

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

EFFECTO HIPOTENSOR DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Hibiscus sabdariffa*
“FLOR DE JAMAICA” EN *Rattus rattus var albinus* CON HIPERTENSIÓN
INDUCIDA.

Área de Investigación:

Enfermedades no transmisibles

Autor:

Leiva Calvanapón, Keli Rocío

Asesor:

Lezama Asencio, Pedro Bernardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8594-0346>

Jurado Evaluador:

Presidente: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Secretario: Córdova Paz Soldán, Ofelia Magdalena

Vocal: Contreras García, Carmen Adriana

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 15/05/2023

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico a mis padres, quienes me han brindado todo su apoyo incondicional para cumplir este anhelado sueño y a mis hermanos que me han motivado a continuar pese a las dificultades.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme culminar una etapa importante en mi vida académica. A mi familia, por depositar toda su confianza y creer siempre en mí. A mi asesor Pedro Lezama Asencio por brindarme su tiempo y apoyo en la mejora de mi proyecto de tesis. Finalmente agradezco a la investigadora Dra. Carmen Luisa Marín Tello, quien hizo posible la ejecución de mi proyecto en el “Laboratorio de investigación en fisiología y fisiopatología del Metabolismo de los Alimentos en la Ruta de la Investigación Nutricional” de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* “flor de Jamaica” tiene efecto hipotensor en *Rattus rattus var albinus* con hipertensión inducida con L-NAME.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio con diseño experimental, utilizando 28 ratas, distribuidas aleatoriamente en 4 grupos (L-NAME+HS-250mg/kg, L-NAME+HS-500mg/kg, L-NAME y control INACTIVO). Luego del periodo de adaptación, fueron inducidos con L-NAME (40mg/kg), a los grupos tratamiento se le administró el extracto de *Hibiscus sabdariffa* (HS) a las dosis indicadas durante 4 semanas. Se midió semanalmente la presión arterial (mmHg) y el peso (g) de cada espécimen. Finalmente, el análisis de los datos se realizó utilizando el análisis multivariado de medidas repetidas, análisis de varianza y el test de Tukey.

Resultados: El extracto de HS a dosis de 500mg/kg mostró mayor reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD), que a dosis de 250mg/kg respecto al grupo L-NAME; asimismo, se evidenció que el comportamiento de la PA a lo largo de la administración fue inestable, siendo mayor en la PAD del grupo L-NAME+HS-250mg/kg. También, hubo diferentes tendencias de la PAS con las pruebas de Traza de Hotelling ($p=0.036 < 0.05$) y Raíz máxima de Roy ($p=0.002 < 0.05$). Finalmente, se encontró diferencia entre los grupos en cuanto a la PAS ($p=0.002, < 0.05$) como la PAD ($p=0.005, < 0.05$) evidenciándose el efecto hipotensor de HS.

Conclusión: El extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* a dosis de 500mg/kg tiene efecto hipotensor significativo sobre *Rattus rattus var albinus* con hipertensión inducida con L-NAME.

Palabras claves: *Hibiscus sabdariffa*, hipertensión arterial inducida, L-NAME, N^G-nitro-L-arginina metil éster, ratas.

ABSTRACT

Objective: To determine whether the aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* "flor de Jamaica" flowers has a hypotensive effect on *Rattus rattus var albinus* with L-NAME-induced hypertension.

Materials and methods: A study with an experimental design was carried out using 28 rats, randomly distributed in 4 groups (L-NAME+HS-250mg/kg, L-NAME+HS-500mg/kg, L-NAME, and INACTIVE control). After the adaptation period, they were induced with L-NAME (40mg/kg), and the treatment groups were administered *Hibiscus sabdariffa* (HS) extract at the indicated doses for 4 weeks. The blood pressure (mmHg) and weight (g) of each specimen were measured weekly. Finally, data analysis was performed using repeated measures multivariate analysis, analysis of variance, and Tukey's test.

Results: HS extract at a dose of 500mg/kg showed a greater reduction in systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) than at a dose of 250mg/kg with respect to the L-NAME group; also, it was evident that the behavior of BP throughout the administration was unstable, being higher in DBP in the L-NAME+HS-250mg/kg group. Also, there were different SBP trends with Hotelling's Trace ($p=0.036 <0.05$) and Roy's Maximum Root ($p=0.002 <0.05$) tests. Finally, differences between groups were found in SBP ($p=0.002, <0.05$) and DBP ($p=0.005, <0.05$), evidencing the hypotensive effect of HS.

Conclusion: The aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* flowers at a dose of 500mg/kg has a significant hypotensive effect on *Rattus rattus var albinus* with L-NAME-induced hypertension.

Keywords: *Hibiscus sabdariffa*, induced arterial hypertension, L-NAME, N^G-nitro-L-arginine methyl ester, rats.

ÍNDICE

| | Pag. |
|---------------------------------------|------|
| RESUMEN..... | 5 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| 2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| 3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN..... | 15 |
| 4. HIPÓTESIS..... | 15 |
| 5. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 16 |
| 6. RESULTADOS..... | 28 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 32 |
| 8. LIMITACIONES..... | 34 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 34 |
| 10. RECOMENDACIONES..... | 35 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 36 |
| ANEXOS..... | 41 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pag. |
|---|------|
| Figura 1. Procedimiento general de la investigación. | 19 |
| Figura 2. Efecto hipotensor del extracto acuoso de HS sobre la presión arterial. | 28 |
| Figura 3. Curva de crecimiento de peso corporal (g) de ratas machos en función de la edad (semanas) en los grupos de estudio. | 31 |

LISTA DE TABLAS

| | Pag. |
|---|------|
| Tabla 1 Operacionalización de variables. | 18 |
| Tabla 2 Comportamiento de la presión arterial obtenida por aplicación del extracto acuoso de flores de <i>Hibiscus sabdariffa</i> a diferentes dosis. | 29 |
| Tabla 3 Análisis de la presión arterial sistólica y la presión diastólica por aplicación del extracto acuoso de <i>H. sabdariffa</i> | 30 |
| Tabla 4 Registro de datos de la presión arterial de los especímenes en estudio. | 52 |
| Tabla 5 Registro de datos del peso de cada espécimen en estudio. | 54 |
| Tabla 6 Rangos de la presión arterial para ratas | 55 |

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades no transmisibles representan un amenaza para la salud, siendo la hipertensión arterial (HTA) la patología considerada como una de las principales causantes de discapacidad y responsable de la muerte de 8,5 millones de personas en el mundo por accidentes cerebrovasculares (ACV), cardiopatía isquémica y enfermedad renal (1).

Según las estimaciones de la Organización mundial de la Salud (OMS), en el año 2019, existieron 1 280 millones de pacientes con diagnóstico de HTA, de los cuales 720 millones no recibieron tratamiento (2). Asimismo, en la región de las Américas, se registraron: 250 millones de personas con esta condición médica y 1,6 millones de fallecimientos por año, siendo los adultos (30-79 años) los más afectados (3). Mientras tanto, a nivel nacional, según la encuesta demográfica y de salud Familiar se han detectado 5,5 millones de personas que sufren de HTA con una tasa de mortalidad de 3,1 por cada 100 000 habitantes (4). De ellos, aproximadamente el 60% recibe tratamiento, de los cuales un 54,4% se han adherido correctamente (5,6).

Pese a los avances en el diagnóstico y tratamiento, se sigue manteniendo una prevalencia elevada de la HTA. A nivel mundial, fue de 32% en mujeres y 34% en hombres. A nivel regional, la HTA en los adultos tuvo una prevalencia de 35,4% siendo mayor en hombres que en mujeres con 37,6 y 33,3% respectivamente. En el Perú, la prevalencia de HTA tanto para mujeres como para hombres fue de 18 y 23% respectivamente; y para La Libertad fue de un 15% (2,7).

La baja adherencia al tratamiento antihipertensivo ha sido uno de los factores para que, en el mundo, menos de una de cada cuatro mujeres y uno de cada cinco hombres mantengan una presión arterial (PA) en rangos normales y que, a nivel regional, tres de cada cinco personas en tratamiento se mantengan con una PA menor de 140/90 mmHg. Esta problemática, conlleva a una mala evolución de la enfermedad, aumenta el riesgo de morbimortalidad así como la tasa de hospitalización (8).

Los datos epidemiológicos han mostrado que uno de los determinantes de la no adherencia al tratamiento, son las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) que ponen en peligro la vida, llegando a afectar entre 10 a 15% de la población (9). Uno de los fármacos antihipertensivos sugeridos por las guías para el manejo inicial de la HTA, son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales pueden causar RAMs como tos seca (no productiva, persistente y repetitiva), hipotensión, hiperpotasemia, mareos, entre otros; los cuales se presentan con mayor frecuencia en el orden descrito (10). Siendo la tos seca, la manifestación clínica más predominante, que se presenta en 20% de los pacientes (11).

En ese contexto, surge como alternativa el uso de la Medicina tradicional complementaria (MTC), la cual es empleada en la atención primaria de salud en los países en desarrollo. Según la OMS el 80% de la población hace uso de ella de manera empírica; muy similar a lo que ocurre en el Perú, donde el 70% emplea plantas medicinales herbáceas y el 76% de los pacientes refieren estar dispuestos a recibir un tratamiento alternativo por parte de su médico (12).

Dentro de la amplia gama de plantas medicinales con propiedades antihipertensivas, *Hibiscus sabdariffa* (HS) parece ser una alternativa ideal por su historial de seguridad tras la administración oral subaguda y por los datos sobre toxicología que respaldan su uso a dosis moderadas (13). En relación a ello, algunos estudios muestran que la toxicidad oral se alcanza a dosis mayores de 2000 mg/kg del extracto acuoso; también se evidenció que la administración aguda y subaguda (durante 28 días) de HS a dosis menores de 500mg/kg no alteró los parámetros hematológicos, bioquímicos ni histológicos de las ratas en estudio; pero sí al administrarse de manera crónica (durante 90 días), hubo un aumento en la concentración de la creatinina, urea, globina y del índice aterogénico (14).

La importancia de esta investigación se sustenta en la búsqueda de preparados de productos herbáceos basado en la MTC, que conduzcan al logro de efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, considerando que posee algunas ventajas frente a la medicina convencional como su menor costo, bajo riesgo de presentar RAMs y accesibilidad por la población en general (15). Estas investigaciones

pueden realizarse en modelo de animales hipertensos pequeños como la rata que ofrece más ventajas que los modelos grandes (cerdos y primates), tal como su baja rentabilidad, fácil manipulación, disponibilidad y ser derivado de una reproducción exogámica (animales no consanguíneos) que representan a la variabilidad genética, comportándose como modelos ideales para las investigaciones biomédicas (16,17,18).

Salem et al., (2022) realizaron un estudio comparativo de los potenciales antihipertensivo y cardioprotector de extractos acuosos fríos y calientes de *Hibiscus sabdariffa* en relación a sus perfiles metabólicos, con el objetivo principal de especificar el mejor método de extracción de los metabolitos del HS y confirmar sus capacidades antihipertensivas. Para ello, diseñaron un experimento con 7 grupos conformado por 5 ratas cada uno y distribuidos aleatoriamente; al grupo 1 se administró solución salina, al grupo 2 y 3 se dio el extracto acuoso frío y caliente a dosis de 250mg/kg respectivamente; los siguientes grupos recibieron L-NAME, al grupo 5 se le añadió captopril, al grupo 6 y 7 extracto acuoso de HS frío y caliente respectivamente, durante 4 semanas. Al final del experimento realizaron el análisis estadístico con la prueba ANOVA seguido de TUKEY, demostrando que el extracto acuoso de HS. caliente tuvo mayor poder inhibitorio de la ECA y reducción de la PA más significativa, aunque ambos extractos redujeron significativamente la presión arterial sistólica en comparación al grupo L-NAME (19).

