determinación de antocianinas, fenoles totales y flavonoides	- 25 -
6.2.3 Determinación de actividad antioxidante	- 26 -
6.3 Muestra y grupos de estudio	- 26 -
6.4 Criterios de selección	- 27 -
6.5 Estado nutricional	- 27 -
6.6 Obtención de la muestra sanguínea	- 28 -
6.6.1 Medición de indicadores metabólicos	- 28 -
6.6.2 Indicadores inflamatorios y daño al miocardio	- 29 -
6.6.3 Medición de indicadores clínicos	- 29 -
6.7 Aspectos éticos	- 29 -
6.8 Análisis estadístico	- 30 -
7. RESULTADOS	- 30 -
7.1 Descripción botánica	- 30 -
7.2 Determinación de la capacidad antioxidante de la <i>Hibiscus sabdariffa</i>	- 31 -
7.3 Descripción de casos clínicos	- 32 -
7.3.1 Caso Clínico 1	- 32 -
7.3.2 Caso Clínico 2	- 34 -
7.3.3 Caso Clínico 3	- 36 -
7.3.4 Caso Clínico 4	- 37 -
7.3.5 Caso Clínico 5	- 38 -
7.3.6 Caso Clínico 6	- 40 -
8. DISCUSIÓN	- 44 -
9. CONCLUSIONES	- 46 -
ANEXOS	- 47 -
Anexo 1. Carta de consentimiento informado	- 47 -
Anexo 2. Dictámenes comité ética	- 49 -
Anexo 3. Instrumentos de evaluación	- 51 -
10. BIBLIOGRAFÍA	- 58 -

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Defunciones por enfermedades del corazón, México 2017. Fuente: INEGI, 2019. Principales causas de mortalidad (10).....	- 9 -
Figura 2. Defunciones por enfermedades del corazón según grupo de edad y sexo, México 2016. Fuente: INEGI, 2017. Principales causas de mortalidad (10)	- 9 -
Figura 3. Cálices de Hibiscus sabdariffa Jersey Acriollada	- 31 -
Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.....	- 14 -
Tabla 2. Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca en base a sintomatología de la NYHA	- 14 -
Tabla 3. Definición y clasificación de los niveles de presión arterial ^a	- 15 -
Tabla 4. Puntos de corte de péptidos natriuréticos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.....	- 15 -
Tabla 5. Comparación de las características botánicas de Hibiscus sabdariffa	- 30 -
Tabla 6. Determinación de capacidad antioxidante, compuestos polifenoles y antocianinas en extracto acuoso de Hibiscus sabdariffa Jersey Acriollada.	- 32 -
Tabla 7. Características antropométricas y dietéticas.....	- 41 -
Tabla 8. Diagnósticos y resultados hemodinámicos	- 42 -
Tabla 9. Resultados metabólicos e inflamatorios de la intervención	- 43 -

Abreviaturas

ABTS	Ácido 2,2'-azinobis (3etilbenzotiazolín)-6-sulfónico
AC	Equivalentes de ácido cítrico
ARA	Receptores de angiotensina
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CE	Equivalentes de catequina
CH	Cardiopatía hipertensiva
c-HDL	Colesterol de alta densidad
c-LDL	Colesterol de baja densidad
CT	Colesterol total
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazina
EAG	Equivalentes de ácido gálico
EAHS	Extracto acuoso de <i>Hibiscus sabdariffa</i>
ECG	Equivalentes de cianidina-3-glucósido
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	Sociedad española de cardiología
FA	Fibrilación auricular
Fe (II)	Óxido ferroso
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FNT- α	Factor de necrosis tumoral α
FRAP	Poder antioxidante de la reducción férrica
Gl	Glucosa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HVD	Hipertrofia ventricular derecha
IA	Insuficiencia aórtica
IC	Insuficiencia cardíaca
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
ICCH	Insuficiencia cardíaca crónica hipertensiva
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IM	Insuficiencia mitral
IMC	Índice de masa muscular
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LRA	Lesión renal aguda

MD	Miocardiopatía dilatada
MUFA	Ácidos grasos monoinsaturados
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NT-proPNB	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA	Ácido protocatecúico
PCR	Proteína C - reactiva
PCR-us	Proteína C - reactiva ultrasensible
PN	Péptidos natriuréticos
PNA	Péptidos natriuréticos auricular
PNB	Péptidos natriuréticos de tipo b
QE	Equivalentes de quercetina
RAAS	Sistema renina angiotensina-aldosterona
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SFA	Ácidos grasos saturados
SREBP-2	Proteína 2 de unión al elemento regulador de esteroides
ST-2	Receptor de il-33
T3	Triyodotironina
TA	Tensión arterial
TAD	Presión arterial diastólica
TAPSE	Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
TAS	Presión arterial sistólica
TEAC	Capacidad antioxidante equivalente a Trolox
TFG	Tasa de filtración glomerular
Tg	Triacilglicerol
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TSV	Taquicardia supraventricular

Resumen

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de morbilidad y mortalidad en México y en todo el mundo, representando un 63 % de las causas anuales de muerte. La mortalidad en México de enfermedades del corazón se ubica en la primera causa, registrándose en el año 2019, más de 150 mil casos, la prevalencia de hipertensión en el estado de Hidalgo es de 46.6% en mujeres y 34.1% en hombres mostrando un incremento del 208.7% y 134% con respecto a lo observado en la ENSANUT 2012.

Objetivo: Evaluar los cambios en indicadores metabólicos e inflamatorios con la ingesta de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Metodología: Serie de casos de 6 pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección disminuida pertenecientes al servicio de Cardiología del Hospital General de Pachuca. Estos sujetos se dividieron aleatoriamente en dos grupos de igual tamaño que recibieron tratamiento farmacológico óptimo (grupo control) o 5 g de extracto de jamaica (grupo de estudio) diariamente por 30 días. Se evaluaron las modificaciones al inicio, y al final de la intervención mediante biomarcadores como PCR ultrasensible, péptidos natriuréticos tipo B, perfil de lípidos, glucemia y tensión arterial.

Resultados: Durante el periodo de intervención se evidenciaron modificaciones variables en el estado hemodinámico, perfil de lípidos de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios; el tratamiento con jamaica evidenció modificaciones en la concentración de glucosa, NT-proBNP, colesterol total, triacilglicéridos y colesterol LDL. En un paciente se notificaron complicaciones (descompensación hemodinámica).

Conclusiones: El consumo de jamaica ejerce un papel en las modificaciones metabólicas e inflamatorias, sin embargo, debido a la heterogeneidad de diagnósticos y comorbilidades asociadas en esta serie de casos no se pudo demostrar la asociación de la jamaica y la respuesta inflamatoria en pacientes con ICC.

Palabras clave: Antocianinas, hipertensión, antiinflamatorio, *Hibiscus Sabdariffa*, insuficiencia cardíaca.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the main causes of morbidity and mortality in Mexico and throughout the world, representing 63% of the annual causes of death. Mortality in Mexico from heart disease is the first cause, registering in 2019, more than 150 thousand cases, the prevalence of hypertension in the state of Hidalgo is 46.6% in women and 34.1% in men, showing an increase 208.7% and 134% with respect to what was observed in the ENSANUT 2012.

Objective: To evaluate the changes in metabolic and inflammatory indicators with the intake of an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* in patients with chronic heart failure.

Methodology: Case series of 6 patients with a previous diagnosis of chronic heart failure and decreased ejection fraction belonging to the Cardiology service of the General Hospital of Pachuca. These subjects were randomly divided into two groups of equal size that received optimal drug treatment (control group) or 5 g of hibiscus extract (study group) daily for 30 days. Modifications at the beginning and at the end of the intervention were evaluated using biomarkers such as ultrasensitive CRP, type B natriuretic peptides, lipid profile, blood glucose and blood pressure.

Results: During the intervention period, variable changes were observed in hemodynamic status, lipid profile of cardiovascular risk and inflammatory markers; treatment with jamaica showed changes in the concentration of glucose, NT-proPNB, total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol. Complications (hemodynamic decompensation) were reported in one patient.

Conclusions: The consumption of hibiscus plays a role in metabolic and inflammatory changes; however, due to the heterogeneity of diagnoses and associated comorbidities in this series of cases, the association between hibiscus and the inflammatory response in patients with CHF could not be demonstrated.

Key words: Anthocyanins, hypertension, anti-inflammatory, *Hibiscus Sabdariffa*, heart failure.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares del adulto

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Son la principal causa de defunción en todo el mundo y afectan en mayor medida a los países de ingresos bajos y medianos, más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países (1). Datos de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud indican, que las enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas alcanzan proporciones epidémicas, lo que se puede atribuir a las desigualdades sociales como determinante de la mortalidad prematura (2).

Un hallazgo común de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es que su prevalencia y su incidencia se incrementan con la edad, debido al aumento en la esperanza de vida a más de 70 años en personas que presentan enfermedad isquémica cardíaca. Datos del *Framingham Heart Study* indican que la hipertensión arterial es el factor de riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) más común, además demostró que la incidencia de casos de IC se duplica con cada década de vida (3, 4); afecta anualmente a aproximadamente el 1% de los sujetos mayores de 65 años y alcanza un 2-3% por año en sujetos de 85 a 94 años de edad. La prevalencia de la IC también se incrementa con la edad y llega a ser tan alta como un 2-5% de los sujetos de 70 a 79 años de edad y casi el 15% de los varones mayores de 80 años (5).

1.2 Prevalencia y mortalidad de la insuficiencia cardíaca crónica en México

La prevalencia de hipertensión en México en el grupo de edad de 40 a 59 años de edad según la ENSANUT 2012 fue de 17.6% en mujeres y 14.1% en hombres mientras que la ENSANUT 2018 indica una prevalencia de 47.8% en mujeres y 35.2% en hombres y, en el estado de Hidalgo es de 46.6% en mujeres y 34.1% en hombres mostrando un incremento del 208.7%, 208.3% y 134%, 90% con respecto a lo observado en la ENSANUT 2012 (6-8), esto guarda estrecha relación con la edad, el medio ambiente, el estilo de vida, el género y los factores comórbidos, como la diabetes, la obesidad, las dislipidemias, el tabaquismo y la predisposición genética (9). De acuerdo con datos del INEGI, en México la mortalidad de enfermedades del corazón se ubica en la primera causa, registrándose en el año 2019, más de 150 mil casos (Figura 1), de las cuales, los más frecuentes fueron

por enfermedad isquémica y eventos cerebrovasculares, siendo más afectados los hombres en comparación con las mujeres (Figura 2).

Defunciones por enfermedades del corazón

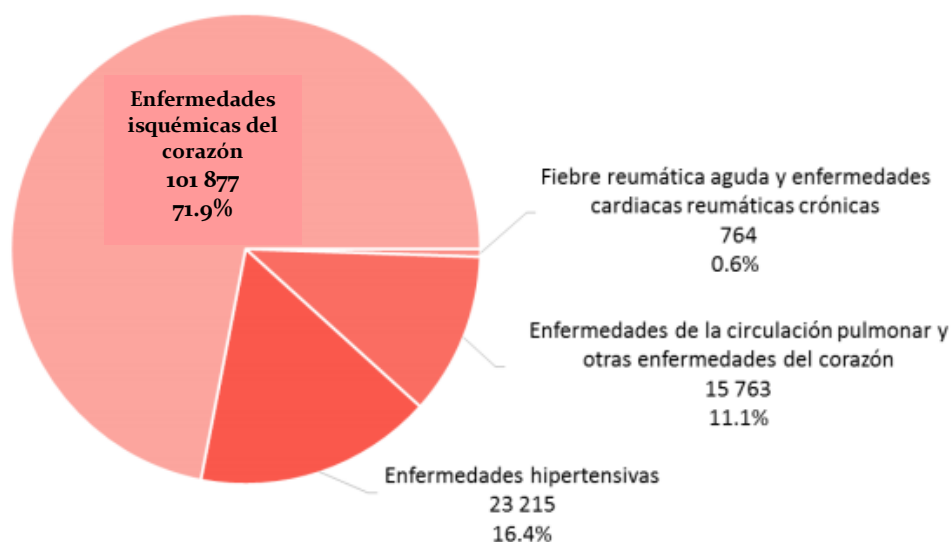


Figura 1. Defunciones por enfermedades del corazón, México 2017. Fuente: INEGI, 2019. Principales causas de mortalidad (10)

Defunciones por enfermedades del corazón según grupos de edad y sexo

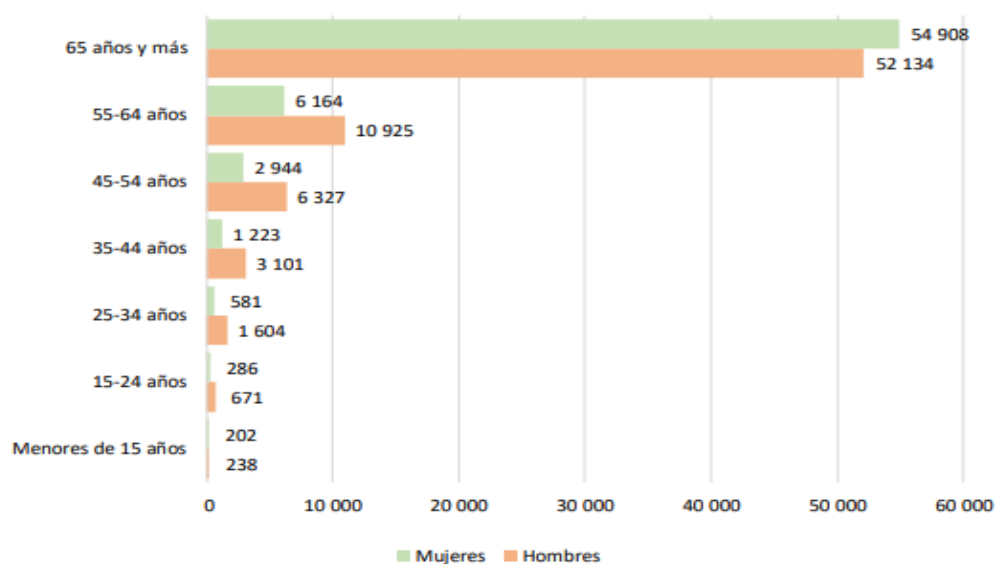


Figura 2. Defunciones por enfermedades del corazón según grupo de edad y sexo, México 2016. Fuente: INEGI, 2017. Principales causas de mortalidad (10)

Las enfermedades no transmisibles como son ECV, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas son más comunes en personas de la tercera edad y se estima que, para el 2030 la población de 60 años y más incrementa a 16.6 % y a 21.4 % en el 2050, por tanto las enfermedades no transmisibles se pronostica que van a ser las responsables del 75% de las muertes en el mundo en la siguiente década. Se calcula además que para el 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por enfermedades cardiovasculares y que seguirán siendo la principal causa de muerte a nivel global (11).

1.3 Etiología y fisiopatología de la insuficiencia cardíaca crónica

En la insuficiencia cardíaca crónica existen nueve factores de riesgo cardiovascular medibles y modificables: tabaquismo, presión arterial alta, sobrepeso corporal, perímetro abdominal mayor de 90 cm, hiperlipidemia por aumento del colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triacilglicéridos e hiperglucemia, que representan el 90% del riesgo atribuible a la población para hombres y al 94% para mujeres, con estimaciones similares en la mayor parte del mundo (12-14).

La insuficiencia cardíaca (IC) consiste en una enfermedad fatal crónica debilitante que perjudica la habilidad del corazón de responder a las demandas hemodinámicas (15), por lo cual no se cumple con las necesidades metabólicas del organismo (16); estas alteraciones repercuten en la instauración o cambio rápido de signos y síntomas de IC que requieren atención médica y, generalmente, conducen a la hospitalización del paciente (17).

