



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL
EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS
HOJAS DE *Passiflora tripartita* “Tumbo” EN
RATAS DIABÉTICAS INDUCIDAS POR
ALOXANO**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTORES

Bach. HERRERA TAPIA, GEISER

Bach. ROJAS AGUEDO, LIZETH MILAGROS

ASESOR:

Mg. ACARO CHUQUICAÑA, FIDEL ERNESTO

LIMA –PERÚ

2020

DEDICATORIA

Se lo dedicamos especialmente a nuestro padre celestial que nos acompañó durante nuestra etapa profesional, nos guio por el sendero correcto y nunca nos dejó caer ante ninguna adversidad

A nuestros padres y hermanos, por su apoyo incondicional, por darnos las fuerzas, consejos, paciencia y comprensión. Por enseñarnos a que en la vida a pesar de la adversidad uno tiene que aprender de sus errores y seguir en la lucha día a día hasta alcanzar su objetivo más preciado.

A la vida por este nuevo triunfo, a mis amigos con quienes siempre estaremos agradecidos gracias a sus recomendaciones, consejos y siempre estar a nuestro lado, y creyeron en la realización de esta tesis.

Herrera Tapia, Geiser

Rojas Aguedo, Lizeth Milagros

AGRADECIMIENTO

- A la Universidad María Auxiliadora nuestra alma mater, por habernos aceptado ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para poder estudiar nuestra carrera profesional, así como también a los diferentes docentes que brindaron con mucho esmero su sabiduría, conocimiento y apoyo para seguir adelante día a día.
- A nuestro asesor Mg. QF. FIDEL ERNESTO ACARO CHUQUICAÑA, docente investigador, Químico Farmacéutica Mg. en Farmacología, Asesor en tesis de pre grado y postgrado: estudio fitoquímico, farmacológico y toxicológico. Asesor de la presente tesis. Por su constante apoyo, orientación y consejo.
- A Mg. VICTOR HUMBERTO CHERO PACHECO, por su apoyo en la parte de estadística e interpretación de resultados.
- A CARLOS ALCEDO MORA, quien consideramos un buen amigo y un ejemplo a seguir, por mostrarnos el interés en la investigación y por compartir sus conocimientos, ya que de que sirve aprender si uno no comparte lo aprendido.
- A JACKELINE PILAR CASTILLO LAZO por ser una gran compañera y amiga que desde el cielo nos bendice y guía nuestro camino profesional y que todo este esfuerzo se lo dedicamos a ella.
- A LUIS ESCUDERO, tecnólogo de laboratorio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UMA, por su colaboración y paciencia durante la ejecución de tesis.
- Al Presidente y a los Miembros del Jurado Examinador y Calificador, nombrado por la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano. **Materiales y Métodos:** la especia vegetal fue recolectada en el distrito de independencia, Huaraz, departamento de Áncash, Perú a 5100 m.s.n.m. Posteriormente se realizó el proceso de la maceración de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en agua y alcohol por 7 días, para así obtener finalmente el extracto seco. Se realizó un análisis fitoquímico preliminar mediante reacciones de coloración y precipitación. Se realizó el ensayo de toxicidad CL₅₀ en larvas de *Artemia salina*. Se realizó un estudio tipo experimental aplicativo, de nivel explicativo, con 42 ratas machos en 7 grupos de 6 ratas. A cada animal se midió la glucemia basal con un glucómetro digital para luego aplicar el método de inducción a hiperglicemia con aloxano 130mg/kg, pasado las 24 horas recibieron los siguientes tratamientos: grupo I: agua destilada, grupo II: aloxano, grupo III: aloxano + glibenclamida 5mg/kg, grupo IV: aloxano + insulina 4UI/kg, grupo V: aloxano + extracto 100mg/kg, grupo VI: aloxano + extracto 200mg/kg, grupo VII: aloxano + extracto 300mg/kg, luego administrado los tratamientos se les midió la glucosa en el día 1 a las 0, 2, 4, 6 y 8 horas, los 9 días restantes se les midió a las 0, 2 y 4 horas. **Resultados:** en el análisis fitoquímico preliminar se encontró los siguientes metabolitos: flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, saponinas. En el ensayo de toxicidad CL₅₀ en *Artemias salinas* se encontró una CL₅₀ de 519.612 µg/mL, que según la escala CYTED se encuentra en el rango de moderadamente toxico. En el ensayo de hiperglicemia se observó que 24 horas después de administrar aloxano 130mg/kg, la glucosa se presentó mayor a 200mg/dL. Al administrar los tratamientos se observó que la insulina tiene el valor más bajo con 143mg/dL, seguido de la glibenclamida 196mg/dL, luego extracto de 300mg/kg con 270mg/dL, que se mantuvo constante por los 10 días de tratamiento. **Conclusiones:** el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” presento un mayor efecto hipoglicemiante a una dosis de 300mg/kg y menor efecto a una dosis de 100 y 200mg/kg en ratas inducidas a hiperglicemia con aloxano 130mg/kg.

Palabras claves: extracto hidroalcohólico, *Passiflora tripartita* “Tumbo”, hiperglicemia, glucosa, aloxano.

ABSTRACT

Objective: To determine the hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Passiflora tripartita* “Tumbo” in diabetic rats induced by aloxane. **Materials and Methods:** the vegetable spice was collected in the district of independence, Huaraz, department of Ancash, Peru at 5100 m.s.n.m. Subsequently, the process of maceration of the leaves of *Passiflora tripartita* “Tumbo” in water and alcohol was carried out for 7 days, in order to finally obtain the dry extract. A preliminary phytochemical analysis was performed by coloring and precipitation reactions. It was carried out in an LC₅₀ toxicity test in larvae of *Artemia salina*. An explanatory experimental type study was conducted, with an explanatory level, with 42 male rats in 7 groups of 6 rats. Basal blood glucose was measured on each animal with a digital glucometer and then applied the method of induction to hyperglycemia with aloxane 130mg / kg, after 24 hours they received the following treatments: group I: distilled water, group II: aloxane, group III: aloxane + glibenclamide 5mg/kg, group IV: aloxane + insulin 4UI/kg, group V: aloxane + extract 100mg/kg, group VI: aloxane + extract 200mg/kg, group VII: aloxane + extract 300mg/kg, then administered treatments were measured glucose on day 1 at 0, 2, 4, 6 and 8 hours, the remaining 9 days were measured at 0, 2 and 4 hours. Results: the following metabolites were found in the preliminary phytochemical analysis: flavonoids, alkaloids, phenolic compounds, tannins, saponins. In the LC₅₀ toxicity test in *saline Artemias*, an LC₅₀ of 519,612μg/ML, was found, which according to the CYTED scale is in the moderately toxic range. In the hyperglycemia trial it was observed that 24 hours after administering aloxane 130mg/kg, glucose was greater than 200mg/dL. When administering the treatments it was observed that insulin has the lowest value with 143mg/dL, followed by glibenclamide 196mg/dL, then extract of 300mg/kg with 270mg/dL, which remained constant for the 10 days of treatment. **Conclusions:** the hydroalcoholic extract of the leaves of *Passiflora tripartita* “Tumbo” presented a greater effect hypoglycemic at a dose of 300mg/kg and less effect at a dose of 100 and 200mg/kg in rats induced to hyperglycemia with aloxane 130mg/kg.

Keywords: hydroalcoholic extract, “Tumbo” *tripartite passiflora*, hyperglycemia, glucose, aloxane.

ÍNDICE

PORTADA	I
DEDICATORIA	Ii
AGRADECIMIENTO	Iii
RESUMEN	Iv
ABSTRACT	v
INDICE	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xi
INTRODUCCIÓN	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1 Planteamiento del problema	2
1.2 Formulación del problema	4
1.2.1 Problema General	4
1.2.2 Problemas Específicos	4
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo General	5
1.3.2 Objetivo Específico	5
1.4 Justificación	6
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Base teórica	13
2.3 Definición de términos básicos	28
2.4 Hipótesis	30

2.4.1 Hipótesis General	30
2.4.2 Hipótesis Específicas	30
3. METODOLOGÍA	31
3.1 Tipo de investigación	31
3.2 Nivel de investigación	32
3.3 Diseño de la investigación	32
3.4 Área de estudio	33
3.5 Población y muestra: Criterios de inclusión y exclusión	34
3.6 Variables y Operacionalización de variables	35
3.7 Instrumentos de recolección de dato	35
3.8 Validación de los instrumentos de recolección de datos	36
3.9 Procedimientos de recolección de datos	36
3.10 Componente ético de la investigación	46
3.11 Procesamiento y análisis de datos	46
4. RESULTADOS	47
5. DISCUSIÓN	65
6. CONCLUSIONES	67
7. RECOMENDACIONES	68
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
9. ANEXOS	74
9.1 Matriz de consistencia	74
9.2 Instrumento de recolección de datos	77

LISTA DE FIGURAS

Figura N°1	Diabetes tipo 2.....	14
Figura N°2	Ingreso de glucosa a la célula.....	19
Figura N°3	Estructura química de la glibenclamida.....	23
Figura N°4	Ficha de validación N°1 – instrumento de recolección de datos.....	80
Figura N°5	Ficha de validación N°2 – instrumento de recolección de datos.....	81
Figura N°6	Ficha de validación N°3 – instrumento de recolección de datos.....	82
Figura N°7	Constancia de identificación botánica de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo”.	83
Figura N°8	Recolección de datos del ensayo de toxicidad en <i>Artemia salina</i>	84
Figura N°9	Inducción a hiperglicemia con aloxano.....	85
Figura N°10	Recolección de datos: test hipoglicemiante.....	86
Figura N°11	Recolección de la muestra vegetal de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo”.....	108
Figura N°12	Obtención del polvo fino de las hojas de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo”.....	109
Figura N°13	Pesado del polvo obtenido.....	109
Figura N°14	Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo”.....	110
Figura N°15	Filtrado del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo”.....	110
Figura N°16	Secado del extracto hidroalcohólico en estufa.....	111
Figura N°17	Obtención del extracto seco.....	111
Figura N°18	Prueba de solubilidad.....	112
Figura N°19	Análisis fitoquímico.....	112
Figura N°20	Obtención de larvas de <i>Artemia salina</i>	113
Figura N°21	Preparación de los tratamientos del ensayo de toxicidad.....	113

Figura N°22	Exposición de los nauplios de <i>Artemia salina</i> a los tratamientos en 24 horas.....	114
Figura N°23	Observación y conteo de los nauplios vivos y muertos.....	115
Figura N°24	Aclimatación de los animales de experimentación.....	116
Figura N°25	Pesado de los animales de experimentación y toma de glucosa en ayunas.....	116
Figura N°26	Preparación del aloxano.....	116
Figura N°27	Inducción a hiperglicemia con aloxano.....	117
Figura N°28	Animales de experimentación con hiperglicemia.....	117
Figura N°29	Preparación de los tratamientos a administrar.....	117
Figura N°30	Administración de los tratamientos.....	118
Figura N°31	Medición de la glucosa después de la administración de los tratamientos.....	118

LISTA DE TABLAS

Tabla N°1	Diferencias entre la diabetes tipo 1 y tipo 2.....	17
Tabla N°2	Niveles de glucosa.....	18
Tabla N°3	Diseño de investigación.....	33
Tabla N°4	Instrumento de recolección de datos.....	34
Tabla N°5	Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”.....	47
Tabla N°6	Análisis fitoquímico.....	48
Tabla N°7	Estudio de letalidad.....	49
Tabla N°8	Análisis probit del ensayo de letalidad.....	49
Tabla N°9	Escala CYTED.....	49
Tabla N°10	Análisis descriptivos.....	50
Tabla N°11	Análisis de varianza.....	51
Tabla N°12	Prueba de Post-Hoc (Tukey).....	52
Tabla N°13	Subconjuntos homogéneos día 1.....	55
Tabla N°14	Subconjuntos homogéneos día 2.....	56
Tabla N°15	Subconjuntos homogéneos día 3.....	57
Tabla N°16	Subconjuntos homogéneos día 4.....	58
Tabla N°17	Subconjuntos homogéneos día 5.....	59
Tabla N°18	Subconjuntos homogéneos día 6.....	60
Tabla N°19	Subconjuntos homogéneos día 7.....	61
Tabla N°20	Subconjuntos homogéneos día 8.....	62
Tabla N°21	Subconjuntos homogéneos día 9.....	63
Tabla N°22	Subconjuntos homogéneos día 10.....	64

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N°1	Flujograma del estudio de la obtención del extracto hidroalcohólico de la hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”	37
Gráfico N°2	Flujograma para obtener el porcentaje de rendimiento del extracto hidroalcohólico de la hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”	38
Gráfico N°3	Esquema para la determinación de la CL50 en <i>Artemia salina</i> ...	43
Gráfico N°4	Esquema de la prueba de solubilidad, análisis fitoquímico, estudio de CL50 y estudio farmacológico de extracto hidroalcohólico de la hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”	45

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a datos estadísticos de la Diabetes Mellitus en el mundo según la OMS para el año 2014 hubo 422 millones de personas con esta enfermedad, más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios; además las muertes por diabetes podrían multiplicarse por dos entre los años 2005 y 2030.⁽¹⁾

La federación internacional de la diabetes (FID) refiere que las estimaciones han mostrado incrementos alarmantes, en el 2019 aproximadamente 463 millones de adultos entre las edades de 20 a 79 años vivían con diabetes; para 2045 esto aumentará a 700 millones. La proporción de personas con diabetes tipo 2 está aumentando en la mayoría de los países.⁽²⁾

Ante esta seria amenaza en la salud pública daremos un enfoque teórico y perspicaz a dar una solución en las poblaciones de mayor riesgo y con poca capacidad adquisitiva, ya que en nuestro país los tratamientos medicamentosos son de un valor en muchos casos inalcanzables, por ello a través de esta posibilidad las terapias alternativas y complementarias estarían dando una mejoría a los pacientes con esta enfermedad endocrina.

El Perú es un país donde existen mucha variedad de plantas medicinales de las cuales todavía no han sido bien estudiadas; sin embargo, los pobladores que son oriundos del campo son muy conocedores de los usos y beneficios para tratar diversas enfermedades.

En esta investigación que tiene por título “Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* (Tumbo) en ratas diabéticas inducidas por aloxano”, fue motivado por el desborde de enfermedades de tipo metabólica que caracterizan en las últimas décadas a la diabetes mellitus, la cual es importante destacar una verdadera alternativa de tipo fitofarmacológico, evidenciándolo con estudio de índole experimental.

Teniendo como objetivo principal a determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, todo ello conduce a niveles elevados de glucosa en la sangre conocida como hiperglucemia que a largo plazo, están asociados con daños en el cuerpo y fallas en varios órganos y tejidos.⁽³⁾

La federación internacional de la diabetes (FID) estima que en el año 2019 aproximadamente 463 millones de adultos entre las edades de 20 a 79 años viven actualmente con diabetes. Esto representa el 9,3% de la población mundial en este rango de edad. También pronostican que el número total aumentará considerablemente a 578 millones que representa el 10.2% para el año 2030 y a 700 millones representando un 10.9% para 2045. ⁽⁴⁾

El 79% de los adultos con diabetes viven en países de bajos y medianos ingresos, 1 de cada 5 personas mayores de 65 años tiene diabetes y 1 de cada 2 personas con diabetes no fueron diagnosticadas que representa aproximadamente 232 millones de personas.⁽⁴⁾

En su informe estiman el número de adultos entre las edades de 20 a 79 años con intolerancia a la glucosa es de 374 millones (7,5% de la población mundial en este rango de edad). Además en su estudio pronostican que esto aumentará a 454 millones (8.0%) para el año 2030 y 548 millones (8.6%) para 2045.⁽⁴⁾

Estiman también que más de 1.1 millones de niños y adolescentes menores de 20 años tienen diabetes tipo 1. Más de 20 millones de nacimientos vivos (1 de cada 6 nacidos vivos) se ven afectados por la diabetes durante el embarazo. Actualmente no es posible estimar el número de niños y adolescentes con diabetes tipo 2.

Estiman que 374 millones de personas tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2

El número de muertes resultantes de la diabetes y asociado a otras complicaciones en el año 2019 se estima en 4,2 millones. ⁽⁴⁾

El gasto anual mundial en salud a causa de la diabetes se estima en USD 760 mil millones. Se proyecta que el gasto alcanzará aproximadamente los USD 825 mil millones para el año 2030 y los USD 845 mil millones para 2045. ⁽⁴⁾

En Perú, El Ministerio de Salud (Minsa) recomienda reducir el consumo de bebidas y refrescos, productos envasados con altas concentraciones de azúcar, por tratarse de los principales factores que influyen en la aparición de la diabetes, enfermedad que se presenta en el 3.6% de los peruanos a partir de los 15 años de edad. ⁽⁵⁾

En la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) correspondiente al año 2018. Según este reporte registra que la población peruana femenina fue la más afectada (3,9%) respecto a la masculina (3,3%). Por región natural, el mayor porcentaje de personas con diabetes se encuentra en Lima Metropolitana (4,4%) y el resto de la costa (4%), y en menor porcentaje en la Sierra (2,1%) y Selva (3,3%). ⁽⁵⁾

La diabetes es la séptima causa de muerte, la sexta causa de ceguera y la causa líder de la enfermedad renal terminal y de las amputaciones bajas de las piernas, las emergencias diabéticas y desordenes cardiovasculares. En el Perú la diabetes es responsable del 31.5% de los infartos de miocardio y del 25% de los accidentes vasculares cerebrales, infecciones, emergencias diabéticas y desordenes cardiovasculares sin la causa principal de admisiones con mortalidad menor del 10% principalmente como resultado de la infección, enfermedad renal crónica y accidente cerebrovascular. ⁽⁶⁾

Por lo tanto, la presente investigación busca determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema General:

- ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano?

