



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Efecto hipotensor de la harina de *Linum usitatissimum* comparado con enalapril en *Rattus rattus var. albinus*

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTORA:

Zarate Campos, Dayana Shery (ORCID: 0000-0003-2582-755X)

ASESORES:

Dra. Llaque Sánchez María Rocío Del Pilar (ORCID: 0000-0002-6764-4068)

Mg.Polo Gamboa Jaime Abelardo (ORCID: 0000-0002-3768-8051)

Dra. Yupari Azabache Irma (ORCID: 0000-0002-0030-0172)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no Transmisibles

TRUJILLO- PERÚ

2020

DEDICATORIA

A mis padres

Por apoyarme en esta carrera y darme el amor incondicional en todo momento, los valores que me han enseñado siempre estarán presentes por toda mi vida, prometo siempre dar lo mejor de mí para que ustedes se sientan orgullosos.

A mis abuelitos

Por siempre darme palabras de aliento para seguir adelante y no detenerme por algún problema, el amor que siempre me brindan en todo momento quedará como el mejor recuerdo de mi vida.

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por ser mi guía y siempre darme su amor infinito, por haber puesto personas que me han ayudado en momentos difíciles y saber que en todo momento la fe y el amor son fundamentales para la vida.

A mis asesores

Por el apoyo, tiempo y paciencia brindada para realizar este trabajo con su ayuda he podido realizar uno de mis objetivos en la vida.

A la Universidad César Vallejo

Por ser el ente forjador de mis conocimientos y brindarme docentes de alta calidad.

Índice de contenidos

	pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. METODOLOGÍA	13
3.1 Tipo y diseño de investigación	13
3.2 Variables y operacionalización	13
3.3 Población, muestra y muestreo	13
3.4 Técnica e instrumentos de recolección de datos	14
3.5 Procedimiento	13
3.6 Método de análisis de datos	15
3.7 Aspectos éticos	15
IV. RESULTADOS	16
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	26
VII. RECOMENDACIONES	27
REFERENCIAS	28
ANEXOS	33

Índice de tablas

Tabla 01. Datos descriptivos de la media de la presión Sistólica con el tratamiento de harina de <i>Linum usitatissimum</i> , enalapril y dieta normal en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	16
Tabla 02. Prueba T de Student para los grupos analizados en la presión Sistólica con harina de <i>Linum usitatissimum</i> , enalapril y dieta normal en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	17
Tabla 03. Datos estadísticos descriptivos analizados en la presión Diastólica con harina de <i>Linum usitatissimum</i> , enalapril y dieta normal en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	18
Tabla 04. Prueba T de Student para los grupos analizados en la presión Diastólica con harina de <i>Linum usitatissimum</i> , enalapril y dieta normal en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	19
Tabla 05. Análisis de varianza de los tratamientos para hipertensión arterial en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	20
Tabla 06. Prueba post anova TUKEY de las medias en la presión Sistólica.	21
Tabla 07. Prueba post anova TUKEY de las medias en la presión Diastólica.	22

Índice de figuras

Figura 01. Diagrama de cajas de la presión arterial sistólica medianas	21
Figura 02. Diagrama de cajas de la presión arterial diastólica mediana	22

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó la eficacia de la harina de *Linum usitatissimum* “linaza” como hipotensor comparado con enalapril en *Rattus rattus var. albinus*, hipertensas. Se dividieron en 3 grupos de 5 roedores, en el primer grupo se administró la harina de *Linum usitatissimum* (3 ml/kg/día/VO) por 07 días, el segundo grupo enalapril 10 mg/Kg y tercer grupo agua destilada. La harina de *Linum usitatissimum* mostró tener mejor efecto hipotensor sobre la presión arterial sistólica que la diastólica. El efecto hipotensor se evidencia mejor al séptimo día de tratamiento en ambos casos. En el análisis estadísticos se obtuvo que existió diferencias significativas entre los grupos de estudio ANOVA ($p=0.00$). Se concluye que la harina de *Linum usitatissimum* tiene mejor efecto hipotensor sobre la presión arterial sistólica que la diastólica en *Rattus rattus var. Albinus*, enalapril muestra mayor efecto hipotensor.

Palabras claves: *Linum usitatissimum*, efecto hipotensor.

ABSTRACT

In the present study, the efficacy of *Linum usitatissimum* "flaxseed" flour as hypotensive compared to enalapril in *Rattus rattus* var. *albinus*, hypertensive. They were divided into 3 groups of 5 rodents, in the first group *Linum usitatissimum* flour (3 ml / kg / day / VO) was administered for 07 days, the second group enalapril 10 mg / Kg and the third group distilled water. *Linum usitatissimum* flour was shown to have a better hypotensive effect on systolic than diastolic blood pressure. The hypotensive effect is better evidenced on the seventh day of treatment in both cases. In the statistical analysis, it was found that there were significant differences between the ANOVA study groups ($p = 0.00$). It is concluded that *Linum usitatissimum* flour has a better hypotensive effect on systolic blood pressure than diastolic blood pressure in *Rattus rattus* var. *Albinus*, enalapril shows a greater hypotensive effect.

Keywords: *Linum usitatissimum*, hypotensive effect.

I. INTRODUCCIÓN

En el mundo fallecen 17, 000,000 de personas cada año debido a las enfermedades cardiovasculares, las complicaciones de la Hipertensión arterial (HTA) han provocado 9 000 000 de fallecimientos. La HTA causa el 45% de fallecimientos por cardiopatías y 51% por accidente cerebrovascular ¹

El 80% de los habitantes de América Latina que tiene HTA no cuenta con una verificación adecuada de la enfermedad. En la investigación epidemiológica prospectiva urbana rural sobre HTA en Argentina, Brasil y Chile el 53% de pacientes cuentan con una terapia adecuada y el 30% de ellos tiene una presión controlada.²

En el nuevo informe del Instituto Nacional de Estadística e Informática del 2019 fueron diagnosticados con HTA pacientes de 15 años a más en las siguientes regiones del país en la Costa 14,3%, Selva 12.0%, Lima Metropolitana 16,6% y Sierra 11,1%. En nuestra localidad La Libertad tiene 11,2% de personas con HTA.³

Según la encuesta demográfica de salud familiar del 2018 los habitantes de 15 años a más fueron diagnosticados con HTA en un 14,8%, la clasificación según el sexo, los hombres se vieron más afectados con un 18,5% a comparación de las mujeres con 11,4%.⁴

Según la Internatonial Sciety of Hypertension global hypertension practice guidelines, a presión arterial normal se considera PAS/PAD (>130 / 85) mmHg, normal elevada (PAS 130-139 y PAD 80-89) mmHg, HTA (PAS \geq 140 y/o PAD \geq 90) mmHg en consulta médica y en la medición de la presión arterial ambulatoria MAP es (\geq 130 - \geq 80) mmHgEn el tratamiento de no farmacológico constituye en la prevención que se expresa en la variación del estilo de vida como perder peso con actividad física, dieta DASH, suplementos de potasio y restringir el consumo excesivo de alcohol.⁵

Linum usitatissimum “linaza” se está utilizando como oleaginosa, en la actualidad surge un gran interés por sus componentes beneficiosos para las enfermedades crónicas no transmisibles, dentro de sus componentes más importantes están el ácido linolénico, los lignanos y fibra. Para que se aprovechan más sus beneficios debe ser en forma molida para que de esta forma aumenta su biodisponibilidad.⁶ El cultivo de linaza en el Perú es principalmente en la sierra del Perú en los departamentos de Cajamarca, Ayacucho, Arequipa, Cusco, Huancavelica y Junín.⁷

Se plantea el siguiente problema: ¿Es eficaz como hipotensor la harina de *Linum usitatissimum* comparado con enalapril en *Rattus rattus var. albinus*?

El interés de este estudio se da porque la HTA es una de las patologías no transmisibles asociada a un gran número de comorbilidades de nuestra realidad peruana y se representa como un factor de riesgo cardiovascular crucial y en la mayoría de casos conlleva a diversas complicaciones, presenta gran prevalencia en personas de edad avanzada. Esta enfermedad es controlable de manera que modificando el estilo de vida y llevando una buena adherencia al tratamiento se previene la complejidad de la enfermedad. Con la suma de algo alternativo para la hipertensión arterial; como es la linaza, las investigaciones confirman que tiene efecto directo sobre la presión arterial para disminuirla además que este producto no es dañino para el consumo humano ya que no presenta efectos adversos y tiene muchos efectos cardioprotectores, sobre todo que es muy saludable ya que contiene una alta cantidad de fibra dietética. Los beneficios que tiene la linaza pueden llegar a ser mucho más que los de los medicamentos antihipertensivos que son recetados habitualmente. Ya que este contiene una rica fuente de proteínas, grasa, fibra. En los estudios revisados refieren que se han demostrado resultados fuertes de la presión arterial haciendo que se reduzcan sus valores, cuando las personas consumen linaza molida. Y está al alcance de la población además se encuentra en diversas formas de su consumo como harina, semilla y aceite inclusive a un costo accesible.