El comienzo de la IC se caracteriza por un daño acelerado anatómico o funcional al corazón, el cual evita la aparición de mecanismos compensatorios, caracterizados por, síntomas severos de congestión (principalmente edema pulmonar agudo) o usualmente aparece hipoperfusión (shock cardiogénico), sin retención global de fluidos, incremento de peso y cardiomegalia, características de la IC. El tipo más común de insuficiencia cardíaca es la crónica con descompensaciones agudas ocasionales (18).

La IC se caracteriza generalmente por fatiga, disnea y congestión tisular (11). La hipertensión conduce a una mayor carga de trabajo del corazón, con el tiempo, esta mayor carga de trabajo puede dañar y debilitar el corazón, lo que genera la insuficiencia cardíaca crónica ICC (19). La probabilidad de desarrollar IC a causa de la hipertensión aumenta a medida que incrementan los niveles de presión arterial, la edad del paciente o por hipertensión prolongada. (10).

La descompensación circulatoria se caracteriza por la presencia de los siguientes fenómenos: activación neurohormonal, activación inflamatoria, y estrés oxidativo. La activación neurohormonal participa en la activación de los siguientes sistemas y vías de señalización relacionadas: sistema renina angiotensina-aldosterona; sistema nervioso simpático con el agotamiento del sistema nervioso parasimpático y el control reflejo cardiopulmonar anómalo asociado, es decir, baro reflejo atenuado, quimio reflejos aumentados centrales y periféricos; arginina vasopresina, endotelina-19, adrenomedulina y sistema de péptidos natriuréticos (20). Además de las funciones hemodinámicas bien descritas, en las últimas dos décadas se han descubierto nuevas propiedades de los PN que se relacionan con la interacción con el crecimiento y la proliferación celular a nivel vascular. Se sabe que los péptidos natriuréticos preservan la salud vascular en las células del músculo liso endotelial y vascular al interferir con los mecanismos clave de la aterosclerosis, es decir, proliferación, angiogénesis, apoptosis e inflamación (21).

La reacción inflamatoria comprende la activación de la respuesta inmune innata, una mayor expresión de mediadores pro inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (FNT- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), receptor de IL-33 (ST-2) (22), activación del sistema del complemento, producción de auto-anticuerpos y sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad, así como moléculas de adhesión (23). Es conocido el efecto de la proteína C reactiva (PCR) sobre el riesgo y pronóstico de la IC ya que valores elevados están relacionados con un peor pronóstico, en enfermedades cardiovasculares la PCR, FNT α y otras citocinas están aumentadas ocasionando que el sistema inmune estimule factores adversos en el endotelio (endotelina – 1) fomentando la necrosis y apoptosis del miocardio (21).

El estrés oxidativo se asocia con un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS): superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo tanto en animales como en pacientes con ICC (17). La peroxidación lipídica en plasma aumenta en pacientes con miocardiopatía dilatada, y se correlaciona positivamente con la gravedad de los síntomas (24).

1.4 Factores de riesgo y comorbilidades de la insuficiencia cardíaca crónica

El diagnóstico se basa tradicionalmente en la evaluación clínica con expediente médico, examen físico y radiografía de tórax. Sin embargo, de forma aislada, el rendimiento de estos métodos de diagnóstico puede limitarse para diagnosticar con precisión la ICC. Más allá de las variables clínicas, los estudios de imagen no invasivos (como la ecocardiografía y la angiografía con radionúclidos) pueden ser útiles para identificar o excluir la ICC (25).

Los biomarcadores son variables biológicas que aportan información sobre enfermedades concretas, así como también ayudan a estratificar el riesgo y la terapia individualizada (18); es decir, debe haber una relación clara entre la cantidad del marcador y el diagnóstico o el pronóstico (26). Un examen sistemático completo del paciente con sospecha de ICC incluye un hemograma completo (hemoglobina, leucocitos y plaquetas), electrolitos séricos, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular (TFG) estimada, glucosa, pruebas de la función hepática y análisis de orina para confirmar o descartar el diagnóstico de ICC (27).

Los biomarcadores de interés en la ICC pueden agruparse de forma general según el conocimiento actual de su papel en la fisiopatología del trastorno. El subgrupo mejor conocido es el de las neurohormonas, que incluye los péptidos natriuréticos (PN) cardíacos (19). Los péptidos natriuréticos representan el estándar de oro para los biomarcadores en la ICC, los péptidos natriuréticos auricular (PNA) y péptidos natriuréticos de tipo B (PNB), se transcriben y se producen principalmente en los miocitos de las aurículas y los ventrículos respectivamente, ambos se producen en respuesta al estiramiento del miocardio debido a una sobrecarga de presión o volumen, condiciones que se encuentran comúnmente en la ICC (3). Se recomienda que se considere la medición de los niveles de PNB y porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proPNB) en pacientes con un diagnóstico establecido de ICC para la estratificación pronóstica (18).

1.5 Inflamación en insuficiencia cardíaca

La ICC progresa debido a la activación de neurohormonas y citoquinas proinflamatorias después de una lesión cardíaca inicial o una mutación genética. La activación de los sistemas mencionados mantiene y empeora la ICC, en particular, la activación del sistema inmune responsable de las

respuestas inflamatorias en la ICC, la cual está involucrada en la señalización inflamatoria que se inicia en el sitio de la lesión local y se transmite al resto del cuerpo mediante una serie de mediadores químicos conocidos como citoquinas (28).

Los primeros estudios observacionales mostraron que el aumento de la concentración de citoquinas inflamatorias se asociaba con la clasificación según síntomas relacionados con la capacidad funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) en pacientes con ICC. Por otra parte, el aumento de los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), un sustituto conocido para la actividad de IL-1, predijo una peor supervivencia durante los síndromes coronarios agudos (29-31). La proteína C reactiva (PCR) se secreta en cantidades crecientes dentro de las seis horas posteriores a un estímulo inflamatorio por lo cual se considera un marcador de inflamación crónica (31), además de que su utilidad como biomarcador se debe a que puede tener un papel en el desarrollo de daño vascular y es una prueba de costo accesible, de resultados confiables y permite la estratificación de la ICC (32).

1.6 Criterios diagnósticos de la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con ICC suelen presentar signos y síntomas que a menudo son inespecíficos, como disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna, debido a la congestión, mientras que otros se deben a la falta de gasto cardíaco adecuado, como fatiga, debilidad e intolerancia al ejercicio (25). Sin embargo, esta situación se vuelve mas compleja cuando se evalúan pacientes con formas leves o sutiles de este síndrome, el cual no está acompañado por disfunción contráctil del ventrículo izquierdo, especialmente en adultos mayores, obesos o pacientes con comorbilidades (tabla 1) (18).

Esta heterogeneidad de la presentación a menudo da lugar en el diagnóstico y el tratamiento; esto está relacionado con un mal pronóstico (25). Para el presente trabajo se emplearon como criterios diagnóstico la disnea paroxística nocturna, cardiomegalia, edema pulmonar agudo, estertores crepitantes, tos nocturna, edema maleolar, disnea de esfuerzo, derrame pleural y taquicardia, además de la clasificación funcional de los pacientes de la NYHA para estratificar las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos.

Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Criterios mayores	Criterios menores
Disnea paroxística nocturna	Edema maleolar
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Estertores crepitantes	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema pulmonar agudo	Derrame pleural
Galope por tercer ruido	Reducción de la capacidad vital en un tercio de la máxima
Presión venosa central >16mmHg	Taquicardia > 120 lpm
Tiempo de circulación >25s	Pérdida de > 4.5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento (podría ser criterio mayor)
Reflujo hepatoyugular	

Se precisan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Otras causas deben descartarse en criterios menores. Tomado de Segovia Cubero (2004, p 255) (18).

Tabla 2. Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca en base a sintomatología de la NYHA

Clase funcional	Signos
Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de síntomas.
Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad

Tomado de Dickstein (2008) (27)

La presión arterial elevada (tabla 3) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, presión arterial diastólica, insuficiencia renal, y fibrilación auricular. El riesgo de muerte por enfermedad de arteria coronaria o infarto aumenta. Empleando como punto de corte para confirmar el diagnóstico una presión arterial sistólica de 140 – 159 mmHg y presión arterial diastólica 90 – 99 mmHg.

Tabla 3. Definición y clasificación de los niveles de presión arterial ^a

Categoría	TA sistólica (mmHg)		TA Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	Y	< 80
Normal	120 – 129	y/o	80 – 84
Normal-alta	130 – 139	y/o	85 – 89
Hipertensión grado 1	140 – 159	y/o	90 – 99
Hipertensión grado 2	160 – 179	y/o	100 – 109
Hipertensión grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión SA	≥ 140	y	< 90

TA= Tensión arterial, **SA**= sistólica aislada, **a**= Niveles de presión arterial en individuos no tratados. Tomado de Piepoli (2016) (33)

Este tipo de prueba diagnóstica no se utiliza como parte del esquema básico de pruebas de laboratorio en el sector público debido a su alto costo, sin embargo en el estudio se emplearon para evaluar el riesgo de muerte súbita y progresión de la enfermedad tomando como punto de corte valores <300 pg/mL) (tabla 4).

Tabla 4. Puntos de corte de péptidos natriuréticos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca

	Edad, años	IC improbable	IC posible *	IC probable
PNB	Todos	< 100 pg/mL	100 – 500 pg/dL	> 500 pg/dL
NT-proPNB	< 50	< 300 pg/mL	300 – 450 pg/dL	> 450 pg/dL
	50 – 75	< 300 pg/mL	450 – 900 pg/dL	> 900 pg/dL
	> 75	< 300 pg/mL	900 – 1800 pg/dL	> 1800 pg/dl

PNB= péptidos natriuréticos de tipo B, **NT-proPNB**= Péptido natriurético de tipo B propéptido del fragmento aminoterminal., **IC**= Insuficiencia Cardíaca * Otros diagnósticos necesitan considerarse. Tomado de Moe (2014 p.7) (15).

1.7 Tratamientos farmacológicos en enfermedades cardiovasculares

La necesidad de controlar la tensión arterial puede resolverse, en parte, mediante el uso de medicamentos, dispositivos y procedimientos que están diseñados para tratar la hipertensión y sus comorbilidades, como la ICC, la enfermedad renal crónica y la diabetes *mellitus* (9). El objetivo del diagnóstico y el tratamiento de la ICC es, la reducción de la morbilidad, la prevención de la

enfermedad cardíaca o su progresión y, constituye una parte fundamental del manejo de la enfermedad (34).

El tratamiento farmacológico en la ICC es clasificado acorde al impacto que ejerce sobre la enfermedad, en primer lugar tenemos a aquellos que reducen la morbimortalidad como los antagonistas de la aldosterona, su función principal es antagonizar la acción de la aldosterona bloqueando el receptor mineralocorticoide y optimizar el balance de fluidos por su efecto diurético; los bloqueadores beta, encargados de enlazar los adrenoreceptores beta y bloquear la unión de adrenalina y noradrenalina inhibiendo los efectos del sistema nervioso simpático y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) considerados los fármacos de primera línea debido a que previenen la formación de angiotensina II a angiotensina I, ocasionando natriuresis, diuresis y reducción de la presión arterial (35). En segundo lugar, existen los fármacos que mejoran la calidad de vida representados por los diuréticos los cuales activan el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con síntomas leves de ICC y son empleados para reducir los síntomas y los signos de congestión (27, 35). Y en tercer lugar se encuentran fármacos como los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), actúan a nivel renal bloqueando la acción de la angiotensina II previniendo la unión de los receptores de angiotensina (35).

1.8 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con polifenoles y flavonoides

1.8.1 Polifenoles

Debido a que en la ICC se caracteriza por un estado inflamatorio y de estrés oxidativo crónico, el uso de antioxidantes es una alternativa terapéutica, los compuestos fenólicos han mostrado ser útiles en estos pacientes (36). Los compuestos fenólicos son el grupo más extenso de sustancias no energéticas presentes en los alimentos de origen vegetal. En la naturaleza existe una amplia variedad de compuestos que presentan una estructura molecular caracterizada por la presencia de uno o varios anillos fenólicos (28). Estos compuestos denominados polifenoles, se originan principalmente en las plantas, que los sintetizan en gran cantidad, como producto de su metabolismo secundario (37).

En los últimos años se ha demostrado que una dieta rica en polifenoles vegetales puede mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, la evidencia reciente sugiere que las propiedades inmunomoduladoras y vasodilatadoras de los polifenoles también pueden contribuir a la reducción del riesgo de ECV (38-40). Otros polifenoles específicamente, fisetina y quercetina,

modulan la oxidación de LDL estimulada por macrófagos, posiblemente a través de la inhibición de la generación de hidroperóxidos lipídicos (29). Existen otro tipo de polifenoles denominados proantocianidinas, las cuales, tienen una capacidad de eliminación dependiente de la concentración y son más potentes que las vitaminas C, E y el resveratrol (41).

Los polifenoles dietéticos actúan sobre los procesos de inflamación y disfunción endotelial implicados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares al alterar el reclutamiento o “localización” de células inflamatorias de la circulación y regular negativamente la producción de moléculas de adhesión por el endotelio; por lo tanto dificultan la migración celular al espacio subendotelial y reducen la formación de placas ateroscleróticas (41). Se ha demostrado que los alimentos ricos en polifenoles, en particular, flavonoides, modifican en primer lugar la formación endotelial de óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y, además, mejoran la función endotelial (42).

1.8.2 Clasificación de los flavonoides

Los flavonoides, nombre que deriva del latín *flavus*, cuyo significado es “amarillo”, constituyen la subclase de polifenoles más abundante dentro del reino vegetal, son compuestos de bajo peso molecular y se encuentran mayoritariamente como glucósidos, pero también pueden aparecer en forma libre (también llamados agliconas flavonoides) (42). La clasificación se hace en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico y de la posición del anillo B; los principales subgrupos de compuestos flavonoides son: flavonas, flavonoles, flavanonas (dihidroflavonas), flavanonoles, isoflavonas y antocianinas (37).

1.8.3 Antocianinas

Las antocianinas son glucósidos de antocianidinas, pertenecientes a la familia de los flavonoides, compuestos por dos anillos aromáticos A y B unidos por una cadena de 3 carbonos (43). El nivel de hidroxilación y metilación en el anillo “B” de la molécula determina el tipo de antocianidina; en las plantas las antocianidinas se acumulan en su forma glucosilada; esto es, unidas a algún azúcar la cual, les confiere una gran solubilidad y estabilidad. De todas las antocianidinas que actualmente se

conocen, las más importantes son la pelargonidina, delfinidina, cianidina, petunidina, peonidina y malvidina (44).

Las antocianinas son importantes por dos razones, la primera por su impacto en las características sensoriales de los alimentos, y la segunda, por su implicancia en la salud humana. La principal fuente de antocianinas son frutas rojas, principalmente bayas y uvas rojas, cereales, principalmente maíz morado, vegetales y vino rojo (44).

Los cálices de la jamaica son ricos en compuestos fenólicos en los que se encuentran los flavonoides y las antocianinas; éstos pertenecen al grupo de los compuestos fenólicos solubles en agua y confieren a frutos, flores y hojas los colores azul, rojo y violeta (45). Las principales antocianinas presentes en las flores secas de la jamaica son la delfinidina-3-sambubiosido y la cianidina-3-sambubiosido (46). Las antocianinas se sintetizan en ciertos tejidos y únicamente durante determinadas etapas de vida de la planta, las cuales han sido objeto de investigación genética y bioquímica, cuyos resultados han permitido conocer la ruta biocinética de los flavonoides (45).