1.2.2 Problemas Específicos:

- ¿Cuáles son los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”
- ¿Cuál es la toxicidad aguda CL₅₀ del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en larvas de *Artemia salinas*?
- ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 100mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano?
- ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 200mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano?
- ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” 300mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano?

1.3 Objetivos:

1.3.1 Objetivo General

- Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

1.3.2 Objetivos Específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.
- Evaluar la toxicidad aguda CL₅₀ del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en larvas de *Artemia salina*.
- Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 100mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano.
- Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 200mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano.
- Evaluar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 300mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

1.4 Justificación

1.4.1 Justificación Teórica

La diabetes es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se encuentra a nivel mundial que afecta tanto a niños, adultos y ancianos, es por ello que en estos tiempos están enfatizando en utilizar tratamientos alternativos que contribuyan en los tratamientos científicamente aprobados.

Esta enfermedad es un problema de salud que pone en riesgo la vida de los individuos ya que está asociada a complicaciones muy severas a largo plazo, afectando a varios órganos (corazón, riñón, nervio, vaso sanguíneo, etc.). Es por ello los profesionales de la salud deben orientar a la población, en la toma de conciencia sobre la prevención de esta enfermedad, la automedicación y el consumo desinformado de plantas medicinales.

Passiflora tripartita “Tumbo” con evidencia científica serían una opción terapéutica siempre y cuando reúnan las condiciones y concentraciones óptimas para su uso humano.

1.4.2 Justificación Práctica

El uso de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” con efecto hipoglucemiante se estaría ayudando al tratamiento coadyuvante a los pacientes que padecen de esta enfermedad (Diabetes Mellitus) e ir dando importancia a los beneficios de los recursos naturales de origen vegetal que no atentan contra la salud, que sean cien por ciento naturales y que presenten menos efectos adversos en comparación con la medicina convencional.

Esta investigación permitirá que el costo sea accesible en personas de bajos recursos económicos, en comparación con los productos farmacéuticos. Asimismo, sería una alternativa para la elaboración de un producto farmacéutico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Antecedentes Internacionales

- Ortiz y Anzola en 2017, realizaron el estudio titulado “Estudio del efecto fisiológico del consumo de arepas enriquecidas con pectina extraída de la cáscara de *Passiflora tripartita* var. *Mollissima* (Curuba)”, en la ciudad de Bogotá – Colombia. El objetivo de la investigación fue evaluar el efecto fisiológico del consumo de arepas de maíz enriquecidas con 10% (p/p) de pectina extraída de cáscara de curuba sobre los niveles séricos de glucosa y lípidos en adultos voluntarios. La pectina fue extraída con HCL y precipitada con etanol al 96% (v/v). Primero, los voluntarios consumieron arepa sin pectina por 7 días; luego, arepa con 10% (p/p) de pectina cítrica comercial por 20 días y, finalmente, arepa con 10% de pectina de curuba por 20 días. Los resultados mostraron que, al consumir arepa con pectina de curuba, los niveles séricos de glucosa disminuyeron significativamente (5,88% ($p = 0,023$)), mientras que no se afectó el perfil lipídico. Concluyeron que la pectina de curuba ofrece a los consumidores un alimento benéfico para reducir los niveles de glucosa en la sangre.⁽⁷⁾
- Estevam *et al.* En 2017 realizaron el estudio titulado “Regulación glucémica y características citotóxicas de la Fracción de acetato de etilo de hojas *Passiflora cincinnata* Mast”, en la ciudad de San Cristóbal - Brasil. Siendo el objetivo evaluar las propiedades anti-lipoperoxidativas y anti- α -amilasa, y la citotoxicidad de un extracto y fracción de hojas de maracuyá (*P. cincinnata* Mast), así como la actividad antihiper glucemiante de la fracción rica en flavonoides glicosilados y que muestran una baja citotoxicidad en ratas con una condición de hiperglucemia posprandial. El extracto hidroalcohólico de *P. cincinnata* presentó un alto contenido de taninos totales, flavonoides y flavonoles. Sin embargo, F.ACT tuvo la mayor concentración de flavonoides entre las fracciones estudiadas. El análisis por HPLC de esta fracción reveló la presencia de los flavonoides isovitexina, orientina e isoorientina. F.ACT

mostró una citotoxicidad baja a ninguna inferior a 150 µg.mL. Con respecto a la actividad antihiper glucémica postprandial de F.ACT, se observó a 50 y 100 mg.kg-1. ⁽⁸⁾

- Rocha *et al.* En 2015 realizaron el estudio titulado “Efecto hipoglicémico de nueva pectina aislada de *Passiflora Glandulosa Cav* en ratones diabéticos inducidos por aloxano”, en la ciudad de Caerá - Brasil. Tuvieron como objetivo caracterizar y evaluar químicamente en ratones diabéticos los efectos hipoglucemiantes de la pectina aislada de *P. glandulosa*. El aislamiento y la caracterización química de la pectina lo realizaron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (1H RMN), espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR), peso molecular, grado de metoxilación y pruebas fisicoquímicas. La diabetes se indujo en los animales con aloxano y los ratones se trataron con pectina durante un período de 30 días. Los resultados indican que la pectina estudiada tiene una acción hipoglucemiante a dosis de 200, 400 y 600 mg / kg de peso corporal en animales con diabetes inducida por aloxano. La dosis de 200 mg / kg de peso corporal redujo la concentración de glucosa en la sangre y no mostró toxicidad renal ni hepatotoxicidad para los animales. ⁽⁹⁾
- Lima *et al.* En 2012 realizaron el estudio titulado “Efecto hipoglicémico de la harina del fruto de maracuyá de matorral (*Passiflora nítida Kunth*) en ratas normales y diabéticas”, en la ciudad de Manaus-Brasil. Objetivo analizar las características nutricionales del mesocarpio del fruto de la *P. nitida* y evaluar el potencial hipoglucemiante en ratas normales y diabéticas. La harina del mesocarpio del fruto fue elaborada y analizada cuanto la composición centesimal. La actividad hipoglicémica fue evaluada por medio de dos modelos experimentales en ratones Wistar. En el experimento agudo, después de 15 minutos de la administración los niveles glucémicos fueron de 146 ± 12 mg dL-1 en el grupo control y 112 ± 2,5 mg dL-1, grupo que recibió 1g kg-1 de peso de la harina. En el experimento crónico, después de 21 días, hubo la reducción de 493 mg dL-1 a 302 mg dL-1 (38,7%) y 195 mg dL-1 (60,4%) en la glucemia en los grupos que fueron tratados con 20 y 40% de ración enriquecida con la harina, respectivamente, en relación al grupo

diabético no tratado. En ambos modelos experimentales, la harina del mesocarpio se mostró eficaz en la reducción de la glucemia. El fruto de *P. nitida* se mostró un producto natural potencial para el control de la glucemia en la diabetes.⁽¹⁰⁾

- Rakesh *et al.* En 2012 realizaron el estudio “Actividad antidiabética de *Passiflora incarnata* Linn. en diabetes inducida por estreptozotocina en ratones” en la India. Los extractos metanólicos de las hojas de *Passiflora incarnata* se administraron por vía oral (100 y 200 mg/kg, durante 15 días) a ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina. Se evaluaron los efectos de la hipoglucemia, la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el cambio en el peso corporal y el perfil lipídico de los ratones diabéticos, se llevó a cabo examen histológico. El extracto metanólico (200 mg / kg) produjo una reducción significativa en el nivel de glucosa en sangre en ayunas en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina. También se observaron diferencias significativas en el nivel de glucosa en la orina, la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el perfil de lípidos en suero y el peso corporal de los ratones diabéticos tratados con extracto metanólico, en comparación con los ratones diabéticos, normales y tratados con drogas estándar. Los estudios histopatológicos del páncreas mostraron una regeneración comparable de las células por extracto que anteriormente se necrosó por estreptozotocina. Concluyeron que el extracto metanólico de *Passiflora incarnata* exhibe importantes actividades anti-hiperglucémicas e hipolipidémicas en la diabetes inducida por estreptozotocina en ratones.⁽¹¹⁾

2.1.2 Antecedentes Nacionales

- Plasencia *et al.* En el 2019 realizaron el estudio “Efecto del zumo de *Passiflora tripartita var. mollissima* “pur pur” sobre la acción hiperglucemiante de la adrenalina en *Rattus rattus var. albinus*” en la ciudad de Trujillo. Con el objetivo de determinar el efecto del zumo de *Passiflora tripartita var. mollissima* “pur pur” sobre la acción hiperglucemiante de la adrenalina en *Rattus rattus var. Albinus*, colectaron frutos y fueron transportadas al laboratorio para la obtención de datos de su composición fitoquímica, luego se preparó el zumo y se llevó a cabo un estudio experimental. Se realizó el procesamiento estadístico de los datos mediante el análisis de varianza. Después de la aplicación del zumo al grupo experimental por 7 días, se aplicó adrenalina, obteniéndose los promedios de glucosa de 107.7143 mg/mL y 116.1429 mg/mL a los 15 y 30 minutos respectivamente, en cambio en el grupo control donde no se aplicó zumo, los valores de glucemia fueron mayores. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p \leq 0.000$). Concluye que el zumo de *P. tripartita var. mollissima* en *R. rattus var. albinus* inducidas con adrenalina tiene efecto antihiperglicemiante.⁽¹²⁾
- Villena *et al.* En el 2018 realizaron el estudio titulado “Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis Sim* (maracuyá) en ratas aloxanizadas” en la ciudad de Chimbote. Tuvieron como objetivo evaluar la eficacia del extracto etanólico del fruto de *P. edulis Sims* (maracuyá) sobre el nivel de glicemia en ratas aloxanizadas. Recolectaron el fruto en el valle de Chanchamayo, La Merced Junín-Perú; Evaluaron el efecto hipoglicemiante según el modelo de Kameswara Rao et al, 1999; trabajaron con 36 ratas albinas dividiéndolas aleatoriamente en grupos de 6 ratas cada uno, donde el 1° grupo recibió Aloxano 130 mg/Kg (A) el 2° (A) + Insulina 4 UI/Kg, el 3° (A) + Glibenclamida 5 mg/Kg, y grupos 4°, 5° y 6° recibieron extracto a 50, 100 y 200 mg/kg respectivamente; midieron la glicemia (mg/dL) a tiempo 0, 48, 50, 52, 96 y 98 horas después de las administraciones. Evaluaron sus datos mediante técnicas multivariadas ($p < 0,05$). El extracto

demonstró efectos beneficiosos al evidenciarse un porcentaje de variación favorable con extracto 50 mg/kg (58.8%; $p < 0.014$; 100 horas), 100 mg/kg (36.5%; $p < 0.086$; 96 horas), y extracto a dosis de 200 mg/kg (41%; $p < 0.014$; 100 horas). Concluyeron que el extracto del fruto de *P. edulis Sims* (maracuyá) disminuye los niveles de glicemia en ratas aloxanizadas.⁽¹³⁾

- Villena *et al.* En 2018 realizaron el estudio “Efecto del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis Sims* (maracuyá) en el nivel de glicemia de ratas normales” en la ciudad de Chimbote. Tuvieron como objetivo evaluar la eficacia del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis Sims* “maracuyá” sobre el nivel de glicemia en ratas normales. Utilizaron 48 ratas, la experimentación tuvo dos fases: a) evaluaron el efecto del extracto en ratas normales, formándose dos grupos de 6 ratas, el 1° grupo recibió solución fisiológica 4 mL/kg y el 2° extracto a 250 mg/kg; b) evaluaron el efecto del extracto en ratas normales por el método del test de Tolerancia a la glucosa, según Du Vigneaud y Karr, 1925; Arroyo y Cisneros, 2012. Los seis grupos de ratas, donde recibieron: 1° glucosa 500 mg/kg vía oral (G), el 2° (G) + insulina 4 UI/kg, el 3° clorpropamida 25 mg/Kg, y el 4°, 5° y 6° grupo recibieron extracto vegetal en dosis de 50, 250 y 500 mg/kg respectivamente; extrajeron sangre para medir la glicemia (mg/dL) a tiempos de 0, 0.5, 1.0 y 2.0 horas después de las administraciones. Evaluaron sus datos mediante técnicas multivariadas ($p < 0,05$). El extracto de *P. edulis S.* mantiene la glicemia en ratas normales; al aplicar el test de tolerancia oral a la glucosa, el extracto disminuyó la glicemia en mayor porcentaje (19,2%; $p < 0.0001$) a dosis de 50 mg/kg. Concluyeron que el extracto del fruto de *P. edulis Sims* disminuye los niveles de glicemia en ratas normales.⁽¹⁴⁾
- Dolores en 2018 realizó el estudio titulado “Efecto del consumo de una bebida formulada a base de pulpa de *Physalis peruviana*, *Passiflora edulis* y *Ananas comosus*, fibra de Avena sativa y *Linum usitatissimum*, endulzada con *Stevia rebaudiana* sobre el perfil lipídico y glicemia, de mujeres adultas con sobrepeso y obesidad” en la ciudad de Lima-Perú. El objetivo de esta investigación fue elaborar una bebida con la pulpa de *Physalis peruviana* (12 %), *Passiflora edulis* (9 %) y *Ananas comosus* (9 %), con fibra de Avena

sativa (12 %) y *Linum usitatissimum* (33 %), endulzada con *Stevia rebaudiana* (1%). El estudio del efecto de la bebida fue cuasi experimental en 10 mujeres voluntarias entre los 21 y 39 años de edad, ellas de acuerdo a su índice masa corporal presentaban obesidad, quienes bebieron con una frecuencia de cuatro veces por semana durante tres meses. Mostraron resultados estadísticamente significativos respecto a triglicéridos ($p = 0,034$) y glucosa ($p = 0,002$). Concluyo que la bebida tiene propiedad hipolipemiente en cuanto a triglicéridos y un efecto hipoglucemiante.⁽¹⁵⁾

- García en el 2017 realizo en estudio titulado “Actividad antioxidante in vitro de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* “puro puro” procedente de los distritos de Usquil, Charat y Huaranchal” en la ciudad de Trujillo-Perú. Utilizo una muestra de 9 puro puros; 3 de cada distrito. Evaluó la actividad antioxidante mediante el método DPPH, midiendo las absorbancias tanto el inicial, 10’, 20’, 30’; expresando los resultados en porcentajes. El mayor porcentaje de actividad antioxidante (60.94%) lo obtuvo la muestra del distrito de Usquil, seguida de Charat (59.12 %), finalmente de Huaranchal (65.42%). Al evaluar los datos de la actividad antioxidante de las distintas muestras, mediante la prueba paramétrica, ANOVA de un factor, se obtuvo un valor p de 0.001, por lo que concluyo que existe diferencia significativa entre los datos de actividad antioxidante que presenta *Passiflora tripartita* var. *mollissima* “puro puro” procedente de los distritos de Usquil, Charat y Huaranchal.⁽¹⁶⁾

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no produce suficiente o no puede usar la insulina eficazmente. La insulina es una hormona que permite a la glucosa de los alimentos que consumimos entrar en las células del cuerpo, para convertirla en energía. Una persona con diabetes no absorbe adecuadamente la glucosa, lo cual con el paso del tiempo daña los tejidos del cuerpo, conduce a una discapacidad y a complicaciones de salud que pueden llegar a ser mortales.⁽¹⁷⁾

a) Clasificación de la Diabetes Mellitus

Se ha propuesto un modelo de clasificación centrada en las células β , donde se reconoce la alteración de la célula β como el defecto primario de la Diabetes Mellitus y se reconoce interacción de la genética, resistencia a la insulina, factores ambientales y la inflamación/sistema inmunológico sobre la función y la masa de las células β .⁽¹⁸⁾

– Diabetes Mellitus Tipo 1

Conocida como diabetes juvenil o dependiente de insulina, resulta de la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas que lleva a la disminución de insulina endógena y por tanto a la dependencia absoluta de la insulina exógena para regular los valores de glucosa en la sangre.⁽¹⁹⁾

Se desconocen los mecanismos moleculares precisos que inducen el inicio de la enfermedad, aunque se considera que es el efecto de complejas interacciones entre la predisposición genética, el sistema inmunológico y los factores ambientales.⁽¹⁹⁾

Es caracterizada por una destrucción de las células beta pancreáticas, deficiencia absoluta de insulina, tendencia a la cetoacidosis y necesidad de tratamiento con insulina para vivir (insulinodependientes).⁽¹⁹⁾