Objetivo general: Evaluar la eficacia de la harina de *Linum usitatissimum* como hipotensor comparado con enalapril en *Rattus rattus var albinus*.

Objetivos específicos: Establecer el efecto hipotensor de la harina de *Linum usitatissimum* en *Rattus rattus var. albinus* y establecer la eficacia de enalapril como hipotensor en *Rattus rattus var. albinus*.

La hipótesis planteadas: en la presente investigación fueron: H₁: La harina de *Linum usitatissimum* es eficaz como hipotensor comparado con enalapril en *Rattus rattus var albinus*. H₀: La harina de *Linum usitatissimum* no es eficaz como hipotensor comparado con enalapril en *Rattus rattus var albinus*.

II. MARCO TEÓRICO

Watanabe⁸ (Japón, 2019), evaluaron los efectos antihipertensivos y renoprotectores del polvo de linaza, aceite, semilla, lignanos y fibra. El diseño del estudio fue experimental. El polvo de linaza se dio a dos dosis bajo 1,2g/día y alto 2,4g/día, en altas dosis suprimieron el aumento de hipertensión en el día 7 de tratamiento disminuyendo la PAS a 130 mmHg teniendo como base 160 mmHg. Los resultados determinaron que el polvo de la semilla de linaza redujo la PAS, mientras que la fibra y los lignanos de linaza no tuvieron efecto. Se concluyó que la linaza posee efecto hipotensor y renoprotector en ratas.

Prasad⁹ (Canadá, 2019), describió la importancia de la linaza y sus componentes; florida aceite de hacha, secoisolariciresinol diglucósido, florida complejo de lignanos hacha y florida hidrolizado de proteína sobre la hipertensión en ratas espontáneamente hipertensas y en humanos. El diseño aplicado fue metaanálisis. El suplemento de linaza con dosis de 30 a 40 g/día reduce la PAS 10 mmHg y PAD 7 mmHg, concluyeron que se puede utilizar como coadyuvante en el tratamiento para la hipertensión.

Parikh, et al¹⁰ (Canadá, 2019), evaluaron la linaza en la dieta como estrategia para mejorar la salud humana, Las características de la ingesta de semillas de lino o sus componentes. El diseño aplicado fue metaanálisis. El resultado final de uno de los estudios doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado fue una disminución de la PAS EN 10 mmHg en el primer mes de tratamiento. Concluyeron que administrar la linaza molida es beneficioso para la salud.

Meneses, et al¹¹ (Brasil, 2017), investigaron la linaza en la dieta durante diferentes periodos de desarrollo y el efecto sobre la presión arterial en ratas sometidas a estrés. Se dividieron en 7 grupos. La presión arterial sistólica fue menor con el grupo de dieta con linaza ($103,8 \pm 20,4$ mmHg) y el grupo de linaza durante la gestación, lactancia y estrés ($93,5 \pm 17,4$ mmHg). La conclusión según los resultados sugieren un posible factor de

linaza contra efectos del estrés sobre la presión arterial especialmente se vio en la gestación y lactancia.

Ursoniu¹² (Australia, 2016), evaluaron los efectos de la linaza tomando en cuenta la presión arterial, hicieron un metaanálisis de ensayos clínicos controlados y revisión sistemática. Se utilizaron muchos ensayos experimentales y clínicos los cuales sugieren que la linaza podría ser un potente antihipertensivo. La búsqueda bibliográfica incluyó PUBMED, Cochrane Library, Scopus y EMBASE hasta febrero de 2015 para identificar los ensayos. El resultado final de los 15 ensayos que incluyen 19 grupos de tratamiento fueron una disminución de la PAS (2,85 mmHg) y de PAD (2,39 mmHg). En conclusión hubo reducciones significativas tanto en PAS como en PAD luego de la suplementación con varios productos de linaza.

Sameer¹³ (India, 2015), describieron que la concentración de lignano de lino revierten las alteraciones en la presión arterial (secundaria a hipertensión renal inducida por el acetato de desoxicorticosterona (DOCA) en ratas uni nefrectomizadas. En los resultados del tratamiento con concentrado de lignanos del lino a una dosis de 400mg/kg se demostró una disminución de la PAS ($132,9 \pm 2.86$ mmHg) y PAD ($93,16 \pm 1.9$ mmHg). Concluyeron que hubo un decrecimiento de la presión arterial y que la concentración de lignano de lino tiene efecto antihipertensivo a través de la modulación de enzimas endógenas en DOCA-inducida hipertensión en ratas.

Khaleesi¹⁴ (Australia, 2015), hicieron un metaanálisis del efecto del consumo de linaza sobre la presión arterial. Revisaron varias publicaciones (PubMed, MEDLINE, Biblioteca Cochrane Central). Los resultados de los 14 ensayos indicaron que hubo una disminución de la PAS (21,77 mmHg) y PAD (21,58 mmHg). Concluyeron en el metaanálisis que el consumo de linaza puede disminuir ligeramente la presión arterial especialmente la presión arterial sistólica, puede ser mayor la disminución

cuando es consumido como una semilla entera y por una duración de > 12 semanas.

Caligiuri⁶ (Canadá, 2014), analizaron el consumo de linaza teniendo como efecto la reducción de la PAS y PAD de pacientes diagnosticadas con HTA, fue un ensayo aleatorio doble ciego en pacientes con enfermedad arterial periférica los cuales consumieron 30 g de molido de linaza durante un periodo de 6 meses logrando resultado de un reducción significativa de la PAS < 10 mmHg y PAD < 7 mmHg.

Medeiros de Franca Cardozo¹⁵ (Brasil, 2014), evaluaron el consumo extendido de harina de linaza con el objetivo de disminuir el grosor en la aorta, se utilizaron 20 ratas hembras. Los resultados finales después de 250 días se observó en el grupo de linaza un espesor menor de la aorta (GL = $0,13 \pm 0,01$ mm; GC = $0,15 \pm 0,02$ mm; $p < 0,005$) conclusión los resultados sugirieron que la ingesta de la harina de linaza en las ratas por un periodo extenso lograron disminuir el grosor de la aorta.

Ankit¹⁶ (India, 2014), evaluaron que los péptidos que contienen arginina derivados de las proteínas de la linaza de bajo peso molecular reducen la presión arterial de ratas espontáneamente hipertensas. Concluyendo que las semillas de linaza son la fuente más rica de ácido α -linolénico y el papel de los lignanos de linaza y el ácido graso ω -3 tiene un efecto en la reducción de los riesgos asociados con enfermedades cardíacas y coronarias como efecto se vio disminuida la presión arterial sistólica.

Rodríguez¹⁷ (Canadá, 2013), evaluaron los efectos de la ingestión diaria de linaza sobre la presión arterial en pacientes que han tenido enfermedad arterial periférica. En los resultados de los pacientes con una PAS ≥ 140 mmHg hubo una disminución significativa de PAS 15 mmHg Y PAD 7 mmHg después de la ingestión de la linaza. Concluyeron que la linaza indujo uno de los efectos antihipertensivos más potentes logrados por una dieta.

Widad¹⁸ (Arabia, 2013), evaluaron los efectos hepáticos y renales favorables de la linaza en la dieta suplementada en ratas hipertensas. El diseño aplicado fue experimental, se utilizó 30 ratas divididas en tres grupos (cicloserina CYS + dieta de linaza FLX+ dieta estándar) de 10 ratas cada grupo. El grupo de la CYS + grupo FLX exhibió una disminución significativa de la PA, en la octava semana disminuyó la PAS (114±17.3mmHg) y PAD (93.0±14.3mmHg). En conclusión demostraron que la linaza tiene la capacidad de disminuir la presión arterial.

Ghule¹⁹ (India, 2011), encontraron que el extracto etanólico de semillas de *Linum usitatissimum* (EELU) tiene un papel como renoprotector en ratas, a través de su efecto antihipertensivo y la conservación de enzimas de oxidación biológica. Utilizaron ratas machos sometidas a una nefrectomía. Los resultados con el tratamiento de (EELU) a una dosis de (400mg/Kg) demostraron la disminución de PAS (119.9mmHg) y PAD (93.91mmHg). Concluyeron que las semillas de *Linum usitatissimum* protegieron el riñón contra la lesión renal inducida por RIR (isquemia reperfusión renal).

Ogawa²⁰ (Japón, 2009), Investigaron el efecto de la dieta de alfa-linoleico (ALA) en ratas hipertensas. El diseño fue experimental, se observó una disminución de la PAS significativa con la dieta de ALA en la semana 2 hubo una disminución de la PAS de (2 mmHg), semana 3(4 mmHg), semana 4 (3 mmHg). Como conclusión en el presente estudio hubo una disminución de la PAS por lo tanto se sugiere que el efecto hipotensor del ALA en la dieta tiene efecto cardioprotector.

Camones²¹ (Lima, 2018), Determinaron el consumo de linaza como hipotensor en ratas hipertensas. El estudio fue de tipo experimental con diseño aleatorio y utilizaron diferentes concentraciones (25, 50,75 y 100 %) en linaza. Concluyeron que la concentración de linaza al 100% administrada redujo más la HTA.