1.9 Descripción botánica de la jamaica

Hibiscus sabdariffa Jersey Acriollada es una planta herbácea anual nativa de climas secos, subtropicales y montañosos, tiene unos 15 cm de longitud entre tallo y flores; éstas son de color intenso y su tallo es rojo, cilíndrico, liso y suave. El cáliz es de 3.2 a 5.7 cm de longitud con 5 largos sépalos en collar (epicáliz) que se ensancha y envuelve completamente a la cápsula aterciopelada y tiene de ocho a doce hojas delgadas dispuestas alrededor de la base. Su raíz es cabelluda, pivotante, caríacea, grisácea e inodora y sus hojas son verdosas por arriba y amarillentas por abajo, con peciolo largos y erguidos. Está compuesta de tres lóbulos ovales lanceoladas siendo el central más largo, todas son flexibles, dentadas, con nervaduras principales color carmín (47).

1.10 Usos terapéuticos de la jamaica

En la medicina tradicional, los extractos acuosos de la decocción de los cálices deshidratados de jamaica se utilizan para, mejorar alteraciones hepáticas (litiasis), la fiebre, para reducir el colesterol, para prevenir y tratar enfermedades no transmisibles y obesidad (36); como antibacterial, antiviral y, es purificante del agua (48).

Diversos estudios han demostrado también una reducción de la presión sanguínea sistólica y diastólica (49, 50). En un estudio realizado en pacientes hipertensos se ha demostrado una alta tolerabilidad, alta seguridad, una reducción en la actividad de enzima convertidora de angiotensina, una disminución en el sodio sérico y urinario y un aumento en el cloro urinario (42). Estudios con los extractos acuosos y etanólicos de la jamaica demuestran que estos podrían actuar como antioxidantes y contribuir a acciones anticancerígenas (36, 49, 51), además de que ayudan a reducir enfermedades cardiovasculares y enfermedades no transmisibles como la diabetes (52). Las propiedades descritas son evidencia del efecto antioxidante, antiinflamatorio y antihipertensivo de la jamaica, las cuales son deseables para coadyuvar en el tratamiento de los pacientes con ICC (53).

1.11 Efecto antihipertensivo de la jamaica

Los extractos de *Hibiscus sabdariffa* tienen efecto antihipertensivo, se ha descrito que los mecanismos posibles de acción son atribuidos a su efecto diurético como antagonista de la aldosterona, su papel sobre la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina I comprobado en estudios *in vitro*, activación del receptor muscarínico del músculo liso que provoca la liberación de óxido nítrico o factor de relajación endotelial, además, se ha evaluado el efecto vasodilatador en los anillos aórticos con la vía dependiente a través de la activación de óxido nítrico y, la vía independiente probablemente mediante la inhibición del flujo de iones calcio hacia el citosol (54-57).

1.12 Mecanismo antioxidante e inflamatorio de los polifenoles

La jamaica tiene un alto contenido en compuestos fenólicos, se ha identificado la presencia de dos compuestos fenólicos simples como ácido protocatecúico (PCA) y eugenol, compuestos de polifenol de tipo flavonoide (3-glucósido antocianinas, antocianidinas, flavonol quercetina), ácidos orgánicos y sus derivados, vitamina C (ácido ascórbico), B1 (tiamina) y B2 (riboflavina) y un carotenoide (β -caroteno) (57). Su participación en el metabolismo de lípidos se ha demostrado en diferentes modelos animales, al administrar cálix de jamaica en la dieta de ratas albinas con dislipidemia inducida se ha demostrado efecto en reducir las especies reactivas de oxígeno en el plasma y en el líquido intersticial de la pared arterial del animal inhibiendo la oxidación de la LDL y, por lo tanto, el inicio de la aterosclerosis (40).

Existen análisis enfocados a las propiedades biológicas de los polifenoles, atribuidas principalmente a sus propiedades antioxidantes con acción vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antihiperlipémicas, antiateroscleróticas, antiinflamatorias y antiapoptóticas (58). Los polifenoles poseen una actividad antioxidante 10 veces superior a la de la vitamina C y, 100 veces superior a la de la vitamina E o los carotenoides (37).

Las propiedades antioxidantes de los polifenoles están relacionadas con la capacidad de eliminar especies de oxígeno y nitrógeno libre, anulando la actividad proinflamatoria de las enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno (ROS), contribuyen a la defensa antioxidante de las células endoteliales al reducir la expresión y actividad de NADPH oxidasa y, estimulan las actividades antioxidantes de otras enzimas como la catalasa (59). La quercetina modula la oxidación de LDL estimulada por macrófagos, reduce la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y FNT- α) mediante la regulación de las vías de señalización del factor de transcripción NF- κ B y, se ha relacionado con la disfunción endotelial ya que posee propiedades vasodilatadoras a través de una reducción en la expresión de ARNm de endotelina-1 (60).

1.13 Papel de las antocianinas en enfermedades cardiovasculares

La ingesta alta de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Las antocianinas constituyen un grupo diverso de compuestos polifenólicos presentes en frutas, verduras, bayas y vino tinto. Se han descrito efectos antiinflamatorios y antioxidantes y se ha observado que los compuestos que contienen antocianinas reducen la presión arterial, la sensibilidad a la insulina y la aterosclerosis (53).

Los constituyentes del extracto promueven la interesterificación desde la posición sn-2 de glicerol a sn-1 y sn-3, promoviendo así la degradación de triacilglicéridos por lipasas linguales y gástricas, con la excreción concomitante de ácidos grasos. Según estudios sobre el efecto antihipertensivo de los componentes del extracto de *Hibiscus sabdariffa*, se asocia un mecanismo de acción semejante a los medicamentos de la clase antagonista de la aldosterona (44, 61, 62).

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En México, la cardiopatía isquémica y la diabetes, son dos de los más grandes problemas de salud pública debido a su alta morbilidad, actualmente la ICC es una enfermedad crónica e incapacitante que, supone un deterioro progresivo a causa de la evolución de la propia enfermedad o las comorbilidades que ésta misma acarrea como hipertensión, diabetes, EPOC y disfunción renal, aunque la muerte súbita es una de las principales causas de mortalidad y reingreso hospitalario de la ICC y, representan un alto costo al sistema de salud nacional.

Los tratamientos utilizados en la ICC son el uso de fármacos antihipertensivos como antagonistas de la aldosterona, bloqueadores del receptor de angiotensina II, betabloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y diuréticos; cada uno de estos han mostrado diferentes efectos sobre la patogenia de la enfermedad, pero en general tres tratamientos son los que muestran mayor eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad, estos incluyen a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta y espironolactona.

En estos pacientes es importante el tratamiento farmacológico, así como el uso de antioxidantes antiinflamatorios, ya que ambos, disminuyen la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Por lo que el presente estudio busca brindar un tratamiento coadyuvante al convencional al suplementar antioxidantes (antocianidinas), provenientes de la jamaica, una flor altamente comestible en México esperando que los pacientes con ICC modifiquen su estado hemodinámico, aterogénico y proinflamatorio característico de la progresión de esta patología.

2.1 Pregunta de investigación

¿Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica modifican sus indicadores bioquímicos e inflamatorios al incorporar extracto de *Hibiscus sabdariffa* como coadyuvante al tratamiento farmacológico?

3. HIPÓTESIS

Los compuestos bioactivos antioxidantes presentes en el extracto de jamaica pueden modificar el estado inflamatorio y metabólico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

4. JUSTIFICACIÓN

En México, el Sistema Nacional de Salud, afirma que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en individuos mayores de 65 años de edad de acuerdo con los registros de INEGI 2019, se ha determinado que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para ICC y su mortalidad ha incrementado un 80% en los últimos años en los países de bajo y mediano ingreso, esto se puede atribuir a cambios demográficos y de hábitos de vida, así como al avance en la medicina lo cual ha aumentado la supervivencia y expectativa de vida hasta los 70 años. Se calcula que para el 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por enfermedades cardiovasculares y se pronostica que seguirán siendo la principal causa de muerte a nivel global.

El presente trabajo busca proveer información nueva sobre los beneficios a la salud cardiovascular y metabólica en pacientes con ICC de una flor comestible de amplio y común consumo en México como lo es la Jamaica, los efectos conocidos de las antocianinas presentes en el cáliz de esta flor son efectos diuréticos, antihipertensivos e hipolipemiantes.

El mecanismo por el cual ejerce su efecto antihipertensivo es porque actúa como un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina generando vasodilatación, efecto administrado artificialmente a través de un fármaco que forma parte del esquema de tratamiento farmacológico para la ICC.

En las últimas décadas, se han realizado en México algunos ensayos clínicos en pacientes que padecen hipertensión, a los cuales, se les ha administrado durante 4 semanas por vía oral un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa*; estos estudios evaluaron la inocuidad y efecto terapéutico, los análisis comprobaron su efecto antihipertensivo logrando una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica. Además, compararon su efecto semejante a los IECA demostrando que esta planta ejerce su actividad antihipertensiva por al menos tres mecanismos: diurético, vasodilatador e inhibidor de la ECA.

Siendo de gran importancia este hallazgo, ya que podría significar una reducción en los gastos para el servicio de salud por las pérdidas de producción y para todos aquellos individuos que padecen ICC, pues los efectos en el estado de salud a largo plazo del uso de la jamaica en este tipo de pacientes aún son desconocidas. Por ello se consideró realizar el estudio durante 30 días en el Servicio de Cardiología del Hospital General de Pachuca.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar los cambios en indicadores metabólicos e inflamatorios con la ingesta de un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* en una serie de casos con insuficiencia cardiaca crónica.

5.2 Objetivos específicos

1. Cuantificar el contenido de antioxidantes y capacidad antioxidante del extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa*.
2. Identificar el estadio de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida en pacientes del Hospital General de Pachuca utilizando la clasificación de NYHA para seleccionar los pacientes de estudio.
3. Describir las modificaciones del estado inflamatorio y metabólico de los pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca, mediante la cuantificación de PCR ultrasensible, péptidos naturéticos Pro-PNB, perfil de lípidos, glucemia y tensión arterial, al inicio y final de la intervención.
4. Comparar los cambios de los indicadores inflamatorios, metabólicos y hemodinámicos en los pacientes del grupo control y del grupo tratado con 5 g de jamaica por 30 días.

6. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

6.1 Metodología

El estudio se dividió en dos fases, la primera fase consistió en elaborar un extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa*, al cual se le realizó la cuantificación del contenido de antioxidantes mediante fenoles totales, antocianinas totales y flavonoides, además, se midió capacidad antioxidante (ABTS, DPPH y FRAP). La segunda fase del estudio se basó en la recolección de información subjetiva y objetiva, evaluación del estado nutricional y clínicos a través de antropometría y toma de tensión arterial, obtención de muestra sanguínea y evaluación de indicadores metabólicos e inflamatorios.

Para la recolección de la información subjetiva y objetiva se utilizaron técnicas y herramientas como revisión del archivo clínico, entrevista presencial, observación directa del paciente y para la anamnesis se empleó la historia clínica médica y nutricional.

Previo a la recolección de información el paciente fue notificado de manera oral y mediante un consentimiento informado sobre la finalidad, duración y objetivos del estudio, garantizando su privacidad y confidencialidad. Su participación fue voluntaria y con libertad de desistir en cualquier momento.

6.1.1. Tipo de estudio

Estudio clínico descriptivo prospectivo de serie de casos, dividido en un grupo control y un grupo intervención, con medidas pre y post consumo de un extracto acuoso de jamaica. El estudio tuvo lugar entre agosto 2019 a marzo 2020 en el servicio de Cardiología del Hospital General de Pachuca, los sujetos de estudio eran pacientes conocidos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección izquierda disminuida.

6.2 Extracto de jamaica *Hibiscus sabdariffa*

6.2.1 Obtención de la muestra y extractos

Los cálices secos de la muestra fueron recolectados en la ciudad Chiautla de Tapia, Puebla, México (Latitud N 18° 17' 58'', Longitud E 98° 36' 10''). El material se cultivó en el verano del 2018 y fue cosechada en el invierno del mismo año, fue secado al sol por tres días y posteriormente almacenado

a la sombra a temperatura ambiente. El material fue pulverizado en un molino eléctrico Zanmini modelo 342589802 para obtener una muestra homogénea que fue tamizado a 500 micras. Un gramo del polvo tamizado de *Hibiscus sabdariffa* (HS) para obtener una muestra homogénea que fue pasada por un tamiz de 500 micras. Un gramo del polvo tamizado de HS se colocó en 12.5 mL de agua durante 5 minutos a 85°C. La infusión se centrifugó a una velocidad de 10,000 rpm con temperatura de 4°C durante 20 minutos, en una centrífuga clínica (Beckman Coulter Allegra 25R); el sobrenadante fue separado y almacenado en tubos Eppendorf color ámbar de 1.5 mL. Este procedimiento fue repetido 3 veces para realizar 3 extracciones sucesivas.

6.2.2 Determinación de antocianinas, fenoles totales y flavonoides

La determinación de antocianinas se realizó por el método descrito por Del Carpio Jiménez *et al* (63) (A520 nm y A700 nm). Cincuenta microlitros del extracto acuoso de HS (EAHS) se colocaron en 1 mL de buffer pH 1 y 50 µL se colocaron en 1 mL de buffer pH 4.5. las mediciones de absorbancia se realizaron utilizando un espectrofotómetro Nano Drop One© marca Thermo Scientific. Los resultados se expresaron en miligramos de equivalente de cianidin-3-glucósido en 1 g de cáliz seco (mg C-3GE / g).

Los fenoles totales se evaluaron utilizando el método de Folin-Ciocalteu (62) (A760nm) 100 µL de EAHS, 400 µL de Na₂CO₃ y 500µL de reactivo Folin reaccionaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, las mediciones de absorbancia se realizaron utilizando un espectrofotómetro Nano Drop One© marca Thermo Scientific y, el resultado se expresó en mg equivalentes de ácido gálico / g de cálices secos (mg GAE/g).

El contenido total de flavonoides se determinó utilizando el método descrito por Pękal and Pyrzynska (64). El primer método consistió en una reacción de 1 mL de extracto con 100 µL de NaNO₂ al 5 % y 100 µL de AlCl₃ al 10% en medio alcalino durante 5 minutos, el segundo método consistió en hacer reaccionar 1 ml de extracto con 100 µL de AlCl₃ al 10 %, durante 5 min, la absorbancia se midió a 510 nm y 425 nm respectivamente utilizando un espectrofotómetro Nano Drop One© marca Thermo Scientific. Los resultados se expresaron como mg de equivalentes de catequina (mg EC / g) y mg de equivalentes de quercetina (mg EQ / g).

6.2.3 Determinación de actividad antioxidante

La actividad antioxidante se evaluó en función de la actividad de eliminación del radical estable DPPH (61) utilizando 500 µL del radical estable, 2,2-difenil-1-picrilhidrazina (DPPH) (Absorbancia a 520 nm) el cual reaccionó con 100 µL del EAHS durante 60 minutos a temperatura ambiente; las mediciones de absorbancia se realizaron empleando un espectrofotómetro Nano Drop One© Thermo Scientific. Los resultados se expresaron en mg equivalente a Trolox (mgTE /g).