– Diabetes Mellitus Tipo 2

La forma no dependiente de insulina es un trastorno metabólico crónico causado por la combinación del deterioro progresivo de la secreción de insulina por las células β con la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina, en particular hígado, músculo y tejido adiposo. Los órganos no tienen la capacidad para incorporar la glucosa de la sangre y precipitan un aumento de la glucogénesis y reabsorción incrementada de la glucosa por el riñón. La hiperglucemia resultante (≥ 126 mg/dl en ayuno), en conjunto con la dislipidemia, hipertensión e inflamación, causa retinopatía, nefropatía, neuropatía, infarto al miocardio, enfermedad cerebral vascular. La DM2 es una enfermedad poligénica y con una etiología multifactorial.⁽¹⁹⁾



Figura N°1: Diabetes tipo 2.⁽²⁰⁾

– Diabetes Gestacional

Se manifiesta tarde en el embarazo, alrededor de la semana 24. producida debido a que la acción de la insulina es bloqueada, probablemente por las hormonas producidas por la placenta, provocando resistencia a la insulina.⁽²⁰⁾

Dado que la diabetes gestacional normalmente se desarrolla tarde en el embarazo, el feto ya está bien formado, pero sigue creciendo. Por tanto, el riesgo inmediato para el bebé no es tan grave como en el caso de que la madre tenga diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 antes del embarazo. Sin embargo, la diabetes gestacional no controlada puede tener graves consecuencias, tanto para la madre como para el bebé. Las mujeres con diabetes gestacional tienen que vigilar y controlar sus niveles de glucosa en sangre para reducir al mínimo los riesgos para el bebé.⁽²⁰⁾

b) Causas de la Diabetes Mellitus

La causa de la diabetes es una alteración en la producción o el funcionamiento de la insulina, hormona fabricada por el páncreas, que funciona como una llave facilitando el pasaje de la glucosa desde la sangre a los órganos y tejidos.⁽²⁰⁾

Existe tres tipos de diabetes que son los más conocidos; las causas y los factores de riesgo son diferentes dependiendo de cada tipo:

- Diabetes tipo 1: es diagnosticada con mayor frecuencia en niños y adolescentes; va ser necesario inyecciones diarias de insulina. Se desconoce con exactitud la causa de aparición de esta enfermedad .⁽²⁰⁾

- Diabetes tipo 2: es la más común, principalmente se presenta en la edad adulta; pero debido a las altas tasas de obesidad también se está diagnosticando en adolescentes y jóvenes. muchas que padecen de esta enfermedad no son diagnosticadas a tiempo, sino después de aparecer con graves complicaciones en su salud.⁽²⁰⁾
- Diabetes gestacional: durante el embarazo se presenta altas concentraciones de azúcar en la sangre en la mujer que no tiene diabetes.⁽²⁰⁾

c) Síntomas de Diabetes Mellitus

Existen síntomas principales en la diabetes como cansancio o somnolencia, polidipsia, poliuria, reducción de la agudeza visual y pérdida de peso.⁽²¹⁾

En la diabetes tipo 1 pueden desarrollarse síntomas rápidamente, en cuestión de días o semanas. Puede provocar debilidad cuando se elevan los niveles de glucosa en la sangre (hiperglicemia), puede suceder si no se ha administrado la insulina; pero también se pueden exceder en la produciéndose un ataque de hipoglucemia y puede notar temblor, desfallecimiento y sudoración.⁽²¹⁾

Los síntomas de la diabetes tipo 2 se desarrollan a lo largo de varias semanas, meses e incluso años; deben de diagnosticarse a tiempo y llevar un tratamiento para controlar sus niveles de glucosa en sangre y evitar complicaciones a futuro.⁽²¹⁾

- Diferencias entre la Diabetes tipo 1 y tipo 2.

Aunque tanto la diabetes tipo 1 y tipo 2 se caracterizan por hiperglucemia presentan diferentes signos y síntomas.⁽²²⁾

Tabla 1: Diferencias entre la Diabetes tipo 1 y tipo 2.⁽²²⁾

	Diabetes Tipo 1	Diabetes Tipo 2
Inicio de los síntomas	Rápido	Gradual
Edad de aparición	Antes de los 30	Después de los 30
Duración de los síntomas desde su aparición	Menos de 2 días	Puede diagnosticarse en años
Forma corporal	Delgada	Obesa, aumento del perímetro de la cintura
Cambio de peso	Adelgazamiento	Normalmente aumento, igual o leve perdida
Cetonuria	Positiva intensa	Negativa normalmente
Energía	Debilidad y cansancio	Debilidad y cansancio
Alteraciones cutáneas	No	Piel seca y pruriginosa
Heridas	No en el diagnóstico	Normalmente mala cicatrización
Valores analíticos	> 300 con cetonuria intensa, gasometría con índices de acidosis y osmolaridad < de 320	> 600, cetonuria negativa y osmolaridad elevada por encima de 320. No acidosis

2.2.2 Niveles de Glucosa

Todos tenemos algo de glucosa en la sangre. En las personas que no tienen diabetes, el nivel normal es de 70 a 120. La glucosa en la sangre se eleva después de comer, pero vuelve a un nivel normal después de 1 ó 2 horas.⁽²³⁾

Tabla 2: Niveles de glucosa.⁽²³⁾

Niveles recomendados de glucosa en la sangre para la mayoría de las personas con diabetes	
Cuando	Niveles recomendados
Antes de las comidas	de 70 a 130
1 a 2 horas después del comienzo de una comida	Menor de 180

– Intolerancia a la Glucosa

Es una forma de prediabetes en la que el individuo tiene valores elevados de glucosa en sangre, se caracteriza por una respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral.⁽²⁴⁾

– Glucemia de ayuno alterada

Es caracterizada por el hallazgo de una glucemia de ayuno entre 100 y 125mg/dL, se sugiere realizar una prueba de sobrecarga de glucosa oral, para la clasificación definitiva.⁽²⁴⁾

– Entrada de la glucosa a las células

Para que la glucosa ingresa a la célula necesita de cuatro pasos: primero, unión al transportador en la cara externa de la membrana; segundo, el

transportador cambia de conformación, la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana; tercero, el transportador libera la glucosa al citoplasma; cuarto, el transportador libre cambia nuevamente de conformación, expone el sitio de unión a la glucosa en la cara externa y retorna a su estado inicial.⁽²⁵⁾

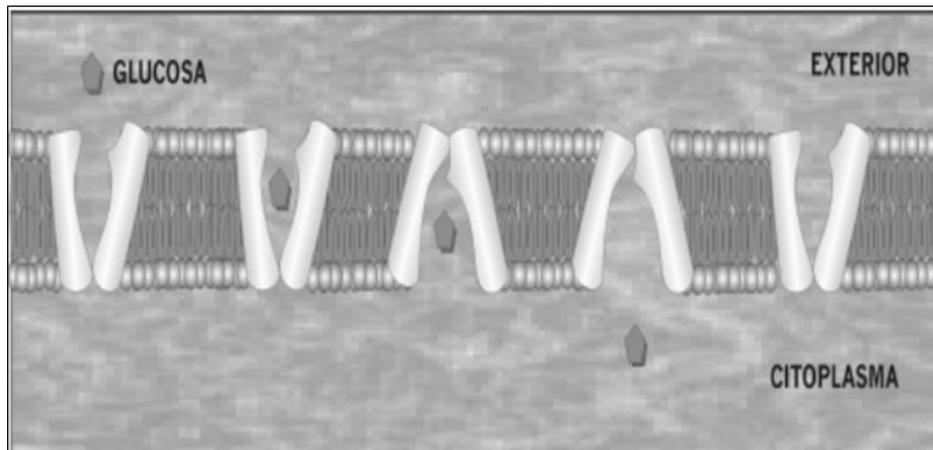


Figura N°2: Ingreso de glucosa a la célula.⁽²⁵⁾

La glucosa al ingresar a la célula se fosforila para formar glucosa 6-fosfato, las enzimas que catalizan las fosforilaciones reciben el nombre de cinasas. La fosforilación retiene glucosa en las células de forma que pueda salir. Los hepatocitos, las células de los túbulos renales y las células epiteliales intestinales tienen la enzima necesaria (fosfatasa) para separar el grupo fosfato, lo cual permite a la glucosa salir de la célula hacia la circulación sanguínea.⁽²⁵⁾

– Catabolismo de la glucosa.

La glucólisis, formación de acetyl coenzima A, ciclo de Krebs, transporte electrónico; comprenden la oxidación de la glucosa que recibe el nombre de respiración celular. En la glucólisis se libera dos moléculas de ATP por cada glucosa utilizada y no requiere oxígeno, es una forma de sintetizar ATP de forma anaeróbica (sin oxígeno).⁽²⁶⁾

Sin embargo, el ciclo de Krebs y a la cadena de transporte electrónico, requieren oxígeno y que proporcionan hasta 34 o 36 molécula de ATP por molécula de glucosa. Estas reacciones constituyen la respiración celular aeróbica.⁽²⁶⁾

– Glucolisis

Se trata de la ruta metabólica mejor conocida, que desempeña un papel clave en el metabolismo energético; consiste en una secuencia de 10 reacciones enzimáticas que catalizan la transformación de una molécula de glucosa a dos de piruvato, con la producción de dos moles de ATP y dos de NADH por mol de glucosa. Sirve en su función principal para preparar la glucosa y otros carbohidratos para su posterior degradación oxidativa.⁽²⁷⁾

2.2.3 Páncreas

El páncreas es un órgano que desempeña un papel importante en la digestión de la comida; también produce insulina, la principal hormona del cuerpo encargada de regular la cantidad de glucosa existente en la sangre. Mide unos 15 centímetros y está localizado detrás del estómago en la parte izquierda del cuerpo.⁽²⁸⁾

– Funciones del páncreas

El páncreas es el encargado de producir enzimas que son esenciales para el proceso de digestión de los alimentos; como la amilasa que se encarga de la digestión de los carbohidratos, la tripsina de las proteínas y la lipasa de las grasas.⁽²⁸⁾

Gracias a la producción de insulina, mantiene en control los niveles de glucosa en la sangre y que en su ausencia aparece la diabetes.⁽²⁸⁾

– Complicaciones

La pancreatitis puede provocar que el páncreas sea más vulnerable a bacterias, pseudoquistes, insuficiencia renal, destrucción de las células que producen insulina; también desnutrición al no producir enzimas necesarias para descomponer y procesar los nutrientes, una inflamación a largo tiempo conlleva a desarrollar un cáncer .⁽²⁹⁾

2.2.4 Tratamiento farmacológico para la diabetes

La medicación en un adulto mayor plantea numerosos problemas, y muchas veces los fármacos interactúan de manera compleja. La morbilidad múltiple de los ancianos obliga a consumir más medicamentos que a las personas jóvenes, provocando mayor riesgo de sufrir reacciones nocivas. Como consecuencia de la confusión originada por el uso de varios fármacos, frecuentemente el adulto mayor no cumple los regímenes farmacológicos y su administración, a lo cual se agregan las fallas de memoria, la menor agudeza visual y la disminución de las destrezas manuales.⁽³⁰⁾

– Plan de tratamiento.

Las hiperglucemias sintomáticas graves se tienen que tratar adecuadamente con el objeto de controlar una serie de alteraciones en diferentes vías metabólicas.⁽³⁰⁾

- Una movilización y oxidación de ácidos grasos.
- Catabolismo exagerado de proteínas que producen causar atrofia muscular.
- Una producción excesiva de glucosa endógena.
- El planteamiento de un programa terapéutico a largo plazo para un paciente con diabetes debe tener en cuenta los siguientes aspectos:
 - Valoración de la expectativa de vida;
 - La existencia de complicaciones propias de la diabetes.

- El padecimiento de trastornos neuropsiquiátricos.
- La cooperación del paciente para comprender el programa terapéutico.⁽³⁰⁾

– Antidiabéticos orales

Los antidiabéticos orales son fármacos indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus, dirigidos básicamente a disminuir la absorción de los hidratos de carbono (inhibidores de la alfa-glucosidasas), vencer la resistencia a la insulina (biguanidas y tiazolidindionas), disminuir la producción hepática de glucosa (biguanidas y tiazolidindionas) o incrementar la secreción de insulina (sulfonilureas y meglitinidas).⁽³¹⁾

– Clasificación

- Biguanidas (metformina). Actúa como normoglucemiante aumentando la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina.⁽³¹⁾
- Sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida). Reducen la glucemia aumentando la secreción de insulina.⁽³¹⁾
- Meglitinidas (repaglinida, nateglinida). Estimulan la secreción de insulina.⁽³¹⁾
- Inhibidores de A-Glucosidasa (acarbose). Disminuye los niveles de glucosa posprandial, reduciendo el índice de digestión de los polisacáridos en el intestino delgado proximal.⁽³¹⁾
- Tiazolidinediona (pioglitazona). Hace que el músculo, la grasa y el hígado sea más sensible a la insulina.⁽³¹⁾

- Agonistas de amilina (pramlintida). Retarda el vaciamiento gástrico, inhibe la producción de glucagón de una manera dependiente de la glucosa.⁽³¹⁾

A. Glibenclamida

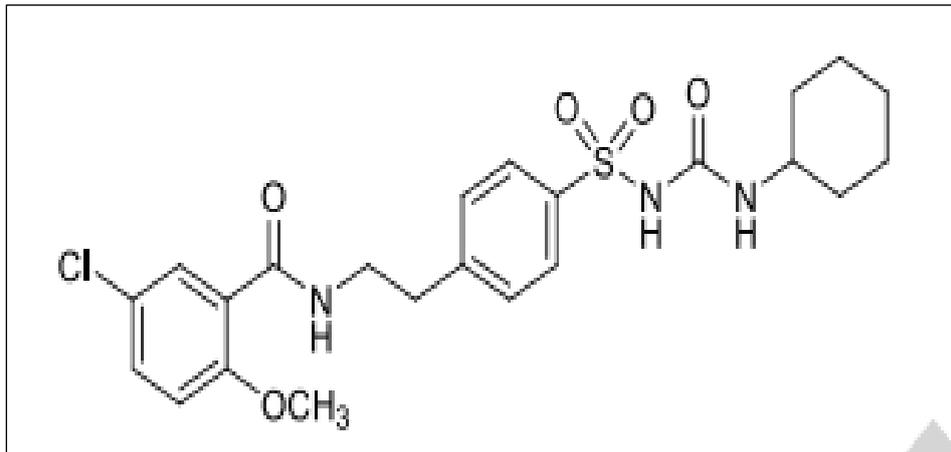


Figura N°3: Estructura Química de la Glibenclamida.⁽³²⁾

– Mecanismo de acción

Presenta efecto hipoglucemiante al estimular la liberación de insulina en las células beta; tanto en ayunas o tras la ingesta de glucosa.⁽³²⁾

en las células beta del páncreas cierra los canales de potasio dependiente de ATP, produciendo una despolarización de la membrana activando la entrada de calcio la cual estimula la secreción de insulina.⁽³²⁾

– Farmacocinética

➤ Absorción:

Por vía oral es rápida y casi completa (> 95%). Estudios muestran absorción significativa dentro de la primera hora de su administración.⁽³²⁾

➤ **Distribución:**

Se une a la albúmina plasmática (99%).⁽³²⁾

➤ **Metabolismo:**

Lo realiza en el hígado a 2 metabolitos, el principal es el derivado 4-trans-hidroxi y el segundo es el derivado 3-cis-hidroxi. No contribuyen a la acción hipoglucemiante ya que son débilmente activos. La insuficiencia hepática disminuye el metabolismo y excreción de glibenclamida.⁽³²⁾

➤ **Excreción:**

Lo hace en forma de metabolitos por la vía biliar (50%) y por la orina (50%). La eliminación se completa en 45 a 72 horas.⁽³²⁾

B. Insulina

Es una hormona polipeptídica que es secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como la preproinsulina. Se encarga de regular los niveles de glucosa en la sangre ⁽³³⁾

– Tipos de insulina

➤ **Acción rápida (insulinas análogas lispro y aspar).** Deben de ser tomadas dentro de 15 minutos después de las comidas, el máximo es alcanzado entre 30 a 90 minutos, y tiene una duración de acción de 3 a 4 horas.

➤ **Corta acción (insulina regular).** Tiene un comienzo de acción de 30 a 60 minutos, un máximo de 2 a 3 horas y una duración de acción de 3 a 6 horas.

- Acción intermedia (MPH y Lente). Comienza a trabajar en 90 minutos a 6 horas, máximo en 4 a 14 horas, y tiene una acción de duración hasta 24 horas.
- Larga duración (insulina Ultralente y garglina). Comienza a trabajar en 6 a 14 horas y usualmente es efectiva para 24 a 36 horas.⁽³⁴⁾

2.2.5 Aspectos botánicos de *Passiflora tripartita* “Tumbo”

A. Clasificación taxonómica

Identificado por Mag. Asuncion A. Cano Echevarria, según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist (1988). La constancia N°225-USM-2019, se adjunta en los anexos (fig. N° 7)

Reino: Plantae.