Linum usitatissimum pertenece a la familia Lininaceae, género *Linum* y especie *usitatissimum*, es una planta con delicados tallos que alcanzan una altura de 50 a 70 cm, sus hojas son lanceoladas, sésiles, simples y enteras. Tiene flores de color violeta que se encuentra en la parte terminal de los tallos. Cuando es maduro sus frutos son capsulares, secos y redondos tienen una medida de 7 a 9 mm y se dividen en 5 cámaras en cada una 2 semilla.²²

En cuanto a su composición es rica en proteína 20%, grasa 41% y fibra dietética 28%, también tiene ácidos grasos poliinsaturados en especial el ácido alfa-linoleico o AAL ya que es un ácido graso esencial omega-3 y omega-6. Los dos son ácidos poliinsaturados principales para el ser humano y se deben adquirir de los alimentos y grasas naturales presentes. En los carbohidratos de la linaza es baja, el suministro de 1 gr por cada 100 gr.²²

En la fibra dietética incluye los carbohidratos vegetales no digeribles que se encuentran en diferentes formas de semillas, molidas de linaza y fibra funcional que son carbohidratos no digeribles que son sacados de las plantas. De las semillas de la linaza se extraen los mucílagos. Los dos tipos de fibras no son absorbidas ni digeridas por el intestino delgado y pasan directamente intactas hacia el intestino grueso. El total de fibra de las semillas de linaza es 28%.²²

Las divisiones de fibra de linaza son la celulosa que viene a ser una estructura fundamental y se localiza en las paredes celulares de las plantas, los mucílagos son un tipo de polisacáridos que toman una forma viscosa cuando se mezcla con agua y otros fluidos, además son de 3 tipos distintos de arabinosilanos las cuales forman grandes agregaciones en solución y que aportan la propiedad de gel. Otra fracción es lignina que soberanamente se encuentra ramificada dentro de las paredes celulares y está relacionada con un componente llamado lignanos, ambos constituyen a las paredes celulares y le dan la fuerza y rigidez. Los fenólicos tienen funciones desiguales que incluyen darle color a la plata,

captar abejas para que haga la polinización, sus efectos son anticancerígenos y antioxidantes. La linaza posee 3 tipos de fenólicos que son los ácidos flavonoides, fenólicos y lignanos.²³

La vitamina E presente en la linaza es la más importante y es soluble en grasa principalmente como gamma tocoferol que viene a ser un antioxidante que preserva a las proteínas celulares y las grasas de oxidación, también contribuye a la excreción de sodio y con eso ayuda a disminuir la presión sanguínea y minimizar el riesgo de las patologías cardiovasculares.²³

Los cuatro componentes de la linaza; ácido alfa-linoleico, fibra, lignanos y péptidos pueden ser los responsables de los cambios de la presión arterial. La acción del ácido alfa linoleico explica la acción antihipertensiva, la inflamación se ha implicado en la génesis de la presión sanguínea elevada y con la ayuda de los lignanos dentro de la linaza puede proporcionar un efecto antihipertensivo a través de su acción antioxidante ya que se ha sugerido la participación de radicales libres forman una importancia en la hipertensión. Los péptidos son importantes porque al tener una acción inhibitoria con la enzima convertidora de angiotensina(RAS) ayudará a la actividad antihipertensiva que tiene la linaza.²⁴

La presión arterial por definición viene a ser la fuerza que ejerce la sangre en contra de las paredes de los vasos sanguíneos, que se cuantifica en milímetros de mercurio.²¹ La HTA tiene como valores referentes de PAS ≥ 140 y PAD ≥ 90 , esta patología es más frecuente en personas de edad avanzadas a partir de los 60 años también influye el estilo de vida que viene a ser el sedentarismo y esto conlleva al aumento del peso corporal como resultado la prevalencia de la hipertensión arterial seguirá aumentando a nivel mundial.²⁵

En la fisiopatología participan varios factores que en su mayoría son base genética, pero el que tiene mayor relevancia es el (RAS) que va

condicionar a otros factores como catecolaminas, tromboxano A₂, humorales, neurales y otras sustancias vasopresoras endógenas.²⁵

En el (RAS) la acción se debe primero por la renina que es una enzima peptídica que se forma a partir de la prorenina la cual sirve como un reservorio para la nueva generación de renina en los tejidos periféricos. La producción para esta etapa empieza por el angiotensinógeno que es de origen hepático, la angiotensina 1 es inactiva. La angiotensina 1 se convierte en angiotensina 2 a la vez también se forma la A1-7 que tiene una actividad vasodepresora que se identifica en la gestación.²⁶

El sistema nervioso simpático interviene dos reflejos, barorreceptores de alta presión del arco aórtico y del seno carotídeo, y el de baja presión cardiopulmonar. Después de la información hay impulsos eferentes que se van a conducir por medio del sistema parasimpático y del simpático hacia el corazón, vasos y riñones. Los efectos que tiene la activación del sistema simpático son el incremento de la secreción de renina, taquicardia y vasoconstricción.²⁶

El endotelio produce sustancias vasodilatadoras óxido nítrico y sustancias vasoconstrictoras endotelina los cuales interviene en los fenómenos de adhesión plaquetaria. En la hipertensión habrá disfunción endotelial lo que va contribuir al aumento de la resistencia vascular periférica especialmente en las pequeñas arterias. También las complicaciones vasculares en las arterias de conducción mediana y grande, resultado en la aterosclerosis y el envejecimiento.²⁶

El cambio vascular se va dar por el aumento en la resistencia periférica que se observa en la disminución de los vasos arteriales. El cambio se dará en las arterias y arteriolas pequeñas que se denomina el circuito de resistencia. Con el aumento del flujo y presión en las paredes arteriales van a sufrir un remodelamiento vascular el cual se verá un engrosamiento de la capa media muscular.²⁶

La obesidad va a producir una estimulación simpática y eso aumentará la termogénesis y limitará el aumento de peso, en la hipertensión se dará por la hiperactividad simpática. El aumento de insulina provoca el aumento de noradrenalina y la obesidad va provocar la hiperinsulinemia y sería responsable el incremento del tono simpático como resultado aumenta la presión arterial.²⁷

El tratamiento no farmacológico de la HTA es mejorar el estilo de vida que es la disminución del peso corporal, realizar actividad física continuamente, no fumar y disminuir la ingesta de sal en las comidas. La reducción de sodio en la dieta es importante es de 4.4gr de sal al día que se va asociar a una disminución media de presión sistólica y diastólica; 4.2mmHG y 2.1 mmHg. Si la reducción de sodio es de 3g/día se va a reducir más la presión arterial. Los tratamientos farmacológicos de la hipertensión arterial existen 5 clases de fármacos los IECA, ARA II, bloqueadores beta, diuréticos.²⁷

Las clasificación de fármacos antihipertensivos más utilizados y tienen eficacia son los IECA y ARA II. Ambos fármacos no deben de combinarse ya que ambos no aportan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de complicaciones renales. Reducen el riesgo de sufrir albuminuria y son eficaces para disminuir la graduación de la enfermedad renal crónica no diabética y diabética.²⁸

El enalapril es un IECA, fármaco actualmente administrado por vía oral y que se encuentra en forma de prodroga que al pasar por el hígado se convertirá en un fármaco activo, en cuanto a la absorción no es obstaculizada por los alimentos en sangre aparece a los 60 min y a los 60 a 120 minutos de su administración reducen la presión arterial. Su concentración máxima es de 3 a 4 horas, después de la administración se detecta en sangre a las 48 a 72 horas.²⁸

En la farmacodinamia, la renina que es sintetizada por el aparato yuxtglomerular, aparece ante los siguientes estímulos como

hipoperfusión renal, disminución de Na⁺, hipovolemia, aumento de K⁺, catecolaminas y angiotensina II. La ECA es una kinasa II que se encarga de metabolizar a las bradiquininas que causan vasodilatación y amplía la síntesis de PGE₂ y PGI₂. La enzima convertidora de angiotensina tiene sustratos y aumentan las concentraciones de bradicinina y esta última lo que hace es estimular la biosíntesis de prostaglandinas.²⁸

Los inhibidores de ECA hacen que se aumenten las concentraciones circulantes del regulador natural de células madre N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, lo cual contribuirá a poseer efectos cardioprotectores de los inhibidores de la ECA. Estos medicamentos detienen la retroalimentación negativa de asa tanto corta como larga sobre la liberación de renina. La AI almacenada se va dirigir por otras vías metabólicas dando como resultado el aumento de la producción de péptidos vasodilatador como angiotensina.²⁸

Los antagonistas de los receptores de AI se ligan a los AT₁ con gran afinidad y expresan una selectividad por este receptor de 10 000 veces que para el receptor AT₂. Los fármacos que muestran afinidad por el receptor de AT₁ con valsartán, losartán.²⁹

III. METODOLOGÍA

III.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación: Básica ³⁰

Diseño de investigación: Experimental con pre y post prueba ³⁰ (Anexo 01).