Ellis et al., (2022) realizaron una revisión sistemática de los efectos de HS sobre la presión arterial, con el objetivo de comparar su efectividad con otros tratamientos farmacológicos, usando artículos encontradas en diversas bases de datos, limitando la investigación a ensayos controlados aleatorios; además de una meta-regresión, cuyos datos obtenidos fueron analizados mediante REVIEW Manager 5.3.5. Al finalizar la búsqueda, analizaron los datos de 17 ensayos, encontrándose que, HS. logró efectos más potentes sobre la PAS que el placebo, la disminución de la PA fue mayor en las que presentaron PA elevada desde el comienzo del estudio, además tuvieron una disminución significativa de los niveles de lipoproteínas de baja intensidad (LDL) al compararlos con otros tés y placebo. No encontraron evidencia sobre toxicidad en los estudios con roedores, pero si sobre la interacción con otros medicamentos como la hidroclorotiazida, el cual elevó

significativamente el volumen de orina, con el riesgo de aumentar la deshidratación; lo cual demuestra que HS es seguro y bien tolerado, pero requiere más estudios para encontrar la dosis y tiempo de consumo adecuados (20).

Ahad et al., (2020), realizaron un ensayo clínico en el que plantearon “determinar el efecto de *H. sabdariffa* (HS) y *Z. officinale* (ZO) sobre la capacidad antihipertensiva y la farmacocinética del Losartán en ratas con hipertensión inducida”. Se dividieron aleatoriamente 15 ratas en 3 grupos, al primero se administró solo L-NAME (40mg/kg), al segundo y tercero se añadió HS (250mg/kg) y ZO (75mg/kg) respectivamente por 14 días. En el día 15, se administró dosis única de losartán (10mg/kg) a todos los grupos. Finalizado el estudio, los datos se analizaron mediante la prueba T no pareada, demostrando que las ratas que recibieron L-NAME+ HS (250mg/kg) más Losartán y las que recibieron L-NAME +ZO (75mg/kg) redujeron significativamente la presión arterial sistólica en 16,2% y 14.88% respectivamente; y la presión diastólica en un 14.82% y 17.52% respectivamente; determinándose que en ambos grupos hubo un aumento significativo de la concentración plasmática de Losartán, lo que demuestra que es posible una interacción positiva. Por lo tanto, este estudio permite conocer la capacidad antihipertensiva de la flor de Jamaica a dosis de 250mg/kg, la cual genera un efecto significativo sobre reducción de la presión arterial; sin embargo no tuvo un efecto importante sobre la frecuencia cardíaca (21).

Nurfaradilla et al., (2019) realizaron un ensayo para determinar el efecto del extracto de HS sobre la capacidad hipotensora del Captopril en ratas con HTA inducida por clipaje de la arteria renal. Para ello, utilizaron 42 ratas, distribuidas aleatoriamente en 7 grupos. El grupo 1 fue el control normal (ratas con operación simulada sin tratamiento), las demás ratas fueron operadas y se les seccionó la arteria renal izquierda con microclip. De modo que el grupo 2 sirvió de control negativo, el grupo 3 recibió Captopril oral (4.5g/200g); el grupo 4 solo HS (150mg/kg), y a los grupos 5,6 y 7 se les añadió Captopril y HS a dosis de 75 mg/kg, 150 mg/kg y 300 mg/kg respectivamente durante 2 semanas; llevando un control semanal de la PA. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante el análisis de varianza ANOVA. Los resultados muestran un aumento progresivo de la PAS y PAD en las ratas con clipaje renal, y una disminución significativa de la PAS y PAD en todas las ratas con

2 semanas de tratamiento en comparación con el grupo control negativo, asimismo mostraron una reducción mayor en la PAS del grupo Captopril en comparación con el grupo 4 (solo HS). No obstante, la coadministración de fármaco-planta no indujo una mayor disminución en comparación al grupo 3: concluyéndose que la coadministración del extracto de HS no afecta significativamente la acción hipotensora de Captopril ni sobre los biomarcadores del SRAA; pero se evidenció su efecto hipotensor al administrarse solo (22).

Da-Costa-Rocha et al., (2014) realizaron una revisión fitoquímica y farmacológica de HS con el objetivo de sintetizar y analizar toda la evidencia disponible. Dividieron el contenido en 8 apartados donde recopilaron información sobre: la descripción botánica, uso, fitoquímica, actividades biológicas y farmacológicas, seguridad, aplicaciones científicas y datos complementarios, permitiendo identificar los constituyentes bioactivos responsables de su capacidad antihipertensiva (antocianinas y flavonoides). En cuanto a la actividad hipotensora, demostraron que a una dosis entre 125-500 mg/kg existe una reducción de PAS y PAD, así como de la frecuencia cardíaca (FC). No obstante, evidenciaron que la aplicación oral del extracto acuoso de HS a dosis altas de 1150-4600mg/kg indujo toxicidad testicular en las ratas (13).

Ojeda et al., (2010) aislaron y caracterizaron a los componentes responsables de la inhibición de la actividad de la ECA contenidos en los cálices de HS. Para ello, utilizaron ECA de pulmón de conejo, espectros de RMN para las antocianinas, sistema de módulo de separaciones wáter 2695, antocianinas extraídas de los cálices de HS de los cuales aislaron 2 componentes caracterizados como: delfinidina y cianidina-3-O-sambubiósidos. El análisis estadístico con la prueba T de student mostró inhibición de la actividad de la ECA por los compuestos obtenidos de la fracción de las antocianinas: delfinidina-3-O-sambubiósido 1 y cianidina-3-O-sambubiósido 2, lo cual conllevó a conocer el mecanismo por el cual se genera el efecto hipotensor (23).

En relación a la fisiopatología de la HTA, generado por la disminución del óxido nítrico (ON), Ahad et al., (2020) encontraron que L-NAME (análogo de L-arginina), es el más utilizado en el modelo de ratas, el cual está asociado con cambios en la

estructura y función renal. La evidencia encontrada, muestra que las lesiones vasculares se presentan 5 días después de la administración de L-NAME a dosis mayores de 5 mg/kg/día, esto se contrasta con los estudios de Mohammad et al.,(2020) quienes demostraron que la administración de L-NAME a dosis de 40 mg/kg por un periodo de 2 semanas indujo HTA exitosamente en ratas inicialmente normales (21,24).

Las razones que motivaron a realizar el estudio de la capacidad antihipertensiva de *Hibiscus sabdariffa* (HS) se centraron en brindar una alternativa de manejo de la HTA, la cual ha sido ineficaz, conllevando a la mala evolución de la enfermedad y desencadenando mayor riesgo de morbimortalidad (25).

En el ámbito social, este estudio podría sumarse a los esfuerzos del Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSI), el cual trabaja para integrar la MTC al sistema convencional, realizando acciones orientadas a la promoción del uso seguro de las plantas medicinales a la población en general (26). Asimismo, podría beneficiar a los pequeños y medianos agricultores mejorando sus ingresos, dado que algunas investigaciones han mostrado que el cultivo de HS es rentable debido a sus propiedades y características, aunque requerirían ser capacitados por especialistas (27).

En el ámbito regional, el estudio de la capacidad antihipertensiva de HS podría generar un interés en la comunidad científica por realizar nuevas investigaciones tanto en esta planta como en otras que poseen propiedades beneficiosas para el ser humano (13).

Por ello, el presente trabajo pretende generar evidencia científica para que dicha planta medicinal sea utilizada de manera correcta, con rangos de dosis donde no se haya evidenciado efectos tóxicos, y para que sea utilizada como antecedente preclínico de otros estudios, y quizá en un futuro pueda formar parte de un modelo de tratamiento. Para lograrlo, esta investigación se planteó como objetivo determinar si el extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* tiene efecto hipotensor en *Rattus rattus var albinus* con HTA inducida con L-NAME.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Tiene el extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* “flor de Jamaica” efecto hipotensor en *Rattus rattus var albinus* con hipertensión inducida con L-NAME?

3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general:

- Determinar si el extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* “flor de Jamaica” tiene efecto hipotensor en *Rattus rattus var albinus* con hipertensión arterial inducida con L-NAME.

Objetivos específicos:

- Determinar el efecto hipotensor que ejerce el extracto de *Hibiscus sabdariffa* a diferentes dosis sobre la presión arterial en los especímenes del experimento en estudio.
- Comparar el comportamiento de la presión arterial obtenida como resultado de la aplicación del extracto acuoso de flores de *H. sabdariffa* a diferentes dosis, en relación a la presión arterial del grupo control.
- Analizar la presión arterial sistólica y la presión diastólica como resultado de la aplicación del extracto acuoso de *H. sabdariffa* a diferentes dosis en relación al grupo control.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis nula [H₀]:

El extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* “flor de Jamaica” no tiene efecto hipotensor significativo sobre *Rattus rattus var albinus* con hipertensión arterial inducida con L-NAME.

Hipótesis alternativa [H₁]:

El extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* “flor de Jamaica” tiene efecto hipotensor significativo sobre *Rattus rattus var albinus* con hipertensión arterial inducida con L-NAME.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Tipo de investigación: Investigación básica y experimental de serie cronológica con preprueba, con varias pospruebas.

Línea de Investigación: Enfermedades no transmisibles

DISEÑO

G1: O₁ - LX₁ - O₂ - O₃ - O₄ - O₅
G2: O₆ - LX₂ - O₇ - O₈ - O₉ - O₁₀
G3: O₁₁ - L - O₁₂ - O₁₃ - O₁₄ - O₁₅
G4: O₁₆ - O₁₇ - O₁₈ - O₁₉ - O₂₀

Donde:

G_{1,2}: Grupo experimental formado por *Rattus rattus var albinus* con HTA inducida con L-NAME, a las cuales se administra extracto acuoso de HS a diferentes dosis.

G₃: Grupo control formado por ratas con HTA inducida con L-NAME.

G₄: Grupo control inactivo formado por ratas sanas no manipuladas.

X_{1,2}: Tratamiento con extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* “Flor de Jamaica” a diferentes dosis administrado por 28 días.

L: Inducción de HTA con N^G-nitro-L-arginina metil éster durante 28 días

O₁, O₆, O₁₁, O₁₆: Registro de la presión arterial previo al tratamiento.

O₂, O₃, O₄, O₅, O₇, O₈, O₉, O₁₀, O₁₂, O₁₃, O₁₄, O₁₅, O₁₇, O₁₈, O₁₉, O₂₀: Registro semanal de la presión arterial durante el experimento.

5.2. Población, muestra y muestreo

Población: Estuvo formada por *Rattus rattus var albinus*, machos, de 3 meses de edad, con un peso de 280 ± 50 gramos (g), normotensas, procedentes del Bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo (UNT).

Unidad de análisis: Las ratas con hipertensión inducida con L-NAME, tratadas con extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa*.

Muestreo probabilístico: La selección de las ratas se realizó de forma aleatoria, se distribuyeron 7 unidades experimentales por grupo.