División: Magnoliophyta.

Clase: Magnoliopsida.

Orden: Malpighiales.

Familia: Passifloraceae.

Género: *Passiflora*.

Sección: Tacsonia.

Especie: *Passiflora tripartita*.

Nombre común: Tumbo.

B. Descripción botánica

- Tallos. Presenta tallos semi-leñosos, de forma cilíndrica, hábito trepador con zarcillos para apoyarse sobre estructuras de soporte.

Presenta un crecimiento indeterminado. El tallo contribuye con los fotosintetizados a las partes distales que son las de mejor crecimiento.⁽³⁵⁾

- Hojas. Sus hojas presentan limbo elíptico del tipo palminervada, son simples con un limbo para un peciolo. Pueden ser polimórficas, pubescentes o lisas, con textura desde membranosas hasta coriácea, variando su tamaño desde pequeñas hasta grandes.⁽³⁵⁾
- Raíces. Se caracteriza por poseer una raíz primaria muy ramificada, mientras que las secundarias pueden extenderse sobre la hilera del cultivo, localizándose la mayoría entre los primeros 40-60 cm de profundidad de suelo.⁽³⁵⁾
- Flores. Son de tamaño grande, sin fragancias, pero de colores vistosos, llamativos para la polinización. El cáliz tiene 5 sépalos. La simetría de la flor es radial con dos anteras conformadas por sacos polínicos. Los estambres se insertan cercanos a la corola. Presenta ovario ínfero de inflorescencia axilar. Los sépalos y pétalos se abren en forma de copa abierta.⁽³⁵⁾
- Fruto. El fruto es oblongo a redondo. La epidermis es lisa de coloración verde a amarilla. Luego de la fecundación, la semilla es rodeada de una sustancia llamada arilo de color anaranjado.⁽³⁵⁾

C. Distribución geográfica

Si bien el tumbo serrano se distribuye a lo largo de los Andes desde el norte de Chile hasta Colombia, en zonas con temperaturas promedio entre los 12° C y 16° C, se sabe que su centro de origen está en los Andes peruanos, a alturas entre los 2500 y 3000 m.s.n.m. de preferencia en la sierra. Ancash, Junín, Moquegua, Huancavelica.⁽³⁶⁾

D. Uso tradicional

- Una sola flor para una taza de agua hirviendo es utilizada en la noche para combatir el insomnio.⁽³⁷⁾
- El fruto del tumbo es comestible, es utilizado mucho en refrescos, medicinal contra los cálculos renales, elimina los parásitos, disminuye los malestares urinarios y estomacales.⁽³⁷⁾

2.2.6 Método del test Hipoglucemiante

Actividad hipoglucemiante según Villena et al (2017).⁽³⁸⁾

Método: inducción a hiperglucemia con aloxano

Fundamento: consiste en que a los animales de experimentación se les inducirá a hiperglucemia con aloxano para luego darles un tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” por diez días, haciendo un control diario de su glucosa en sangre por medio de un glucómetro digital y tiras reactivas, así se verá durante los días del tratamiento la disminución de los niveles de glucosa en sangre.

2.3 Definición de términos básicos

– **Hipoglucemiantes:**

Son un tipo de medicamentos empleados para disminuir los niveles de azúcar en la sangre, principalmente en los casos de resistencia a la insulina y la diabetes.⁽³⁹⁾

– **Extracto hidroalcohólico:**

Se obtienen por maceración o percolación utilizando como solvente alcohol y agua, seguida de la eliminación de dichos solventes por un procedimiento físico. Presentan sedimento, color y aroma característicos de la planta de la cual se obtienen.⁽⁴⁰⁾

– ***Passiflora tripartita* “Tumbo”:**

Es una planta trepadora tipo enredadera, produce frutos de forma elipsoidal. Se propagan por semillas y suelen crecer en los jardines y cultivos. Se sabe que su centro de origen está en los Andes peruanos.⁽⁴¹⁾

– **Aloxano:**

Sustancia del producto de la oxidación del ácido úrico por el ácido nítrico; su fórmula química es $CNHO-COCOCNHO$, desdoblándose, a su vez, por hidrólisis, en úrea y ácido mesoxálico.⁽⁴²⁾

– **Glucemia:**

Es el azúcar (glucosa) contenido en la sangre.⁽⁴³⁾

– **Hipoglucemia:**

Conocida como bajo nivel de glucosa o de azúcar en la sangre, ocurre cuando el nivel de glucosa en la sangre cae por debajo de lo normal.⁽⁴⁴⁾

– **Hiperglicemia:**

Es cuando la concentración de glucosa en la sangre es superior a la normal, siendo >140mg/dl.⁽⁴⁵⁾

– **Glucosa:**

Carbohidrato clasificado dentro del monosacárido, fuente principal de energía para los seres vivos.⁽⁴⁶⁾

– **Insulina:**

Hormona sintetizada por el páncreas que controlar los niveles de glucosa en sangre.⁽⁴⁷⁾

2.4 Hipótesis

2.4.1 Hipótesis General

- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” presenta efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

2.4.2 Hipótesis Específicos

- Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” tienen efecto hipoglucemiante.
- La toxicidad aguda CL₅₀ del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en larvas de *Artemias salinas L* presenta efectos letales.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 100mg/kg tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 200mg/kg tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 300mg/kg tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación

– **Por el control de los factores de estudio:**

Experimental: Porque los estudios en los que el equipo investigador asigna el factor de estudio y lo controla de forma deliberada para la realización de la investigación, según un plan preestablecido. De este modo se manipulara los animales de experimentación, primero induciendo a diabetes con aloxano y luego dándoles un tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

– **Según la finalidad:**

Analítico: Estudios que establecen relación causal entre las variables, por ello se evaluara el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

– **Por la secuencia de estudio:**

Longitudinal: Estudios en los que se recoge los datos en un periodo de tiempo, se examinara el efecto hipoglucemiante en 10 días de tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

– **Inicio del estudio en relación a los hechos:**

Prospectivo: Estudios cuyo inicio es anterior a los hechos estudiados, de tal forma que los datos se recogen a medida que van sucediendo. En este caso los datos serán recogidos mediante un test hipoglucemiante.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

3.2 Nivel de investigación

El presente trabajo de investigación será de nivel explicativo, Conforme lo referido por Hernández, Fernández y Baptista (2010), puesto que se busca hallar una relación de explicación o casualidad entre las variables de estudio del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.⁽⁴⁸⁾

3.3 Diseño de la Investigación

Se formó siete grupos conformados por 6 ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman*, los que fueron sometidos a los siguientes tratamientos:

Grupo I (Grupo blanco): Solo se les administro por vía oral suero fisiológico 2mL/kg.

Grupo II (Grupo control negativo): A las ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* se les indujo a diabetes con Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal y de las cuales no recibirán tratamiento.

Grupo III (control positivo): A las ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* se les indujo a diabetes con Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal, para luego administrar durante 10 días de tratamiento Glibenclamida 5mg/kg vía oral.

Grupo IV (control positivo): A las ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* se les indujo a diabetes con Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal, para luego administrar durante 10 días tratamiento Insulina 4UI/kg vía intraperitoneal.

Grupo V (grupo problema): A las ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* se les indujo a diabetes con Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal, para luego administrar durante 10 días de tratamiento extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” a 100mg/kg vía oral.

Grupo VI (grupo problema): A las ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* se les indujo a diabetes con Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal, para luego

administrar durante 10 días de tratamiento extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” a 200mg/kg vía oral.

Grupo VII (grupo problema): A las ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* se les indujo a diabetes con Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal, para luego administrar durante 10 días de tratamiento extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “tumbo” a 300mg/kg vía oral.

Tabla N° 3. Diseño de investigación modificado según: según Villena et al.⁽¹³⁾

GRUPOS	UNIDAD BIOLÓGICA	PESO (g)	DOSIS (mg/kg)	DIAS DE TRATAMIENTO	VIA DE ADMINISTRACION
Grupo Blanco: Suero Fisiológico	6	200 - 400g	2mL/kg	10	V.O
Grupo Control Negativo: Aloxano	6	200 - 400g	130mg/kg	10	I.P
Grupo Control Positivo: Glibenclamida	6	200 - 400g	5mg/kg	10	V.O
Control Positivo: Insulina	6	200 - 400g	4UI/kg	10	I.P
Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	100mg/kg	10	V.O
Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	200mg/kg	10	V.O
Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	300mg/kg	10	V.O

3.4. Área de Estudio

- Laboratorio de la Facultad de la Ciencias de la Salud en la Universidad María Auxiliadora: Se realizó el análisis cualitativo de solubilidad y marcha fitoquímica, evaluación de la toxicidad aguda y la investigación del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”

3.5. Población y Muestra: Criterios de Inclusión y Exclusión

3.5.1. Población:

- **Especie animal:** ratas machos *rattus novergicus* var. *Holtzman* provenientes del instituto nacional de salud.
- **Especie vegetal:** las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, oriundas del distrito de independencia, Huaraz, departamento de Ancash, Perú.

3.5.2. Muestra:

- **Especia animal:** 42 ratas machos *rattus novergicus* var. *Holtzman*, 6 animales por cada grupo, un total de 7 grupos.
- **Especia vegetal:** se utilizará 5kg de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo.

3.5.3. Criterios de Inclusión

- *Rattus novergicus* var. *Holtzman* sin ninguna patología.
- Ratas machos con un peso promedio entre 200-400g.
- Laboratorio a una temperatura menor de 25 °C y con una humedad relativa ambiental entre 40 y 70%.

3.5.4. Criterios de Exclusión

- Animales de experimentación (ratas) que hayan sido utilizadas en otras pruebas.
- Ratas hembras que se encuentran preñadas.
- Presentar algún tipo de laceración y/o herida en la piel.
- Que se encuentren enfermas.

3.6. Variables y Operacionalización de las Variables

- **Variable independiente:** Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICION
Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”	concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 100mg/kg, 200mg/kg y 300mg/kg	Administración oral del extracto hidroalcohólico las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 100mg/kg, 200mg/kg y 300mg/kg	Cuantitativas continuas

- **Variable dependiente:** Efecto hipoglucemiante.

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICION
Efecto hipoglucemiante	Nivel de glucosa en sangre (mg/dL)	Normal: 70 - 110 mg/dL Prediabetes: 110 – 125 mg/dL Diabéticas: ≥ 126 mg/dL	Cuantitativas continuas (Intervalo)

3.7 Instrumento de recolección de datos

Tabla 4. Instrumento de recolección de datos.

TÉCNICA	INSTRUMENTO
Observación	Fichas de observación
Escala de mediciones	Test Hipoglucemiante
Experimental	Glucómetro digital

Los formatos de los instrumentos de recolección de datos están adjuntados en los anexos.

3.8 Validación del instrumento de recolección de datos

La validación del instrumento de recolección de datos se validó por docentes de la especialidad temático, estadístico y metodólogo (Los instrumentos serán registrados en el ANEXO).

3.9 Procedimiento para la recolección de datos

I. Recolección de la muestra.

Se recolecto 5kg de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”. En el distrito de independencia, Huaraz, departamento de Ancash, Perú a 5100 m.s.n.m. (La recolección de la muestra será registrado en el ANEXOS).

II. Preparación del extracto hidroalcohólico de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

Las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, se procedió a lavarlas con agua a chorro y enjuagadas con agua destilada para eliminar impurezas; fueron separadas unas de otras, durante el secado se mantuvo a temperatura ambiente por 1 semana, en un lugar aireado, cubierto y seco. Completando el secado las hojas fueron pulverizadas en un molino hasta obtener una muestra homogénea.

Se colocó en un frasco ámbar 575g de polvo seco y se adiciono agua y alcohol al 70% en una relación 1:3. Se dejó reposar por 10 días con agitación contante, se filtró y se midió el volumen obtenido, para después llevarlo a la estufa a 38°C por 72 horas hasta obtener el extracto seco y poder trabajar los análisis correspondientes.

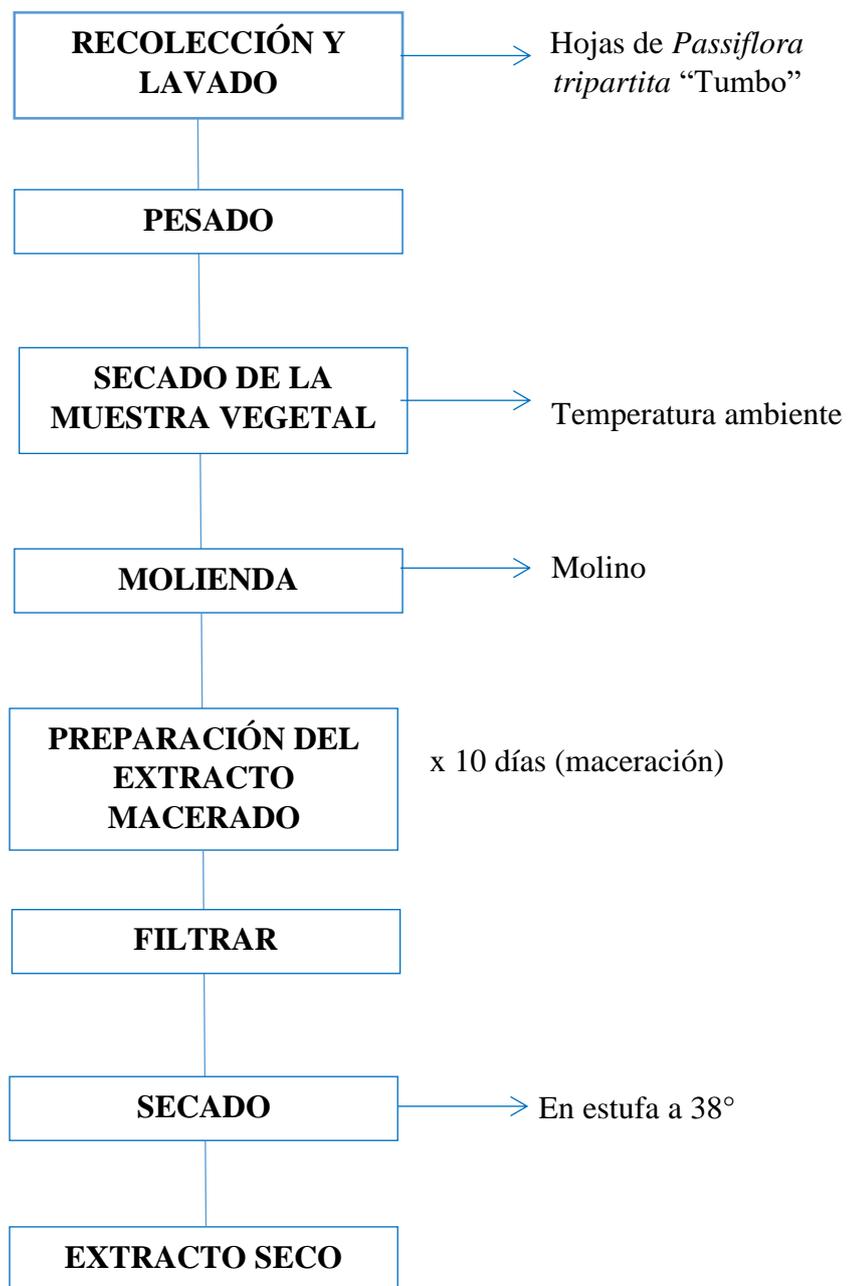


Gráfico N° 1. Flujograma del estudio de la obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* "Tumbo".