III.2. Variables y operacionalización. (Anexo 02)

Independiente: Agente hipotensor

- Agente hipotensor no farmacológico: Semilla de *Linum usitatissimum* 3ml/kg/día.
- Agente hipotensor farmacológico: Enalapril a concentración: 10 mg/Kg.

Dependiente: Efecto hipotensor

- Si efecto hipotensor: PAS y PAD menor de valor basal.
- No efecto hipotensor: PAS y PAD igual o mayor de valor basal.

III.3. Población, muestra y muestreo

Población: Estuvo constituida por 15 *Rattus rattus var. albinus*; que fueron obtenidas del bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo que posteriormente se indujeron a Hipertensión.

● Criterios de Inclusión:

- *Rattus rattus var albinus* de 4 meses de edad y peso de 200gr.
- *Rattus rattus var albinus* con hipertensión.

● Criterios de Exclusión:

- *Rattus rattus var albinus* que no cumplan con la dieta fijada.
- *Rattus rattus var albinus* hembras, para evitar que esté grávida y se alteren los resultados.

Muestra: El tamaño muestral se estimó mediante la fórmula estadística para comparación de dos medias, según la fórmula siguiente: ³³(Anexo 03)

Muestreo: Se aplicó un muestreo probabilístico, aleatorio simple ³³

Unidad de análisis: Cada *Rattus rattus var. albinus* hipertensa

Unidad de muestra: Cada *Rattus rattus var. albinus*.

III.4. Técnica e instrumentos de recolección de datos

Técnica: Observación del campo, para obtener la presión arterial de las *Rattus rattus var. albinus* con la aplicación de los diferentes tratamientos.³⁰

Instrumento: Se realizó una ficha para la recopilación de datos diseñada por el investigador que ayudó para el registro de la presión arterial de los animales en experimentación. (Anexo 04).

Validación y Confiabilidad del Instrumento: la ficha de campo fué revisada por tres especialistas:³³ un médico internista, médico general y biólogo, que garantizaron la utilidad del instrumento que se utilizó para la obtención de la información. (Anexo 05)

III.5. Procedimiento: (Anexo 06)

- a. Tipificación de la planta de *Linum usitatissimum* realizada en el Herbarium Truxillense Hut de la Universidad Nacional de Trujillo.
- b. Obtención de la harina de *Linum usitatissimum* en la Farmacia Homeopática Shangri-La.
- c. Adquisición de los animales del Bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo.
- d. Inducción a la hipertensión, según el modelo de L-NAME ²¹
- e. Fase del tratamiento:
 - i. Tratamiento 1: Se administró la harina de *Linum usitatissimum* (3 ml/kg/día/VO) por 07 días.
 - ii. Tratamiento 2: A los animales se les administró enalapril 10 mg/Kg con una jeringa de tuberculina.
 - iii. Tratamiento 3: Se administró agua destilada. ²¹

- f. Medida de la presión arterial: Se utilizó el Tensiómetro electrónico veterinario CONTEC08A-VET un equipo que sirvió para medir la presión arterial (PAS y PAD) en la cola de la rata.²¹

III.6. Métodos de análisis de datos

Los datos que se obtuvieron se tabularon en Microsoft Excel en donde se desarrolló la estadística descriptiva hallando la media y desviación estándar, se migró al programa SPSS Vs 26.0 Windows, para luego proceder a la corroboración de la normalidad se utilizó la prueba de T de Student con la finalidad de comprobar el efecto significativo del *Linum usitatissimum* y el enalapril en la presión arterial. Para la estadística analítica se trabajó con la prueba estadística de Análisis de varianza (ANOVA) para comprobar si existió diferencia significativa entre los grupos y luego de ellos se determinó el mejor tratamiento con una prueba Post ANOVA.^{30, 33}

III.7. Aspectos éticos:

Se respetó los parámetros del ministerio de salud instituto nacional de salud 2008 de la guía de guía de manejo y Cuidado de animales de Laboratorio: ratón.³⁴ Manual de bioseguridad en laboratorios de ensayo, biomédicos y clínicos Ministerio de Salud de la Norma Técnica N° 18.³⁵ y la Ley sobre la conservación y aprovechamiento sostenible de la diversidad biológica. Ley N° 26839.³⁶

IV. RESULTADOS

Tabla 01. Datos descriptivos de la media de la presión Sistólica con el tratamiento de harina de *Linum usitatissimum*, enalapril y dieta normal en *Rattus rattus var. albinus*

AGENTE HIPOTENSOR	GRUPOS Por días de observación	Media mmHg.	N	Desv. Desviación
	Basal	173.8	5	15.23811
LINAZA	Cinco días	156.4	5	8.26438
	Siete días	136.6	5	10.33441
	Basal	170.8	5	17.25399
ENALAPRIL	Cinco días	111.0	5	12.20656
	Siete días	107.2	5	7.29383
	Basal	174.4	5	17.57271
DIETA NORMAL	Cinco días	139.8	5	17.12308
	Siete días	142.6	5	11.17139

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla 02. Prueba T de Student para los grupos analizados en la presión Sistólica con harina de *Linum usitatissimum*, enalapril y dieta normal en *Rattus rattus var. albinus*

AGENTE HIPOTENSOR	GRUPOS (por días)	Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)
		Media (mmHg)	Desv. Desviación	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
LINAZA	Basal y 5 días	17.40	21.709	-9.556	44.356	1.79	4	0.148
	Basal y 7 días	37.20	22.687	9.030	65.370	3.66	4	0.021
	Cinco y 7 días	19.80	13.971	2.452	37.148	3.16	4	0.034
ENALAPRIL	Basal y 5 días	59.80	27.806	25.274	94.326	4.80	4	0.009
	Basal y 7 días	63.60	23.755	34.104	93.096	5.98	4	0.004
	Cinco y 7 días	3.80	5.933	-3.567	11.167	1.43	4	0.225
DIETA NORMAL	Basal y 5 días	34.60	32.478	-5.726	74.926	2.38	4	0.076
	Basal y 7 días	31.80	25.636	-0.031	63.631	2.77	4	0.050
	Cinco y 7 días	-2.80	14.755	-21.120	15.520	-	4	0.693

Fuente: SPSS Vs. 26

Tabla 03. Datos estadísticos descriptivos analizados en la presión Diastólica con harina de *Linum usitatissimum*, enalapril y dieta normal en *Rattus rattus var. albinus*

AGENTE	GRUPOS	Media	N	Desv. Desviación
HIPOTENSOR	DÍAS			
	Basal	122.2000	5	6.41872
LINAZA	Cinco	120.2000	5	6.18061
	Siete	107.2000	5	12.15319
	Basal	119.6000	5	14.15274
ENALAPRIL	Cinco	82.0000	5	4.69042
	Siete	75.2000	5	4.81664
	Basal	127.6000	5	13.22120
DIETA NORMAL	Cinco	105.2000	5	14.18450
	Siete	110.6000	5	15.27416

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla 04. Prueba T de Student para los grupos analizados en la presión Diastólica con harina de *Linum usitatissimum*, enalapril y dieta normal en *Rattus rattus var. albinus*

AGENTE	GRUPOS	Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)
		Media (mmHg)	Desv. Desviación	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
LINAZA	Basal y 5 días	2.0000 0	11.33578	-12.07523	16.07523	0.39 5	4	0.713
	Basal y 7 días	15.000 00	16.04681	-4.92474	34.92474	2.09 0	4	0.105
	Cinco y 7 días	13.000 00	11.00000	-0.65830	26.65830	2.64 3	4	0.057
ENALAPRIL	Basal y 5 días	37.600 00	15.72578	18.07387	57.12613	5.34 6	4	0.006
	Basal y 7 días	44.400 00	15.82087	24.75579	64.04421	6.27 5	4	0.003
	Cinco y 7 días	6.8000 0	7.01427	-1.90937	15.50937	2.16 8	4	0.096
DIETA NORMAL	Basal y 5 días	22.400 00	20.06988	-2.52004	47.32004	2.49 6	4	0.067
	Basal y 7 días	17.000 00	20.67607	-8.67274	42.67274	1.83 9	4	0.140
	Cinco y 7 días	- 5.4000 0	20.69541	-31.09675	20.29675	- 0.58 3	4	0.591

Fuente: SPSS Vs. 26

Tabla 05. Análisis de varianza de los tratamientos para hipertensión arterial en *Rattus rattus var. albinus*

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
PRESIÓN	Entre grupos	3589.200	2	1794.600	18.904	0.000
SISTÓLICA	Dentro de grupos	1139.200	12	94.933		
	Total	4728.400	14			
PRESIÓN	Entre grupos	3814.533	2	1907.267	14.156	0.001
DIASTÓLICA	Dentro de grupos	1616.800	12	134.733		
	Total	5431.333	14			

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla 06. Prueba post anova TUKEY de las medias en la presión Sistólica.