El valor fue determinado por la formula estadística:

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 2\sigma^2}{(x_1 - x_2)^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha/2} = 1.96$; para un nivel de confianza del 95%

$Z_{\beta} = 0.84$; para una potencia de prueba del 80%

$x_1 = 18.21$ (10)

$x_2 = 19.17$ (8)

$\sigma = 0.64$ (8)

Reemplazando datos, se obtuvo:

$n = 6.97$; por lo tanto, se utilizó 7 unidades muestrales por cada grupo.

5.3. Definición operacional de variables

Se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 1*Operacionalización de variables.*

| VARIABLES | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR | ESCALA DE MEDICIÓN |
|---|---|---|--|---------------------------|
| <u>Independiente</u> Extracto acuoso de <i>Hibiscus sabdariffa</i> | Sustancia que contiene compuestos bioactivos de la flor de <i>Hibiscus sabdariffa</i> | Elaboración de dos formulaciones a base de flor de Jamaica con diferentes concentraciones | Dos dosis de extracto acuoso de HS: 1° 250 mg del extracto de HS/kg de peso 2° 500 mg/kg | Cuantitativa de razón |
| <u>Dependiente</u> Efecto hipotensor | Acción que ejerce una sustancia o agente químico, con capacidad de reducir la presión arterial. | Obtención de la presión arterial de los especímenes de los grupos de estudio | cuatro registros semanales de presión arterial de los grupos de estudio | Cuantitativa de razón |

5.4. Procedimientos y técnicas

Para lograr los objetivos trazados, la investigación siguió el procedimiento que se muestra a continuación.

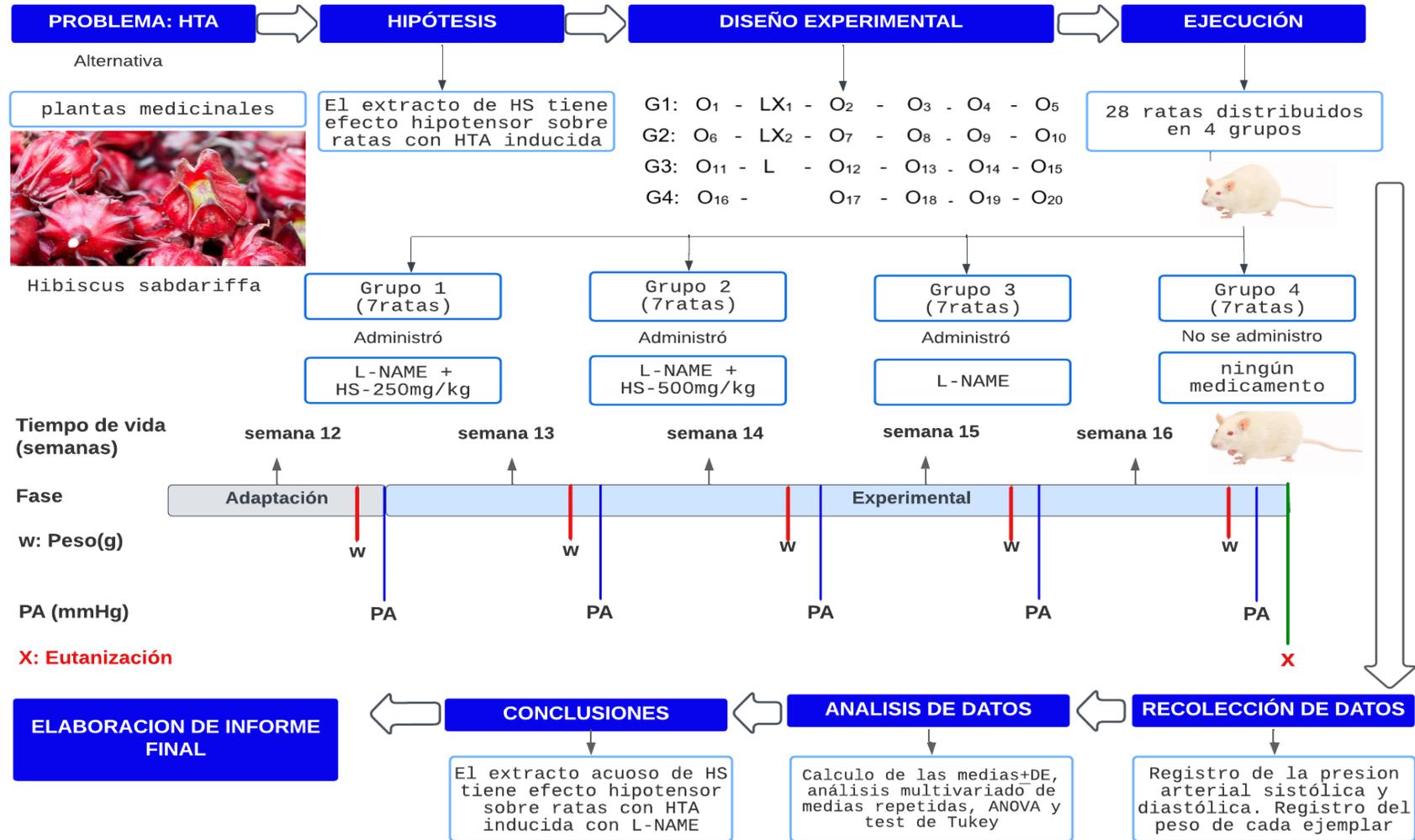


Figura 1. Procedimiento general de la investigación.

Obtención de los animales de experimentación.

Se obtuvieron 28 ratas machos del bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNT, de 3 meses de edad, que pesaban 280 ± 50 g, en buen estado de salud, las cuales se alojaron en el mismo lugar, bajo control de la temperatura ambiental de 20 a 25°C, adecuada ventilación, ciclo de 12 horas de luz/12h de oscuridad, en un ambiente con bajo ruido. Se mantuvieron en 6 jaulas (en grupos de 5 y grupos de 4 ratas), que fueron modificadas (caja organizadora plástica de 50x37.5x29.5cm, enmallado en la parte superior); además, se brindó alimento (dieta estándar: ratina) y agua sin restricciones como se muestra en la anexo 1 y 2.

El experimento se llevó a cabo siguiendo los procedimientos de la “Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio del Instituto Nacional de Salud de Lima” y tratadas teniendo en cuenta lo establecido en el reglamento de investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y tomando como referencia al Comité de ética en investigación de la Universidad de Murcia (28, 29,30).

Preparación y distribución de los animales de experimentación.

A los especímenes se les brindó agua y alimento de acuerdo a sus requerimientos, su cama estuvo formada de viruta de madera, en relación a la limpieza y desinfección de las jaulas se realizó dos a tres veces por semana con hipoclorito de sodio 5% 10ml diluido en 100ml de agua, de los bebederos la limpieza y desinfección fue diaria con detergente, escobilla y agua.

Bajo indicación médica del veterinario, se procedió a desparasitar a cada rata con Pracanex vía oral a dosis de 0.2ml/animal (praziquantel: 20mg/kg, pirantelpamoato 55mg/kg) y ectonil tópico (4 gotas en dorso). Pasaron por un proceso de adaptación de 8 días antes de iniciar con el experimento, para verificar su estado de salud, se procedió a tomar el peso y medir la presión arterial inicial. Las 28 ratas fueron distribuidas en 4 grupos de 7 individuos cada uno utilizando los criterios al azar a doble ciego como se muestra en el anexo 3 y 4.

Adquisición de material vegetal y obtención de la muestra.

Las flores de *H. sabdariffa* (Malvaceae); se obtuvieron de la industria Agroecológica de Tocache, ubicada en el departamento de San Martín; llevadas al laboratorio de Biología de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO), para su procesamiento. Antes de iniciar con la obtención de la muestra y de cualquier otro procedimiento se utilizó de manera correcta el equipo de protección personal (EPPS) para disminuir los riesgos químicos en el laboratorio y se verificó que se encuentren todos los materiales requeridos.

El primer paso consistió en lavar las flores de *H. sabdariffa* usando 5 litros de agua destilada, luego, se deshidrató completamente en una estufa a una temperatura de 50 °C/48 horas, para ser trituradas en un mortero hasta obtener polvo muy fino, el cual fue almacenado en frascos a temperatura ambiente y en oscuridad (Anexo 5).

Obtención del extracto acuoso de las flores de *Hibiscus sabdariffa*.

Se realizó en el “Laboratorio de investigación en fisiología y fisiopatología del Metabolismo de los Alimentos en la Ruta de la Investigación Nutricional” de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNT, siguiendo los pasos de la Farmacopea Nacional Argentina descrita en el ensayo sobre “Control de calidad farmacobotánico y fitoquímico de *Hibiscus sabdariffa*” (31). El extracto acuoso de HS al 10% se preparó utilizando 25 gramos de polvo de flores de HS y 250 ml de agua destilada, el cual se mezcló en un vaso de precipitado; colocándose sobre una cocina eléctrica hasta alcanzar su punto de ebullición, luego, se dejó hervir por 15 min. Para la preparación del extracto acuoso de HS al 20% se usó 50 g de polvo de flores de HS y 250ml de agua destilada el cual recibió el mismo manejo que el descrito anteriormente.

Cada preparación obtenida fue filtrada en 2 momentos consecutivos, la primera a través de gasas estériles y en un segundo momento a través del papel de filtro Whatman N°40 estéril. Adicionalmente, se añadió un volumen mínimo de agua destilada sobre el residuo presente en el filtro hasta completar 250ml, el extracto acuoso obtenido se almacenó en frascos de vidrio.

Este procedimiento se repitió cada semana y se guardó en un refrigerador para su conservación hasta su aplicación (Anexo 6).

Adquisición y preparación L- NAME.

L-NAME (Sigma Aldrich) fue llevado al laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la UNT donde se mantuvo en una congeladora a una temperatura recomendada de -20°C durante todo el experimento. Con ella se calculó la cantidad de L-NAME (mg) y el volumen (ml) para cada animal, se procedió a pesar en una balanza analítica las dosis requeridas por semana y finalmente se administró el fármaco.

Para los cálculos respectivos se consideró lo siguiente: Solubilidad en agua 50mg/ml, dosis de aplicación del L-NAME: 40mg/kg/día y el peso promedio de las ratas por semana (gramos). Por ende, para efectuar dichos cálculos se usó el siguiente procedimiento.

Primero se determinó la cantidad de L-NAME en miligramos que le corresponde a cada espécimen (32).

$$X(\text{mg}) = \frac{W(\text{g}) \times 40\text{mg}}{1000 \text{ g}}$$

Donde:

X= cantidad de L-NAME en mg que se requiere para cada rata

W= peso promedio de las ratas en gramos

segundo, se calculó el volumen en mililitros que se administró a cada animal.

$$Y(\text{ml}) = \frac{X(\text{mg}) \times 1\text{mL}}{50\text{mg}}$$

Donde:

Y= volumen a administrar en mililitros

X= cantidad de L-NAME en mg que se requiere para cada rata

Se pesó en una balanza analítica la cantidad total de L-NAME (mg) empleado para cada día de la semana. Los cálculos se realizaron 1 vez por semana luego del control del peso, en cuanto a la dilución del L-NAME se llevó a cabo todos los días a las 7:00 horas seguidamente se procedió a la administración del fármaco a cada rata como se muestra en el anexo 7.

Control de peso (g) de los animales y de la temperatura ambiental

Se realizó el registro del peso de cada espécimen en una balanza digital. El primer control se realizó después del periodo de adaptación, los siguientes registros se realizaron 1 vez por semana, cada jueves a las 7:00 horas en ayunas como se evidencia en la tabla 5.