La capacidad de eliminación del radical ABTS se evaluó de acuerdo con Vargas-León utilizando 900 µL del ácido 2,2'-azino-bis (ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (62), el cual reaccionó con 100 µL de EAHS que se incubó durante 7 minutos a temperatura ambiente (ABTS A754nm); las mediciones de absorbancia se realizaron empleando un espectrofotómetro Nano Drop One© Thermo Scientific y el resultado se expresa en mg equivalentes de ácido ascórbico/gramos de cálices secos (mg AC/g).

La capacidad para reducir los iones férricos (FRAP) se determinó utilizando 900 µL del complejo férrico-tripiridil-triazina (Fe³⁺-TPTZ) (61) (A593) el cual reaccionó con 30 µL de extracto que se incubaron en baño de agua a 37°C durante 10 minutos y, las mediciones de absorbancia se realizaron empleando un espectrofotómetro BioTek PowerWave XS. Los resultados se expresaron en µmol ion ferroso por litro de extracto acuoso (µmol Fe (II)/L).

6.3 Muestra y grupos de estudio

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron incluidos, para aplicar los instrumentos de historia clínica y la evaluación en suero de los indicadores inflamatorios, metabólicos y hemodinámicos propuestos por la Sociedad Española de Cardiología (ESC), estos indicadores estratifican los factores de riesgo cardiovascular estableciendo que un nivel aumentado de NT-proPNB > 300 pg/mL, colesterol > 310 mg/dL, colesterol LDL < 100 mg/dL, colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 45 mg/dL en mujeres, triacilglicéridos > 150 mg/dL, presión arterial < 140/90 mmHg indican riesgo cardiovascular elevado.

A los adultos seleccionados se les dividió en dos grupos de estudio: el grupo control estuvo comprendido por pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que recibieron tratamiento

farmacológico óptimo (betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de la angiotensina, antagonistas de la aldosterona y diuréticos); el grupo de estudio estuvo comprendido por pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que recibieron tratamiento farmacológico óptimo, además del consumo de 5 g/día del extracto de jamaica durante 30 días. Al finalizar la intervención se evaluaron los cambios inflamatorios, metabólicos y hemodinámicos que presentaron estos mismos grupos de estudio.

6.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos del sexo masculino de 35 a 80 años con ICC con fracción de eyección disminuida menor del 50 %
- Pacientes que estuvieran bajo tratamiento farmacológico óptimo
- Pacientes que aceptaron participar y, además firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de no haber consumido la jamaica o que refiera alergias a la misma
- Pacientes con infarto agudo al miocardio reciente (menos de 6 meses)
- Pacientes con alteraciones inflamatorias añadidas (artritis, lupus).

Criterios de eliminación:

- Pacientes que decidieron abandonar voluntariamente la investigación
- Pacientes que a lo largo de la investigación presentaron signos y síntomas de descompensación hemodinámica y/o metabólica como son diuresis ≥ 2500 ml/día, taquicardia ≥ 100 lpm, T/A $\leq 90/60$ mmHg, cefalea intensa, diarrea incoercible o síndrome ácido péptico.

6.5 Estado nutricional

El estado de nutrición se evaluó mediante antropometría de ISAK con personal estandarizado que tomó peso, talla y circunferencia de cintura (CC) utilizando equipo calibrado. El peso se midió con una báscula portátil marca SECA® modelo 813 con capacidad de 200kg y precisión de 100 g. La talla

se registró con un estadímetro portátil marca SECA® modelo 213, con precisión de 1mm y con capacidad de 2.20 metros. Se evaluó la circunferencia de cintura (CC) con una cinta métrica de acero flexible (Lufkin, modelo W606P) escala de 0 a 150 cm y con precisión de 1 mm, realizando la medición por sobre el reborde de la cresta ilíaca, pasando por el ombligo, los datos serán comparados con patrones de referencias con un indicador de riesgo ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres de acuerdo a la OMS (65).

Con las mediciones de peso y talla se determinó el IMC; el IMC fue calculado utilizando la fórmula de: peso (Kg)/talla (m)² que establece la OMS; el bajo peso se definió con un valor < 18.5 para el indicador de IMC 18.5 – 24.9 con peso normal, 25.0 – 29.9 con sobrepeso y ≥ 30.0 con obesidad (66).

Para el cálculo del gasto energético total se empleó calorimetría indirecta con la fórmula de Mifflin-St. Jeor $GEB = (10 \times \text{peso en kg}) + (6.25 \times \text{estatura en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) + 5$ indicada para adultos con sobrepeso y obesidad; el cálculo de macronutrientes se hizo en base a las recomendaciones de ingesta diaria para población mexicana y la comparación de macronutrientes fue calculada con el porcentaje de adecuación (67).

6.6 Obtención de la muestra sanguínea

En los pacientes que participaron en el estudio se tomó una muestra sanguínea mediante punción intravenosa de brazo izquierdo, tomada por una enfermera previamente capacitada, en un tubo tipo Vacutainer®, inmediatamente se refrigeró la muestra a 4°C (sangre total) y el suero se separó por centrifugación a 4000 rpm por 5 minutos. La muestra fue extraída en los pacientes después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas.

6.6.1 Medición de indicadores metabólicos

Al inicio y final del tratamiento, en las muestras de suero se cuantificó glucosa, colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (c-HDL), colesterol de baja densidad (c-LDL) y triacilglicéridos (Tg) utilizando kits enzimáticos marca SPINREACT®, de acuerdo con el protocolo que establece el fabricante. Para definir indicadores del estado metabólico en adultos se utilizaron los siguientes criterios: c-LDL < 100 mg/dL, c-HDL ≤ 40 mg/dL para hombres y ≤ 45 mg/dL para mujeres, Tg > 150 mg/dL, CT > 150 mg/dL y la glucemia > 126 mg/dL (33, 68, 69)

6.6.2 Indicadores inflamatorios y daño al miocardio

Las determinaciones analíticas fueron realizadas en suero, la proteína C reactiva ultrasensible us-PCR se cuantificó con un kit marca Randox®, mediante el método de inmunoturbidimetría siguiendo el protocolo que establece el fabricante, los valores de referencia anormales publicados para adultos son de $\geq 1.34 - 63.97$ mg/L (32); los NT-proPNB se cuantificaron con un kit (KA3099) de ELISA marca Abnova® que se basa en el método de detección colorimétrico siguiendo el protocolo que recomienda el fabricante, los valores de referencia anormales publicados para adultos son ≥ 197 pg/mL (70).

6.6.3 Medición de indicadores clínicos

Las mediciones fueron tomadas por una enfermera. La tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD) se tomaron con un esfigmomanómetro de mercurio previo a un reposo de 10 min, con el adulto sentado y en el brazo derecho (71). Para el diagnóstico se utilizaron los criterios de la OMS para PAS y PAD $\leq 140/90$ mmHg (72). La frecuencia cardíaca se tomó sobre la arteria radial con la extremidad apoyada o sostenida con la palma hacia arriba, contando los latidos durante 60 segundos.

6.7 Aspectos éticos

El Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud de la UAEH y el comité de Investigación del Hospital General de Pachuca autorizaron este proyecto para poder ejecutarlo (Código CEEI-000022-2019 y No. 2019/049, respectivamente). Se tomaron en cuenta los aspectos éticos establecidos en el capítulo I, artículos 13 al 27 y capítulo III, los artículos 34 al 39 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y la declaración de Helsinki. La clasificación del riesgo del estudio es mínima de acuerdo con lo establecido en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación de acuerdo al inciso II artículo 17 donde refiere la: “investigación con medicamentos de uso común” o alimentos de usos común como es el caso de la jamaica.

6.8 Análisis estadístico

Los datos de esta investigación fueron recolectados, codificados y procesados en una hoja de datos de Excel versión 2016 (Microsoft Office). Se utilizó estadística descriptiva y los datos se presentan como números en porcentajes o frecuencias.

7. RESULTADOS

7.1 Descripción botánica

En el siguiente cuadro se indican la descripción botánica de la Jamaica utilizada en este estudio, comparándola con lo descrito para esta especie por Yadong Qi et al (47).

Tabla 5. Comparación de las características botánicas de *Hibiscus sabdariffa*

	<i>Hibiscus sabdariffa</i> Jersey acriollada (Yadong Qi et al)	<i>Hibiscus sabdariffa</i> Jersey acriollada (Chiautla de Tapia, este estudio)
Tallo y flores	15 cm de longitud, de color intenso, tallo rojo, cilíndrico, liso y suave.	15 cm de longitud, de color intenso, tallo rojo, cilíndrico, liso y suave.
Cáliz	3.2 – 5.7 cm de longitud con 5 sépalos en collar.	4.5 – 5.7 cm de longitud con 6 sépalos en collar.
Número de hojas	8 – 12	6
Raíz	Cabelluda, grisácea, pivotante, inodora, cariácea y con hojas verdosas por arriba y amarillo abajo.	Cabelluda y pivotante.
Peciolos	Largos y erguidos.	Largo y erguido.
Lóbulos	Ovales lanceolados, el central más largo, dentados, flexibles y con nervaduras color carmín.	Ovales y flexibles, con nervaduras carmín.

Figura 3. Cálices de *Hibiscus sabdariffa* Jersey Acriollada



7.2 Determinación de la capacidad antioxidante de la *Hibiscus sabdariffa*

Se analizó el contenido de antioxidantes mediante fenoles totales, antocianinas totales y flavonoides, además, se midió capacidad antioxidante (ABTS, DPPH y FRAP), para determinar el potencial antioxidante de las flores comestibles de una variedad de *Hibiscus sabdariffa* cultivada en Chiautla de Tapia, Puebla; cada determinación se realizó por triplicado y los resultados fueron expresados como la media $\pm$ la desviación estándar, (Tabla 4).

Los resultados de la capacidad antioxidante, compuestos polifenoles y antocianinas están descritos en la tabla 4. Los valores de fenoles totales oscilaron de 16.90 ± 1.94 EAG mg/gr, diversos autores han descrito el contenido de fenoles totales en extractos acuosos de HS comerciales o criollas con valores que oscilan de 8.44 a 24.65 ± 1.22 EAG mg/gr (50, 51) encontrándose resultados similares en nuestra muestra /gr. En el caso de flavonoides y antocianinas los resultados oscilaron de 10.16 ± 0.97 CE mg/gr, 4.54 ± 0.51 QE mg/gr y 1.88 ± 0.41 ECG mg/gr para catequinas, quercetinas y antocianinas respectivamente, los cuales al ser comparados con lo reportado por Vargas-León (62) 784.23 ± 14.61 CE y 76.35 ± 3.23 QE /100g muestran una mayor concentración en la variedad Jersey Acriollada empleada en este estudio.

La capacidad antioxidante mostró valores de ABTS, DPPH y FRAP que variaron de 7.10 ± 0.34 AC mg/gr, 8.75 ± 0.31 TEAC mg/gr y 287.36 ± 35.16 μ mol Fe (II)/100ml; se comparó con los datos declarados por Pacheco, Preciado-Saldaña y Ruelas-Hernández (51, 73, 74) concluyendo que el

potencial antioxidante fue mayor en la determinación FRAP con valores reportados de 135.21 – 234.65 $\mu\text{mol FE II/g}$.

Tabla 6. Determinación de capacidad antioxidante, compuestos polifenoles y antocianinas en extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* Jersey Acriollada.

Compuestos fenólicos	
Fenoles Totales (EAG) mg/gr	16.90 $\pm$ 1.94
Flavonoides	
Catequinas (CE) mg/gr	10.16 $\pm$ 0.97
Quercetinas (QE) mg/gr	4.54 $\pm$ 0.51
Antocianinas	
Antocianinas (ECG) mg/gr	1.88 $\pm$ 0.41
Pruebas de capacidad antioxidante	
ABTS (AC) mg/gr	7.10 $\pm$ 0.34
DPPH (TEAC) mg/gr	8.75 $\pm$ 0.31
FRAP ($\mu\text{mol Fe (II)}$)/100ml	287.36 $\pm$ 35.16

AC= equivalentes de Ácido Cítrico; TEAC= capacidad antioxidante equivalente a Trolox; Fe (II)= óxido ferroso; EAG= equivalentes de Ácido Gálico; CE= equivalentes de catequina; QE= equivalentes de quercetina; ECG= equivalentes de cianidina-3-glucósido.

7.3 Descripción de casos clínicos

7.3.1 Caso Clínico 1

Datos generales: Paciente masculino de 45 años de edad, residente de una localidad rural del estado de Hidalgo, estado civil casado y de oficio panadero, vive con su esposa e hijo con buen apoyo social. Entre sus antecedentes heredofamiliares refiere hipertensión. Toxicomanías negadas.

Comorbilidades previas: El paciente tiene antecedentes personales de infarto agudo al miocardio y dislipidemia, cuenta con un esquema farmacológico de omeprazol 20mg, atorvastatina 40 mg, ácido acetil salicílico 100mg, clopidogrel 75 mg, amiodarona 200mg, alopurinol 300mg.

Exámenes: El ecocardiograma transtorácico bidimensional mostró ambos ventrículos dilatados con hipocinesia generalizada severa, válvula mitral y válvula tricúspide sin alteraciones morfológicas con insuficiencia leve de tipo funcional, gradiente retrogrado de 62 mmHg, válvula pulmonar con insuficiencia mínima. Conclusión: Cardiopatía dilatada de etiología por determinar, fracción de eyección ventricular izquierda del 34 %, insuficiencia mitral leve, hipertensión arterial pulmonar moderada/severa. Al momento de ingreso al estudio su examen físico mostró a un paciente consciente, alerta, hidratado, afebril, en aceptables condiciones generales, con signos vitales de tensión arterial (TA) 131/82 mmHg, peso: 73.2 kg, talla: 1.76m, IMC 23.36 normopeso, circunferencia de cintura de 82 cm y dieta hipocalórica con un consumo de 1,040 kcal cubriendo un 54.7% de sus requerimientos energéticos totales (tabla 5). Refiere cefalea de intensidad leve con predominio en la frente y nuca; además de presencia de taquicardias recurrentes, fatiga y disnea de mínimo esfuerzo de meses de evolución.

Diagnóstico: Cardiopatía dilatada, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia mitral y taquicardia supraventricular de más de 10 años de evolución (tabla 6).

Grupo: grupo de estudio. Al final de la intervención el paciente registró un consumo de 125 g de jamaica, apego de un 83 %

Principales indicadores: Las pruebas hematológicas basales mostraron glucosa (Gl) de 80.9 mg/dL, triacilglicéridos (Tg) 93.2 mg/dL, péptido natriurético tipo B (pro-PNB) de 27.5 pg/mL y datos positivos de riesgo cardiovascular en niveles de colesterol total (CT) 166.6 mg/dL, colesterol de alta densidad (c-HDL) 32mg/dL, colesterol de baja densidad (c-LDL) de 116.7 mg/dL y proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us) 1.9 mg/L.

Resultados: Los principales cambios hemodinámicos observados fueron el incremento de 9.0 % en TA sistólica (TAS) y 20.6 % en TA diastólica (TAD), de 131/82 a 142.8/98.9 mmHg, los efectos en marcadores metabólicos fueron glucosa de 80.9 a 78.2 mg/dL, Pro-PNB de 27.5 a 25.8 pg/mL, PCR-us de 1.71 a 1.65 mg/L con una disminución de 3.33 %, 6.18 % y 3.5 % respectivamente y, cambios en el perfil de lípidos CT de 166.6 a 169 mg/dL, c-HDL de 32 a 33 mg/dL, c-LDL de 116.7 a 118.2 y Tg de 89.2 a 93.2 mg/dL con un incremento de 1.44 %, 3.12 %, 1.28 % y 4.5 % respectivamente.