AGENTE	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
ENALAPRIL	5	107.2000	
LINAZA	5		136.6000
DIETA NORMAL	5		142.6000
Sig.		1.000	0.606

Fuente: SPSS V.s 26

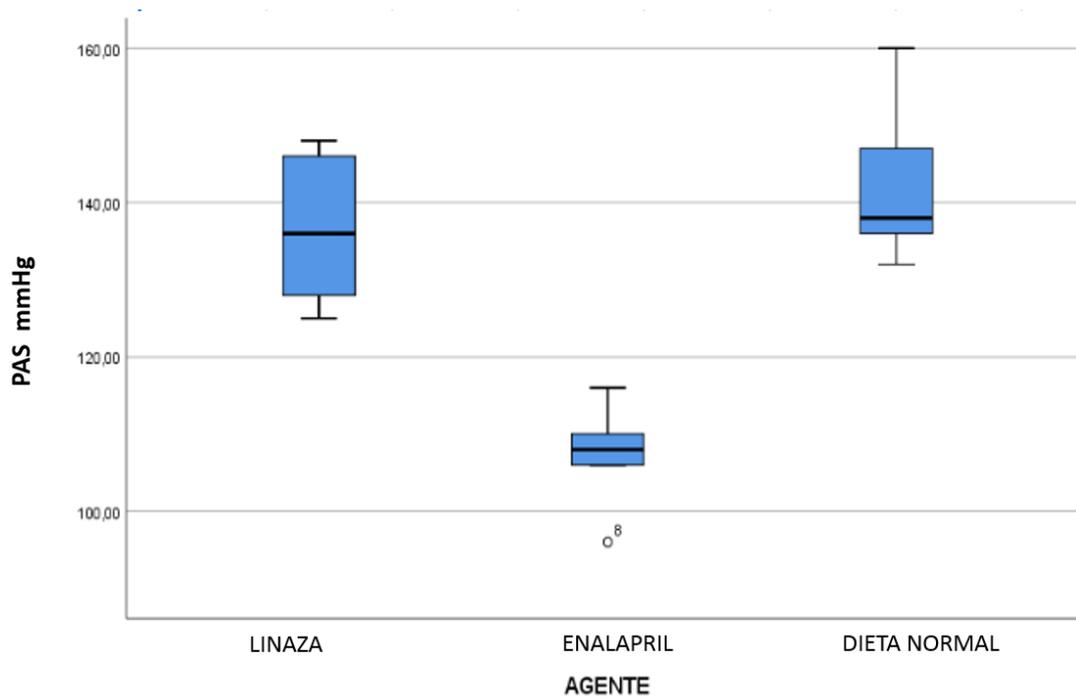


Figura 01. Diagrama de cajas de la presión arterial sistólica medianas

Tabla 07. Prueba post anova TUKEY de las medias en la presión Diastólica.

AGENTE	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
ENALAPRIL	5	75.2000	
LINAZA	5		107.2000
DIETA NORMAL	5		110.6000
Sig.		1.000	0.890

Fuente: SPSS V.s 26

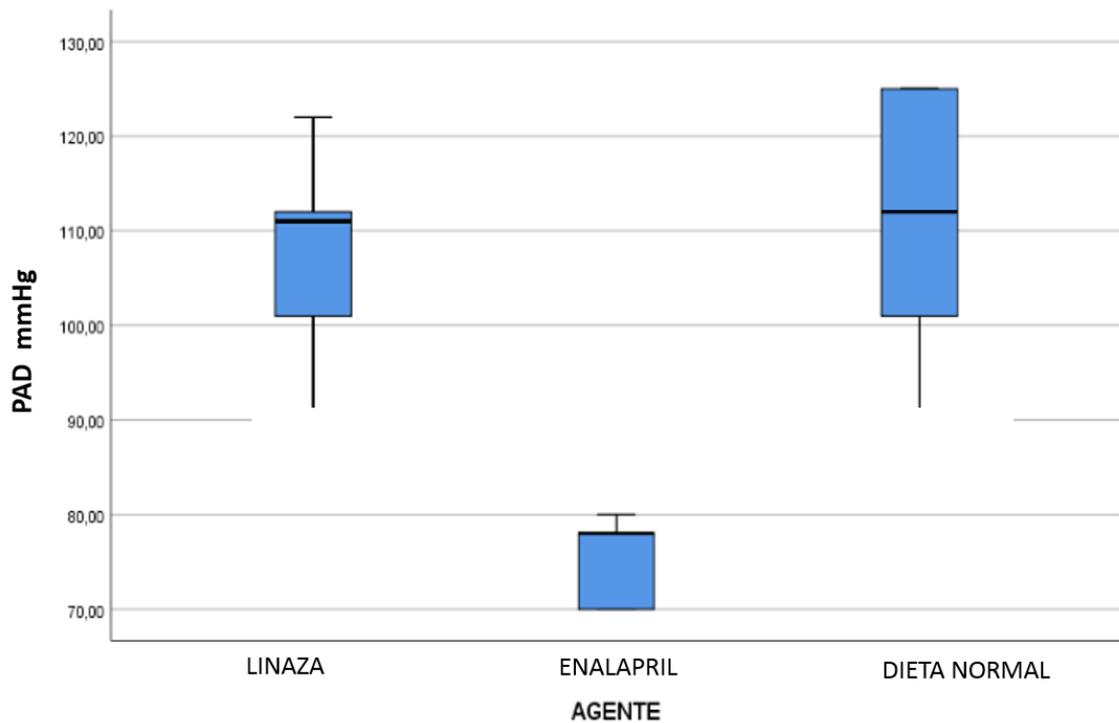


Figura 02. Diagrama de cajas de la presión arterial diastólica medianas

V. DISCUSIÓN:

La finalidad de la investigación fue evaluar el efecto hipotensor de la harina de *Linum usitatissimum* comparado con enalapril en *Rattus rattus var. albinus*, que fueron inducidos a hipertensión en 7 días, se consiguió los siguientes resultados para proceder con la discusión.

En la tabla 01, se observa la variación de la presión arterial sistólica, con los diferentes tratamientos; así tenemos que en relación al grupo tratado con linaza, el basal de PAS fue 173.8 mmHg, disminuyendo al quinto día de tratamiento a 156.4 mmHg y al séptimo a 136.6. Con Enalapril, basal: 170.8, al quinto día, 110, y al séptimo día 107.2 mm Hg. respectivamente. Con dieta, PAS basal 174.4, al quinto 139.8 y séptimo día 142.6 mmHg.

En la tabla 02, se analiza la comparación de los grupos, en relación al efecto de los tratamientos utilizados para la disminución de la presión arterial, en este caso el que tuvo mejor efecto hipotensor sobre la presión arterial sistólica fueron el tanto el tratamiento con enalapril, seguido de la ingesta de linaza ($p < 0.05$).

En la tabla 03, se observa las variaciones de presión arterial diastólica; el tratamiento de linaza con el basal de (122.2 mm Hg), disminuye casi nada al quinto día (120.2) y al séptimo día (107.2mm Hg.) siendo mayor con más días de tratamiento. El enalapril logra disminuir mayor presión diastólica, del basal (119.6), disminuye (a 82 y 75.2 mm Hg, respectivamente). La dieta también disminuye la PAD del basal (de 117.6 a 105 y 110), al quinto y séptimo día respectivamente.

En la tabla 04, se analiza la comparación de los grupos, en la relación al efecto de los tratamientos utilizados para la disminución de la presión arterial, en este caso el que tuvo mejor efecto fue enalapril, se obtuvo diferencias significativas al quinto y séptimo día ($p < 0.05$), sin embargo tanto los grupos tratados con linaza y dieta, no tuvieron diferencias significativas, respecto a los valores basales ($p > 0.05$).

En la tabla 05, se realiza el análisis de las medias de las presiones arteriales tanto sistólicas como diastólicas, comparadas con los diferentes tratamientos para cada grupo de estudio y mediciones de las PA. Se evidencia que existe diferencia significativa entre los grupos estudiados tanto para la PAS y PAD, ($p < 0.05$).

En la tabla 06, la prueba Tukey evidencia que el enalapril tuvo mejor efecto hipotensor sobre la PAS, y los grupos tratados con linaza y dieta tienen menor efecto. Los datos obtenidos pueden ser mejor visualizados en la figura 01.

En la tabla 07, con la prueba Tukey se evidencia que el enalapril tuvo mejor efecto hipotensor sobre la PAD, y los grupos tratados con linaza y dieta normal, el efecto fue menor y a su vez sin mucha diferencia entre ambos grupos. Los datos obtenidos pueden ser mejor visualizados en la figura 02.