El resultado del promedio de los pesos, se utilizó para el cálculo de las dosificaciones tanto de HS como de L-NAME, también para la evaluación de su estado nutricional. Respecto a la temperatura, con la finalidad de mantener las condiciones estándar, se procedió a realizar la medida diaria de la temperatura a través de un termómetro ambiental, el cual estuvo presente dentro del bioterio.

Medición de la presión arterial (mm Hg)

Se utilizó un equipo electrónico para la medición de PA de manera no invasiva (Electronic sphygmomanometer CONTEC08A-VET) y un brazalete específicamente para rata, que posee un sensor que capta los valores de PA (en mm Hg) en la región proximal de la cola el cual va conectado a un transductor de pulso (33) Asimismo, la medición de la PA se realizó todos viernes a las 6:30 am en orden mientras duró el experimento; no obstante, algunos especímenes que tardaron en tranquilizarse se dejaron para el final de la intervención.

Se colocó en un inmovilizador donde permaneció de 5 a 10 min, tiempo promedio en que tardó el animal en tranquilizarse. A continuación, se colocó el brazalete alrededor de la cola y se dio inicio a la medición de la PA, proceso que demoró de 1 a 3 min. En este contexto, se registró los valores de la PA en los formatos establecidos (Tabla 4). El primer registro de la PA se realizó al terminar el proceso de adaptación, con la finalidad de verificar el estado de salud de las ratas como se evidencia en el anexo 8.

Registro de la presión arterial

Se registró la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica de los especímenes en estudio. También se registró la PAM, la cual se obtuvo al aplicar la siguiente fórmula: **$PAM = PAD + 0,412 \times (PAS - PAD)$** recomendada para este tipo de estudios y empleada previamente por Abdel-Rahman et al., (2017) en su ensayo clínico (34,35).

Diseño experimental

Se indujo a un estado de HTA a los 3 grupos de estudio tras la administración de L-NAME a dosis de 40mg/kg/día, se suministró vía oral, a través de una cánula de alimentación para ratas (forma curvada, material de acero inoxidable, número 18G, longitud del tubo: 50mm+20mm y diámetro del extremo distal o cabeza: 3 mm) durante 28 días consecutivos.

Se administró las dosis establecidas del extracto acuoso de HS por las siguientes 4 semanas a los 2 grupos experimentales. Al primero 250 mg/kg empleando el extracto al 10% y al segundo grupo 500mg/kg empleando el preparado del extracto acuoso de HS al 20%.

Al grupo 4 (grupo control inactivo), no se indujo a la HTA, tampoco se administró el extracto de HS. Fueron tratadas en las mismas condiciones que los demás ejemplares (agua, comida, lecho, adecuada ventilación, condiciones de aseo y preparación), como parte de acondicionamiento, se colocaron en el tubo inmovilizador 2 veces por semana durante 3 a 5 minutos. Al final de cada semana, se registró el peso (g) y la PA (mmHg) de cada rata, este proceso se repitió durante el tiempo que duró el experimento (anexo 9).

En cuanto a la administración del extracto de HS, se tuvieron que realizar los siguientes cálculos:

Primero, se determinó la cantidad de HS en miligramos que le corresponde a cada espécimen del grupo experimental 1:

$$Z(\text{mg}) = \frac{W(\text{g}) \times 250\text{mg}}{1000 \text{ g}}$$

Donde:

Z= cantidad de HS en mg que se requiere para cada rata.

W= peso promedio de las ratas en gramos

Segundo, se calculó la cantidad de HS en miligramos que le corresponde a cada espécimen del grupo experimental 2:

$$Z(\text{mg}) = \frac{W(\text{g}) \times 500\text{mg}}{1000 \text{ g}}$$

Donde:

Z= cantidad de HS en mg que se requiere para cada rata.

W= peso promedio de las ratas en gramos.

Tercero, se calculó el volumen en mililitros que se le administró a cada animal del grupo experimental 1:

$$Y(\text{ml}) = \frac{Z(\text{mg}) \times 250\text{mL}}{25\ 000\text{mg}}$$

Donde:

Y= volumen a administrar en mililitros

Z= cantidad de HS en mg que se requiere para cada rata

Cuarto, se calculó el volumen en mililitros que se le administró a cada animal del grupo experimental 2:

$$Y(\text{ml}) = \frac{Z(\text{mg}) \times 250\text{mL}}{50\ 000\text{mg}}$$

Donde:

Y= volumen a administrar en mililitros

Z= cantidad de HS en mg que se requiere para cada rata

Este cálculo se realizó 1 vez por semana luego del control del peso, en cuanto al extracto acuoso de HS, se extrajo cada día de la refrigeradora del laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la UNT a horas 7:00am, seguidamente se procedió a la administración del extracto de HS a cada ejemplar como se muestra en el anexo 10.

En líneas generales, el procedimiento se llevó a cabo de la siguiente forma:

- **Grupo experimental 1 o Grupo HS-250:** Conformado por 7 ratas a las cuales se les administró L-NAME (40 mg/kg) + *Hibiscus sabdariffa* a dosis de 250 mg/kg/día.
- **Grupo experimental 2 o Grupos HS-500:** Conformado por 7 ratas a las cuales se les administró L-NAME (40 mg/kg) + *Hibiscus sabdariffa* a dosis de 500 mg/kg/día.
- **Grupo control o Grupo L-NAME:** Estuvo conformado por 7 ratas a las cuales sólo se le administró L-NAME a dosis de 40 mg/kg/día durante 28 días que duró la fase experimental.
- **Grupo control (inactivo):** Estuvo conformado por 7 ratas sanas a las cuales no se administró ningún medicamento.

Eutanización de los especímenes

Después de 1 día de haber culminado con el experimento, las ratas fueron eutanizadas al aplicarle una sobredosis de un anestésico general. Para ello se realizó el cálculo con el último peso promedio de las ratas el cual fue de 328 g, a continuación, se aplicó 0.3 ml de Halatal, equivalente al doble del valor como anestésico a cada animal (Halatal 6,5g en 100ml / 1ml/2.5 kg de peso / vía intraperitoneal) finalmente al cabo de 1 a 3 minutos fallecieron, como se muestra en el anexo 11.

5.5. Plan de análisis de datos

Para la elaboración de la base de datos se utilizó el paquete office Excel 2022 y para el análisis de datos se utilizó el software SPSS versión 26, calculando las medias \pm desviaciones estándar de las presiones arteriales sistólica y diastólica en el periodo de estudio. El efecto hipotensor del HS fue evaluado a través del tiempo empleando el análisis multivariado de medidas repetidas (Traza de Hotelling, Raíz Máximo de Roy; prueba de Mauchly), y en todo el periodo empleando análisis de varianza (ANOVA) y el test de Tukey como prueba Post hoc de comparaciones múltiples. La significancia es considerada si $p < 0.05$.

5.6. Aspectos éticos

El estudio se realizó aplicando los principios y las leyes que han sido establecidos por “El Consejo Internacional de Organizaciones Médicas para la Investigación Biomédica con Animales” (36). Además, con permiso del Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego mediante resolución N°0052-2023-UPAO.

Considerando dichos principios, los especímenes fueron tratados con respeto, permanecieron durante 5 semanas en el bioterio, bajo condiciones saludables, pasaron por un proceso de adaptación, la manipulación se realizó con la ayuda de un personal capacitado y bajo la supervisión de una docente investigadora especialista en la materia y utilizando los materiales adecuados.

6. RESULTADOS

El efecto hipotensor del extracto de *Hibiscus sabdariffa* sobre la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo de las cuatro semanas del experimento se muestra en la figura 2. Las ratas del grupo 1 (L-NAME + HS-250mg/kg) y las del grupo 3 (L-NAME) muestran en cierta manera mayor presión arterial sistólica, y las ratas de los grupos 2 (L-NAME + HS-500mg/kg) y grupo 4 (Control) presión más baja, demostrando que, con 500mg/kg del extracto acuoso de HS, hay un mayor efecto hipotensor tras la administración de L-NAME a las ratas, llegando a niveles de la PA de los ejemplares del grupo control (sin inducción por L-NAME). Asimismo, se muestra que, la presión arterial diastólica en el grupo 1 (L-NAME + HS-250mg/kg) presenta mayores alteraciones que en los demás grupos, según la figura 2.B.

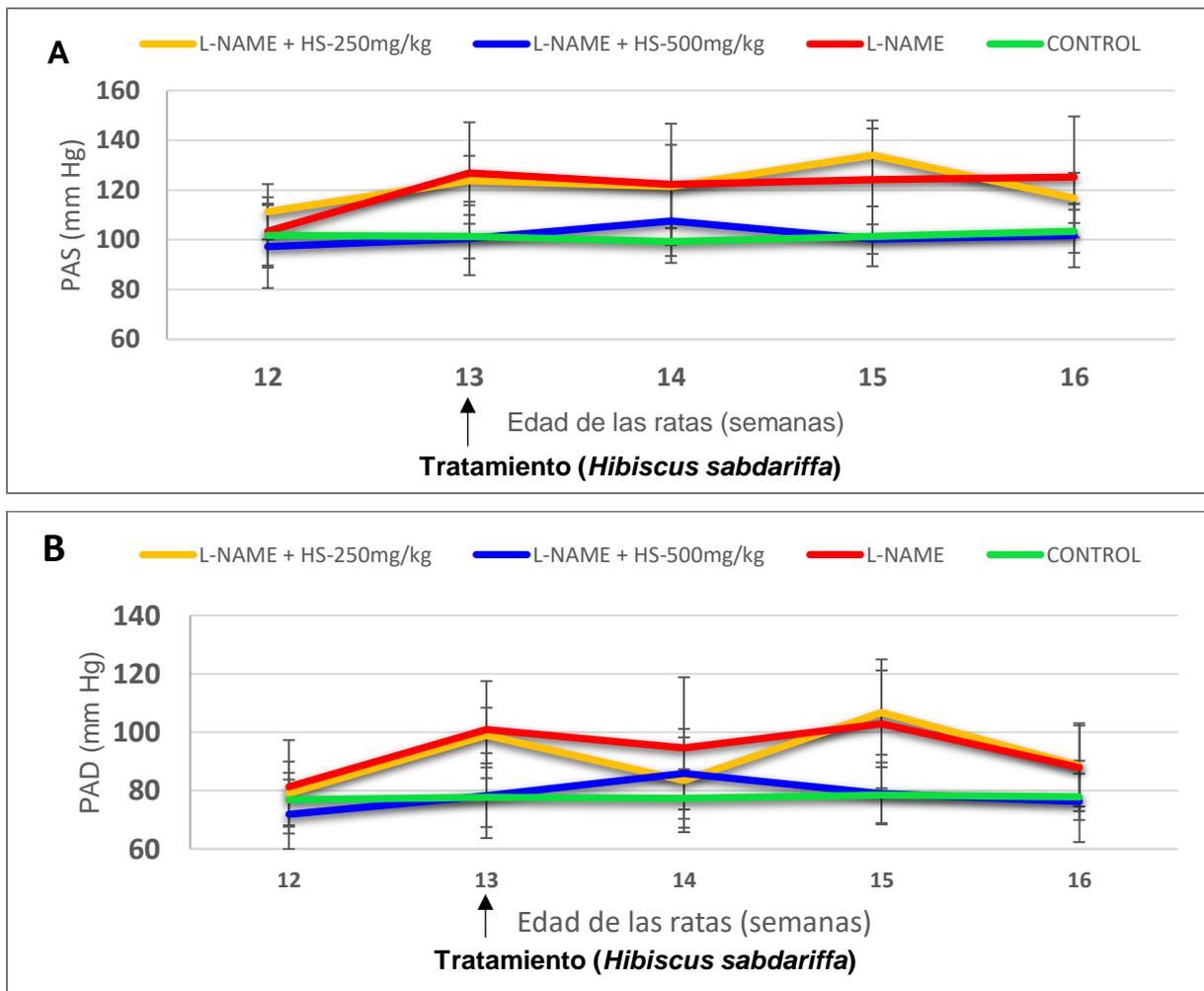


Figura 2. Efecto hipotensor del extracto acuoso de HS sobre la presión arterial.