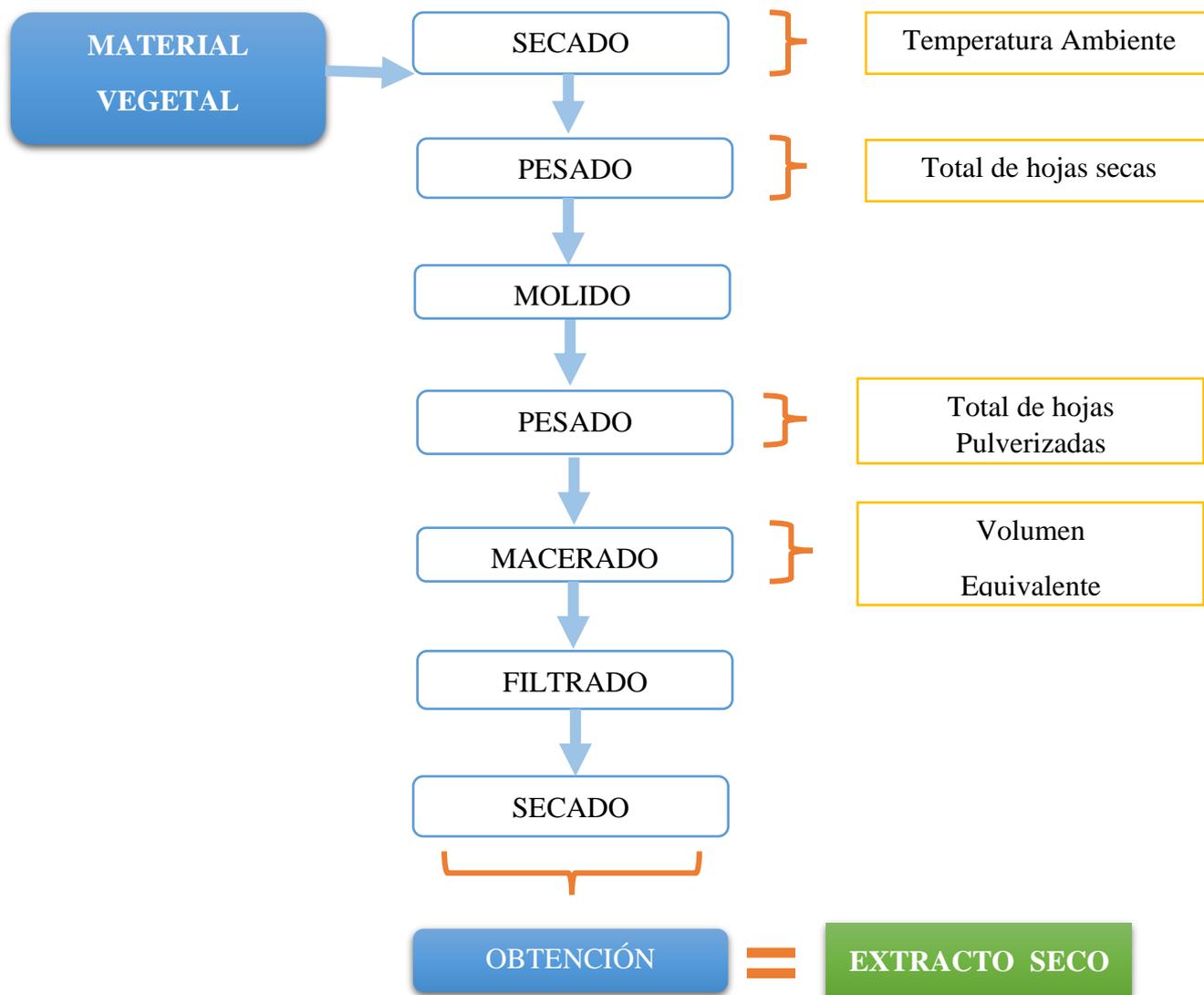


Gráfico N° 2. Flujograma del estudio para obtener el porcentaje del rendimiento del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

% Rendimiento del extracto total de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

$$= \frac{\text{Gramos de extracto (extracto seco)}}{\text{Material vegetal seco (hojas secas pulverizadas)}} \times 100$$

$$= \frac{172\text{g}}{575\text{g}} \times 100$$

=29% del tratamiento del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

III. Preparación de las concentraciones del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”. (Fig. N°27).

Obtenido el extracto seco de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, este se pesó y disolvió en el solvente soluble.

Fórmula del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 100 mg/kg	Cantidad
Extracto seco	220 mg
Agua Destilada	c.s.p 50 ml

Fórmula del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 200 mg/kg	Cantidad
Extracto seco	400 mg
Agua Destilada	c.s.p 50 ml

Fórmula del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 300 mg/kg	Cantidad
Extracto seco	800 mg
Agua Destilada	c.s.p 50 ml

IV. Prueba de solubilidad

En 6 tubos de ensayo se colocó (20mg) del extracto hidroalcohólico y se agregó cada uno de los tubos de ensayo 1 mL del solvente, se agito y se observó los resultados. **Solventes:** agua (H₂O), etanol (EtOH), metanol (MeOH), acetona (Me₂CO), n - Hexano (Hex) y éter etílico (Et₂O).⁽⁵⁰⁾

V. Análisis fitoquímico

Se usó el método de Lassny Ochoa Y Andrea Sarmiento (2018).⁽⁵¹⁾

a. Identificación de Flavonoides: mediante reacciones de coloración y precipitación.⁽⁵¹⁾

– **Reacción de Shinoda.**

A una solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono 3 virutas de magnesio metálico y IV gotas de HCl Q.P.⁽⁵¹⁾

– **Reacción con H₂SO₄.**

A 10mg del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono 2mL de H₂SO₄.⁽⁵¹⁾

b. Identificación de alcaloides: mediante reacciones de coloración y precipitación.

– **Reacción con Dragendorff.**

A una solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono V gotas de Rvo. *Dragendorff*.⁽⁵¹⁾

– **Reacción con Wagner.**

A una solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono V gotas de Rvo. *Wagner*.⁽⁵¹⁾

– **Reacción con Mayer.**

A una solución del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono V gotas de Rvo. *Mayer*.⁽⁵¹⁾

c. Identificación de compuestos fenólicos

– Reacción de FeCl₃.

A una solución de del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono V gotas FeCl₃.⁽⁵¹⁾

d. Identificación de taninos: mediante reacciones de coloración y precipitación.

– Reactivo gelatina.

Colocar 1mL extracto hidroalcohólico de *Passiflora tripartita* “Tumbo” + II gotas de Rvo. Gelatina.⁽⁵¹⁾

– Reacción de FeCl₃.

A una solución de del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” se adiciono gotas de solución FeCl₃.⁽⁵¹⁾

e. Identificación de saponinas:

Se utilizó el método de espuma. Se diluyo el extracto 9:1. Posteriormente se tomó 1mL del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, más 9 mL de H₂O destilada, se colocó en un tubo de ensayo con tapa (13 x 100 mm). Se agito vigorosamente durante 30 segundos. Luego se dejó reposar por 15 min.⁽⁵¹⁾

VI. Procedimiento para determinar la concentración efectiva media CL₅₀ en *Artemia Salina L.* ⁽⁵²⁾

a) Obtención de las larvas.

- Se obtuvo 8g de huevos de *Artemia salina* en un acuario.
- Se pesó 40g de sal marina y se disolvió en 1L de agua destilada para adicionar la solución a un artemiero.
- Se pesó 50mg de huevos de *Artemia salina* y se procedió a verter al artemiero que contenía agua y sal marina.
- Fueron incubados, con calor generado por una lámpara y oxígeno por motor para lograr la eclosión.

b) Ensayo de letalidad.

- Se preparó una solución 20mg de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, se disolvió en 50mL de agua destilada.
- El ensayo consistió en exponer durante 24 horas a temperatura ambiente y bajo régimen continuo de luz a grupos de *Artemia salina* a concentraciones de extracto hidroalcohólico (1000, 500, 100, 50, 10, 5, 1 y 0µg/mL) en placas petri. Como control positivo se utilizó K₂Cr₂O.
- El ensayo se realizó por cuadruplicado, añadiendo a cada uno 5 mL de agua de mar, seguidamente se seleccionó 10 nauplios a cada placa petri, adicionando las diluciones correspondientes.
- Al finalizar las 24 horas de exposición, se contó el número de larvas muertas y se calculó el porcentaje de mortalidad. Las larvas se consideraron muertas si no presentaron movimiento durante varios segundos.
- El grado de toxicidad del extracto se definió en función del rango en que se encontraron los valores de CL₅₀ de acuerdo con las categorías del método CYTED: extremadamente tóxico (1-

10µg/mL), altamente tóxico (10-100 µg/mL), moderadamente tóxico (100-500 µg/mL), ligeramente tóxico (500 - 100µg/mL), prácticamente no tóxico (1000 - 1500µg/mL).

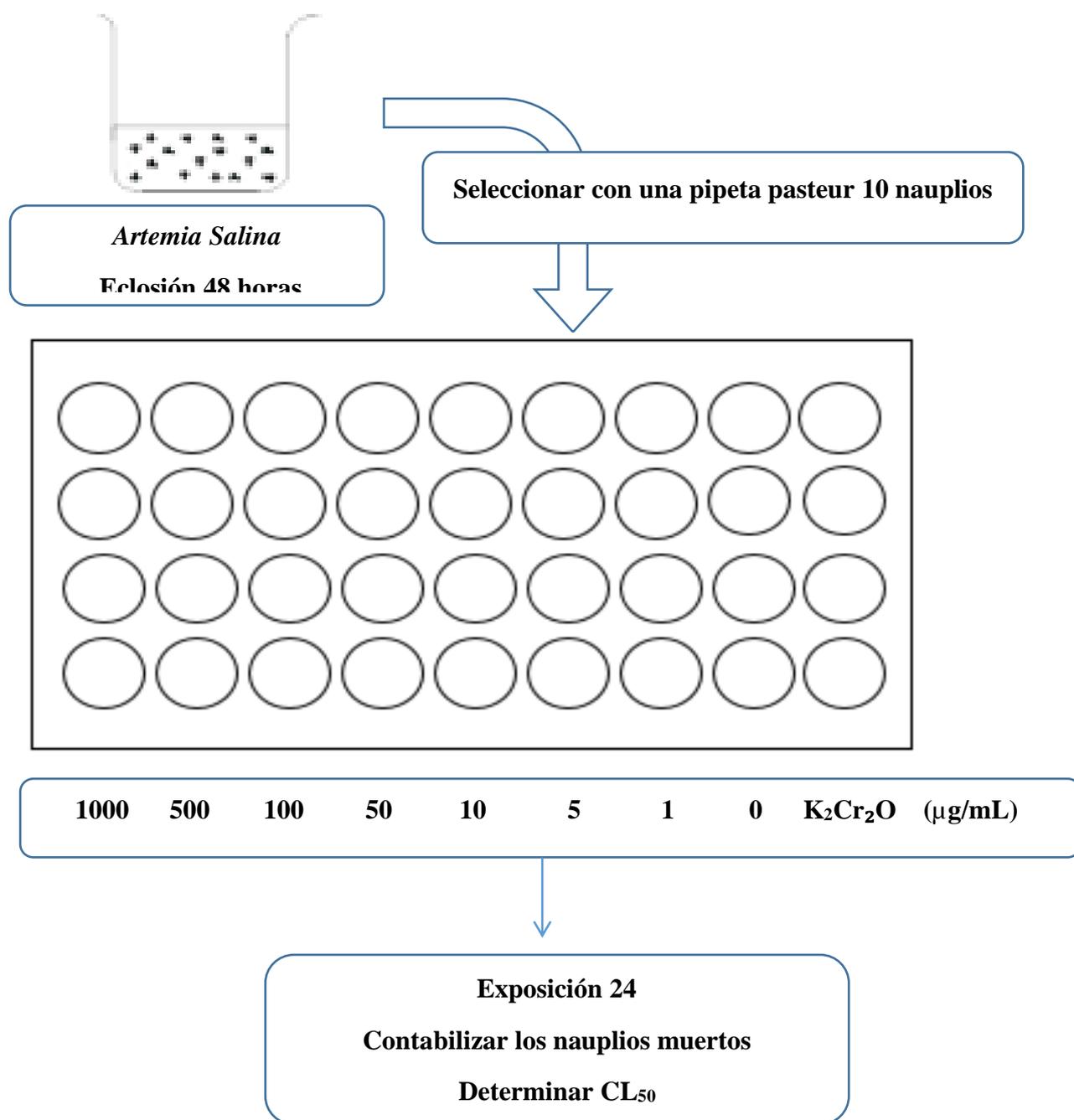


Gráfico N°3. Esquema para la determinaci3n de la CL₅₀ en *Artemia salina*.

VII. Procedimiento experimental de ensayo de hiperglicemia inducida con aloxano en ratas.

- Se utilizaron ratas machos *rattus novergicus var. Holtzman* con un peso de 200- 400 g.
- Se aclimatizó por una semana en jaulas metálicas con viruta de madera; en condiciones estándares de iluminación y temperatura para eliminar el efecto del estrés, con alimento y agua.
- Las ratas fueron sometidas a ayuno 24 horas antes del tratamiento, se pesaron a las 50 ratas, asimismo los niveles de glucosa fueron medidos usando un glucómetro digital marca (TRU METRIX).
- A todos los animales de experimentación se les midió la glicemia basal en sangre del ápice de la cola del animal desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva, para luego administrarles Aloxano 130mg/kg vía intraperitoneal.
- Pasadas las 24 horas se midió la glicemia (los animales de experimentación que tengan glicemia ≥ 200 md/dL fueron tomadas en cuenta para nuestro estudio), y luego fueron codificados con marcadores en la cola del animal y se formó en 7 grupos (conformados por 6 unidades cada grupo), de los cuales 6 grupos estaban inducidos con aloxano para administrar los tratamientos farmacológicos y 1 grupo sin inducción.
- Se les volvió a medir la glucosa en ayunas para luego administrar Glibenclamida 5mg/kg, Insulina 4UI y extractos hidroalcohólicos (100mg/kg, 200 mg/kg y 300mg/kg) de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” por 10 días de tratamiento.
- Los niveles de glucosa en sangre fueron medidos: El primer día a las 0, 2, 4, 6 y 8 horas de haber recibido el tratamiento, los 9 días restantes se midió a las 0, 2 y 4 horas.

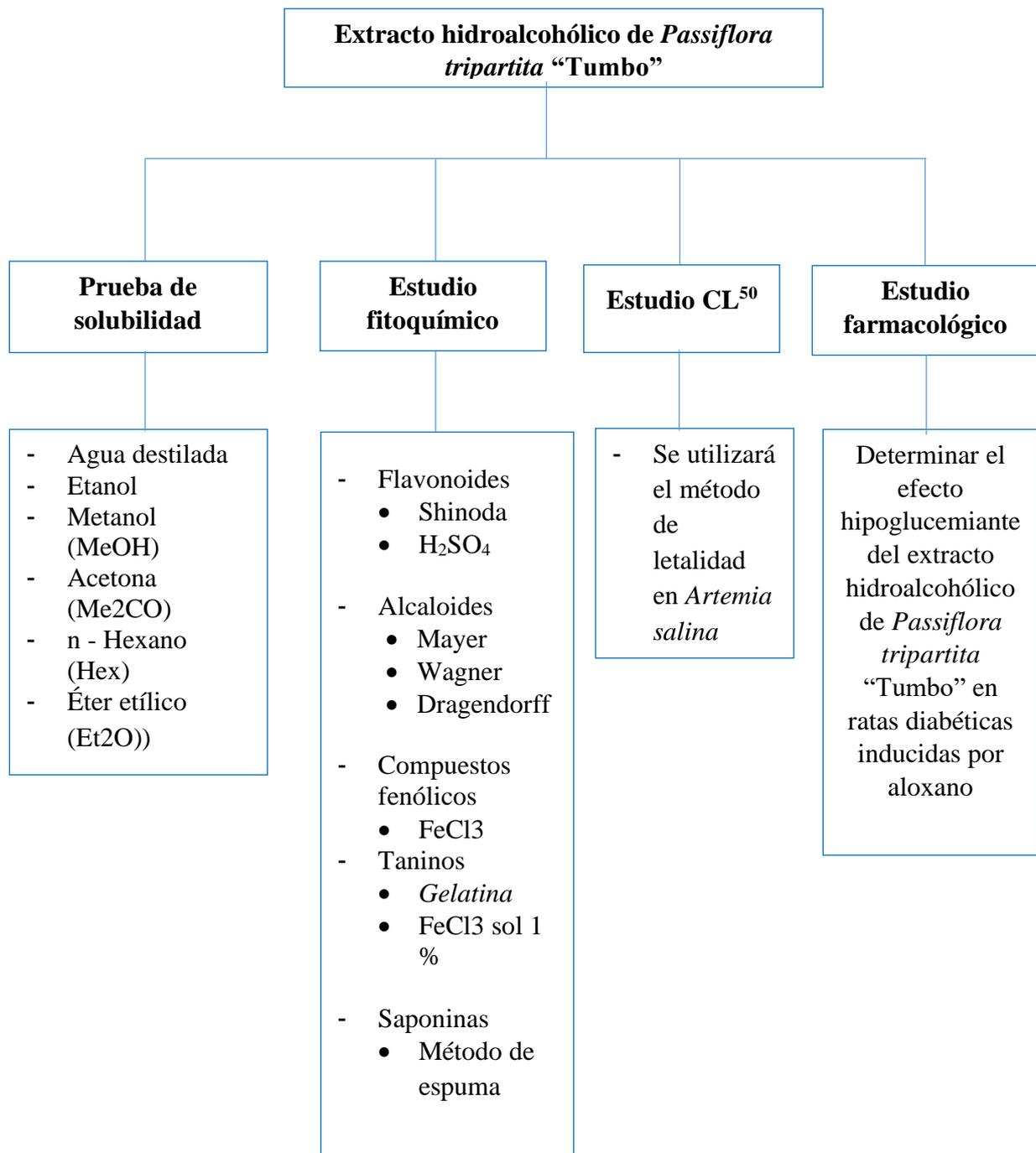


Gráfico N° 4. Esquema de la prueba de solubilidad, marcha fitoquímica, estudio de CL50 y farmacológico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

3.10. Componente ético de la investigación

El trabajo se ajustó al código de bioética y bioseguridad. Esto con el compromiso para así reducir el estrés y el dolor de nuestros animales de experimentación. Esto se consiguió mediante procedimientos menos invasivos, con la menor duración posible o mejorando el acondicionamiento general de nuestros animales, las disposiciones que velan por el cuidado, manejo y utilización de animales han sido importantes para el desarrollo de la medicina moderna con fines de investigación científicos.