Conclusiones: El paciente no mostró cambios en los indicadores hemodinámicos a pesar del consumo de EAHS, atribuido a la historia natural y progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, que es la secuela más común de la HTA, la disfunción se manifiesta por una insuficiencia cardíaca con FEVI

disminuida y existe mayor riesgo de desarrollar arritmias (75). Se ha descrito que la medición de Pro-PNB además de su utilización como prueba diagnóstica, permite estratificar el riesgo y evaluar la progresión de la enfermedad, sus valores elevados en pacientes con ICC se han relacionado con hospitalizaciones recurrentes y riesgo de muerte súbita (70), se observó al final de la intervención que el paciente mostró disminución en los valores de Pro-PNB aminorando el riesgo de complicaciones propias de la ICC. El aumento del perfil de lípidos en este paciente se puede atribuir a la combinación e interacción entre clopidogrel, ácido acetil salicílico, omeprazol y estatinas, ya que se ha reportado que en algunos pacientes con diabetes, dislipidemias y tabaquismo puede generar resistencia al efecto antiplaquetario del clopidogrel incrementando la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos (76).

7.3.2 Caso Clínico 2

Datos generales: Paciente masculino de 61 años de edad, residente de una ciudad urbana del Estado de Hidalgo, estado civil casado y de oficio mecánico automotriz actualmente retirado. Vive con su esposa, apenas sale de su domicilio. Dependiente de su esposa para actividades básicas de la vida diaria. Vida sedentaria. Antecedentes heredofamiliares preguntados y negados. Toxicomanías negadas.

Comorbilidades previas: antecedentes personales de diabetes tipo 2, ERC secundaria, obesidad grado II, dislipidemia, hipertensión e infarto agudo al miocardio anteroseptal. El paciente recibe tratamiento farmacológico con: losartán 50mg, furosemida 40mg, clortalidona 50mg, ácido acetilsalicílico 100mg, metoprolol 100mg, pantoprazol 20mg, atorvastatina 40mg, clopidogrel 75mg, levotiroxina 100µg e insulina NPH y lispro.

Exámenes: La valoración de cardiología mostró ruidos cardiacos rítmicos con presencia de primer ruido de características normales, sístole sin soplo, segundo ruido de intensidad variable, no hay tercer o cuarto ruido, sin frote, pulsos distales presentes, buen llenado capilar distal. El ecocardiograma mostró fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 46%, fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada, espesor septal 12 mm y clínica de ICC clase funcional III New York Heart Association (NYHA). Al momento de ingreso al estudio su examen físico mostró a un paciente consciente, alerta, hidratado, afebril, con amputación de extremidad inferior izquierda, visión disminuida, TA de 100/70 mmHg, peso de 93.2 kg, talla 1.65 m, IMC 34.23 con diagnóstico de obesidad grado I, circunferencia de cintura 115 cm, dieta hipocalórica con un consumo de 1,235 kcal cubriendo un 68.6 % de la tasa

metabólica total. Refiere anorexia, estreñimiento, astenia, edema de miembros pélvicos hasta maléolos, bilateral.

Diagnóstico: Fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada con ICC III compensada de menos de 5 años de evolución. (tabla 6)

Grupo: grupo de estudio. Al final de la intervención, el paciente registró un consumo total de 140 g de jamaica con un apego del 93.3 %

Principales indicadores: En los resultados de laboratorio basales al ingreso se identifican Gl de 80.3mg/dL, CT de 151.5mg/dL, c-LDL de 87 mg/dL, Tg de 142.8mg/dL y como datos positivos de riesgo cardiovascular niveles de c-HDL de 36 mg/dL, PCR-us de 1.8 mg/L y Pro-PNB de 360.3 pg/mL.

Resultados: Los principales efectos observados fueron la disminución de un 5.55 % en TA sistólica y 13 % en TA diastólica de 100/70 a 94.45/60.9mmHg, los cambios en indicadores metabólicos de riesgo cardiovascular fueron, c-HDL de 36 a 29 mg/dL y ProPNB de 360.6 a 239.6 pg/mL con una disminución de un 19.4% y 33.5% respectivamente, sin embargo, se registró un aumento de 6.48 %, 7.7 % y 230 % respectivamente en niveles de c-LDL de 87 a 92.64mg/dL, Tg de 142.8 a 153.8 mg/dL y PCR-us de 1.8 a 5.94mg/L.

Conclusiones: En el presente caso clínico se sospechó del efecto antihipertensivo e hipolipemiente del EAHS, logrando una disminución del 13% en la tensión arterial diastólica, como se expuso en este caso, a pesar del consumo del extracto acuoso de *H. sabdariffa*, hubo un incremento en el perfil lipídico de riesgo cardiovascular atribuido a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares adicionales tales como enfermedad renal crónica (ERC). Los valores elevados de ProPNB y PCR-us están relacionados con hospitalización recurrente, resultados adversos por disminución en la liberación de óxido nítrico con efectos deletéreos sobre la función del ventrículo izquierdo y aceleraría la progresión de la falla cardiaca y riesgo de muerte súbita, además de que su medición en cualquier momento permite estratificar el riesgo y progresión de la enfermedad (77).

Se evidenciaron efectos positivos en la concentración del ProPNB (-19.4 %), efectos negativos en la concentración de PCR-us de 1.8 a 5.94 mg/L (230 %), lo que podría incrementar junto con la presencia de patologías asociadas como ERC el riesgo que tienen estos pacientes de reincidencia hospitalaria y muerte súbita. Con lo observado en este paciente se presume que el consumo de jamaica tiene efectos antihipertensivos con reducción del NT-proPNB, sin embargo, debe evaluarse la respuesta

inflamatoria en pacientes con ICC y ERC debido al incremento de la PCR-us, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad.

7.3.3 Caso Clínico 3

Datos generales: Paciente masculino de 57 años de edad, residente de una localidad urbana del Estado de Hidalgo, estado civil casado, de oficio ingeniero civil, vive dentro del núcleo familiar (esposa), cuenta con redes de apoyo. Antecedentes heredofamiliares preguntados y negados. Tabaquismo positivo, de más de 15 cigarrillos al día hasta los 56 años, suspendido en julio del 2019.

Comorbilidades previas: antecedentes personales de infarto agudo al miocardio, obesidad, hipertensión, tabaquismo, diabetes, dislipidemia. El paciente recibe tratamiento médico con: losartán 50mg, furosemida 40mg, espironolactona 25mg, atorvastatina 20mg.

Exámenes: El ecocardiograma transtorácico bidimensional mostró función sistólica anormal, alteraciones de la movilidad caracterizada por acinesia del *septum* IV (tabique intraventricular) de la región apical, miocardiopatía dilatada e-septo 2.2 cm. Función diastólica anormal alteración en el patrón de la relajación, dilatación severa de cavidades derechas TAPSE 2.2 (medida ecocardiográfica que permite evaluar la función sistólica del ventrículo derecho), derrame pericárdico moderado. Al momento de ingreso al estudio su examen físico mostró a un paciente consciente, alerta, hidratado, afebril, buena interacción con el entorno, T/A 150/100 mmHg, peso 81.2 kg, talla 1.76 m, IMC 26.21 de Sobrepeso, circunferencia de cintura 107.5 cm, dieta hipercalórica, alta en proteínas y carbohidratos con un consumo de 2,080 kcal cubriendo un 122 %, 120 % y 136.8 % respectivamente de su requerimiento energético diario (tabla 5). Refiere nicturia, estreñimiento, fatiga, debilidad, astenia, adinamia y palpitaciones.

Diagnóstico: Derrame pericárdico moderado, dilatación severa de cavidades derechas, acinesia del septum IV de la región apical, insuficiencia aórtica y lesión renal aguda de menos de 5 años de evolución (tabla 6).

Grupo: grupo de estudio.

Principales indicadores: Las pruebas hematológicas basales mostraron niveles de Gl 201 mg/dL, CT 305.2 mg/dL, datos positivos de riesgo cardiovascular en niveles de c-HDL 61 mg/dL, c-LDL 213.4 mg/dl y PCR-us 5.5mg/L (tabla 7).

Conclusiones: El paciente abandonó el estudio en el día 13, refirió un consumo total de 60 g de jamaica (40 % de apego) presentando los siguientes síntomas: bradicardia (50 - 60 lpm), náuseas, oliguria, cefalea, anorexia de 6 días de evolución, inició con edema de miembros inferiores y fue ascendente hasta nivel de cuello e hizo anasarca, se deriva a valoración con el servicio de Neumología donde se confirma edema agudo pulmonar. Existe mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca entre pacientes con lesión renal aguda sin importar el estadio y está relacionada a un mal pronóstico ya que las tasas de eventos cardiacos posteriores a la hospitalización son mayores en pacientes ingresados por infarto agudo al miocardio y lesión renal aguda. Los mecanismos son multifactoriales e incluyen alteraciones en el manejo del sodio, estimulación simpática, inflamación, regulación positiva del sistema renina angiotensina-aldosterona. (RAAS), y alteraciones del metabolismo mineral (78)

7.3.4 Caso Clínico 4

Datos generales: Paciente masculino, de 54 años de edad, residente de una localidad urbana del Estado de Hidalgo, estado civil divorciado, de oficio personal de lavandería, vive dentro del núcleo familiar (actual pareja). Antecedentes heredofamiliares preguntados y negados. Alcoholismo y tabaquismo positivo, de más de 15 cigarrillos al día.

Comorbilidades previas: antecedentes personales de tabaquismo, sobrepeso, hipertensión, dislipidemia e hipotiroidismo. El paciente se encuentra con esquema farmacológico: furosemida 40g, atorvastatina 20mg, espironolactona 25mg, levotiroxina 100ug, telmisartán 40mg, omeprazol 20mg.

Exámenes: El ecocardiograma transtorácico bidimensional mostró un ventrículo izquierdo hipertrófico no dilatado función contráctil normal, aurícula derecha colapsa parcialmente durante la sístole, válvula mitral morfológicamente normal sin gradiente con insuficiencia leve. Válvula tricúspide sin alteraciones morfológicas, insuficiencia leve de tipo funcional, válvula pulmonar con insuficiencia mínima. Pericardio con engrosamiento, derrame severo de predominio posterior separación entre hojas de 24 mm. Conclusión: derrame pericárdico severo FEVI conservada 70%. Al momento de ingreso al estudio su examen físico mostró a un paciente consciente, alerta, hidratado, afebril, palidez de tegumentos, tensión arterial T/A 112/76 mmHg, peso 67 kg, talla 1.56 m, IMC 27.53 de sobrepeso, circunferencia de cintura 90 cm y dieta hipercalórica alta en lípidos con un consumo de 1,965 kcal cubriendo 122.8 % y 191.1 % respectivamente de la tasa metabólica total (tabla 5).

Diagnóstico: Derrame pericárdico severo e insuficiencia cardiaca crónica hipertensiva de menos de 5 años de evolución (tabla 6).

Grupo: grupo control

Principales indicadores: En los resultados de laboratorio basales al ingreso se muestra niveles normales de Gl 90.8 mg/dL, c-LDL de 95.5 mg/dL, PCR-us 0.8 mg/L, y ProPNB 89 pg/mL, se identifican datos positivos de riesgo cardiovascular en niveles de CT 165.5 mg/dL, c-HDL 34 mg/dL y triacilglicéridos 180 mg/dL (tabla 7).

Resultados: Al finalizar la intervención, los principales efectos observados fueron incremento en la PCR-us de 0.8 a 10.2 mg/L y disminución en el perfil de lípidos: triacilglicéridos de 180 a 150.3 mg/dL, colesterol total 165,5 a 147.3 mg/dl, c-LDL de 95.5 a 64.5 mg/dL y ProPNB de 89 a 68.6 pg/mL (tabla 7).

Conclusiones: El estrés oxidativo se relaciona con el hipotiroidismo debido a que conduce a una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial y altera los procesos de estrés oxidativo, conocido como un desequilibrio entre los sistemas de defensa antioxidantes y la tasa de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la presencia de ROS en hipotiroidismo se relaciona con la aterosclerosis, una enfermedad considerada inflamatoria y por tanto explicaría la presencia de PCR-us elevada a pesar del tratamiento farmacológico (79).

La disminución en el perfil lipídico se atribuye al tratamiento farmacológico hipolipemiente y para el control del hipotiroidismo capaz de regular el metabolismo de colesterol y lipoproteínas mediante dos mecanismos, el primero de manera indirecta a través del aumento de la expresión de la proteína 2 de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-2) y el segundo de manera directa de la T3 en el promotor del gen del receptor de LDL. Incluso las elevaciones leves de TSH se asocian con cambios en el perfil de lípidos lo suficientemente importantes como para aumentar el riesgo cardiovascular (80).

7.3.5 Caso Clínico 5

Datos generales: Paciente masculino de 52 años de edad, residente de una ciudad urbana del Estado de Hidalgo, estado civil casado, desempleado, vive con su esposa e hija. Antecedentes heredofamiliares preguntados y negados. Toxicomanías negativas.

Comorbilidades previas: antecedentes personales de sobrepeso y porfiria. El paciente recibe tratamiento farmacológico con furosemide 40mg y espironolactona 25 mg.

Exámenes: El ecocardiograma transtorácico bidimensional mostró disfunción diastólica anormal grado I, sin aumento de presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Cor pulmonale crónico ventrículo derecho hipertrófico y dilatado con disfunción sistólica severa y patrón diastólico restrictivo. Insuficiencia tricúspide severa con datos de hipertensión pulmonar severa (presión sistólica de la arteria pulmonar 126.2mmHg secundaria a patología pulmonar), insuficiencia mitral leve, dilatación del tronco de la arteria pulmonar. Derrame pericárdico leve sin compromiso mecánico o hemodinámico. FEVI 85 % y fibrilación auricular 54 %. Al momento de ingreso al estudio su examen físico mostró a un paciente consciente, alerta, hidratado, afebril, edema bilateral de miembros pélvicos hasta rodillas, tensión arterial T/A 100/71 mmHg, peso 65.9 kg, talla 1.60 m, IMC 25.74 de Sobrepeso, circunferencia de cintura 92 cm, dieta hipocalórica con un consumo de 1,455 kcal cubriendo 90.9 % de las necesidades energéticas al día (tabla 5).

Diagnóstico: Cor pulmonale crónico, hipertensión pulmonar severa, derrame pericárdico leve, insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricúspide severa, insuficiencia cardiaca compensada clase III NYHA e hipertrofia ventricular derecha de más de 10 años de evolución (tabla 6).

Grupo: grupo control.

Principales indicadores: Las pruebas hematológicas mostraron niveles de hiperglucemia 115 mg/dL y datos positivos de riesgo cardiovascular en niveles de c-HDL 28 mg/dL, c-LDL de 118.2 mg/dL, CT 173.4 mg/dL y valores en rangos normales de PCR-us 0.63 mg/L y ProPNB de 32.2 mpg/mL.

Resultados: Los principales efectos observados al finalizar el estudio son incremento en c-HDL de 28 a 32 mg/dL, disminución de glucosa de 115 a 100.8 mg/dL, c-LDL 118.2 a 72.7 mg/dL, PCR-u 0.63 a 0.55 mg/L, Tg de 108 a 95.4 mg/dL y ProPNB de 32.3 a 15.9 pg/mL (tabla 7).

Conclusiones: El tratamiento nutricional de la porfiria incluye una disminución del 60 – 80% de calorías del GET y la sustitución isocalórica de grasa por proteína o proteína con carbohidratos para promover la excreción urinaria de ambos precursores de porfirina, según el estudio de DiPierro este tipo de pacientes tienden a tener ingestas significativamente menores de lípidos, ácidos grasos saturados (SFA) y ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) (81) siendo estos componentes los posibles determinantes de las modificaciones en los parámetros de perfil lipídico, glucosa, marcadores inflamatorios y de daño al miocardio.