El comportamiento de la presión arterial en las ratas a las 13, 14, 15 y 16 semanas se proporciona en la tabla 2. La inducción de HTA en las ratas con L-NAME, varió de 126.9 ± 20.4 mmHg en la semana 13 a 125.3 ± 20.4 mmHg en la semana 16 en lo que corresponde a la presión sistólica; y de 100.9 ± 16.6 mmHg a 88.0 ± 15.1 mmHg en la presión diastólica en el mismo periodo, pero con altibajos. El efecto hipotensor permanece si a las ratas inducidas a HTA se le administra HS-250mg/kg, presentando en las semanas 13 y 16, 123.9 ± 9.9 mmHg a 116.9 ± 10.1 mmHg en la presión sistólica, y 98.9 ± 9.5 mmHg a 88.4 ± 13.9 mmHg en la presión diastólica. En cambio, con HS-500mg/kg después de la inducción con L-NAME, la presión arterial sistólica varía de 100.6 ± 9.5 mmHg en la semana 13 a 101.7 ± 12.7 mmHg en la semana 16, muy similar a las del grupo control, que no fue inducido, con presiones de 101.3 ± 8.7 mmHg y 103.4 ± 8.7 mmHg en las semanas indicadas. La prueba multivariada de la Raíz mayor de Roy que compara la tendencia de PAS durante el periodo de la investigación muestra diferencia entre los grupos ($p=0.027 < 0.05$), sin embargo, la diferencia no fue confirmada por la prueba de la Traza de Hotelling ($p=0.162 > 0.05$).

Tabla 2

Comportamiento de la presión arterial obtenida por aplicación del extracto acuoso de flores de Hibiscus sabdariffa a diferentes dosis.

| GRUPO | | Presión arterial sistólica | | | | Presión arterial diastólica | | | |
|----------------------|-------|----------------------------|-------|-----------|-------|-----------------------------|------|-----------|------|
| | | Edad (semanas) | | | | Edad (semanas) | | | |
| | | 13 | 14 | 15 | 16 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| L-NAME + HS-250mg/kg | Media | 123.9 | 121.4 | 134.0 | 116.9 | 98.9 | 83.4 | 106.7 | 88.4 |
| | DS | 9.9 | 16.8 | 10.7 | 10.1 | 9.5 | 17.7 | 14.4 | 13.9 |
| L-NAME + HS-500mg/kg | Media | 100.6 | 107.6 | 100.3 | 101.7 | 78.3 | 85.9 | 79.0 | 76.3 |
| | DS | 14.8 | 14.1 | 5.9 | 12.7 | 14.6 | 12.4 | 10.6 | 13.9 |
| L-NAME | Media | 126.9 | 122.3 | 124.1 | 125.3 | 100.9 | 94.6 | 102.9 | 88.0 |
| | DS | 20.4 | 24.4 | 23.8 | 24.3 | 16.6 | 24.3 | 22.1 | 15.1 |
| CONTROL | Media | 101.3 | 99.3 | 101.4 | 103.4 | 77.7 | 77.3 | 78.4 | 77.9 |
| | DS | 8.7 | 8.6 | 12.0 | 8.7 | 10.2 | 10.0 | 9.6 | 7.9 |
| Traza de Hotelling | | F = 1.516 | | p = 0.162 | | F = 2.177 | | p = 0.036 | |
| Raíz mayor de Roy | | F = 3,627 | | p = 0.027 | | F = 7,007 | | p = 0.002 | |

Fuente: Base de datos IBM SPSS Statistics V26.0

En forma similar, la tabla 2 compara la tendencia de la presión diastólica a lo largo de las cuatro semanas. El grupo que fue inducido con L-NAME muestra alteraciones oscilantes de la presión diastólica, pero más evidentes se observan en el grupo 1 (L-NAME + HS-250mg/kg), con aumentos y disminuciones bruscas, por debajo o por encima del grupo 3 (L-NAME), no siendo claro el efecto hipotensor que se logra con HS-250mg/kg; pero el efecto hipotensor es mejor con HS-500mg/kg, siendo similar el comportamiento con la presión diastólica del grupo control, como ocurre con la presión sistólica, mostrado en la figura 2. Las diferentes tendencias de la presión sistólica entre los grupos, se evidencia con las pruebas de la Traza de Hotelling ($p=0.036 < 0.05$) y Raíz máxima de Roy ($p=0.002 < 0.05$). El análisis multivariado fue complementado con un análisis univariado, validado por la prueba de Mauchly, tanto en el análisis de la presión sistólica ($p=0.364 > 0.05$) como de la presión diastólica ($p=0.623 > 0.05$).

La tabla 3, muestra las presiones arteriales sistólicas y diastólicas medias, con sus correspondientes desviaciones estándar, en cada uno de los grupos. Las presiones medias son de todo el periodo (cuatro semanas). El análisis de varianza realizado indica que hay diferencia entre los grupos en cuanto a la presión sistólica ($p=0.002 < 0.05$) como diastólica ($p=0.005 < 0.05$), evidenciando el efecto hipotensor del HS luego de la inducción a HTA con el L-NAME.

Tabla 3

Análisis de la presión arterial sistólica y la presión diastólica por aplicación del extracto acuoso de H. sabdariffa.

| GRUPO | Presión arterial sistólica | | | Presión arterial diastólica | | |
|----------------------|----------------------------|------|-------|-----------------------------|------|-------|
| | Media | DS | Tukey | Media | DS | Tukey |
| L-NAME + HS-250mg/kg | 121.5 | 6.7 | b | 91.3 | 4.7 | bc |
| L-NAME + HS-500mg/kg | 101.5 | 10.4 | a | 78.3 | 8.6 | ab |
| L-NAME | 120.4 | 20.0 | b | 93.5 | 15.7 | c |
| CONTROL | 101.4 | 7.8 | a | 77.6 | 6.8 | a |
| ANOVA | | | | | | |
| F | 6.974 | | | 5.555 | | |
| p | 0.002 | | | 0.005 | | |

Fuente: Base de datos IBM SPSS Statistics V26.0

La dosis de HS administrada fue evaluada considerando los grupos controles, grupo 3 (L-NAME) y grupo 4 (control INACTIVO), empleando además del análisis de varianza la prueba post hoc de Tukey. En los grupos experimentales, el grupo 2 (L-NAME + HS-500mg/kg), es el que presenta mayor efecto hipotensor del HS, llegando a alcanzar en promedio 101.5 ± 10.4 mmHg en presión sistólica y 78.3 ± 8.6 mmHg en presión diastólica, no presentando diferencia con las ratas en condiciones normales (sin inducción con L-NAME, ni tratamiento con HS), la prueba de Tukey muestra que ambos grupos presentan la letra “a”, que indica no diferencia entre ellos. La tabla también indica que la dosis HS-250mg/kg no logra el efecto hipotensor deseado en la presión sistólica, debido a que el grupo 1 no muestra diferencia estadística con el grupo 3; pero el efecto hipotensor no se descarta por completo en la presión diastólica, debido a que no hay diferencia con la dosis de HS-500mg/kg (ambos tienen la letra b), y a la vez, tampoco marca distancia con la inducción de HTA en el grupo 3 (L-NAME), ambos grupos tienen la letra c.

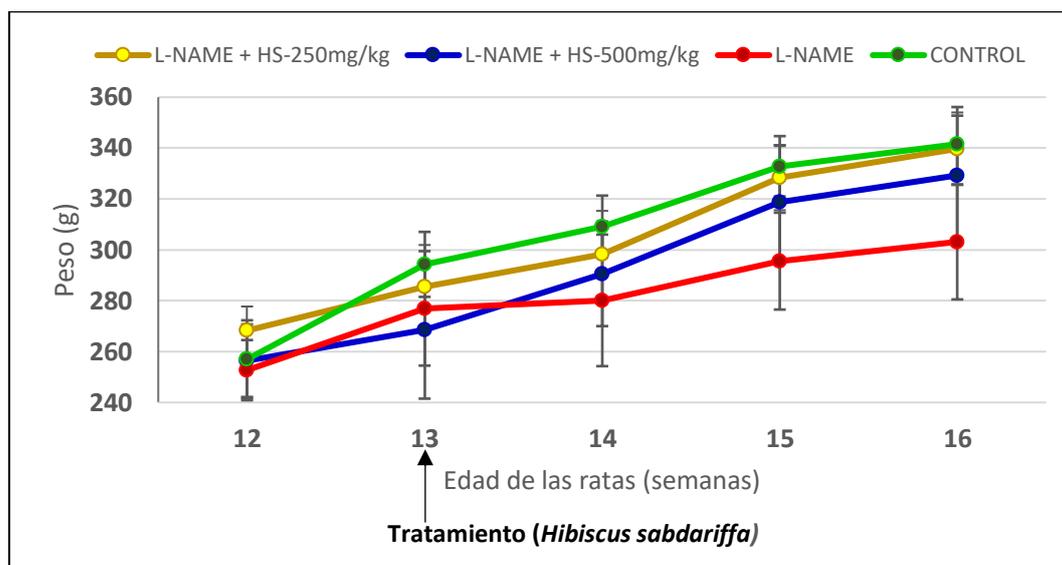


Figura 3. Curva de crecimiento de peso corporal (g) de ratas machos en función de la edad (semanas) en los grupos de estudio.

La presente figura muestra los valores del peso corporal de las ratas en relación a su edad (semanas), los cuales aumentan progresivamente.

7. DISCUSIÓN

Debido a la creciente prevalencia e incidencia de HTA, y las fallas en el tratamiento farmacológico, se busca recurrir al uso alternativo de extractos vegetales que tengan efecto hipotensor, destacando entre ellos, el estudio del extracto acuoso de las flores de *H. sabdariffa*, para lo cual se ha empleado ratas con HTA inducida por L-NAME, sustentado en prometedores beneficios hipotensores y cardiovasculares obtenidas en investigaciones previas, considerando también el perfil de seguridad del extracto en mención (14).

En tal sentido, el presente trabajo analizó la actividad antihipertensiva del extracto a dosis de 250 y 500 mg/kg en ratas con hipertensión inducida, a rangos donde no hay evidencia de toxicidad (13). Este último dato, se demuestra con el incremento de peso proporcional a la edad de los especímenes del estudio, información que se corrobora con lo la investigación de Cossio et al., (2013), que brinda información importante respecto a los valores del crecimiento físico de ratas machos (37).

Por otro lado, algunos autores como Fakeye et al., (2009) determinaron que a dosis muy altas podría causar pérdida severa de peso, por la diuresis excesiva y llevar a la muerte de los especímenes en estudio; asimismo, Orisakwe et al., (2004) mostraron que la administración crónica del extracto en ratas macho a dosis altas de 1.15, 2.3 y 4.6 g/kg generaron alteraciones en los túbulos seminíferos; provocaron hiperplasia testicular y una disminución en el recuento de espermatozoides respectivamente (38).