Datos similares al presente estudio que evalúan los beneficios del consumo de linaza para disminuir la presión arterial son los de: Watanabe⁸ encuentra que a dosis altas de linaza, al séptimo día disminuye mejor la PAS (130 mmHg del basal 160 mmHg). Prasad⁹ reduce la PAS 10mmHg y PAD 7mmHg. Meneses et al¹¹ ($103,8 \pm 20,4$ mmHg) y durante la gestación, lactancia y estrés ($93,5 \pm 17,4$ mmHg). Ursoniu¹² disminución de la PAS (2,85 mmHg) y de PAD (2,39 mmHg). Sameer¹³ disminución de la PAS ($132,9 \pm 2.86$ mmHg) y PAD ($93,16 \pm 1.9$ mmHg). Khaleesi¹⁴ disminución de la PAS (21,77 mmHg) y PAD (21,58mmHg). Caligiuri⁶ reducción significativa de la PAS < 10 mmHg y PAD < 7 mmHg. Rodríguez¹⁷ disminución significativa de PAS 15 mmHg Y PAD 7 mmHg. Widad¹⁸ disminuyó la PAS (114 ± 17.3 mmHg) y PAD (93.0 ± 14.3 mmHg). Ghule¹⁹ disminución de PAS (119.9 mmHg) y PAD (93.91 mmHg). Ogawa²⁰ disminución de la PAS de (2 mmHg), semana 3(4 mmHg), semana 4 (3 mmHg).

Otros investigadores, encontraron efecto hipotensor específicamente con la presión arterial sistólica y diastólica; Caligiuri⁶ analiza el efecto hipotensor en pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial con el consumo de linaza molida de 30 gr y hubo la disminución de PAS < 10 mmHg y PAD < 7 mmHg. Rodríguez¹⁷ evaluaron la ingesta de linaza en pacientes con enfermedad arterial

periférica disminuyendo PAS 15 mmHg Y PAD 7 mmHg. Widad¹⁸ evidenciaron que el efecto hipotensor de la linaza disminuye la PAS (114±17.3mmHg) y PAD (93.0±14.3mmHg). Ghule¹⁹ efecto hipotensor de la linaza disminuyendo la PAS (119.9mmHg) y PAD (93.91mmHg). Ogawa²⁰ efecto de la dieta con linaza hubo una disminución de la PAS de (2 mmHg), semana 3(4 mmHg), semana 4 (3 mmHg). Camones²¹ consumo de linaza a diferentes concentraciones (25, 50,75 y 100 %), linaza al 100% administrada redujo más la HTA.

El efecto hipotensor de la linaza se ejecuta a través de su capacidad para reducir las oxilipinas del plasma que son moléculas bioactivas producidas en el cuerpo por los ácidos grasos poliinsaturados esenciales, algunas de estas oxilipinas pueden contraer y otras dilatar los vasos sanguíneos, por lo tanto afectar la presión arterial. La linaza ha demostrado reducir las oxilipinas vasoconstrictoras al inhibir el epóxido hidrolasa soluble, la enzima que las produce, en cuanto a sus componentes como el alfa linoleico y los lignanos contribuyen a la reducción de la presión arterial a través de acciones antiinflamatorias que mejoran el endotelio. La linaza molida tiene arginina y en el cuerpo se convierte en óxido nítrico la cual tiene capacidad de reducir la presión arterial a través de la dilatación de los vasos sanguíneos.²⁴

VI. CONCLUSIONES

1. La harina de *Linum usitatissimum* tiene efecto hipotensor, pero menor al ser comparado con enalapril en *Rattus rattus var albinus*.
2. La harina de *Linum usitatissimum* tiene mejor efecto hipotensor sobre la presión arterial sistólica que la diastólica.
3. El enalapril mostró mayor efecto hipotensor en *Rattus rattus var. Albinus*.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda continuar estudiando los efectos de la linaza con mayor tiempo de evaluación, porque se observa que a los siete días el efecto es mejor, y teniendo en cuenta que el proceso adecuado del control de la presión arterial, es a largo tiempo.
- Se podría estudiar la sinergia hipotensora de la harina de *Linum usitatissimum* y enalapril, usando la harina como complemento de la dieta.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la Hipertensión en el mundo.(WHO).2013;(2):9-15[Citado:2019 julio 23] Disponible en:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WH_D_2013.2_spa.pdf;jsessionid=C36FB22D0D74ED40DC4D8A3AC2BAA05C?sequence=1
2. Organización Mundial de la salud y Organización Panamericana de la Salud. Día mundial de la Hipertensión. (OPS/OMS). 2015.[Citado: 2019 julio 23] Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10957:2015-paho-urges-more-attention-to-blood-pressure-control&Itemid=1926&lang=es
3. Ministerio de Salud del Perú. Mide tu presión y ayuda a tu corazón. (minsa).2017. [Citado:2019 julio 23] Disponible en <https://www.gob.pe/institucion/minsa/campa%C3%B1as/361-mide-tu-presion-y-ayuda-a-tu-corazon>
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles 2019.INEI. 2020 Mayo. [Citado: 2019 julio 23] Disponible en: https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/SALUD/ENFERMEDADES_EN_DES_2019.pdf
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan A, Poulter N, Prabhakaran, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of Hypertension*.Bos.2020 June 38(6):984-1004 [Citado:2020 mayo 06] Disponible en: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2020/06000/2020_International_Society_of_Hypertension_global.2.aspx
6. Caligiuri S, Aukema H, Ravandi A, Guzman R, Dibrov E, Grant P. Flaxseed Consumption Reduces Blood Pressure in Patients With Hypertension by Altering Circulating Oxylipins via an α -Linolenic Acid–Induced Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase. 2014 April 28;64:53-59. [Citado: 2020 marzo 06]; Disponible

en:<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hypertensionaha.114.03179>.

7. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Características socioeconómicas del productor agropecuario en el Perú.2014 Agosto. [Citado:2020 abril 14] Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1177/libro.pdf
8. Watanabe Y, Ohata K, Fukanoki A, Fujimoto N, Matsumoto M, Naseratun N.et.al. Antihypertensive and Renoprotective Effects of Dietary Flaxseed and its Mechanism of Action in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertensive Rats.2019 Sep ;105(1-2):54-62.Citado en PUBMED; PMID: 31514180 [Citado:2019 octubre 04].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31514180>
9. Prasad K. Importance of Flaxseed and its Components in the Management of Hypertension.2019 Sep; 28(3):153-160.Citado en PUBMED; PMID: 31452582.[Citado: 2019 octubre 09]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31452582>
10. Parikh M, Thane M, Alejandro A, Michel A, Thomas N, Grant N. Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health.2019 May; 11(5): 1171.Citado en PUBMED; PMID: 31130604.[Citado:2019 octubre 09]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567199/>
11. Meneses J, Trugilho L, Lima S, Freitas A, Melo H, Ferreira M.et al. The influence of a diet based on flaxseed, an omega-3 source, during different developmental periods, on the blood pressure of rats submitted to stress.2019 May;32(9):1516-1522.Citado en PUBMED; PMID: 29187002.[Citado: 2019 octubre 09]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29187002>
12. Ursoniu S, Sahebkar A, Andrica F, Serban C,Banach M. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group.2016;35(3):615-25.Citado en PUBMED; PMID: 26071633.[Citado: 2019 agosto 07]Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071633>
13. Sameer H. Sawant y Subhash L. Bodhankar. Flax lignan concentrate reverses alterations in blood pressure, left ventricular functions, lipid profile and antioxidant status in DOCA-salt induced renal hypertension in rats. Ren

Fail.2016 Jan;38(3):411–23.Citado en PUBMED; PMID: 26795298 [Citado: 2019 agosto 07] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795298>

14. Khalesi S, Irwin C, Schubert M. Flaxseed Consumption May Reduce Blood Pressure: A Systematic Review and Meta- Analysis of Controlled Trials 1 – 3. Am Soc Nutr.2015 Apr;145(4):758–65.Citado en PUBMED; PMID: 25740909 [Citado: 2019 agosto 07]Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740909>
15. Medeiros de Franca Cardozo L .et al.Prolonged flaxseed flour intake decreased the thickness of the aorta and modulates some modifiable risk factors related to cardiovascular. Nutr Hosp.2014 February;29(2):376–81.Citado en PUBMED; PMID: 24528356 [Citado: 2019 agosto 07]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/260215903_Prolonged_flaxseed_flour_intake_decreased_the_thickness_of_the_aorta_and_modulates_some_modifiable_risk_factors_related_to_cardiovascular_disease_in_rats
16. Ankit G, Vivek S, Neelam U, Sandeep G, Manvesh S. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine & modern functional food. 2014 Sep; 51(9): 1633–1653.Citado en PUBMED; PMID: 25190822. [Citado: 2019 agosto 07] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4152533/>
17. Rodriguez L.et al. Potent antihypertensive action of dietary flaxseed in hypertensive patients. Hypertension.2013 Dec; 62(6):1081.Citado en PUBMED; PMID: 24126178 [Citado: 2019 agosto 07] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126178>
18. Widad M.Favorable effects of Flaxssed Supplemented diet on liver amd kidney gunctions in hipertensive wistar rats.2013; 62(9): 709- 715.Citado en PUBMED; PMID: 24005015. [Citado: 2019 octubre 04] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005015>
19. Ghule AE, Jadhav SS, Bodhankar SL. Renoprotective effect of Linum usitatissimum seeds through haemodynamic changes and conservation of antioxidant enzymes in renal ischaemia-reperfusion injury in rats.2011 Sep; 9(3):215-21. Citado en PUBMED; PMID: 26579301 [Citado: 2019 agosto 07] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26579301>