En este estudio del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano, cumplió con el protocolo de bioética y seguridad en experimentación animal de la facultad de la Universidad María auxiliadora. Cumpliendo, colaborando, verificando y aportando un conocimiento a la sociedad.

Al terminar el estudio experimental se utilizó el método del sacrificio con una persona capacitada que limitó el dolor, el sufrimiento y la angustia de los animales de experimentación según el protocolo de Aguilar A, Coyo N y Giménez A.⁽⁵³⁾

3.11. Procesamiento y análisis de datos

Para la generación de la base de datos se implementó la hoja de cálculo Excel en la que se obtendrá la distribución de frecuencias y porcentajes del test hipoglucemiante en 7 grupos de ratas experimentales. Así mismo se analizará los resultados con el software para análisis estadístico SPSS 25. Procedimiento que se seguirá: (a) presentar los descriptivos del experimento, (b) realizar el análisis de la varianza (ANOVA) con un factor inter-sujetos, para muestras independientes, (c) comparaciones múltiples, (d) análisis de subconjuntos (Tukey).

4. RESULTADOS

4.1 Prueba de Solubilidad

Prueba de solubilidad de la muestra del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* "Tumbo", mostro los siguientes resultados.

Tabla N° 5. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* "Tumbo".

Reactivo	Reacción	Resultado
Agua (H ₂ O)	1ml de Agua + 30 mg extracto hidroalcohólico de <i>Passiflora tripartita</i> "Tumbo".	+
Etanol (EtOH)	1ml de Etanol + 30mg extracto hidroalcohólico de <i>Passiflora tripartita</i> "Tumbo".	+
Metanol (MeOH)	1ml de Metanol + 30mg extracto hidroalcohólico de <i>Passiflora tripartita</i> "Tumbo".	+
Acetona (Me ₂ CO)	1ml de Acetona + 30mg extracto hidroalcohólico de <i>Passiflora tripartita</i> "Tumbo".	-
Hexano (Hex)	1ml de Hexano +30 mg extracto hidroalcohólico de <i>Passiflora tripartita</i> "Tumbo".	-
Éter etílico (Et ₂ O)	1ml de Éter etílico + 30mg extracto hidroalcohólico de <i>Passiflora tripartita</i> "Tumbo".	-

Leyenda: (+) Soluble, (-) Insoluble

Fuente: Realizado por el investigador.

4.2 Análisis fitoquímico de metabolitos secundarios

Tabla N°6: Análisis fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* "Tumbo".

Metabolitos secundarios	Reactivo	Reacción	Observación	Resultados
Flavonoides	Shinoda	1 mL de extracto hidroalcohólico + (virutas de Mg metálico + V gotas de HCl	coloración anaranjado presencia de flavonas	+
	H ₂ SO ₄	10mg de extracto hidroalcohólico + 2mL de H ₂ SO ₄ concentrado	color anaranjado a guinda	+
Alcaloides	Draguendorff	1mL de extracto hidroalcohólico + V gotas de Rvo de Draguendorff	precipitado naranja	+
	Mayer	1mL de extracto hidroalcohólico + V gotas de Rvo de Mayer	precipitado amarillo limón claro	+
	Wagner	1mL de extracto hidroalcohólico + V gotas de Rvo Wagner	precipitado marrón	+
Compuestos fenólicos	FeCl ₃	1mL extracto hidroalcohólico + V gotas FeCl ₃	precipitado o coloración azuladas-verdosas	+
Taninos	Gelatina	1mL extracto hidroalcohólico + II gotas Rvo. Gelatina	Precipitado blanco	+
	FeCl ₃	1mL de extracto hidroalcohólico + gotas de solución de FeCl ₃ al 1%	coloración verdosa	+
Saponinas	Solvente agua destilada	1 mL extracto hidroalcohólico +9ml agua destilada	Precipitado en el borde superior espuma	+

Leyenda: (+) Presencia, (-) Ausencia.

Fuente: Realizado por el investigador.

4.3 Estudio de Letalidad CL₅₀

Tabla 7. Estudio de letalidad CL₅₀.

CONCENTRACIONES	REPETICIONES DEL EXPERIMENTO											
	1			2			3			4		
	T	V	M	T	V	M	T	V	M	T	V	M
Control (-) H ₂ O mar	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
Control (+) K ₂ Cr ₂ O ₇	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Extracto - 1000µg/mL	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Extracto - 500 µg/mL	10	4	6	10	2	8	10	3	7	10	1	9
Extracto - 100µg/mL	10	9	1	10	10	0	10	9	1	10	10	0
Extracto - 50 µg/mL	10	10	0	10	9	1	10	9	1	10	9	1
Extracto - 10 µg/mL	10	10	0	10	9	1	10	9	1	10	10	0
Extracto - 5 µg/mL	10	10	0	10	10	0	10	9	1	10	9	1
Extracto - 1 µg/mL	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0

Leyenda. T: Total V: Vivas M: Muertas

Tabla 8. Análisis Probit del estudio de letalidad CL₅₀.

	Dosis (ug/mL)	IC 95%
CL ₅₀	519.612	209.922 - 1286.176

Mediante el análisis Probit nos muestra que se necesita una concentración de 519.612ug/mL para matar al 50% de nuestra población, con un intervalo de confianza del 95%. Según la escala de CYTED se encuentra en el rango de ligeramente toxico.

Tabla N° 9. Escala de CYTED.⁽⁵²⁾

CL ₅₀ (µg/mL)	GRADO DE TOXICIDAD
1-10	Extremadamente tóxico
10-100	Altamente tóxico
100-500	Moderadamente tóxico
500-1000	Ligeramente tóxico
1000-1500	Prácticamente no tóxico
>1500	Relativamente inocuo

4.4 Estudio farmacológico por días.

Tabla N°10. Análisis descriptivos.

GRUPOS	N	DÍA 1		DÍA 2		DÍA 3		DÍA 4		DÍA 5		DÍA 6		DÍA 7		DÍA 8		DÍA 9		DÍA 10	
		Media	DS																		
Blanco	6	70,000	9,048	71,000	9,000	75,000	80,000	80,000	77,000	79,000	12,000	78,000	13,000	15,060	10,000	9,092	11,000	74,000	8,000	72,000	10,000
Aloxano	6	468,000	80,000	497,000	70,000	501,000	344,000	365,000	273,000	277,000	305,000	283,000	311,000	302,000	286,000	271,000	70,000	537,000	61,000	525,000	60,000
Glibenclamida	6	196,000	73,066	178,000	42,000	187,000	122,000	142,000	135,000	150,000	17000	139,000	16,071	19,000	12,000	14,000	44,000	139,000	36,000	162,000	39,000
Insulina	6	143,000	35,000	103,000	12,000	127,000	105,000	101,000	118,000	112,000	13,000	127,000	15,000	17,000	10,000	10,000	18,000	119,000	19,000	115,000	13,000
Extracto 100 mg/kg	6	361,000	137,000	450,000	102,000	454,000	455,000	447,000	364,000	346,000	174,017	321,000	178,000	185,000	76,000	65,000	93,000	439,000	84,000	462,000	80,000
Extracto 200 mg/kg	6	364,000	114,000	378,000	117,007	327,000	384,000	343,000	376,000	321,000	78,000	317,000	69,000	75,000	114,000	121,000	91,000	333,000	135,000	376,000	115,000
Extracto 300 mg/kg	6	270,000	89,000	167,000	37,091	161,000	130,000	134,000	143,000	133,000	18,000	137,000	20,000	16,000	19,000	14,000	33,000	128,000	18,000	146,000	17,000
Total	42	267,000	153,000	263,000	175,015	262,000	231,000	230,000	212,000	202,000	162,000	200,000	160,000	172,000	178,000	181,000	166,000	253,095	182,000	265,000	181,000

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

Según la tabla N° 10: los valores de las medias en los 7 grupos durante 10 días de tratamiento, se evidencia desde el día 1 que la insulina tiene el valor más bajo con 143mg/dL, seguido de la glibenclamida 196mg/dL, luego extracto de 300mg/kg con 270mg/dL. Todo se mantiene constante hasta el día 8, donde en día 9 se evidencia para la insulina con el valor más bajo de 127mg/dL, luego el extracto de 300mg/kg con 133mg/dL seguido de la glibenclamida con 150mg/dL, que se mantiene así hasta el día 10.

Tabla N° 11. Análisis de varianza.

ANOVA de un factor																				
ANOVA de un factor	DÍA 1		DÍA 2		DÍA 3		DÍA 4		DÍA 5		DÍA 6		DÍA 7		DÍA 8		DÍA 9		DÍA 10	
	Gl	P-valor	gl	P-valor																
Inter-grupos	6	0,000	6	0,000	6	0,000	6	0,000	6	0,000	6	0,000	6	0,000	6	0,001	6	0,005	6	0,012
Intra-grupos	35		35		35		35		35		35		35		35		35		35	
Total	41		41		41		41		41		41		41		41		41		41	

H0: No existe diferencia de los valores por lo menos en uno de los grupos.

Hi: Existe diferencia de los valores por lo menos en uno de los grupos.

En el cuadro de resultados del ANOVA de acuerdo al valor de la significancia considerada desde el día 1 al día 10 se evidencia en todos los casos su valor es menor a 0,05 por lo tanto se acepta la hipótesis alterna que existe diferencia de los valores en al menos uno de los grupos.

Tabla N° 12. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey).

comparaciones múltiples																					
HSD de Tukey																					
G	G	DÍA 1		DÍA 2		DÍA 3		DÍA 4		DÍA 5		DÍA 6		DÍA 7		DÍA 8		DÍA 9		DÍA 10	
		DS	P-valor																		
A	a1	125,000	0,000	106,000	0,000	112,000	0,041	65,000	0,000	89,000	0,000	41,000	0,000	62,000	0,000	58,000	0,000	71,000	0,000	61,000	0,000
	a2	-271,000	0,000	-319,000	0,000	-314,000	0,000	-397,000	0,000	-363,000	0,000	-222,000	0,030	-223,000	0,041	-138,000	0,000	-126,000	0,000	-143,000	0,000
	a3	53,000	0,000	75,000	0,000	60,000	0,000	20,000	0,000	46,000	0,000	17,000	0,000	41,000	0,000	16,000	0,000	38,000	0,000	12,000	0,000
	a4	-164,000	0,035	-272,000	0,000	-266,000	0,000	-300,000	0,000	-299,000	0,000	-333,000	0,000	-304,000	0,002	-229,000	0,087	-195,000	0,000	-182,000	0,000
	a5	-167,000	0,030	-200,000	0,000	-140,000	0,005	-193,000	0,000	-213,000	0,000	-262,000	0,006	-200,000	0,088	-241,000	0,063	-171,000	0,000	-177,000	0,000
	a6	-74,000	0,000	10,000	0,000	26,000	0,000	10,000	0,000	16,000	0,000	-8,000	0,000	8,000	0,000	-7,000	0,000	17,000	0,000	2,000	0,000
B	b1	72,000	0,000	31,000	0,000	52,000	0,000	45,000	0,000	43,000	0,000	24,000	0,000	21,000	0,000	41,000	0,000	32,000	0,000	48,000	0,000
	b2	-325,000	0,000	-394,000	0,000	-374,000	0,000	-417,000	0,000	-410,000	0,000	-239,000	0,016	-264,000	0,009	-154,000	0,000	-164,000	0,000	-156,000	0,000
	b3	-53,000	0,000	-75,000	0,000	-60,000	0,000	-20,000	0,000	-46,000	0,000	-17,000	0,000	-41,000	0,000	-16,000	0,000	-38,000	0,000	-12,000	0,000
	b4	-218,000	0,002	-347,000	0,000	-327,000	0,000	-320,000	0,000	-346,000	0,000	-350,000	0,000	-345,000	0,000	-246,000	0,054	-233,000	0,073	-194,000	0,000
	b5	-221,000	0,002	-275,000	0,000	-200,000	0,000	-213,000	0,000	-260,000	0,000	-279,000	0,003	-241,000	0,022	-257,000	0,038	-209,000	0,000	-190,000	0,000
	b6	-127,000	0,000	-64,000	0,000	-33,000	0,000	-9,000	0,000	-30,000	0,000	-25,000	0,000	-32,000	0,000	-24,000	0,000	-21,000	0,000	-10,000	0,000

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

Leyenda:

G= Grupos. DS= Desviación Estándar.

A= Glibenclamida (a1 = Blanco, a2 = Aloxano, a3 = Isulina, a4 = Extracto 100 mg/kg, a5= Extracto 200 mg/kg, a6, Extracto 300 mg/kg).

B= Insulina (b1 = Blanco, b2 = Aloxano, b3 = Glibenclamida, b4 = Extracto 100 mg/kg, b5= Extracto 200 mg/kg, b6, Extracto 300 mg/kg).

En la tabla N°12. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

CONTRASTACIÓN DE HIPOTESIS RESPECTO A LA DOSIS

H0 El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 100mg/kg no tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Hi extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 100mg/kg tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Según la tabla N°12, rechazamos la hipótesis nula porque de acuerdo al valor de la significancia en el transcurso de los días se evidencia que existe diferencia entre el extracto de 100mg/kg, sin embargo, esa diferencia se asocia a un efecto hipoglicemiante menor en comparación con la glibenclamida así mismo sucede con la insulina.

H0 El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 200mg/kg no tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Hi extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 200mg/kg tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Según la tabla N°12, rechazamos la hipótesis nula porque de acuerdo al valor de la significancia en el transcurso de los días se evidencia que existe diferencia entre el extracto de 200mg/kg, sin embargo, esa diferencia se asocia a un efecto hipoglicemiante menor en comparación con la glibenclamida así mismo sucede con la insulina.

H0 El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 300mg/kg no tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Hi extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” a 300mg/kg tiene efecto hipoglucemiantes en ratas diabéticas inducidas por aloxano.

Según la tabla N°12, rechazamos la hipótesis nula porque de acuerdo al valor de la significancia en el transcurso de los días se evidencia que existe diferencia entre el extracto de 300mg/kg, sin embargo, esa diferencia se asocia a un efecto hipoglicemiante mayor en comparación con la glibenclamida pero un efecto hipoglicemiante menor al de la insulina

Subconjuntos homogéneos

Tabla N°13. Subconjuntos homogéneos día 1.

HSD de Tukey ^a		DÍA 1			
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
BLANCO	6	70,0			
INSULINA	6	143,0	143,0		
GLIBENCLAMIDA	6	196,0	196,0		
EXTRACTO 300 mg/kg	6		270,0	270,0	
EXTRACTO 100 mg/kg	6			361,0	361,0
EXTRACTO 200 mg/kg	6			364,0	364,0
ALOXANO	6				468,0
Sig.		0,000	0,000	0,000	0,000
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.					
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.					

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°13. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 1 muestra primero a la insulina con 143,000mg/dL, seguido de la glibenclamida con 196,00mg/dL.

Tabla N°14. Subconjuntos homogéneos.

DÍA 2			
HSD de Tukey ^a			
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0,05	
		1	2
BLANCO	6	71,0	
INSULINA	6	103,0	
EXTRACTO 300 mg/kg	6	167,0	
GLIBENCLAMIDA	6	178,0	
EXTRACTO 200 mg/kg	6		378,0
EXTRACTO 100 mg/kg	6		450,0
ALOXANO	6		497,0
Sig.		0,000	0,063
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.			
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.			

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°14. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 2 muestra primero a la insulina con 103,0mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 167,0mg/dL luego la glibenclamida con 178,0mg/dL.

Tabla N°15. Subconjuntos homogéneos día 3.

DÍA 3					
HSD de Tukey ^a					
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0,05			
		1	2	3	4
BLANCO	6	75,0			
INSULINA	6	127,0	127,0		
EXTRACTO 300 mg/kg	6	161,0	161,0		
GLIBENCLAMIDA	6		187,0		
EXTRACTO 200 mg/kg	6			327,0	
EXTRACTO 100 mg/kg	6				454,0
ALOXANO	6				501,0
p-valor		0,000	0,000	1,000	0,000
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.					
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.					

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°15. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 3 muestra primero a la insulina con 127,0mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 161,0mg/dL donde ya desplazo a la glibenclamida con 187,0mg/dL a la segunda columna.

Tabla N°16. Subconjuntos homogéneos día 4.

DÍA 4				
HSD de Tukey ^a				
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0,05		
		1	2	3
BLANCO	6	74,0		
INSULINA	6	119,0		
EXTRACTO 300 mg/kg	6	128,0		
GLIBENCLAMIDA	6	139,0		
EXTRACTO 200 mg/kg	6		333,0	
EXTRACTO 100 mg/kg	6		439,0	439,0
ALOXANO	6			537,0
p-valor		0,000	0,000	0,000
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.				
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.				

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°16. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 4 muestra primero a la insulina con 119,0mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 128,0mg/dL luego a la glibenclamida con 139,0mg/dL.

Tabla N°17. Subconjuntos homogéneos día 5.