En esta investigación se empleó como animal de experimentación a la rata, debido a que forma parte del grupo de “animales no consanguíneos” que representan a la variabilidad genética, también porque son de fácil manipulación, bajo costo y alta adaptabilidad (16). En relación a su PA (tabla 6), en condiciones normales presentan una PAS de 95-125 mmHg y una PAD de 60-90 mmHg, valores que fueron corroborados en este trabajo, donde el grupo control inactivo mostró una PAS de 101.4 ± 7.8 mmHg y una PAD de 77.6 ± 6.8 mmHg (17,39).

En cuanto a la evaluación de la actividad hipotensora del extracto acuoso de HS en ratas con HTA con L-NAME, se obtuvo una mayor reducción de la PA en el grupo tratado con HS a dosis de 500 mg/kg/día en comparación con el grupo tratado con HS a dosis de 250 mg/kg. Según Jiménez et al.,(2012), esta actividad hipotensora se lograría mediante inhibición competitiva de la ECA y a la acción diurética de HS; esta última se alcanza a dosis mayores de 500 mg/kg del extracto de HS (40).

Según algunos autores este efecto hipotensor sería resultado del efecto inhibitorio sobre la ECA de los compuestos de las antocianinas (delfinidina y cianidina-3-O-sambubiósidos), constituyentes bioactivos presentes en las flores secas, derivados de un subgrupo de flavonoides (41). En ese mismo contexto, en la revisión de “Las propiedades de las antocianinas y su influencia sobre los factores que afectan la salud cardiometabólica”, Ockermann et al., (2021) encontraron que las antocianinas aumentan los niveles del óxido nítrico sintasa endotelial provocando mayor vasodilatación del endotelio, además, de inhibir a la ECA, aumentando la dilatación mediada por flujo y disminuyendo la velocidad de la onda de pulso a nivel vascular. Estos efectos sobre la función vascular y renal se hallaron tanto en humanos como en modelo de animales de experimentación (42).

En el presente estudio, la administración del extracto acuoso de HS a dosis de 250mg/kg no logró reducir significativamente la PA de las ratas al compararlo con el grupo L-NAME, no obstante; este hallazgo difiere de otros resultados obtenidos en investigaciones más amplias, donde los grupos tratados con extracto acuoso caliente y frío de HS a dosis de 250mg/kg mostraron una reducción significativa de la PAS en comparación con el grupo L-NAME, este resultado puede deberse a diversos factores que involucran a la obtención y preparación del extracto acuoso, a la calidad de las flores de HS recolectadas, entre otros (43). En cuanto al efecto hipotensor de HS, el más potente fue del extracto caliente; dicha superioridad podría estar asociada con la eficiente extracción de ácidos fenólicos y otros metabolitos (19).

En relación, a la administración del extracto a dosis de 500mg/kg, *Hibiscus sabdariffa*, logró reducir la presión arterial sistólica y diastólica significativamente a niveles muy cercanos al grupo control inactivo. En diversos ensayos clínicos y

revisiones, se ha encontrado evidencia que demuestra que el extracto acuoso de HS disminuye efectivamente la presión arterial a dosis que oscilan entre 125 a 500 mg/kg; y otros a dosis de 500 a 2500mg/kg, produjeron un efecto diurético en los ejemplares antes mencionados; de allí se desprende que, este último hallazgo podría potenciar la capacidad hipotensora de HS (22).

8. LIMITACIONES

- La carencia de los instrumentos (cánula de alimentación, inmovilizador y brazaletes para ratas, además del tensiómetro veterinario) en el Perú, retrasó el inicio de mi investigación, por ende, se recurrió a otros métodos que brindaron la solución a las limitaciones expuestas.

9. CONCLUSIONES

- El extracto acuoso de flores de *Hibiscus sabdariffa* “flor de Jamaica” tiene efecto hipotensor sobre *Rattus rattus var albinus* con hipertensión arterial inducida con L-NAME.
- El efecto hipotensor del extracto de *Hibiscus sabdariffa* a diferentes dosis sobre la presión arterial no es estable a lo largo de la administración del extracto, muestra periodos de mayor efecto, dependiendo si se trata de la presión sistólica como diastólica.
- La variación de la presión arterial debido al efecto del extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* a lo largo de su administración es evidenciada por las pruebas estadísticas multivariadas, observándose mayor efecto hipotensor con 500mg/kg de HS.
- La presión arterial sistólica como resultado de la aplicación del extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* disminuye en promedio a 101.5 ± 10.4 mmHg, sin diferencia estadística con ejemplares no inducidos a HTA que presentan 101.4 ± 7.8 mmHg, pero si con ejemplares inducidos con L-NAME y con ejemplares con extracto de 250mg/kg de HS.

- La presión arterial diastólica como resultado de la aplicación del extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa* disminuye en promedio a 78.3 ± 8.6 mmHg, sin diferencia estadística con ejemplares no inducidos a HTA que presentan 77.6 ± 6.8 mmHg, ni con aquellos a los que se administró extracto de 250mg/kg de HS.

10. RECOMENDACIONES

- Evaluar bioquímicamente el perfil hepático para determinar DE_{50} y DL_{50} a fin de determinar la dosis óptima de extracto acuoso de *Hibiscus sabdariffa*.
- Al final del experimento, se podría realizar la extracción de órganos de las ratas en estudio como corazón, riñones y vasos principales para ser estudiados en otras investigaciones con la finalidad de conocer las alteraciones al nivel histológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 11 de septiembre de 2021;398(10304):957-80.
2. OMS. Más de 700 millones de personas con hipertensión sin tratar [Internet]. 2021 [citado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
3. OPS/OMS. Hipertensión arterial [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2022 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
4. MINSA. En el Perú, existen 5.5 millones de personas mayores de 15 años que sufren de hipertensión arterial [Internet]. 2022 [citado 8 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/607500-en-el-peru-existen-5-5-millones-de-personas-mayores-de-15-anos-que-sufren-de-hipertension-arterial>
5. Gopar-Nieto R, Ezquerro-Osorio A, Chávez-Gómez NL, Manzur-Sandoval D, Raymundo-Martínez GIM. ¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales. *Arch Cardiol México*. 2021;91(4):493-9.
6. Kasper D, Fauci, Hauser. *Harrison Principios de Medicina Interna* [Internet]. 19.^a ed. MC GRAW HILL CASTELLANO; 2016 [citado 23 de febrero de 2023]. 2975 p. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9786071513359/Harrison+Principios+De+Medicina+Interna+Ed+19%C2%BA>
7. MINSA. Boletín Epidemiológico del Perú [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/19.pdf>

8. Quintero LH, Fernández DAC, Pérez MA, Cruz LT, Hernández LM. Adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial Therapeutic Adherence in Patients with Arterial Hypertension. 2021;
9. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 5 de febrero de 2014;311(5):507-20.
10. Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Khatsri R, Dukaew N, Kraivisitkul N, Ahmadmusa B, et al. Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of 378 Randomized Controlled Trials. Int J Environ Res Public Health. 8 de julio de 2022;19(14):8373.
11. Pupi LM. Inhibidores de la enzima de conversión. 2007;6.
12. OPS. Situación de las plantas medicinales en el Perú. 19 de marzo de 2018;1:13.
13. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. Hibiscus sabdariffa L. – A phytochemical and pharmacological review. Food Chem. 15 de diciembre de 2014;165:424-43.
14. Njinga NS, Kola-Mustapha AT, Quadri AL, Atolani O, Ayanniyi RO, Buhari MO, et al. Toxicity assessment of sub-acute and sub-chronic oral administration and diuretic potential of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa calyces. Heliyon. 1 de septiembre de 2020;6(9):e04853.
15. Pattanittum P, Ngamjarus C, Buttramee F, Somboonporn C. Roselle for hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev. 27 de noviembre de 2021;2021(11):CD007894.
16. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, et al. Animal Models of Hypertension. Hypertens Dallas Tex 1979. junio de 2019;73(6):e87-120.

17. Cagliada M, Carbone C, Ayala MÁ, Cagliada M del PL. La rata como animal de experimentación [Internet]. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2021 [citado 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/132251>
18. Benavidez F. Las líneas genéticamente estandarizadas y los controles de la pureza genética [Internet]. 2014. 32 p. Disponible en: <https://secal.es/wp-content/uploads/2014/10/04-GENETICA-Pba-2.pdf.pdf>
19. Salem MA, Ezzat SM, Ahmed KA, Alseekh S, Fernie AR, Essam RM. A Comparative Study of the Antihypertensive and Cardioprotective Potentials of Hot and Cold Aqueous Extracts of Hibiscus sabdariffa L. in Relation to Their Metabolic Profiles. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado 13 de octubre de 2022];13.
20. Ellis LR, Zulfiqar S, Holmes M, Marshall L, Dye L, Boesch C. A systematic review and meta-analysis of the effects of Hibiscus sabdariffa on blood pressure and cardiometabolic markers. *Nutr Rev*. 5 de mayo de 2022;80(6):1723-37.
21. Ahad A, Raish M, Bin Jordan YA, Alam MA, Al-Mohizea AM, Al-Jenoobi FI. Effect of Hibiscus sabdariffa and Zingiber officinale on the antihypertensive activity and pharmacokinetic of losartan in hypertensive rats. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. julio de 2020;50(7):847-57.
22. Nurfaradilla SA, Saputri FC, Harahap Y. Effects of Hibiscus Sabdariffa Calyces Aqueous Extract on the Antihypertensive Potency of Captopril in the Two-Kidney-One-Clip Rat Hypertension Model. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 17 de julio de 2019;2019:9694212.
23. Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from Hibiscus sabdariffa. *J Ethnopharmacol*. 8 de enero de 2010;127(1):7-10.
24. Salem MA, Ezzat SM, Ahmed KA, Alseekh S, Fernie AR, Essam RM. A Comparative Study of the Antihypertensive and Cardioprotective Potentials of

- Hot and Cold Aqueous Extracts of Hibiscus sabdariffa L. in Relation to Their Metabolic Profiles. *Front Pharmacol.* 23 de febrero de 2022;13:840478.
25. Pochuanca-Ancco L, Villacorta J, Hurtado-Roca Y. Factores asociados a la no-adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes de un hospital del seguro social. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 14 de diciembre de 2021;14(3):316-21.
 26. INC. Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSI) [Internet]. Lima; 2009. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1375-2.pdf>
 27. Cauich IC, Rodríguez JFG, Fernández VGP, Ambrosio VL. Análisis de la rentabilidad de la producción de Flor de Jamaica (Hibiscus Sabdariffa). *Panor Económico.* 1 de abril de 2020;28(2):94-101.
 28. Fuentes F. GUÍA DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO: RATÓN [Internet]. MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD; 2008.
 29. Senador MMV. Reglamento de investigación. 2016;65.
 30. Universidad de Murcia. Comisión de Ética de Investigación [Internet]. [citado 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.um.es/web/comision-etica-investigacion/>
 31. Vivas Leguizamón LV, Wagner ML, Ricco RA. Control de calidad farmacobotánico y fitoquímico de Hibiscus sabdariffa L. (Malvaceae). *Dominguezia.* 2014;25-33.
 32. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1 de marzo de 1994;298(Pt 2):249-58.
 33. Electronic-Sphygmomanometer CONTEC08A-VET [Internet]. CHINA; 2018.
 34. Abdel-Rahman RF, Hessin AF, Abdelbaset M, Ogaly HA, Abd-Elsalam RM, Hassan SM. Antihypertensive Effects of Roselle-Olive Combination in L-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9460653.