20. Ogawa A, Suzuki Y, Aoyama T, Takeuchi H. Dietary alpha-linoleic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. 2009; 58(7):355-360. Citado en PUBMED; PMID: 19491530 [Citado: 2019 octubre 04]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491530>
21. Camones H, Vasquez C. Determinación del efecto del consumo de chía (Salvia hispánica) y linaza (Linum usitatissimum) sobre la presión arterial en ratas Sprague Dawley hipertensas. [Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Nutrición] Perú: Universidad Peruana Union; 2018. [Citada: 2019 Mayo 25].
22. Villar M, Villaviciencio O. Manuel de fitoterapia, Lima: EsSalud; Organización panamericana, 2001. [Citado: 2019 agosto 14] Disponible en: <https://peregrinadanza.wordpress.com/2018/10/27/para-descargar-manual-de-fitoterapia-peru-2001/>
23. Figuerola F, Muñoz O y Estévez A. La Linaza como fuente de compuestos bioactivos para la elaboración de alimentos. 2008 Mayo; 36(2):49-58. [Citado: 2019 agosto 07] Disponible en: <http://revistas.uach.cl/pdf/agrosur/v36n2/art01.pdf>
24. Caligiuri S, Fitzpatrick K. La linaza y la hipertensión. 2015 Jan. [Citado: 2019 agosto 07] Disponible en: https://healthyflax.org/quadrant/media/files/pdf/HEAL.factsheet_HIPERTENSION_SP.pdf
25. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad M, Rioboo E, Morales F, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc. 2018 Abril [Citado: 2019 agosto 14] Disponible en: https://www.seh-lelha.org/wp-content/uploads/2018/06/TGijonDoc_SEHLELHAGuiasAHA2017.pdf
26. Wagner P. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. 2018 Junio; 64(2). [Citado: 2019 agosto 14] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000200004

27. Wasserman O, et al. Hipertension arterial epidemiología, fisiopatología y clínica. 2013 Diciembre. [Citado: 2019 agosto 14] Disponible en: http://www.fepreva.org/curso/curso_conjunto_abcba/ut_16.pdf
28. Williams B, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. 2019;72(2):160. [Citado: 2019 agosto 14] Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-esh-2018-sobre-el-articulo-S0300893218306791?redirect=true>
29. Brunton Laurence L, Lazo John S, Parker Keith L. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 12ed. McGraw Hill; 2012. pp1560-1566
30. Sampieri H, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6ta ed. México, D.F. McGraw-Hill; 2016. pp45
31. Clínica universidad de navarra [Internet]. 2019. [Citado: 2019 octubre 04]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hipotensor>
32. Salud y medicinas Editorial Multicolor S.A. de C.V. [Citado: 2019 octubre 04] Disponible en: <https://www.saludymedicinas.com.mx/glosario/efecto-hipotensor>
33. Wayne D. Bioestadística Base para el análisis de las ciencias de la salud. Buenos aires. 4ta ed; 2006.
34. F Fuentes, R Mendoza, A Rosales, A Cisneros. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: Raton. Instituto nacional de salud. 2008. [Citado: 2019 octubre 09]. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/INS/962_INS68.pdf
35. Manual de bioseguridad en laboratorios de ensayo, biomédicos y clínicos. [En línea]. 3ra ed. 42. Perú: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2005. [Citada: 2020 Mayo 03]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1669.pdf>.
36. Ley de biodiversidad. (Citado 15 setiembre 2020). Disponible en: <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/es/cr/cr082es.pdf>

ANEXOS

ANEXO 01

Diseño de investigación

- RG1 O1 X1 O2
- RG2 O3 X2 O4
- RG3 O5 X3 O6

Dónde:

R: Asignación aleatoria

G: *Rattus rattus variedad albinus*.

X1: Tratamiento con harina de *Linum usitatissimum* 3ml/kg/día

X2: Tratamiento con enalapril 10 mg/Kg/día.

X3: Tratamiento con agua destilada

O: Valoración de la presión arterial

ANEXO 02

Matriz de variables y operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
V. Independiente Agente hipotensor.	Agente hipotensor: Se dice de la sustancia con capacidad de disminuir la presión arterial, habitualmente empleada en pacientes con hipertensión arterial. ³¹	Se formará 3 grupos de trabajo para ser evaluados: Harina de linaza 2g/30ml agua (3ml/día/rata) Enalapril 10 mg/Kg/día. Agua destilada	RG1 RG2 RG3	Cualitativa nominal
V. Dependiente Efecto hipotensor	Acción de aquellos fármacos que reducen la presión arterial a través de diferentes mecanismos, por lo que se usan regularmente para el tratamiento de hipertensión. ³²	Se medirá la presión arterial a las ratas hipertensas con un esfigmomanómetro, lo cual será el valor basal, teniendo como valores normales de referencia PAS 120 mmHg y PAD 80 mmHg	Si efecto hipotensor: PAS y PAD menor de valor basal No efecto hipotensor: PAS y PAD igual o mayor de valor basal.	Cualitativa nominal

ANEXO 03

Tamaño de muestra

Se utilizará la fórmula para comparación de dos medias:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 2S^2}{(X_1 - X_2)^2}$$

Dónde:

$$z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (95\%)}$$

$$Z/b = 0.84 \text{ (80\%)}$$

$$\bar{X}_1 = 120^{21}$$

$$\bar{X}_2 = 116^{11}$$

$$\sigma = 10.9^{11}$$

$$n = 4.48$$

Se trabajará con 15 *Rattus rattus var. albinus* a criterio del autor y sugerencia de los especialistas.

ANEXO 04

Ficha de recolección de datos

AGENTE HIPOTENSOR	INDIVID UO	P.A basal (mmHg)	Post-LNAME		P.A POST TRATAMIENTO A LOS 5 DIAS		P.A POST TRATAMIENTO A LOS 7 DIAS	
			PAS	PAD	PASD	PAD	PAS	PAD
LINAZA	1	118/92	169	120	150	118	150	118
LINAZA	2	108/85	170	126	154	120	154	120
LINAZA	3	75/50	200	125	149	112	149	112
LINAZA	4	128/107	170	128	160	122	160	122
LINAZA	5	99/89	160	112	169	129	169	129
ENALAPRIL	6	96/77	158	101	120	80	120	80
ENALAPRIL	7	113/85	180	137	118	78	118	78
ENALAPRIL	8	129/90	195	124	90	78	90	78
ENALAPRIL	9	90/68	152	110	116	86	116	86
ENALAPRIL	10	109/95	169	126	111	88	111	88
DIETA NORMAL	11	86/74	152	118	166	120	166	120
DIETA NORMAL	12	130/102	160	112	138	90	138	90
DIETA NORMAL	13	101/87	180	126	140	114	140	114
DIETA NORMAL	14	116/90	192	140	137	112	137	112
DIETA NORMAL	15	105/80	188	142	118	90	118	90

ANEXO 05

Validación del instrumento

VALIDEZ DE TEST: JUICIO DE EXPERTOS

INSTRUCTIVO PARA LOS JUECES

Indicación: Señor especialista se le pide su colaboración para que luego de un riguroso análisis de los ítems del cuestionario/ guía de observación o ficha de recolección de datos, el mismo que le mostramos a continuación, indique de acuerdo a su criterio y su experiencia profesional el puntaje de acuerdo a si la pregunta permite capturar las variables de investigación del trabajo.

En la evaluación de cada ítem, utilice la siguiente escala:

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

Los rangos de la escala propuesta deben ser utilizados teniendo en consideración los siguientes criterios:

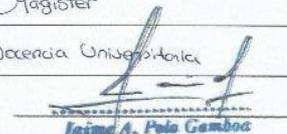
- ⊕ Vocabulario adecuado al nivel académico de los entrevistados.
- ⊕ Claridad en la redacción.
- ⊕ Consistencia Lógica y Metodológica.

Recomendaciones:

.....
.....
.....

Gracias, por su generosa

colaboración

Apellidos y nombres	Polo Gamboa Jaime Abelardo
Grado Académico	Magister
Mención	Docencia Universitaria
Firma	 Jaime A. Polo Gamboa MICROBIOLOGO CIP 0251

FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

ITEM	CALIFICACIÓN DEL JUEZ			OBSERVACIÓN
	1	2	3	
Número de <i>Rattus rattus</i> var <i>albinus</i>			X	
Tratamiento con entalapril 10mg/kg/día			X	
Tratamiento con harina de <i>Linum usitatissimum</i> 2g/30ml agua (3ml/día/rata)			X	
Agua destilada y dieta normal			X	

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

VALIDEZ DE TEST: JUICIO DE EXPERTOS

INSTRUCTIVO PARA LOS JUECES

Indicación: Señor especialista se le pide su colaboración para que luego de un riguroso análisis de los ítems del cuestionario/ guía de observación o ficha de recolección de datos, el mismo que le mostramos a continuación, indique de acuerdo a su criterio y su experiencia profesional el puntaje de acuerdo a si la pregunta permite capturar las variables de investigación del trabajo.