7.3.6 Caso Clínico 6

Datos generales: Paciente masculino de 53 años de edad, residente de una ciudad rural del Estado de Hidalgo, estado civil casado, de oficio artesano de obsidiana, vive con su esposa. Antecedentes heredofamiliares de cáncer y diabetes. Alcoholismo positivo hasta los 44 años de edad.

Comorbilidades previas: antecedentes personales de pancreatitis, carditis, sobrepeso, diabetes, hipertensión, dislipidemia. El paciente recibe esquema farmacológico con enalapril 10mg, espironolactona 25mg, ácido acetilsalicílico 100mg, metformina 850mg, glibenclamida 5mg, atorvastatina 40mg.

Exámenes: El ecocardiograma transtorácico bidimensional mostró que las cavidades cardíacas presentan un ventrículo izquierdo de dimensiones normales con un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo de 45 y diámetro sistólico del ventrículo izquierdo de 27 mm con paredes de grosor aumentado, el ventrículo derecho se encuentra normal en dimensiones. La función sistólica del ventrículo izquierdo es normal con una fracción de expulsión de 68 % por método de Teichkloz, de 70 % por Simpson y fracción de acortamiento de 38 %, la función diastólica se encuentra anormal con una relación E/A invertida y con el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo prolongado. Las movilidades de sus paredes muestran movilidad normal al reposo en todas las caras, sin sospecha de isquemia miocárdica al reposo. Al momento de ingreso al estudio su examen físico mostró a un paciente consciente, alerta, hidratado, afebril, buena interacción con el entorno, en aceptables condiciones generales, tensión arterial T/A 160/120 mmHg, peso 90.5 kg, talla 1.76 m, IMC 29.21 de sobrepeso, circunferencia de cintura 109 cm, dieta hipocalórica con un consumo de 1,205 kcal cubriendo 63.4 % del requerimiento energético total (tabla 5).

Diagnóstico: Cardiopatía hipertensiva de más de 10 años de evolución (tabla 6).

Grupo: grupo control.

Principales indicadores: Las pruebas hematológicas basales mostraron niveles de hiperglucemia 152.6 mg/dL, indicadores positivos de riesgo cardiovascular en niveles de c-HDL 32 mg/dL y PCR-us 3.3 mg/L; valores normales de CT 133.3 mg/dL, c-LDL 73.62 mg/dL, ProPNB 11.2 pg/mL, y triacilglicéridos 138.4 mg/dL.

Resultados: Los resultados registrados al día 30 de la intervención se describen en la tabla 7, presentando un incremento de 9.37 %, 5.4 % en c-HDL y c-LDL respectivamente y disminución de pro-PNB de 11.2 a 10.5 pg/mL y PCR-us de 3.3 a 2.6 mg/L con un porcentaje de 6.25 % y 21.21 %

Conclusiones: El tipo de dieta podría tener un efecto significativo en los niveles de lípidos, debido a que una dieta omnívora se asocia con niveles altos de c-LDL, colesterol total y otros factores de riesgo de enfermedad coronaria en comparación con las dietas vegetarianas, además de que los carbohidratos reducen el c-HDL al inhibir la producción del hígado (82) y esta podría ser la razón de los cambios en los indicadores de bajo riesgo cardiovascular como el c-HDL, pro-PNB y PCR-us.

El sobrepeso fue la característica general en más de la mitad de los pacientes (66.6 %) acorde a la descripción antropométrica y dietéticos generales, los porcentajes de adecuación mostraron dietas hipercalóricas en el 50 % de sujetos estudiados y consumo elevado de hidratos de carbono en 5 sujetos (90 %); la variable número total de gramos ingeridos de *Hibiscus sabdariffa* (suma del consumo diario, realizadas por todos los pacientes referidos en la duración del estudio) (Tabla 5.).

Tabla 7. Características antropométricas y dietéticas

	Peso kg	Talla M	IMC	<i>Hibiscus Sabdariffa</i> (g)	Kcal totales	Proteínas (g)	Lípidos (g)	HCO's (g)	Kcal/kg
Caso # 1	73.2	1.76	23.63	125	1,040 (54.7%)	46 (64.8%)	9 (14.3%)	154.5 (59.2%)	14.21
Caso # 2	93.2	1.65	34.23	140	1,235 (68.6%)	65.5 (72.8%)	15 (30%)	201 (81.2%)	13.25
Caso # 3	81.2	1.76	26.21	60	2,080 (122%)	102 (120%)	45 (95.7%)	320 (136.8%)	25.62
Caso # 4	67	1.56	27.53	0	1,965 (122.8)	89 (111.2%)	86 (191.1%)	212 (96.4%)	29.33
Caso # 5	65.9	1.60	25.74	0	1,455 (90.9%)	91 (113.8%)	27 (60%)	206 (93.6%)	22.08
Caso # 6	90.5	1.76	29.21	0	1,205 (63.4%)	63.5 (66.8%)	24 (45.3%)	179 (68.6%)	13.31

IMC= índice de masa corporal, Kcal= kilocalorías, HCO's= hidratos de carbono.

La tabla 6 recoge los diagnósticos, edad y porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se reportan cifras de tensión arterial sistólica y diastólicas basales, intermedias y finales de la intervención, encontrando cambios variables en las cifras de tensión arterial entre los dos grupos de casos estudiados, aunque esto podría ser debido a los distintos diagnósticos establecidos previamente que regían para cada paciente evaluado.

Tabla 8. Diagnósticos y resultados hemodinámicos

	Edad	FEVI (%)	Diagnóstico	Tensión arterial (mmHg)					
				Día 1		Día 15		Día 30	
	Grupo de estudio			TAS	TAD	TAS	TAD	TAS	TAD
Caso # 1	45	38	IM y TSV	131	82	137.4	96	142.8 (9%)	98.9 (20.6%)
Caso # 2	61	26	MD	100	70	SD	SD	94.45 (-5.55%)	60.9 (-13%)
Caso # 3	57	31	IA y LRA	150	100	126	72	SD	SD
	Grupo control			TAS	TAD	TAS	TAD	TAS	TAD
Caso # 4	54	70	ICCH	112	76	113.2	75.3	121 (8.03%)	78.71 (3.69%)
Caso # 5	52	85	ICC III e HVD	100	71	98.6	68.66	99.16 (0.84%)	69 (-2.81%)
Caso # 6	53	68	CH	160	120	152.5	110.6	153.4 (-4.12%)	110.1 (-8.25)

IA: Insuficiencia aórtica, LRA: Lesión renal aguda, MD: Miocardiopatía dilatada, IM: Insuficiencia mitral, TSV: Taquicardia supraventricular, ICC: Insuficiencia cardíaca crónica compensada III NYHA, HVD: Hipertrofia ventricular derecha, ICCH: Insuficiencia cardíaca crónica hipertensiva CH: Cardiopatía hipertensiva, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica

Aunque no se puede determinar con precisión la causalidad del consumo del extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* en los marcadores metabólicos e inflamatorios, esta serie de casos muestran las modificaciones en parámetros metabólicos e inflamatorios de un extracto acuoso rico en polifenoles para ayudar a prevenir la muerte súbita y progresión de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La tabla 7 muestra los datos basales y finales en los parámetros de interés cardiovascular.

Tabla 9. Resultados metabólicos e inflamatorios de la intervención

	Gl (mg/dL)		CT (mg/dL)		c-HDL (mg/dL)		c-LDL (mg/dL)		ProPNB (pg/mL)		PCR-us (mg/L)		Tg (mg/dL)	
	Grupo de estudio													
	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30
Caso # 1	80.9	78.2 (-3.33%)	166.6	169 (1.44%)	32	33 (3.12%)	116.7	118.2 (1.28%)	27.5	25.8 (-6.18%)	1.71	1.65 (-3.5%)	89.2	93.2 (4.5%)
Caso # 2	80.3	79.4 (-1.12%)	151.5	152.4 (0.59%)	36	29 (-19.4%)	87	92.64 (6.48%)	360.3	239.6 (-33.5%)	1.8	5.94 (230%)	142.8	153.8 (7.7%)
Caso # 3	201	SD	305.2	SD	61	SD	213.4	SD	303.9	SD	5.5	SD	153.8	SD
	Grupo control													
	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30	Día 1	Día 30
Caso # 4	90.8	87.5 (-3-63%)	165.5	147.3 (-10.99%)	34	36 (5.88%)	95.5	64.5 (-32.5%)	89	68.6 (-22.92%)	0.8	10.2 (1,175%)	180	150.3 (16.5%)
Caso # 5	115	100.8 (-12.3%)	173.4	158.6 (-8.53%)	28	32 (14.2%)	118.2	72.7 (-38.5%)	32.3	15.9 (-50.6%)	0.63	0.55 (-12.6%)	108	95.4 (-11.6%)
Caso # 6	152.6	150 (-1.70%)	133.3	136 (2.02%)	32	35 (9.37%)	73.62	77.6 (5.40%)	11.2	10.5 (-6.25)	3.3	2.6 (-21.21%)	138.4	142.1 (2.67%)

Gl: Glucosa, CT: Colesterol total, c-HDL: Colesterol de alta densidad, c-LDL: Colesterol de baja densidad, ProPNB: Péptidos natriuréticos B, PCR-us: Proteína C Reactiva ultrasensible, Tg: Triacilglicéridos.

8. DISCUSIÓN

Se reporta la intervención de una serie de casos del estado clínico inicial y de seguimiento de 6 pacientes con ICC y diferentes cursos clínicos además de diversas comorbilidades asociadas. Después del consumo de extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa*, los pacientes experimentaron cambios variables en el estado hemodinámico, perfil de lípidos de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios. No deben subestimarse los cambios manifestados, particularmente en el contexto de la reducción del NT-proPNB debido a su asociación directa con hospitalización recurrente, la progresión de la falla cardíaca y riesgo de muerte súbita, (62). Además de la utilidad previamente descrita, los NT-proPNB pueden ser biomarcadores predictivos para guiar el manejo de la ICC y analizar aquellos pacientes que requieren una terapia más agresiva acorde a su situación del estado de salud; el estudio PRIMA comparó el tratamiento guiado por terapias individualizadas del NT-proPNB con el tratamiento guiado por la evaluación clínica y si éstos conducirían a un mejor resultado de la ICC, reportando que la terapia guiada por NT-proPNB resultó en una terapia farmacológica reflejada por un mayor uso de diuréticos e inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II (83).

Análisis fitoquímicos y farmacológicos han demostrado la efectividad de las antocianinas delfinidina-3-sambubiosido y cianidina-3-sambubiosido presentes en la jamaica con efectos antioxidantes, antihipertensivos, hipolipemiantes y terapéuticos (41) además, existen ensayos clínicos en pacientes hipertensos de 4 semanas de intervención, que recibieron sobres individuales con una dosis de 10 grs de polvo de cálices de Jamaica, el cual debía ser hidratado en 51 ml de agua hirviendo y dejar reposar 5 min previo al consumo por vía oral, éstos ensayos clínicos, describen la participación de las antocianinas en el mecanismo de acción como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (27, 31, 44), sin embargo no existe suficiente información con respecto al uso de cálices de *H. sabdariffa* en el tratamiento de insuficiencia cardíaca. Actualmente, se ha podido describir el efecto antioxidante en enfermedades cardiovasculares e hipertensión y su papel en el mecanismo antiinflamatorio de la disfunción endotelial de los fenoles y antocianinas (51, 52) anulando la actividad proinflamatoria de las enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno (ROS), modulando la oxidación de LDL estimulada por macrófagos y reduciendo en la expresión de ARNm de endotelina-1 en los vasos sanguíneos (38)

Es destacable mencionar que 2 de 6 pacientes presentaban lesión renal relacionada con ICC previo al ingreso al estudio, esto es relevante debido a que las características del perfil de lípidos en ERC son

principalmente moléculas del c-LDL oxidadas, pequeñas y con mayor poder aterogénico, además de moléculas inmaduras, con baja funcionalidad y cifras disminuidas de c-HDL (84), que podrían incrementar la PCR-us por lo que sería de gran interés realizar un estudio que evalúe la respuesta inflamatoria en pacientes con ICC y ERC para establecer la progresión de la enfermedad y sus características clínicas.

Mencionar que la incidencia, los antecedentes y la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca no están bien descritos en pacientes diabéticos. Es de suma importancia en esta serie de casos debido a que 2 de 6 pacientes presentaron diabetes y, al final de la intervención, se mostró un incremento en los parámetros de perfil de riesgo cardiovascular que son un factor determinante en el daño miocárdico del paciente diabético, atribuido a los productos finales de la glicación avanzada, los cuales se fijan a un receptor denominado receptor para el producto final de la glicación avanzada, el cual inicia un proceso inflamatorio y apoptosis celular con el consiguiente aumento de la rigidez del miocardio originando disfunción diastólica, tensión miocárdica reducida y agrandamiento auricular, que se ha asociado con una mayor prevalencia de fibrilación en pacientes con diabetes (85). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia que mayor se asocia a la insuficiencia cardíaca (IC) independientemente de la fracción de eyección. La IC y la FA pueden ser causa o consecuencia una de la otra, y sus efectos deletéreos se potencian mutuamente, empeorando los síntomas y agravando el pronóstico de los pacientes con IC (86).

Las principales limitaciones de este estudio son: el tamaño de muestra reducido, la presencia de múltiples comorbilidades tales como porfiria, diabetes, lesión renal e hipotiroidismo generaron variabilidad de respuesta, la investigación se basa en un estudio descriptivo de las modificaciones hemodinámicas, inflamatorias y de riesgo cardiovascular de los pacientes con insuficiencia cardíaca posterior al consumo de un extracto acuoso de jamaica, y finalmente, que fue realizado en un centro único y en consecuencia los hallazgos pueden no ser generalizables.

Conforme a los resultados obtenidos en esta serie de casos, es necesario realizar ensayos clínicos en pacientes con ICC que permitan identificar el efecto del extracto acuoso de *H. sabdriffa* en parámetros metabólicos e inflamatorios y establecer la importancia de considerar como terapia coadyuvante en la insuficiencia cardíaca el extracto acuoso de *H. sabdariffa* y se considere como un enfoque terapéutico potencial e importante para dichos pacientes.

9. CONCLUSIONES

De esta serie de casos se concluye que el consumo de jamaica genera modificaciones metabólicas e inflamatorias, sin embargo, que la heterogeneidad de diagnósticos y comorbilidades asociadas en esta serie de casos pudo actuar como factor de confusión y, por tanto, no se pudo demostrar la asociación de la jamaica y la respuesta inflamatoria en pacientes con ICC con el fin de estratificar el riesgo, evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la reincidencia hospitalaria y muerte súbita.

Lo expuesto anteriormente permite concluir que la variedad de modificaciones en los resultados de marcadores inflamatorios, especialmente haciendo referencia al incremento de PCR-us se manifestó en pacientes con patologías como lesión renal aguda e hipotiroidismo que se considera generan inflamación y estrés metabólico transformando las características del perfil de lípidos y su asociación de aterosclerosis en ERC e hipotiroidismo, en ambas, representan un mayor poder aterogénico.