35. Meaney E, Alva F, Moguel R, Meaney A, Alva J, Webel R. Formula and nomogram for the sphygmomanometric calculation of the mean arterial pressure. *Heart Br Card Soc.* julio de 2000;84(1):64.
36. CEI. Ensayos con animales de experimentación y ensayos clínicos: Información general y normativas [Internet]. 2013 [citado 24 de febrero de 2023].
37. Cossio-Bolaños M, Gómez Campos R, Vargas Vitoria R, Hochmuller Fogaça RT, Arruda M de. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutr Hosp.* diciembre de 2013;28(6):2151-6.
38. Orisakwe OE, Husaini DC, Afonne OJ. Testicular effects of sub-chronic administration of *Hibiscus sabdariffa* calyx aqueous extract in rats. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2004;18(2):295-8.
39. Martínez JLM, Mendoza LB, Hernández TG, Moreno VJH, Gómez CF, Martínez DP. La hipertensión arterial en animales de laboratorio. *Medicentro Electrónica.* 18 de noviembre de 2022;27(1):e3798.
40. Jiménez-Ferrer E, Alarcón-Alonso J, Aguilar-Rojas A, Zamilpa A, Jiménez-Ferrer C I, Tortoriello J, et al. Diuretic effect of compounds from *Hibiscus sabdariffa* by modulation of the aldosterone activity. *Planta Med.* diciembre de 2012;78(18):1893-8.
41. Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 21 de agosto de 2020;25(17):3809.
42. Ockermann P, Headley L, Lizio R, Hansmann J. A Review of the Properties of Anthocyanins and Their Influence on Factors Affecting Cardiometabolic and Cognitive Health. *Nutrients.* 18 de agosto de 2021;13(8):2831.
43. Vivas Leguizamón LV, Wagner ML, Ricco RA. Control de calidad farmacobotánico y fitoquímico de *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae). *Dominguezia.* 2014;25-33.

ANEXOS

ANEXO 1

OBTENCIÓN DE RATAS DEL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNT.



ANEXO 2

PREPARACIÓN DE LOS ESPECÍMENES EN ESTUDIO.

SE ALOJARON EN JAULAS (ADAPTADAS)



CONTROL INICIAL DEL PESO, PRESIÓN ARTERIAL Y TEMPERATURA



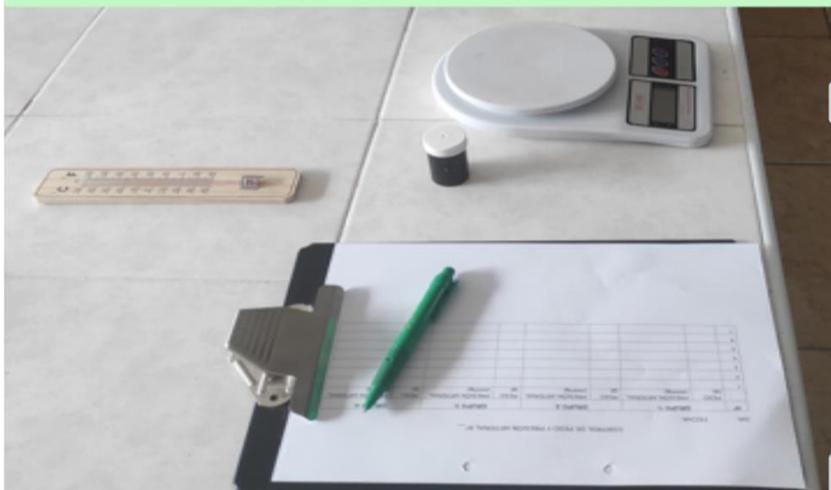
ANEXO 3

SEMANA DE ADAPTACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO DE LAS RATAS.

PERIODO DE ADAPTACIÓN DE 8 DÍAS, SIGUIENDO MEDIDAS ESTANDAR



Evaluación inicial de las ratas: Registro de peso, presión arterial y temperatura ambiental



Desparasitación de ratas (Pracanex:0.2ml)



Limpieza: cambio de viruta: 2 veces por semana



Agua y alimento estándar (ratina)

ANEXO 4

DESPARASITACIÓN DE LAS ESPECÍMENES Y LIMPIEZA DEL MACROBIENTE.

LIMPIEZA DEL AREA DE TRABAJO CON HIPOCLORITO DE Na diluido en agua (capacitación por personal capacitado)



LIMPIEZA DIARIA DE BEBEDEROS



INDICACIÓN MEDICA VETERINARIA (DESPARASITACIÓN DE LAS RATAS)

CLÍNICA VETERINARIA
Home Vet
MEDICINA, CIRUGIA, FARMACIA, PET SHOP, SPA CANINO

Rx Proyecto Ratas Fecha: 26/12/22 Paciente: Peso: 260g

- Pracamex → 0,2 ml/animal.

Dosis: Praziquantel: 20mg/kg.
Pirantel pamoato: 55 mg/kg.

Home Vet

Prox. Consulta:/...../.....

José A. Díaz León
MEDICO VETERINARIO
C.V.M.P. 6711

ROTULACIÓN DE JAULAS Y DE LAS RATAS



ANEXO 5

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE HS EN EL LABORATORIO DE BIOLOGÍA



ANEXO 6

PREPARACIÓN FILTRACIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL EXTRACTO ACUOSO DE HS

LABORATORIO DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

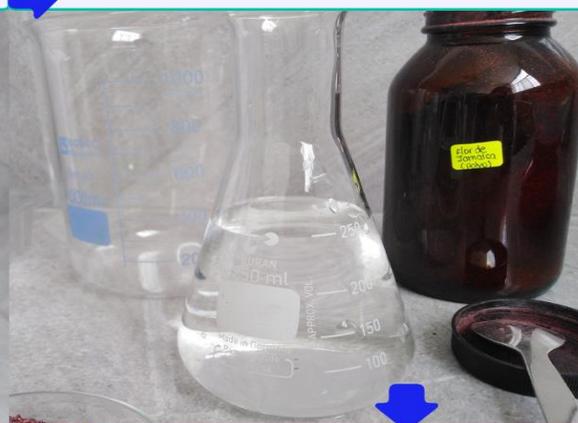


DETALLE DE LA PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE HS

SE PESA 25g y 50g DE HS EN UNA BALANZA DIGITAL



SE EMPLEA 250mL de AGUA DESTILADA



FILTRAR POR PAPEL WHATMAN Y AL FINAL GUARDAR EN FRASCOS



ENFRIAR Y FILTRAR CON GASA



HERVIR , DEJAR ACTUAR POR 15 min



MEZCLA EN UN VASO DE PRECIPITACIÓN



ANEXO 7

OBTENCIÓN, PREPARACIÓN Y DILUCIÓN DEL L-NAME.

1

AA0015

L-NAME

CAS : 51298-62-5
 C7H15N5O4·HCl=269.7
 Grade : BR Assay : ≥98.0%
 Store at : -20°C
 Lot: N2211130015
 Exp : Nov 12, 2024

Attention:
 For laboratory or
 manufacturing
 purposes only;
 not for human,
 veterinary, food,
 or household use

5g

WhatsApp: +86 18351826846 <https://njdulyn.en.alibaba.com>

2



Obtención del L-NAME

3

mantenimiento a -20°C



4

Cálculo de L-NAME

L-NAME: Solubilidad 50mg/mL

50mg — 1mL
 10,36 — x
 x = 0,2 mL

50mg — 1mL
 11,08 — x
 x = 0,2 mL

50mg — 1mL
 11,6 mg — x
 x = 0,2 mL

50mg — 1mL
 12,56 mg — x
 x = 0,3 mL

→ 40mg — 1000g
 x — 259g
 x = 10.36 mg

→ 40mg — 1000g
 x — 277g
 x = 11.08 mg

→ 40mg — 1000g
 x — 290g
 x = 11.6 mg

→ 40mg — 1000g
 x — 314g
 x = 12.56 mg.

7



preparando L-NAME para administrar

6



dilución del L-NAME 50mg/ml

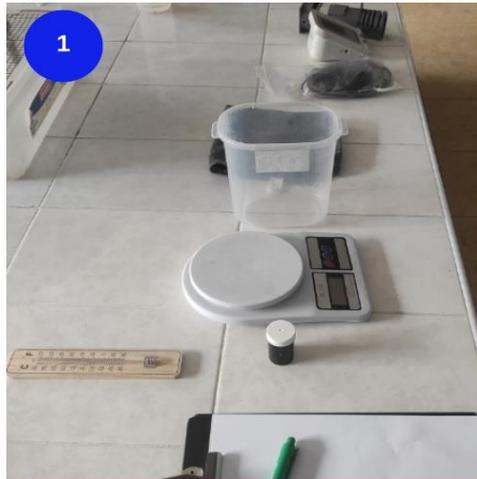
5



L-NAME requerido para cada día

ANEXO 8

MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y CONTROL DE PESO SEMANAL.



control de peso (días jueves)

control de presión arterial (viernes)

MATERIALES: Balanza, tensiometro y termómetro



uso de franela para inmovilizar (algunas ratas)

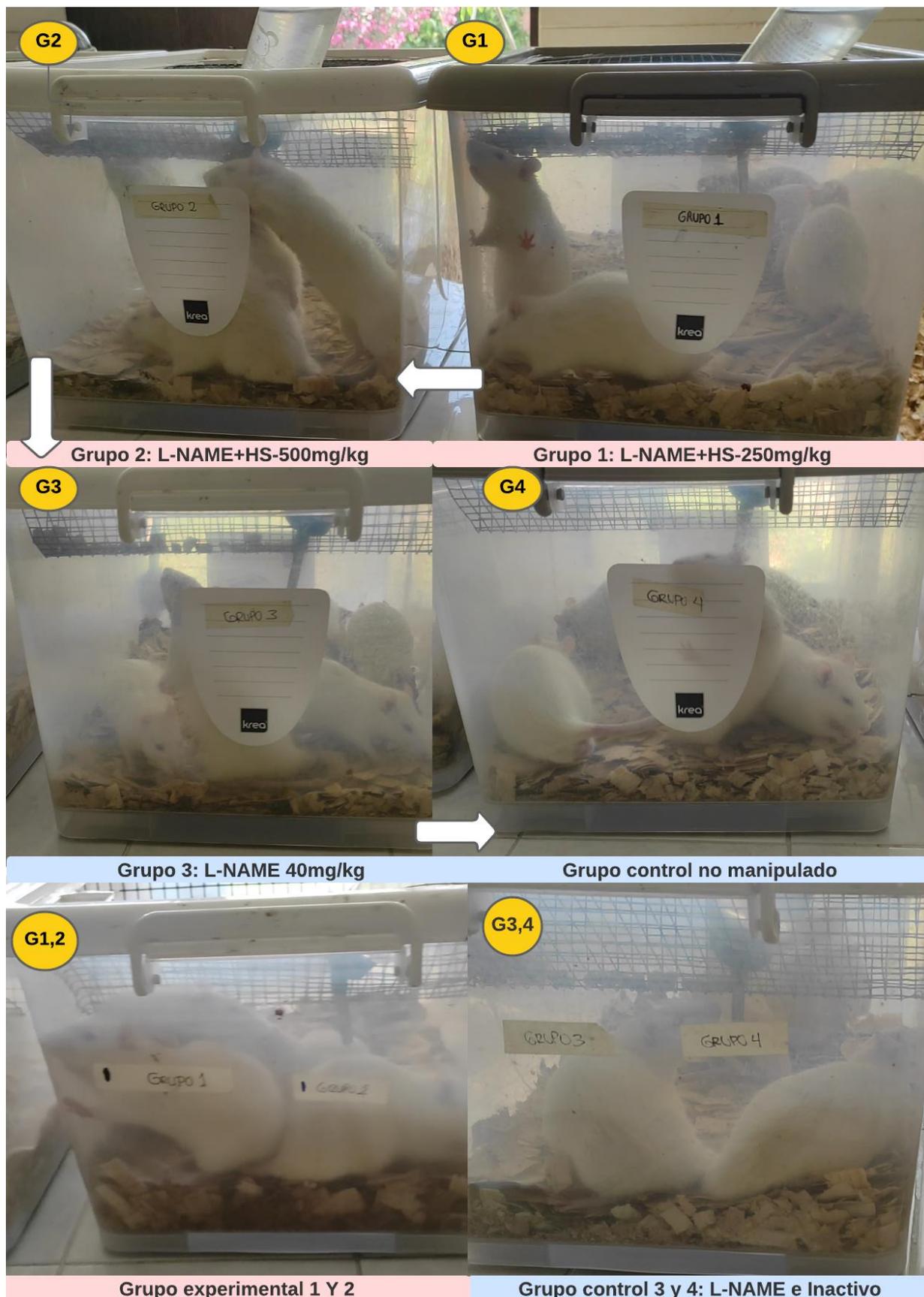
uso del inmovilizador (mayoría de ratas)



luego de 1-3 min se obtiene la presión arterial



ANEXO 9
DISEÑO EXPERIMENTAL



ANEXO 10

ORGANIZACIÓN DE LOS MATERIALES, Y ADMINISTRACIÓN DE L-NAME.