En la evaluación de cada ítem, utilice la siguiente escala:

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

Los rangos de la escala propuesta deben ser utilizados teniendo en consideración los siguientes criterios:

- ⊕ Vocabulario adecuado al nivel académico de los entrevistados.
- ⊕ Claridad en la redacción.
- ⊕ Consistencia Lógica y Metodológica.

Recomendaciones:

.....
.....
.....
.....

Gracias, por su generosa colaboración

Apellidos y nombres	Figuerola Vasquez Maria Laura
Grado Académico	Medico Cirujano
Mención	Medico Cirujano
Firma	

FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

ITEM	CALIFICACIÓN DEL JUEZ			OBSERVACIÓN
	1	2	3	
Número de <i>Rattus rattus</i> var <i>albivus</i>			X	
Tratamiento con enalapril 10mg/kg/día			X	
Tratamiento con harina de <i>Linum usitatissimum</i> 2g/30ml agua (3ml/día/rata)			X	
Agua destilada y dieta normal			X	

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

VALIDEZ DE TEST: JUICIO DE EXPERTOS

INSTRUCTIVO PARA LOS JUECES

Indicación: Señor especialista se le pide su colaboración para que luego de un riguroso análisis de los ítems del cuestionario/ guía de observación o ficha de recolección de datos, el mismo que le mostramos a continuación, indique de acuerdo a su criterio y su experiencia profesional el puntaje de acuerdo a si la pregunta permite capturar las variables de investigación del trabajo.

En la evaluación de cada ítem, utilice la siguiente escala:

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

Los rangos de la escala propuesta deben ser utilizados teniendo en consideración los siguientes criterios:

- ⊕ Vocabulario adecuado al nivel académico de los entrevistados.
- ⊕ Claridad en la redacción.
- ⊕ Consistencia Lógica y Metodológica.

Recomendaciones:

.....
.....
.....
.....

Gracias, por su generosa colaboración

Apellidos y nombres	Chávez Rimarachin Manuel
Grado Académico	Maestro
Mención	Medicina
Firma	 Manuel B. Chávez Rimarachin MEDICINA INTERNA CMP. 39834 RME. 19588

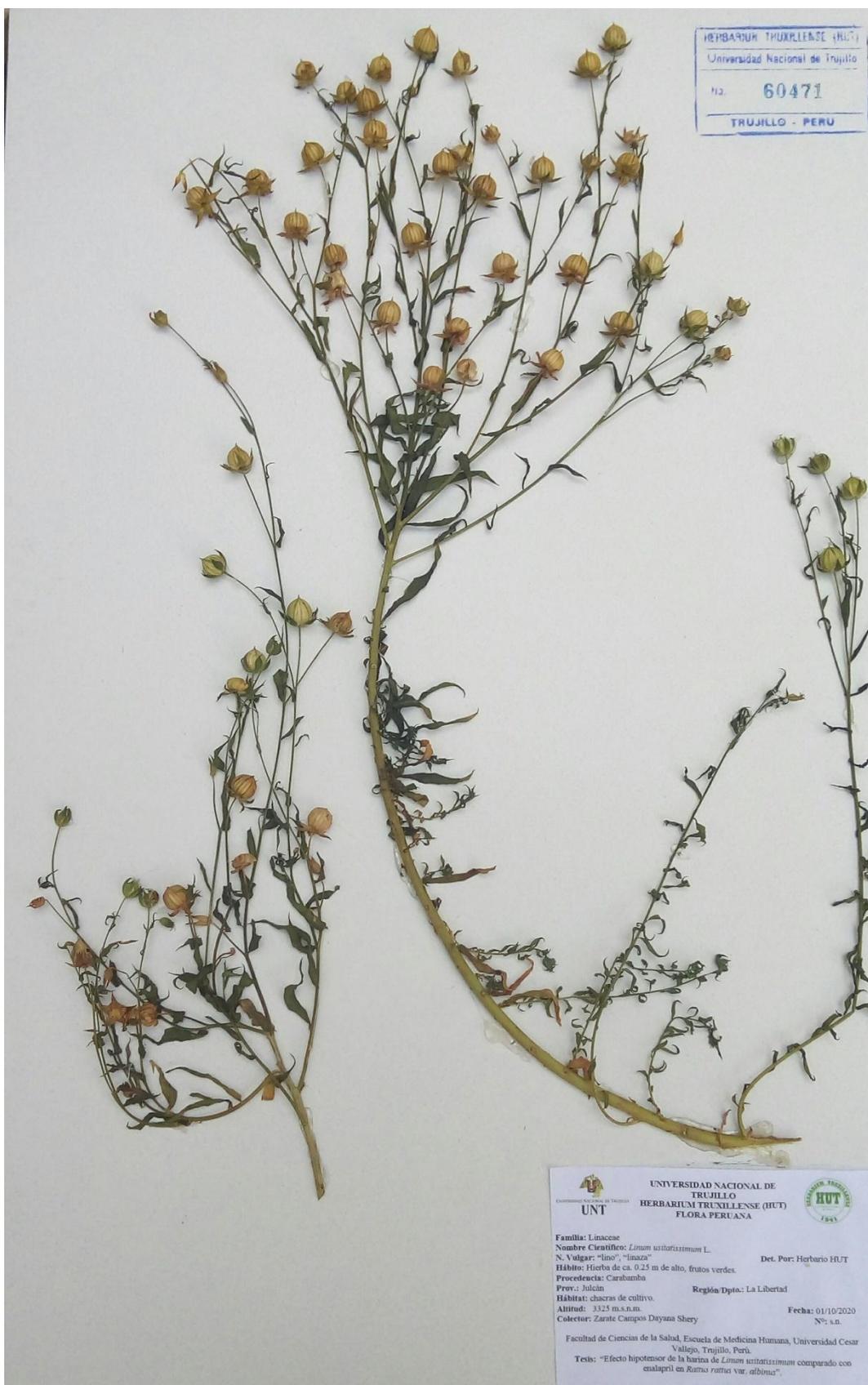
FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

ITEM	CALIFICACIÓN DEL JUEZ			OBSERVACIÓN
	1	2	3	
Número de <i>Rattus rattus</i> var <i>albivus</i>			X	
Tratamiento con enalapril 10mg/kg/día			X	
Tratamiento con harina de <i>Linum usitatissimum</i> 2g/30ml agua (3ml/día/rata)			X	
Agua destilada y dieta normal			X	

RANGO	SIGNIFICADO
1	Descriptor no adecuado y debe ser eliminado
2	Descriptor adecuado pero debe ser modificado
3	Descriptor adecuado

ANEXO 06

- a. Tipificación de la planta de *Linum usitatissimum* que se realizó en Herbarium Truxillense



- b. Obtención de la harina de *Linum usitatissimum* en la Farmacia Homeopática Shangri-La.



c. Obtención de los animales de Bioterio de la Nacional de Trujillo.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Trujillo, 05 de Octubre de 2020

Señor:
JAIME AYALA CABRERA
Jefe de la Oficina de Mantenimiento
Presente:

Tengo el agrado de dirigirme a Ud. para expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que estoy autorizando la salida de 15 ratas del ambiente de bioterio para trabajo de investigación "Efecto hipotensor de la harina de *Linum usitatissimum* comparado con enalapril en *Rattus rattus* var *albinus*", a cargo de la estudiante de medicina de la Universidad Cesar Vallejo, Srta. Dayana Shery Zárate Campos, con DNI 75376103, quien también será la persona responsable en el retiro de los animales.

Por tal motivo informo a Ud. para su conocimiento y autorización de salida de dicha cantidad de animales de laboratorio.

Hago propicia la oportunidad para reiterarle los sentimientos de mi especial consideración y estima personal.

Dr. William Antonio Sagastegui Guarniz
Decano de la Facultad de
Farmacia y Bioquímica

COORDINACIÓN DE BIOTERIO

Dirección: Av. Juan Pablo II S/N, Trujillo

CERTIFICADO SANITARIO N° 01-2020

Producto: Rata albina
Especie: *Rattus var albinus*

Cantidad: 15

Cepa: Holtzman
Peso: 200 g

Edad: 4 meses
Sexo: Macho

Trujillo: 05-10-2020
(Fecha de atención)

Destino: Universidad Privada César Vallejo
(UCV) - Trujillo

El Médico Veterinario que suscribe, Joao Ademhir Paredes Alcántara, certifica que los animales descritos en la parte superior se encuentran en buenas condiciones sanitarias.

Trujillo, 14 de octubre del 2020
(Fecha de emisión del certificado)


Joao Ademhir Paredes Alcántara
M.V. Joao Ademhir Paredes Alcántara

NOTA: Una vez que los animales egresan del Bioterio, éste no se hace responsable por el estado de los mismos.

d. Inducción a la hipertensión, según el modelo de L-NAME



e. Fase del tratamiento:

- i. Tratamiento 1: Se administró la harina de *Linum usitatissimum* (3 ml/kg/día/VO) por 07 días
- ii. Tratamiento 2: A los animales se les administró enalapril 10 mg/Kg con una jeringa de tuberculina..
- iii. Tratamiento 3: Se administró agua destilada.