Se recomienda realizar en un futuro ensayos clínicos multicéntricos en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida que permitan asociar el efecto del consumo de extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* en parámetros de riesgo cardiovascular e inflamatorios, además de asegurar la inocuidad del uso a corto plazo de esta planta comestible en pacientes con ICC y lesión renal debido a que hubo datos de efectos secundarios manifestados por una descompensación hemodinámica y sintomatología clínica en un paciente. La realización de estudios posteriores con una población de estudio representativa que incluyan además de los Pro-PNB y PCR-us, modificación en la capacidad funcional de la NYHA específicos para insuficiencia cardíaca permitirá establecer la efectividad y utilidad clínica de la *Hibiscus sabdariffa* para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

Dirigido a: Población en general

Título del Proyecto: Efecto del extracto de *Hibiscus sabdariffa* (Jamaica) en el estado inflamatorio y metabólico en pacientes con daño al miocardio por insuficiencia cardiaca crónica.

Introducción/Objetivo

Estimado(a) Señor/Señora:

Usted ha sido invitado a participar en el presente proyecto de investigación, el cual es desarrollado por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en colaboración con el Hospital General de Pachuca. El estudio se realizará en esta clínica en la comunidad de Pachuca de Soto, Hidalgo.

Si usted decide participar en este estudio, es importante que considere la siguiente información. Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

El propósito del presente estudio es determinar el efecto del consumo de extracto de jamaica, una flor altamente comestible en México, en el estado inflamatorio, metabólico y hemodinámico en pacientes masculinos adultos con insuficiencia cardiaca

Le pedimos participar en el estudio ya que usted forma parte de los pacientes adultos de 35 a 80 años con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección disminuida menor del 50% que está bajo tratamiento farmacológico óptimo.

Su participación consistirá en:

- Llenar una historia clínica en entrevista, la cual durará alrededor de (20 minutos) y abarcará varias preguntas sobre datos de identificación, historia social, nivel socioeconómico, antecedentes nutricionales y de estilo de vida, historia de salud, tratamiento farmacológico, datos antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos.
- La entrevista será realizada en el lugar, día y hora determinada por el Hospital General de Pachuca.
- Se le pedirá además llenar una bitácora de control de síntomas en casa, además de consumir un extracto de jamaica adicional a su tratamiento farmacológico óptimo.
- Para facilitar el análisis, esta entrevista será grabada. En cualquier caso, usted podrá interrumpir la grabación en cualquier momento y retomarla cuando quiera.
- Se recolectarán muestras biológicas mediante punción intravenosa de brazo izquierdo. La muestra será tomada posterior a un ayuno nocturno de al menos 8 horas. Las muestras biológicas a determinar son glucosa, colesterol total (CT), c-HDL, c-LDL y triacilglicéridos (Tg), proteína C reactiva ultrasensible (PCR Ultrasensible) y péptidos natriuréticos (NT-proPNB). Sus muestras serán procesadas en el laboratorio del Hospital General de Pachuca y en el Laboratorio de Clínico Los Ángeles y analizadas por los investigadores de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Al finalizar el estudio sus muestras serán destruidas.

Es posible que pueda presentar problemas como un moretón o dolor debido a la punción, diuresis (incremento en volumen de la orina), disminución de la tensión arterial (presión baja) y alteración de la frecuencia cardiaca, así como algunos efectos que no conocemos los cuales deberán ser notificados inmediatamente a su cardiólogo tratante_____. Además, la L.N Ana Cristina Velasco Espinosa como responsable del tratamiento que va a recibir, estará en contacto con usted para darle seguimiento

durante los 30 días que dura esta intervención., la Lic. Velasco va a mantener un registro de cualquier efecto del tratamiento o cualquier problema o duda que a usted se le presente (Tel: 7752050127, email: cristyupvees@gmail.com).

No hay un beneficio directo para usted por su participación en el estudio ni por proporcionar las muestras biológicas, sin embargo, si usted acepta participar, estará colaborando con la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo para desarrollar un tratamiento complementario al convencional que reduzca significativamente el estado inflamatorio y hemodinámico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, y de esta manera poder ayudar a más personas en el futuro.

Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito.

Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que usted no podrá ser identificado(a). Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria, usted está en plena libertad de decidir qué muestras son las que está de acuerdo en proporcionar o de negarse a participar o de retirar su participación en el estudio en el momento en que desee. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirse al investigador/a responsable del estudio Dra. Guadalupe López Rodríguez al correo electrónico glopez.dra@gmail.com.

La investigadora principal de este estudio, Dra. Guadalupe López Rodríguez, es responsable del resguardo de los datos personales que nos proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Usted puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo glopez.dra@gmail.com.

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con /la investigador/a) responsable del proyecto: Dra. Guadalupe López Rodríguez al siguiente número de teléfono (771) 717-2000 ext: 4316 en un horario de 10:00 am a 16:00 hrs ó al correo electrónico glopez.dra@gmail.com.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

PARTICIPANTE

TESTIGO

INVESTIGADOR

Nombre Completo y Firma

Fecha / hora

Nombre Completo y Firma

Fecha / hora

**Nombre y firma del
investigador o persona que
obtiene el consentimiento**

Fecha / hora

Anexo 2. Dictámenes comité ética



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias de la Salud
Coordinación de Investigación



150 Años
VITA INTELLECTUS
1900-2019

Pachuca de Soto, Hidalgo a 08 de marzo del 2019
CorInv/221/2019

DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ
INVESTIGADORA ADSCRITA
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD/MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.
APROBACIÓN.

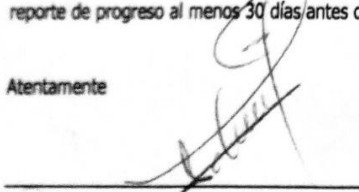
Título del Proyecto:
"EFECTO DEL EXTRACTO DE HIBISCUS SABDARIFFA (JAMAICA) EN EL ESTADO
INFLAMATORIO, HEMODINÁMICO Y METABÓLICO EN PACIENTES CON DAÑO AL
MIOCARDIO POR INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA".
Código asignado por el Comité: CEEI-000022-2019

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/o Fecha Versión	Decisión
PROTOCOLO	Primero	Aprobado
CONSENTIMIENTO INFORMADO	Primero	Aprobado

Este protocolo tiene vigencia de Enero del 2019 a Enero del 2021.
En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Atentamente


M.C.Esp. Adrián Moya Escalera
Presidente del Comité

Ccp. Minutario



Comité de Ética en Investigación de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Pachuca de Soto, Hidalgo
México, C.P. 37000
Teléfono: 01 241 211 11 11 ext. 2000
Investigación: icsa@uaehidalgos.edu.mx





Secretaría de
Salud
Hidalgo crece



**Hospital General de Pachuca y Dirección
de Unidades Médicas Especializadas**

Dr. en C. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACION

La lactancia materna es el mejor nutriente de la madre
a su bebé

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área Generadora:	Departamento de Investigación
No. De Oficio:	238/2019

Pachuca., Hgo. 27 de agosto del 2019

L.N. ANA CRISTINA VELASCO ESPINOSA
P R E S E N T E

Después de que los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca evaluarán las enmiendas al Protocolo de Investigación titulado: Efecto del extracto de Hibiscus sabdariffa (Jamaica) en el estado inflamatorio y metabólico en pacientes con daño al miocardio por insuficiencia cardíaca crónica, me permito comunicarle que cumple con los cambios solicitados por lo que **se autoriza su ejecución** y queda registrado con el **No. 2019/049** del libro correspondiente.

Asimismo, hago de su conocimiento que todos los documentos que emanen de su investigación, deberá de realizar los resguardos correspondientes, para que la información de los participantes no sea divulgada sin el consentimiento de los mismos.

De igual manera le informo que durante el transcurso de su investigación podrá ser supervisado por los miembros del Comité de Ética en Investigación y/o por el Comité de Investigación.

Al finalizar el levantamiento de la información que su investigación requiere, deberá pasar al Departamento de Investigación para que se le otorgue el archivo electrónico correspondiente al Informe Técnico Final, el cual deberá de entregar a este Departamento para darle continuidad a sus trámites.

Nota: Los pacientes que ingresen a la muestra no pagaran los estudios de laboratorio requeridos.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

Anexo 3. Instrumentos de evaluación



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE NUTRICIÓN
MAESTRIA EN NUTRICIÓN CLÍNICA



HISTORIA CLÍNICA

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

1.1 Grupo de estudio:					1.2 Fecha de evaluación:	/ /
1.3 Nombre:						
1.4 Género:	1.4.1 Femenino	☐	1.4.2 Masculino	☐	1.5 Edad:	
					1.6 Fecha de nacimiento:	/ /

2. EVALUACIÓN

2.1.- HISTORIA SOCIAL

2.1.1 ESTADO CIVIL:

2.1.1.1 Soltero(a) 2.1.1.2 Casado(a) 2.1.1.3 Viudo(a) 2.1.1.4 Separado(a) 2.1.1.5 Divorciado(a)
2.1.1.6 Unión libre

3. CUESTIONARIO DE NIVEL SOCIOECONÓMICO

3.1 El medio en el que habita: 3.1.1 Rural () 3.1.2 Urbano ()

4.- ANTECEDENTES:

4.1 NUTRICIONALES	4.2 PATOLOGICOS	4.3 HEREDITARIOS	4.4 ALERGIAS
4.1.1 Bajo peso ()	4.2.1 Hipertensión ()	4.3.1 Cáncer ()	4.4.1 Alimentos ()
4.1.2 Sobrepeso/obesidad ()	4.2.2 Diabetes ()	4.3.2 Gastritis ()	4.4.2 Medicamentos ()
4.1.3 Desnutrición ()	4.2.4 Hipotiroidismo ()	4.3.4 Colitis ()	
	4.2.5 Hipertiroidismo ()		

5.- ESTILO DE VIDA

5.1 TABAQUISMO

5.1.1 No () 5.1.2 Si ()

5.1.3 ¿Cuántos cigarros fuma a la semana?

5.1.3.1) ≤ 5 cigarros 5.1.3.2) 6 – 15 cigarros 5.1.3.3) ≥ 15

cigarros

5.2 ALCOHOL

5.2.1 No () 5.2.2 Si ()

5.3 DIETÉTICOS

5.3.1 NÚMERO DE COMIDAS AL DÍA

5.3.1 1 vez () 5.3.2 2 veces () 5.3.3 3 veces ()

5.3.4 ≥ 3 veces ()

5.3.2 CAFÉ o TE

5.3.2.1 No () 5.3.1.2 Si ()

6.- HISTORIA DE SALUD

6.1 PADECIMIENTO ACTUAL _____

6.1.1 Años de evolución 6.1.1.1 ≤ 5 años 6.1.1.2) 6 – 10 años 6.1.1.3) ≥ 10 años
pregunta abierta, para q sea continua

6.1.2 Síntoma principal al momento del diagnóstico

6.1.1 Disnea ()	6.1.5 Ascitis ()	6.1.9 Fatiga/ Debilidad ()
6.1.2 Ortopnea ()	6.1.6 Nicturia ()	6.1.10 Tos/sibilancia ()
6.1.3 Disnea paroxística nocturna ()	6.1.7 Anorexia ()	6.1.11 Edema ()
6.1.4 Palpitaciones ()	6.1.8 Estreñimiento ()	6.1.12 Malestar epigástrico ()

6.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

6.2.1 iECA

6.2.1.1 Captopril ()

6.2.1.2 Enalapril ()

6.2.1.3 Lisinopril ()

6.2.1.4 Ramipril ()

6.2.3 Diuréticos de asa

6.2.3.1 Furosemida ()

6.2.3.2 Torasemida ()

6.2.2 ARA II

6.2.2.1 Losartán ()

6.2.2.2 Valsartán ()

6.2.4 Bloqueadores beta

6.2.4.1 Bisoprolol ()

6.2.4.2 Carvedilol ()

6.2.4.3 Nebivolol ()

6.2.5 Antagonistas de la Aldosterona

6.2.5.1 Digoxina ()

6.2.5.2 Espinorolactona ()

6.1.6 Otros

6.1. 6.1 _____

6.1.6.2 _____

6.3.- SIGNOS Y SÍNTOMAS

6.3.1 Disnea	()	6.3.5 Ascitis	()	6.3.9 Fatiga/ Debilidad	()
6.3.2 Ortopnea	()	6.3.6 Nicturia	()	6.3.10 Tos/sibilancia	()
6.3.3 Disnea paroxística nocturna	()	6.3.7 Anorexia	()	6.3.11 Edema	()
6.3.4 Palpitaciones	()	6.3.8 Estreñimiento	()	6.3.12 Malestar epigástrico	()

6.4- DATOS CLINICOS

6.4.1 Fx cardiaca_____ 6.4.2 T/A _____ 6.4.3 Fx respiratoria_____

7.- DATOS ANTROPOMÉTRICOS

7.1 Peso actual Kg 7.2 Talla Mts 7.4 IMC
7.3 C. cintura cm

8.- DATOS BIOQUÍMICOS

INDICADOR	VALOR REAL	VALOR IDEAL	INDICADOR	VALOR REAL	VALOR IDEAL
8.1 GLUCOSA			8.3 NT-proPNB		
8.2 COLESTEROL TOTAL			8.4 PCR ultrasensible		
8.2.1 HDL- COLESTEROL			8.5 Triacilglicéridos		
8.2.2 LDL- COLESTEROL					

9.- RECORDATORIO DE 24 HORAS

9.1 DESAYUNO

PLATILLO	ALIMENTO y CANTIDAD	EQUIVALENTES	KCAL
		KCAL TOTALES	

9.2 COLACIÓN MATUTINA

PLATILLO	ALIMENTO y CANTIDAD	EQUIVALENTES	EQ.
		KCAL TOTALES	

9.3 COMIDA

PLATILLO	ALIMENTO y CANTIDAD	EQUIVALENTES	EQ.
		KCAL TOTALES	

9.4 COLACIÓN VESPERTINA

PLATILLO	ALIMENTO y CANTIDAD	EQUIVALENTES	EQ.
		KCAL TOTALES	

9.5 CENA

PLATILLO	ALIMENTO y CANTIDAD	EQUIVALENTES	EQ.
		KCAL TOTALES	

BITÁCORA DE CONTROL DE SÍNTOMAS

NOMBRE DEL PACIENTE:

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO:

1. Añadir en 125 ml de agua potable el contenido del sobre.
2. Calentar el agua hasta que llegue a punto de ebullición.
3. Dejar hervir 5 minutos.
4. Retirar del fuego y dejar reposar unos minutos
5. Consumir todo el extracto en AYUNAS

SIGNOS DE ALARMA:

- Tensión arterial $\leq 100/60$ mmHg
- Frecuencia cardiaca ≤ 100 latidos por minuto
- Diuresis $\geq 2,500$ ml

INSTRUCCIONES: Anote la fecha y hora; utilice los gramos indicados de extracto en el orden mencionado. Realice la medición de tensión arterial y frecuencia cardiaca, anotándolos en el recuadro correspondiente registrados, así como también cualquier síntoma u observación adicional.