ANEXO 11

EUTANASIA A LOS ESPECÍMENES ESTUDIADOS.

VERIFICACIÓN DE MATERIALES PARA EL PROCESO DE LA EUTANASIA



APLICACIÓN DE LA SOBREDOSIS DE HALATAL



Final del experimento: Ratas listas para ser eutanizadas



Se muestra, la aplicación del fármaco HALATAL en dosis altas, el cual es administrado por personal capacitado del bioterio de Farmacia y Bioquímica de la UNT.

Tabla 4

Registro de datos de la presión arterial de los especímenes en estudio.

| FECHA | GRUPOS | FASE EXPERIMENTAL | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|----------------------------------|-------------------|-----|-------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|------------|-----|-------|-----------|-----|-----|-----|
| | | FASE ADAPTACIÓN | | | 1° SEMANA | | | 2° SEMANA | | | 3° SEMANA | | | 4° SEMANA | | | |
| | | 6/01/2023 | | | 13/01/2023 | | | 20/01/2023 | | | 27/01/2023 | | | 3/02/2023 | | | |
| # RATA | P.A.S | P.A.D | PAM | P.A.S | P.A.D | PAM | P.A.S | P.A.D | PAM | P.A.S | P.A.D | PAM | P.A.S | P.A.D | PAM | | |
| | GRUPO 1: L-NAME + HS-250mg/kg | 1 | 115 | 94 | 103 | 140 | 112 | 124 | 144 | 68 | 99 | 131 | 99 | 112 | 125 | 86 | 102 |
| | | 2 | 110 | 71 | 87 | 130 | 111 | 119 | 110 | 67 | 85 | 145 | 125 | 133 | 126 | 106 | 114 |
| | | 3 | 92 | 74 | 81 | 108 | 87 | 96 | 105 | 63 | 80 | 114 | 92 | 101 | 125 | 102 | 111 |
| | | 4 | 121 | 87 | 101 | 119 | 93 | 104 | 103 | 83 | 91 | 144 | 114 | 126 | 114 | 91 | 100 |
| | | 5 | 113 | 62 | 83 | 120 | 100 | 108 | 142 | 97 | 116 | 132 | 114 | 121 | 106 | 64 | 81 |
| | | 6 | 125 | 86 | 102 | 125 | 97 | 109 | 125 | 103 | 112 | 141 | 117 | 127 | 101 | 81 | 89 |
| | | 7 | 103 | 79 | 89 | 125 | 92 | 106 | 121 | 103 | 110 | 131 | 86 | 105 | 121 | 89 | 102 |
| | GRUPO 2: L-NAME + HS-500mg/kg | 1 | 96 | 75 | 84 | 87 | 64 | 73 | 103 | 82 | 91 | 98 | 76 | 85 | 111 | 85 | 96 |
| | | 2 | 101 | 83 | 90 | 88 | 67 | 76 | 100 | 83 | 90 | 109 | 91 | 98 | 113 | 94 | 102 |
| | | 3 | 103 | 82 | 91 | 109 | 79 | 91 | 121 | 87 | 101 | 102 | 61 | 78 | 94 | 71 | 80 |
| | | 4 | 76 | 56 | 64 | 98 | 80 | 87 | 107 | 89 | 96 | 101 | 83 | 90 | 103 | 86 | 93 |
| | | 5 | 78 | 56 | 65 | 85 | 64 | 73 | 83 | 63 | 71 | 91 | 70 | 79 | 77 | 53 | 63 |
| | | 6 | 102 | 82 | 90 | 119 | 93 | 104 | 115 | 94 | 103 | 96 | 85 | 90 | 103 | 79 | 89 |
| | | 7 | 125 | 69 | 92 | 118 | 101 | 108 | 124 | 103 | 112 | 105 | 87 | 94 | 111 | 66 | 85 |
| | GRUPO 3: L-NAME | 1 | 105 | 87 | 94 | 144 | 114 | 126 | 137 | 115 | 124 | 144 | 116 | 128 | 159 | 94 | 121 |
| | | 2 | 121 | 103 | 110 | 145 | 111 | 125 | 159 | 114 | 133 | 152 | 122 | 134 | 152 | 102 | 123 |
| | | 3 | 107 | 89 | 96 | 127 | 108 | 116 | 113 | 62 | 83 | 102 | 84 | 91 | 128 | 63 | 90 |
| | | 4 | 100 | 83 | 90 | 95 | 73 | 82 | 102 | 83 | 91 | 112 | 94 | 101 | 102 | 85 | 92 |
| | | 5 | 109 | 87 | 96 | 135 | 115 | 123 | 130 | 112 | 119 | 131 | 109 | 118 | 125 | 98 | 109 |
| | | 6 | 76 | 56 | 64 | 102 | 82 | 90 | 85 | 64 | 73 | 88 | 67 | 76 | 92 | 73 | 81 |
| | | 7 | 106 | 64 | 81 | 140 | 103 | 118 | 130 | 112 | 119 | 140 | 128 | 133 | 119 | 101 | 108 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|-----|----|-----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|
| | 1 | 95 | 73 | 82 | 105 | 85 | 93 | 109 | 87 | 96 | 101 | 82 | 90 | 105 | 76 | 88 |
| | 2 | 111 | 85 | 96 | 107 | 72 | 86 | 105 | 79 | 90 | 117 | 87 | 99 | 110 | 85 | 95 |
| GRUPO 4: | 3 | 85 | 64 | 73 | 94 | 67 | 78 | 92 | 74 | 81 | 96 | 77 | 85 | 88 | 62 | 73 |
| CONTROL | 4 | 100 | 82 | 89 | 107 | 89 | 96 | 106 | 87 | 95 | 103 | 85 | 92 | 96 | 77 | 85 |
| INACTIVO | 5 | 118 | 87 | 100 | 109 | 88 | 97 | 104 | 84 | 92 | 113 | 86 | 97 | 108 | 80 | 92 |
| | 6 | 89 | 66 | 75 | 85 | 64 | 73 | 90 | 70 | 78 | 80 | 61 | 69 | 113 | 86 | 97 |
| | 7 | 114 | 81 | 95 | 102 | 79 | 78 | 89 | 60 | 72 | 100 | 71 | 83 | 104 | 79 | 89 |

Fuente: Base de datos office EXCEL

En la tabla se muestra la presión arterial sistólica, diastólica y media de cada rata, fueron analizadas mediante pruebas estadísticas; para el cálculo de la PAM se utilizó la fórmula: **$PAM = PAD + 0,412 \times (PAS - PAD)$** .

Tabla 5

Registro de datos del peso de cada espécimen en estudio.

| FECHA GRUPO | FASE ADAPTACION | | FASE EXPERIMENTAL | | | |
|------------------------------|-----------------|-----------|-------------------|------------|------------|-----------|
| | RATA | 5/01/2023 | 1° SEMANA | 2° SEMANA | 3° SEMANA | 4° SEMANA |
| | | PESO (g) | 12/01/2023 | 19/01/2023 | 26/01/2023 | 2/02/2023 |
| | | PESO (g) | PESO (g) | PESO (g) | PESO (g) | PESO (g) |
| GRUPO1: L- NAME+HS250 | 1 | 255 | 258 | 267 | 305 | 314 |
| | 2 | 284 | 305 | 312 | 346 | 358 |
| | 3 | 273 | 306 | 298 | 337 | 342 |
| | 4 | 264 | 286 | 296 | 327 | 334 |
| | 5 | 263 | 279 | 289 | 325 | 336 |
| | 6 | 265 | 280 | 308 | 325 | 341 |
| | 7 | 274 | 284 | 318 | 334 | 353 |
| GRUPO1: L- NAME+HS500 | 1 | 266 | 314 | 332 | 350 | 365 |
| | 2 | 254 | 244 | 268 | 289 | 296 |
| | 3 | 248 | 269 | 282 | 300 | 302 |
| | 4 | 263 | 272 | 290 | 341 | 359 |
| | 5 | 235 | 233 | 278 | 313 | 320 |
| | 6 | 279 | 288 | 298 | 329 | 342 |
| | 7 | 250 | 260 | 286 | 310 | 321 |
| GRUPO1: L- NAME | 1 | 266 | 281 | 290 | 301 | 280 |
| | 2 | 269 | 315 | 324 | 331 | 340 |
| | 3 | 242 | 261 | 256 | 287 | 301 |
| | 4 | 254 | 298 | 300 | 304 | 317 |
| | 5 | 255 | 271 | 275 | 290 | 315 |
| | 6 | 245 | 255 | 260 | 285 | 293 |
| | 7 | 238 | 258 | 256 | 271 | 276 |
| GRUPO CONTROL INACTIVO | 1 | 254 | 288 | 294 | 330 | 342 |
| | 2 | 261 | 290 | 305 | 329 | 334 |
| | 3 | 280 | 319 | 333 | 347 | 351 |
| | 4 | 259 | 297 | 307 | 352 | 361 |
| | 5 | 260 | 296 | 306 | 321 | 332 |
| | 6 | 228 | 277 | 304 | 324 | 330 |
| | 7 | 257 | 293 | 315 | 327 | 341 |

Fuente: Base de datos office EXCEL

En la presente tabla se registró el peso de cada rata, estos valores se utilizaron para determinar la dosis de medicamento que le corresponde a cada espécimen.

Tabla 6

Rangos de la presión arterial para ratas

| Rangos de presión arterial para ratas | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Condición | Presión sistólica (mmHg) | Presión diastólica (mmHg) |
| Normal | 95-125 | 60-90 |
| Hipertensa | 126-170 | 91-105 |

Fuente: Revista científica Medicent Electr. 2023. ener. mar 27 (1)

La presente tabla muestra los rangos de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica, tanto en condición normal como en condición hipertensiva.



Dr. LEZAMA ASECIO, Pedro Bernardo
Asesor de Tesis



LEIVA CALVANAPON, Keli Rocío
Bachiller de Medicina Humana