DIA Y DOSIS		FECHA Y HORA	TENSIÓN ARTERIAL	FRECUENCIA CARDIACA	OBSERVACIONES
DIA 1	5 g				
DIA 2	5 g				
DIA 3	5 g				
DIA 4	5 g				
DIA 5	5 g				
DIA 6	5 g				
DIA 7	5 g				
DIA 8	5 g				
DIA 9	5 g				

DIA 10	5 g				
DIA 11	5 g				
DIA 12	5 g				
DIA 13	5 g				
DIA 14	5 g				
DIA 15	5 g				
DIA 16	5 g				
DIA 17	5 g				
DIA 18	5 g				
DIA 19	5 g				
DIA 20	5 g				
DIA 21	5 g				

DIA 22	5 g				
DIA 23	5 g				
DIA 24	5 g				
DIA 25	5 g				
DIA 26	5 g				
DIA 27	5 g				
DIA 28	5 g				
DIA 29	5 g				
DIA 30	5 g				

10. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/].
2. OPS. Recomendaciones de la Consulta de Expertos de la Organización Panamericana de la Salud sobre la promoción y publicidad de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños en la Región de las Américas: Organización Mundial de la Salud; 2011 [
3. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
4. CJ OD, R E. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Estadísticas de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares - actualización de 2010: un informe de la American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
6. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Hidalgo. Instituto Nacional de Salud Pública. 2018;1:47 - 68.
7. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados nacionales México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018 [Available from: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf].
8. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012 [Available from: <https://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>].
9. Rosas-Peralta M. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica. Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica. 2016:6 - 51.
10. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido 2019 [Available from: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>].
11. Gomez L. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global *Biomédica*. 2011;31:469-73.
12. Arias-Loza P, Jung P, Abesser M, Umbenhauer S, Williams T, Frantz S, et al. Desarrollo y caracterización de un modelo de rata de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inducida. *Hypertension*. 2016;67:1000-5.
13. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. La carga y los costos de las enfermedades crónicas en los países de ingresos bajos y medios. *Lancet*. 2007;370(9603):1929-38.
14. Brownson RC, Haire-Joshu D, Luke DA. Modelar el contexto de la salud: una revisión de la política ambiental y se acerca en la prevención de enfermedades crónicas. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:341-70.
15. Rogers C, Bush N. Insuficiencia cardíaca: fisiopatología, diagnóstico, pautas de tratamiento médico y gestión de enfermería. *Nurs Clin North Am*. 2015;50:787-99.
16. Segers Vincent F, De Keulenaer Gilles W. Fisiopatología de la disfunción diastólica en la insuficiencia cardíaca crónica. *Future Cardiol*. 2013;9:711-20.
17. Dimitrios Farmakis JP, John Lekakis y Gerasimos Filippatos. Insuficiencia cardíaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol*. 2015:245 - 8.
18. Segovia Cubero J, Pulpón Rivera, L. A., Pereira Moral, R., Silva Melchor, L. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:250-9.
19. Huysman E, Mathieu C. Diabetes y enfermedad vascular periférica. *Acta Chir Belg*. 2009;5:587-94.
20. Ponikowski P, Jankowska E. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:331-7.

21. AM R. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2018;63:635 - 9.
22. Chow S, O'Barr S, Peng J, Chew E, Pak F, Quist R, et al. Modulación de nuevos biomarcadores cardiorrenales e inflamatorios por nitroglicerina y nesiritida intravenosas en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada: un estudio exploratorio. *Circ Heart Fail*. 2011;4:450-5.
23. Ungvari Z, Gupte S, Recchia F, Batkai S, Pacher P. Papel del estrés oxidativo-nitrosativo y vías posteriores en diversas formas de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:221-9.
24. Moe GW EJ, O'Meara E, Lepage S, Howlett JG, Fremes S, et al. Actualización de las pautas de manejo de la insuficiencia cardíaca de la Canadian Cardiovascular Society 2014: anemia, biomarcadores e implicaciones de ensayos terapéuticos recientes. *Can J Cardiol*. 2015;31:3-16.
25. Gaggin HK; Januzzi JL J. Biomarcadores y diagnóstico en insuficiencia cardíaca. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2442-50.
26. Mark Richards A. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2010;63.
27. Dicksten K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson P, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2008.
28. Tanai E, Frantz S. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. *Compr Physiol*. 2015;6:187-214.
29. Van Tassell B, Raleigh J, Abbate A. Objetivo de la interleucina-1 en la insuficiencia cardíaca y la enfermedad cardíaca inflamatoria. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:33-41.
30. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Niveles circulantes de citocinas y sus moduladores endógenos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de leve a grave a causa de enfermedad arterial coronaria o hipertensión. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(4):964-71.
31. Anker S, von Haehling S. Mediadores inflamatorios en la insuficiencia cardíaca crónica: una descripción general. *Heart* 2004;90:464-70.
32. Reales Figueroa P, Hamad I, Pascual García F, Carazo Marín A, Casado Almeida M, A GF. Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. *Rev Costarr Cardiol*. 2007;9.
33. Piepoli M.F. HAW, Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al. Guías europeas sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica. *Int J Behav Med*. 2017.
34. Ponikowski P VA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. . Guía de la ESC 2016 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica: Grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Desarrollado con la contribución especial de la Heart Failure Association (HFA) de la ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
35. Bolam H MG, Kalra PR. Terapias farmacológicas en la insuficiencia cardíaca crónica: un enfoque en la fracción de eyección reducida. *Clin Med (Lond)*. 2018;18:138-45.
36. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, Tortoriello J. Eficacia y tolerabilidad de un extracto estandarizado de *Hibiscus sabdariffa* en pacientes con hipertensión leve a moderada: ensayo clínico controlado y aleatorizado. *Phytomedicine*. 2004;11(5):375-82.
37. Quiñones M. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2012;27.
38. Tangney CC, Rasmussen HE. Polifenoles, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(5):324.
39. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remon A, Perez-Jimenez J, Martinez-Gonzalez MA, Covas MI, Corella D, et al. Ingesta dietética y principales fuentes alimentarias de polifenoles en una población española de alto riesgo cardiovascular: estudio PREDIMED. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(10):953-9.
40. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Etienne-Selloum N, Li H, Martinez MC, et al. Mecanismos moleculares de los efectos cardioprotectores de los polifenoles. *Br J Nutr*. 2012;108(9):1532-49.

41. Joven J, March I, Espinel E, Fernández-Arroyo S, Rodríguez-Gallego E, Aragonès G, et al. El extracto de *Hibiscus sabdariffa* reduce la presión arterial y mejora la función endotelial. *Molecular nutrition food research*. 2014;58(6):1374-8.
42. Castañeda R, Cáceres A. Compuestos bioactivos y propiedades terapéuticas de los cálices de rosa de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa* Linn). *Dialnet*. 2014;24:7 - 24.
43. Gomez-Zelendon J, Jiménez V. Producción in vitro de antocianinas: revisión de la literatura. *Acta Biológica Colombiana*. 2011;3-20.
44. Aguilera-Ortiz M, Reza-Vargas, M. C., Chew Mandinaveitia, R. G., Meza-Velazquez, J. A. Propiedades funcionales de las antocianinas. *Revista de Ciencias Biológicas y de la Salud*. 2011;XIII:16-22.
45. Lopez-Guzman GG, J. F.; Aguilar, J. A.; Ruelas, P.; Valdivia, R. Aislamiento de los genes de la ruta biosintética de antocianinas en Jamaica (*Hibiscus sabdariffa* L). *Fuente*. 2011.
46. Maciel LG, do Carmo MAV, Azevedo L, Daguer H, Molognoni L, de Almeida MM, et al. *Hibiscus sabdariffa* anthocyanins-rich extract: Chemical stability, in vitro antioxidant and antiproliferative activities. *Food Chem Toxicol*. 2018;113:187-97.
47. Yadong Qi, Kit L. Chin, Fatemah Malekian, Mila Berhane, Gager J. Características biológicas, valor nutricional y medicinal de la roselle, *Hibiscus sabdariffa*. *Circular-urban forestry natural resources*. 2005;604:1-2.
48. Ariza Flores RSA, V.; Michel Aceves, A. C.; Barrios Ayala, A.; Otero Sanchez, M. A.; Avedaño Arrazate, C. H.; Noriega Cantu, D. H. Características bioquímicas y calidad nutracéutica de cinco variedades de jamaica cultivadas en México. *Rev Mex Cienc Agríc*. 2017.
49. Herrera-Arellano A, Miranda-Sanchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jimenez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Efectos clínicos producidos por un medicamento a base de plantas estandarizado de *Hibiscus sabdariffa* en pacientes con hipertensión. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con lisinopril. *Planta Med*. 2007;73(1):6-12.
50. Xiong L. YJ, Jiang Y., Lu B., Hu Y., Zhou F., et al. Compuestos fenólicos y capacidades antioxidantes de 10 flores comestibles comunes de China. *Journal of Food Science*. 2014;79(4):C517 - C25.
51. Pacheco F. Polifenoles y actividad antioxidante de extractos acuosos de cálices de *Hibiscus sabdariffa* L. . *Revista Científica FAV-UNRC Ab Intus*. 2019;4:14 - 20.
52. Cid-Ortega S, Guerrero-Beltrán, J. A. Propiedades funcionales de la Jamaica *Hibiscus Sabdariffa* L. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*. 2012;6:47-63.
53. Hassellund SS FA, Kjeldsen SE, Seljeflot I, Karlsen A, Erlund I, et al. . Efectos de las antocianinas sobre los factores de riesgo cardiovascular y la inflamación en hombres prehipertensos: un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. *J Hum Hypertens*. 2013;27:100-6.
54. Ojeda D, Jimenez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibición de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) por las antocianinas delfinidina- y cianidina-3-O-sambubiósido de *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(1):7-10.
55. Jonadet M, Bastide J, Bastide P, Boyer B, Carnat AP, Lamaison JL. Actividades inhibitoras de enzimas in vitro y cardioprotectoras in vivo del hibisco *Hibiscus sabdariffa* L. *J Pharm Belg*. 1990;45(2):120-4.
56. Ajay M, Chai HJ, Mustafa AM, Gilani AH, Mustafa MR. Mecanismos del efecto antihipertensivo de los cálices de *Hibiscus sabdariffa* L. *J Ethnopharmacol*. 2007;109(3):388-93.
57. Carvajal-Zarrabal O B-DD, Orta-Flores Z, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C, Aguilar-Uscanga MG, et al. *Hibiscus sabdariffa* L., cáliz de roselle, de la etnobotánica a la farmacología. *J Exp Pharmacol*. 2012;4:25-39.
58. Riaz G, Chopra R. Revisión sobre la fitoquímica y los usos terapéuticos de *Hibiscus sabdariffa*. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:575-86.
59. Serino A, Salazar GJN. Papel protector de los polifenoles frente a la inflamación vascular, el envejecimiento y las enfermedades cardiovasculares. 2019;11(1):53.
60. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetina, inflamación e inmunidad. *Nutrients*. 2016;8(3):167.

61. Kruawan K, Kangsadalampai K. Actividad antioxidante, contenido de compuestos fenólicos y actividad antimutagénica de algunos extractos de agua de hierbas. *Thai J Pharm Sci.* 2006;30:28 - 35.
62. Vargas-León E A D-BL, González-Cruz L, Bernardino-Nicanor A, Castro-Rosas J, Reynoso-Camacho R, Gómez-Aldapa C A. Efectos de la hidrólisis ácida sobre la capacidad de captación de radicales libres y la actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina de compuestos fenólicos de dos variedades de jamaica (*Hibiscus sabdariffa*). *Industrial Crops & Products.* 2018;116:201 - 8.
63. Del Carpio Jiménez C, Serrano Flores, C., Giusti, M. Caracterización de las antocianinas de los frutos de *Berberis boliviana* Lechler. *Rev Soc Quím Perú.* 2009;75,6-86.
64. Pękal A, Pyrzyńska, K. Evaluación de la reacción de formación de complejos de aluminio para el ensayo de contenido de flavonoides *Food Anal Methods.* 2014;7:1776 - 82.
65. ISAK. Normas Internacionales para la Valoración Antropométrica. Australia 2001.
66. Nuttall FQ. Índice de masa corporal: obesidad, IMC y salud: una revisión crítica. *Nutr Today.* 2015;50(3):117-28.
67. Pérez Lizaur A, García-Campos M. Dietas normales y terapéuticas. Los alimentos en la salud y la enfermedad. 6ed. México 2014.
68. Arnett D.K. BRS, Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z. A., Hahn E. J. et al. ACC/AHA Guía sobre prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. *Circulation.* 2019;140:e596–e646.
69. ADA. Estándares de atención médica en diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41.
70. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP): medición y relevancia en insuficiencia cardíaca. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:411-8.
71. Gómez-Leon Mandujano A MLS, Alvarez Díaz C J. Técnica para una correcta toma de la presión arterial en el paciente ambulatorio. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2016;59.
72. OMS. Hipertensión 2019 [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
73. Preciado-Saldaña AM. Desarrollo, caracterización y evaluación in vitro de una bebida funcional a base de extractos optimizados de jamaica y té verde. Hermosillo Sonora: Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.; 2016.
74. Ruelas-Hernández PG, Aguilar-Castillo, J.A., Sumaya-Martínez, M.T., López-Guzmán, G.G., Juárez-Rosete, C.R., Valdivia-Bernal, R., Sánchez-Herrera, M.L. Aptitud combinatoria de la actividad antioxidante de extractos de cálices de jamaica. *REVISTA BIO CIENCIAS.* 2014;3:27 - 37.
75. Shenasa M, Shenasa H. Hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y muerte cardíaca súbita. *International Journal of Cardiology.* 2017;237:60-3.
76. Chaves Brenes L. Antiplaquetarios. *Revista Costarricense de Cardiología.* 2012;14(1-2):21-5.
77. Paredes CA, Vega J, de Leon A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. Utilidad clínica de los biomarcadores en insuficiencia cardíaca. *Rev Med Chil.* 2013;141(12):1560-9.
78. Bansal N, Matheny ME, Greevy Jr RA, Eden SK, Perkins AM, Parr SK, et al. Lesión renal aguda y riesgo de insuficiencia cardíaca incidente entre los veteranos de EE. UU. *American Journal of Kidney Diseases.* 2018;71(2):236-45.
79. Chakrabarti SK, Ghosh S, Banerjee S, Mukherjee S, Chowdhury S. Estrés oxidativo en pacientes hipotiroideos y el papel de la suplementación con antioxidantes. *Indian journal of endocrinology.* 2016;20(5):674.
80. El-Habiby MI, Naser L, Morar M, Almasry A, Hasan M, Mohieldein AH. Asociación de hipotiroidismo subclínico y perfil lipídico en pacientes dislipidémicos de la ciudad de Gaza, Palestina. *J Sudan Medical Monitor.* 2017;12(1):13.
81. Di Pierro E, Granata F. Nutrientes y porfiria: una intrigante diafonía. *J International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(10):3462.
82. Praharaj A, Goenka, Ramesh Kumar., Dixit, Sujata., Gupta, Manoj Kumar., Kar, Shantanu Kumar., Negi, Sapna Dieta lacto-vegetariana y correlación de glucosa en sangre en ayunas con lípidos en población que practica un estilo de vida sedentario. *J Ecology of food nutrition.* 2017;56(5):351-63.

83. Eurlings L, van Pol P, Kok W, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk A, et al. Manejo de la insuficiencia cardíaca crónica guiada por dianas individuales del péptido natriurético pro-B tipo N-terminal: resultados del estudio PRIMA. ¿Puede la terapia guiada por péptido natriurético P_{Ro}-cerebral para la insuficiencia cardíaca crónica mejorar la morbilidad y mortalidad por insuficiencia cardíaca? Am Coll Cardiol. 2010;56(25):2090-100.
84. Quiroga B, Álvarez-Chiva V, Sequera P. Complicaciones de la Enfermedad Renal Crónica. Alteraciones Lipídicas en la ERC. Nefrología al día. 2020;40:38 - 45.
85. Lehrke M, Marx, N. Diabetes Mellitus e insuficiencia cardiaca. Am J Cardiol. 2017;120(1S):S37-S47.
86. Tortajada G, Reyes-Caorsi W, Varela G. Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Rev Urug Cardiol. 2017;32:330-40.