DÍA 5				
HSD de Tukey ^a				
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0,05		
		1	2	3
BLANCO	6	72,0		
INSULINA	6	115,0		
EXTRACTO 300 mg/kg	6	146,0		
GLIBENCLAMIDA	6	162,0		
EXTRACTO 200 mg/kg	6		376,0	
EXTRACTO 100 mg/kg	6		462,0	46,0
ALOXANO	6			525,0
p-valor		0,000	0,000	0,000
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.				
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.				

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°17. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 5 muestra primero a la insulina con 115 mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 146,0mg/dL luego a la glibenclamida con 162,0mg/dL.

Tabla N°18. Subconjuntos homogéneos día 6.

DÍA 6			
HSD de Tukey ^a			
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
BLANCO	6	80,0	
INSULINA	6	105,0	
GLIBENCLAMIDA	6	122,0	
EXTRACTO 300 mg/kg	6	130,0	
ALOXANO	6		344,0
EXTRACTO 200 mg/kg	6		384,0
EXTRACTO 100 mg/kg	6		455,0
p-valor		0,000	0,000
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.			
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.			

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°18. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 6 muestra primero a la insulina con 105,0mg/dL, seguido la glibenclamida con 122,0mg/dL luego del extracto de 300mg/kg con 130,0mg/dL.

Tabla N°19. Subconjuntos homogéneos día 7.

DÍA 7				
HSD de Tukey ^a				
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
BLANCO	6	80,0		
INSULINA	6	101,0		
EXTRACTO 300 mg/kg	6	134,0	134,0	
GLIBENCLAMIDA	6	142,0	142,0	
EXTRACTO 200 mg/kg	6		343,0	343,0
ALOXANO	6			365,0
EXTRACTO 100 mg/kg	6			447,0
p-valor		0,000	0,067	0,000
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.				
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.				

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°19. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 7 muestra primero a la insulina con 101,0mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 134,0mg/dL, luego de la glibenclamida con 14,0mg/dL, también se va evidenciado que extracto de 200mg/kg con 343,0mg/dL.

Tabla N°20. Subconjuntos homogéneos día 8.

DÍA 8				
HSD de Tukey ^a				
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
BLANCO	6	77,0		
INSULINA	6	118,0	118,0	
GLIBENCLAMIDA	6	135,0	135,0	135,0
EXTRACTO 300 mg/kg	6	143,0	143,0	143,0
ALOXANO	6	273,0	273,0	273,0
EXTRACTO 100 mg/kg	6		364,0	364,0
EXTRACTO 200 mg/kg	6			376,0
p-valor		0,000	0,054	0,063
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.				
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.				

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°20. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 8 muestra primero a la insulina con 118,0mg/dL, seguido de la glibenclamida con 135,0mg/dL, luego del extracto de 300mg/kg con 144,0mg/dL.

Tabla N°21. Subconjuntos homogéneos día 9.

DÍA 9			
HSD de Tukey ^a			
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0,05	
		1	2
BLANCO	6	79,0	
INSULINA	6	112,0	112,0
EXTRACTO 300 mg/kg	6	133,0	133,0
GLIBENCLAMIDA	6	150,0	150,0
ALOXANO	6	277,0	277,0
EXTRACTO 200 mg/kg	6	321,0	321,0
EXTRACTO 100 mg/kg	6		346,0
p-valor		0,057	0,073
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.			
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.			

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°21. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 9 muestra primero a la insulina con 112,0mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 133,0mg/dL, luego de la glibenclamida con 150,0mg/dL, también se evidencia al extracto de 200mg/kg con 321,0mg/dL.

Tabla N°22. Subconjuntos homogéneos día 10.

DÍA 10		
HSD de Tukey ^a		
GRUPOS	N	Subconjunto para alfa = 0,05
		1
BLANCO	6	78,0
INSULINA	6	127,0
EXTRACTO 300 mg/kg	6	137,0
GLIBENCLAMIDA	6	139,0
ALOXANO	6	283,0
EXTRACTO 200 mg/kg	6	317,0
EXTRACTO 100 mg/kg	6	321,0
p-valor		0,061
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.		
a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.		

La unidad de medida correspondiente a los valores en la presente tabla está referida a mg/dL.

En la tabla N°22. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Para el día 10 muestra primero a la insulina con 127,0mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 137,0mg/dL, luego de la glibenclamida con 139,0mg/dL, también se evidencia al extracto de 200mg/kg con 317,0mg/dL.

5. DISCUSIÓN

Según la tabla N°6 del análisis fitoquímico el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, se identificó cualitativamente los principales metabolitos secundarios: flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, saponinas, cuyos resultados concuerdan con la investigación de Pari y Ramos (2019) de la actividad antioxidante y antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de *passiflora tripartita* var. *mollissima* (kunth) “tumbo serrano”, identificaron los siguientes metabolitos: flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, esteroides y grupo amino libre.⁽⁵⁴⁾ También en el estudio de Charco (2017) de la “evaluación del extracto hidroalcohólico de *Passiflora tripartita* y pre formulación de jarabe, identifico la presencia de los siguientes metabolitos: alcaloides, lactonas, cumarinas, triterpenos, catequinas, azúcares reductores, taninos y flavonoides.⁽⁵⁵⁾

Según la tabla N°7 del ensayo de toxicidad en artemia salina del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, mostro una CL₅₀ de 519.612µg/mL estando en la clasificación de ligeramente toxico. Nuestros resultados no concuerdan con Idrobo (2016) en su estudio “evaluación ansiolítica comparativa por solventes de los extractos de hojas flores de *pasiflora manicata* y *pasiflora tripartita* mediante administración vía oral en ratones *mus musculus*.” Mostro que el extracto de flores de P. tripartita en metanol es el más seguro para su uso al tener una DL₅₀ de 675 ppm, mientras que los extracto de hojas de P. manicata en acetato de etilo seguido por hojas de P. tripartita en agua son los más tóxicos al tener los DL₅₀ de 75 y 90 ppm.⁽⁵⁶⁾

Aranda et al realizo el estudio toxicidad, actividad antioxidante in vitro e hipoglicemiante in vitro e in vivo del extracto acuoso de *juglans neotropica diels* (nogal peruano), también utilizaron el ensayo de toxicidad en *artemia salina* obteniendo en sus resultados una CL₅₀ de 3108 µg/mL que está en los rangos de no toxicidad, que al igual que nuestro estudio sirvió como referencia para aplicarlo en el método hipoglicemiante.⁽⁵⁷⁾

No se encontró en la literatura estudios que hayan utilizado las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo” para el efecto hipoglicemiante, sin embargo la parte utilizada fue el fruto como lo referencia Plasencia (2019) en su estudio “efecto del zumo de *Passiflora tripartita* var. *Mollissima* (pur pur) sobre la acción hiperglucemiante de adrenalina en *Rattus rattus* var. *albinus*”, demostró en sus resultados que el del zumo de *Passiflora*

tripartita var. *Mollissima* (pur pur) tiene efecto antihiper glucemiante con la acción de adrenalina a los 15 y 30 minutos.⁽¹²⁾

Villena *et al.* en su estudio “Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sim (maracuyá) en ratas aloxanizadas” demostraron los efectos beneficiosos al evidenciarse un porcentaje de variación favorable con extracto 50 mg/kg (58.8%; $p < 0.014$; 100 horas), 100 mg/kg (36.5%; $p < 0.086$; 96 horas), y extracto a dosis de 200 mg/kg (41%; $p < 0.014$; 100 horas). Concluyeron que el extracto del fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) disminuye los niveles de glicemia en ratas aloxanizadas.⁽¹³⁾

En la tabla N°10. Se evidencia que el extracto de las hojas de *Passiflora tripartita* “*Tumbo*” mostro un efecto hipoglicemiante a una dosis de 300mg/kg que se mantuvo constante durante los 10 días de tratamiento.

El efecto hipoglicemiante se explicaría por la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides en sinergia con otros grupos de constituyentes químicos de actividad hipoglicemiante. El estudio realizado por Camones *et al.*, demostraron la acción hipoglicemiante con los compuestos fenólicos y flavonoides así como de taninos, saponinas y esteroides del extracto acuoso extraído de las hojas de *Psidium guajava* L. (guayaba), y el estudio realizado por Nakamura *et al.* demostraron la acción hipoglucemiante de los flavonoides del fruto de *Morinda citrifolia* (noni) en ratas con diabetes inducidas por aloxano.⁽⁵⁸⁾

En su estudio de Gonzales *et al.* (2011), titulado “Citroflavonoides como posible alternativa en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones”. Demostraron que los citroflavonoides han sido ampliamente estudiados desde diferentes puntos de vista, entre ellos destacan los que se encuentran de manera más abundante en los cítricos como hesperidina, naringina, rutina y diosmina. Estos citroflavonoides presentan evidencias de efectos hipoglucemiantes, antihiper glicémicos y/antidiabéticos tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*. Lo cual de una manera general expresamos en nuestro estudio del efecto hipoglicemiante de las hojas de *Passiflora tripartita*, se encontró la presencia de flavonoides.⁽⁵⁹⁾

6. CONCLUSIONES

- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, contiene flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos y saponinas. Por lo tanto, se asume que estos metabolitos presentes en nuestra planta serían los que le dan el efecto hipoglucemiante.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, presento una CL⁵⁰ de 519.612µg/mL mediante el ensayo de toxicidad en *Artemia salina*, clasificándolo como ligeramente toxico.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, presento efecto hipoglucemiante a una dosis de 100mg/kg pero menor en comparación a la glibenclamida.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, presento efecto hipoglucemiante a una dosis de 200mg/kg pero menor en comparación en la glibenclamida.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, presento efecto hipoglucemiante a una dosis de 300mg/kg pero mayor efecto en comparación a la glibenclamida.

7. RECOMENDACIONES

- Se recomienda identificar y cuantificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- Realizar un estudio de efecto hipoglucemiante a dosis mayores de 300mg/kg del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”, para ver si se sigue manteniendo el efecto o presente alguna toxicidad.
- Realizar un estudio histopatológico del páncreas de las ratas para ver el cual es la protección que genera el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Federación Internacional de Diabetes - Datos y cifras [Internet]. [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
3. Federación Internacional de Diabetes - ¿Qué es la diabetes? [Internet]. [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
4. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. Actualización. [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
5. DIABETES: ¿SABES CÓMO PREVENIRLA? | Gobierno del Perú [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/77744-diabetes-sabes-como-prevenirla>
6. DISURS CHANKA -, ANDAHUAYLAS. Boletín Epidemiológico 2019 “DIABETES MELLITUS” [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 5]. Available from: http://disachanka.gob.pe/portal/epi/BOLETIN_CHANKA_2019_SE04.pdf
7. Ortiz, Anzola C. Estudio del efecto fisiológico del consumo de arepas enriquecidas con pectina extraída de la cáscara de *Passiflora tripartita* var. *Mollissima* (Curuba). Vol. 47, Rev. Colomb. Quim. 2018.
8. Estevam CS, Lima CA, Santos JL. Glycemic Regulation and Cytotoxic Characteristics of the Ethyl Acetate Fraction from *Passiflora cincinnata* Mast Leaves. 2017;(August):1–21.
9. Sousa RVRB, Guedes MIF, Mendes MMM, Viana DA, Da Silva ING, Rodrigues PAS, et al. Hypoglycemic effect of new pectin isolated from *passiflora glandulosa* cav in alloxan-induced diabetic mice. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;4(1):1571–86.
10. Lima ES, Schwertz MC, Sobreira CRC, Borrás MRL. Efeito hipoglicemiante da farinha do fruto de maracujá-do-mato (*Passiflora nitida* Kunth) em ratos normais e diabéticos. *Rev Bras Plantas Med*. 2012;14(2):383–8.
11. Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, Maithani M, Singh R. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin- induced diabetes in mice. *J Ethnopharmacol*. 2012 Feb 15;139(3):801–6.
12. Ms. C. Plasencia Cuba JL, Dr. Lujan Bulnes LA. Efecto del zumo de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* “pur pur” sobre la acción hiperglucemiante de la adrenalina en *Rattus rattus* var. *albinus* [Internet]. Trujillo - Perú; 2019 [cited 2020 Mar 5]. Available from: [http://www.dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/14730/Plasencia Cuba%20 Jorge Luis.pdf?sequence=3&isAllowed=y](http://www.dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/14730/Plasencia%20Cuba%20Jorge%20Luis.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
13. Villena Nakamura C. AAJ. CHB. EGE. & JTB. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sim (maracuyá) en ratas

- aloxanizadas | CONOCIMIENTO PARA EL DESARROLLO. 2017 [cited 2020 Mar 5];4. Available from: <https://revista.usanpedro.edu.pe/index.php/CPD/article/view/166>
14. Efecto del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sims “maracuyá” en el nivel de glicemia de ratas normales | CONOCIMIENTO PARA EL DESARROLLO. 2018 [cited 2020 Mar 5];4 (1). Available from: <https://revista.usanpedro.edu.pe/index.php/CPD/article/view/178>
 15. Dolores CM, Benavides ER. LIPÍDICO Y GLICEMIA , DE MUJERES CON *Pysalis peruviana* , *Passiflora edulis* , *Ananas comosus* , *Avena sativa* , *Linum usitatissimum* and *Stevia rebaudiana* , ABOUT THE LIPID PROFIL AND GLICEMIA , FROM WOMEN WITH OVERWEIGHT AND OBESITY. 84(1).
 16. García Gonzáles MH. Actividad antioxidante in vitro de *Passiflora tripartita* var. *mollissima* “puro puro” procedente de los distritos de Usquil, Charat y Huaranchal. Universidad César Vallejo. TRUJILLO: Universidad César Vallejo; 2017.
 17. Nam Han Cho (Presidente) DW, (Vicepresidente), Leonor Guariguata PA, Montoya, Nita Forouhi, Ian Hambleton, Rui Li A, Majeed, Jean Claude Mbanya, Ayesha Motala K, Venkat Narayan, Ambady Ramachandran W, Rathmann, Gojka Roglic, Jonathan Shaw M, et al. ATLAS de la DIABETES de la FID 6ª edición [Internet]. 2013. [cited 2020 Mar 7]. p. 160. Available from: http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2014/10/SP_6E_Atlas_Full.pdf%0Ahttps://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf
 18. Diabetes Mellitus: Programa Completo Para Su Tratamiento Dietetico - Erika Rivera Arce - Google Libros [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=3QqxoZaUQ18C&printsec=frontcover&dq=diabetes+mellitus&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiK24aZxrhAhUBnlkKHSPRCXcQ6AEIKDAA#v=onepage&q=diabetes mellitus&f=false>
 19. La Diabetes en la Práctica Clínica (eBook) - Francisco Javier Tébar Massó - Google Libros [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=m8dcQYBF3UQC&pg=PA3&dq=diabetes+mellitus+clasificacion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjHkPHIx7nhAhWpwVkkHf3XBfgQ6AEIKDAA#v=onepage&q=diabetes mellitus clasificacion&f=false>
 20. Endocrinología clínica - Google Libros [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=RDHjdzVuc10C&pg=PA257&dq=diabetes+mellitus+clasificacion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjHkPHIx7nhAhWpwVkkHf3XBfgQ6AEIODAD#v=onepage&q=diabetes mellitus clasificacion&f=false>
 21. La diabetes [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: https://www.nhs.uk/translationspanish/Documents/Diabetes_Spanish_FINAL.pdf
 22. ¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS BÁSICAS ENTRE LA DIABETES TIPO 1 Y LA DIABETES TIPO 2? [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.diabetes.ascensia.es/blog/blog-detail-one/>

23. ¿Qué le están diciendo sus números? [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: https://www.onglyza-hcp.com/content/dam/physician-services/us/164-hcp-onglyza-com/assets/pdf/3045918-_What_are_your_numbers_telling_you_brochure_in_spanish.pdf
24. Consenso de Prediabetes Documento de Posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/10/PREDIABETES.pdf>
25. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v15n3/v15n3a4.pdf>
26. TEMA 16: EL CATABOLISMO [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://www.bionova.org.es/biocast/documentos/tema16.pdf>
27. Glucolisis [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://academiaarcija.files.wordpress.com/2009/05/glucolisis.pdf>
28. GUÍA PARA PACIENTES Y FAMILIARES PÁNCREAS [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: www.gepac.es
29. Pancreatitis aguda [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v79n5/art10.pdf>
30. GUÍA BÁSICA DE ENFERMERÍA PARA PERSONAS CON DIABETES EN ATENCIÓN PRIMARIA [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: http://www.ingesa.mscbs.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Guia_Basica_Enfermeria_Diabetes.pdf
31. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2017/ju174e.pdf>
32. Glibenclamida 5mg + Metformina 500mg tableta [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 7]. Available from: www.digemid.minsa.gob.pe
33. Fisiología de la secreción de insulina y glucagón [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf
34. Juvenile Diabetes Research Foundation. Información Hacerca De La I INSULINA □ QUE ES LA INSULINA? [Internet]. [cited 2019 Apr 5]. Available from: <http://www.jdrf.org/austin/wp-content/uploads/sites/3/2013/02/Insulina.pdf>
35. EL GÉNERO PASSIFLORA L. (PASSIFLORACEAE) [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: http://www.biolveg.uma.es/abm/Volumenes/vol39/39_Esquerre-Ibanez_et_al.pdf
36. TUMBO (Mollisima H.B.K., Bailey) FAMILIA : Passifloraceae [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.minagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoragrario/agricola/lineasdecultivosemergentes/TUMBO.pdf>
37. Tumbo | Medicina Intercultural [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from:

- <http://medicinaintercultural.org/cd/plantas/tumbo>
38. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sim (maracuyá) en ratas aloxanizadas | CONOCIMIENTO PARA EL DESARROLLO [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://revista.usanpedro.edu.pe/index.php/CPD/article/view/166>
 39. Hipoglicemiantes - Definición - CCM Salud [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://salud.ccm.net/faq/20499-hipoglicemiantes-definicion>
 40. Descubre las diferencias entre tipos de extractos vegetales [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.granvelada.com/blog/diferencias-tipos-extractos-vegetales/>
 41. El cultivo del Tumbo [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://biblioteca.inia.cl/medios/biblioteca/informativos/NR38626.pdf>
 42. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/amv/v40n2/art09.pdf>
 43. ANÁLISIS DE LA GLUCEMIA Y PARÁMETROS RELACIONADOS [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://www4.ujaen.es/~esiles/TEMA 2.pdf>
 44. Hipoglucemia [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://files.sld.cu/endocrinologia/files/2011/01/hipoglucemia.pdf>
 45. Hiperglucemia Diabetes mellitus [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/guia18.pdf>
 46. Sugars [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Organic/sugar.html>
 47. Insulinoterapia [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n3/v14n3tr1>
 48. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, del Pilar Baptista Lucio M. Metodología de la investigación, 5ta Ed [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: www.FreeLibros.com
 49. Baena Paz G. Metodología de la investigación Grupo Editorial Patria Sistema de aprendizaje en línea Metodología de la investigación [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: www.editorialpatria.com.mxwww.sali.org.mx
 50. De F, Bioquímica F, De Posgrado U, Roberto Pérez J, Camborda L. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3439/Perez_lj.pdf?sequence=1
 51. Ochoa A, Lassny S, Sarmiento M, Andrea JU, De C, Aplicadas YA-UDCAV, et al. ESTUDIO FITOQUÍMICO DE LA ESPECIE VEGETAL *Bucquetia glutinosa* (L. f.) DC. (Melastomataceae) Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: <http://repository.udca.edu.co:8080/bitstream/11158/996/1/TESIS 2018-05-22.pdf>

52. Meza Vaca ET. Evaluacion de la toxicidad de la Artemia salina del extracto acuoso de las hojas de Piper aduncum L. 2018; Available from: file:///F:/artemia salina/Vaca Meza Eveleny Tirsia..... AS.pdf
53. Adrià Aguilar Catalán Natàlia Coyo Asensio Aleix Giménez Terré. BIOÉTICA EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL. Fac Vet. 2012;8.
54. Br. Regina Pari Colque, Br. Hilda Ramos Huamaní. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y ANTIINFLAMATORIA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE Passiflora tripartita var. mollissima (Kunth) “tumbo serrano”. [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 8]. Available from: [http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2763/TESIS_Pari_Regina - Ramos_Hilda.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2763/TESIS_Pari_Regina_-_Ramos_Hilda.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
55. MARITZA CUMANDÁ CHARCO HIDALGO. "EVALUACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE Passiflora tripartita. Y PRE FORMULACIÓN DE JARABE. 2017 [cited 2020 Mar 9]; Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6829/1/56T00723.pdf>
56. TATIANA PAOLA IDROBO BERMEO. “EVALUACIÓN ANSIOLÍTICA COMPARATIVA POR SOLVENTES DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS FLORES DE Pasiflora manicata y Pasiflora tripartita MEDIANTE ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL EN RATONES Mus musculus.” 2016 [cited 2020 Mar 9]; Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/5720/1/56T00651.pdf>
57. Aranda-Ventura J, Villacrés Vallejo J, García-de Sotero D, Sotero Solís V, Vásquez Torres D, Monteiro Temmerman Ú, et al. Toxicidad, actividad antioxidante in vitro e hipoglicemiante in vitro e in vivo del extracto acuoso de Juglans neotropica Diels (nogal peruano). Rev Peru Med Integr [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2020 Mar 9];1(4). Available from: <http://www.rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/view/37>
58. Nakamura CE, Demarini NC, Whu DY, Arroyo J, Condorhuamán YM. Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de Morinda Citrifolia en ratas con diabetes mellitus inducida por Aloxano. Cienc Invest. 2019;21(1):3–9.
59. Avel G, Ángel C, Víctor A, Rolffy O. Citroflavonoides como posible alternativa en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. Rev Mex ciencias Farm [Internet]. 2011;(421):17–26. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n3/v42n3a3.pdf>

9. ANEXOS

9.1 Matriz de consistencia

1. TITULO DEL PROYECTO: EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE <i>PASSIFLORA TRIPARTITA</i> “TUMBO” EN RATAS DIABÉTICAS INDUCIDAS POR ALOXANO			
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	3. OBJETIVOS	4. HIPÓTESIS	5. METODOLOGÍA
<p>2.1. Problema General</p> <p>– ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano?</p> <p>2.2. Problemas Específicos</p> <p>– ¿Cuáles son los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”?</p>	<p>3.1. Objetivo General</p> <p>– Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.</p> <p>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <p>– Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”.</p>	<p>4.1. Hipótesis General</p> <p>– El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” presenta efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas inducidas por aloxano.</p> <p>4.2. HIPOTESIS ESPECÍFICAS</p> <p>– Los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” tienen efecto hipoglucemiante</p>	<p>5.1. Tipo de Investigación</p> <p>- Por el control de los factores de estudio:</p> <p>Experimental: Porque los estudios en los que el equipo investigador asigna el factor de estudio y lo controla de forma deliberada para la realización de la investigación, según un plan preestablecido. De este modo se manipulará los animales de experimentación, primero induciendo a diabetes con aloxano y luego dándoles un tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”</p> <p>- Según la finalidad:</p> <p>Analítico: Estudios de evaluación de presunta relación causal entre un factor y un efecto, por ello se evaluará el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano</p>

<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la toxicidad aguda CL₅₀ del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” en larvas de <i>Artemia salina</i>? - ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 100mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano? - ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 200mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano? 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la toxicidad aguda CL₅₀ del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” en larvas de <i>Artemia salina</i>. - Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 100mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano. - Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 200mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano. 	<ul style="list-style-type: none"> - La toxicidad aguda CL₅₀ del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” en larvas de <i>Artemia Salina</i> presenta efectos letales. - El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 100mg/Kg tiene efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas inducidas por aloxano. - El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 200mg/Kg tiene efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas inducidas por aloxano. 	<ul style="list-style-type: none"> - Por la secuencia de estudio: Longitudinal: Estudios en los que existe un lapso de tiempo entre las distintas variables que se evalúan, de tal forma que puede establecerse una secuencia temporal entre ellas, se examinara el efecto hipoglucemiante en 10 días de tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano - Inicio del estudio en relación a los hechos: Prospectivo: Estudios cuyo inicio es anterior a los hechos estudiados, de tal forma que los datos se recogen a medida que van sucediendo. En este caso los datos serán recogidos mediante un test hipoglucemiante. <p>5.2. Nivel de investigación</p> <p>El presente trabajo de investigación será de nivel explicativo, Conforme lo referido por Hernández, Fernández y Baptista (2010), puesto que tiene por propósito hallar una relación de explicación o casualidad entre las variables de estudio del efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” en ratas diabéticas inducidas por aloxano.</p> <p>Población:</p> <p>Especie animal: ratas machos <i>rattus novergicus var. Holtzman</i> Especie vegetal: las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”</p>
---	--	---	--

<p>– ¿Cuál es el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 300mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano?</p>	<p>– Determinar el efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 300mg/Kg en ratas diabéticas inducidas por aloxano.</p>	<p>– El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo” a 300mg/Kg tiene efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas inducidas por aloxano.</p>	<p>Muestra:</p> <p>Especia animal: 42 ratas machos <i>rattus novergicus var. Holtzman</i>, 6 animales por cada grupo, un total de 7 grupos</p> <p>Especia vegetal: se utilizará 5kg de las hojas de <i>Passiflora tripartita</i> “Tumbo”</p> <p>5.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN</p> <table border="1" data-bbox="1294 619 2000 1129"> <thead> <tr> <th>GRUPOS</th> <th>UNIDAD BIOLOGICA</th> <th>PESO (g)</th> <th>DOSIS (mg/kg)</th> <th>DIAS DE TRATAMIENTO</th> <th>VIA DE ADMINISTRACION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grupo Blanco: Suero Fisiológico</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>2mL/kg</td> <td>10</td> <td>V.O</td> </tr> <tr> <td>Grupo Control Negativo: Aloxano</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>130mg/kg</td> <td>10</td> <td>IP</td> </tr> <tr> <td>Grupo Control Positivo: Glibenclamida</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>5mg/kg</td> <td>10</td> <td>V.O</td> </tr> <tr> <td>Control Positivo: Insulina</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>4UI/kg</td> <td>10</td> <td>IP</td> </tr> <tr> <td>Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>100mg/kg</td> <td>10</td> <td>V.O</td> </tr> <tr> <td>Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>200mg/kg</td> <td>10</td> <td>V.O</td> </tr> <tr> <td>Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico</td> <td>6</td> <td>200 - 400g</td> <td>300mg/kg</td> <td>10</td> <td>V.O</td> </tr> </tbody> </table>	GRUPOS	UNIDAD BIOLOGICA	PESO (g)	DOSIS (mg/kg)	DIAS DE TRATAMIENTO	VIA DE ADMINISTRACION	Grupo Blanco: Suero Fisiológico	6	200 - 400g	2mL/kg	10	V.O	Grupo Control Negativo: Aloxano	6	200 - 400g	130mg/kg	10	IP	Grupo Control Positivo: Glibenclamida	6	200 - 400g	5mg/kg	10	V.O	Control Positivo: Insulina	6	200 - 400g	4UI/kg	10	IP	Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	100mg/kg	10	V.O	Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	200mg/kg	10	V.O	Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	300mg/kg	10	V.O
GRUPOS	UNIDAD BIOLOGICA	PESO (g)	DOSIS (mg/kg)	DIAS DE TRATAMIENTO	VIA DE ADMINISTRACION																																														
Grupo Blanco: Suero Fisiológico	6	200 - 400g	2mL/kg	10	V.O																																														
Grupo Control Negativo: Aloxano	6	200 - 400g	130mg/kg	10	IP																																														
Grupo Control Positivo: Glibenclamida	6	200 - 400g	5mg/kg	10	V.O																																														
Control Positivo: Insulina	6	200 - 400g	4UI/kg	10	IP																																														
Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	100mg/kg	10	V.O																																														
Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	200mg/kg	10	V.O																																														
Grupo Problema: Extracto Hidroalcohólico	6	200 - 400g	300mg/kg	10	V.O																																														

9.2 Instrumento de recolección de datos

Anexo 02. Recolección de datos del ensayo de toxicidad en *Artemia salina*.

CONCENTRACIONES	REPETICIONES DEL EXPERIMENTO											
	1			2			3			4		
	T	V	M	T	V	M	T	V	M	T	V	M
Control Negativo Agua de mar												
Control Positivo K ₂ Cr ₂ O ₇												
Extracto - 1000µg/mL												
Extracto - 500 µg/mL												
Extracto - 100µg/mL												
Extracto - 50 µg/mL												
Extracto - 10 µg/mL												
Extracto - 5 µg/mL												
Extracto - 1 µg/mL												

Leyenda. T: Total. V: Vivas. M: Muertas.

Anexo 03. Inducción a la Hiperglucemia.

MEDICIÓN DE GLUCOSA			
Nº RATAS	PESO (g)	0 HORAS	24 HORAS
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			

9.3 Validación del instrumento de recolección de datos

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	Menos de 50	50 – 60 – 70 – 80 – 90 – 100
1. ¿En qué porcentaje estima Usted que con esta prueba se logrará el objetivo propuesto?	()	() () () () () () ✓
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?	()	() () () () () () ✓
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados son suficientes para lograr los objetivos?	()	() () () () () () ✓
4. ¿En qué porcentaje, los ítems de la prueba son de fácil comprensión?	()	() () () () () () ✓
5. ¿En qué porcentaje los ítems siguen una secuencia lógica?	()	() () () () () () ✓
6. ¿En qué porcentaje valora Usted que con esta prueba se obtendrán datos similares en otras muestras?	()	() () () () () () ✓

SUGERENCIAS

1. ¿Qué ítems considera Usted que deberían agregarse?

.....

2. ¿Qué ítems considera Usted que podrían eliminarse?

.....

3. ¿Qué ítems considera Usted que deberán reformularse o precisarse mejor?

.....

Fecha: 21/03/2019

Validado por: Dr. RUBEN E. CUEVA MESAÑA

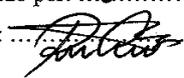
Firma: 

Figura N°4. Ficha de validación N°1 - instrumento de recolección de datos.

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	Menos de 50	50 – 60	70	80	90	100
1. ¿En qué porcentaje estima Usted que con esta prueba se logrará el objetivo propuesto?	()	()	()	()	()	(✓)
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?	()	()	()	()	()	(✓)
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados son suficientes para lograr los objetivos?	()	()	()	()	()	(✓)
4. ¿En qué porcentaje, los ítems de la prueba son de fácil comprensión?	()	()	()	()	()	(✓)
5. ¿En qué porcentaje los ítems siguen una secuencia lógica?	()	()	()	()	()	(✓)
6. ¿En qué porcentaje valora Usted que con esta prueba se obtendrán datos similares en otras muestras?	()	()	()	()	()	(✓)

SUGERENCIAS

1. ¿Qué ítems considera Usted que deberían agregarse?
.....
.....
2. ¿Qué ítems considera Usted que podrían eliminarse?
.....
.....
3. ¿Qué ítems considera Usted que deberán reformularse o precisarse mejor?
.....
.....

Fecha: 11-03-2019
 Validado por: M. Victor Humberto Chero Pacheco
 Firma: [Firma]

Figura N°5. Ficha de validación N°2 - instrumento de recolección de datos.

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	Menos de 50	50 – 60 – 70 – 80 – 90 – 100
1. ¿En qué porcentaje estima Usted que con esta prueba se logrará el objetivo propuesto?	()	() () () () <input checked="" type="radio"/> ()
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?	()	() () () () <input checked="" type="radio"/> ()
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados son suficientes para lograr los objetivos?	()	() () () () <input checked="" type="radio"/> ()
4. ¿En qué porcentaje, los ítems de la prueba son de fácil comprensión?	()	() () () () <input checked="" type="radio"/> ()
5. ¿En qué porcentaje los ítems siguen una secuencia lógica?	()	() () () () <input checked="" type="radio"/> ()
6. ¿En qué porcentaje valora Usted que con esta prueba se obtendrán datos similares en otras muestras?	()	() () () () <input checked="" type="radio"/> ()

SUGERENCIAS

1. ¿Qué ítems considera Usted que deberían agregarse?

.....

2. ¿Qué ítems considera Usted que podrían eliminarse?

.....

3. ¿Qué ítems considera Usted que deberán reformularse o precisarse mejor?

.....

Fecha: 07 febrero 2019

Validado por: D.R. Randall Seminario J.

Firma: 

Figura N°6. Ficha de validación N°3 - instrumento de recolección de datos.



VICERRECTORADO DE
INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



“Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad”

CONSTANCIA N° 225-USM-2019

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (rama florida) recibida de **Geiser Herrera Tapia y Lizeth Milagros Rojas Aguedo** de la Universidad María Auxiliadora; ha sido estudiada y clasificada como: ***Passiflora tripartita* (Juss.) Poir. Var. *mollisima* (Kunth) Holm-Niels. & P. Jorg.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: DILENIIDAE

ORDEN: VIOLALES

FAMILIA: PASSIFLORACEAE

GENERO: *Passiflora*

ESPECIE: *Passiflora tripartita* (Juss.) Poir. Var. *mollisima* (Kunth) Holm-Niels. & P. Jorg.

Nombre vulgar: “Tumbo”

Determinado por: Mag. Asunción A. Cano Echevarría

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Lima, 10 de julio de 2019

ACE/ddb



Figura N°7. Constancia de Identificación Botánica de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.

CONCENTRACIONES	REPETICIONES DEL EXPERIMENTO											
	1			2			3			4		
	T	V	M	T	V	M	T	V	M	T	V	M
Control Negativo Agua de mar	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
Control Positivo K ₂ Cr ₂ O ₇	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Extracto - 1000µg/mL	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Extracto - 500 µg/mL	10	4	6	10	2	8	10	3	7	10	1	9
Extracto - 100µg/mL	10	9	1	10	10	0	10	9	1	10	10	0
Extracto - 50 µg/mL	10	10	0	10	9	1	10	9	1	10	9	1
Extracto - 10 µg/mL	10	10	0	10	9	1	10	9	1	10	10	0
Extracto - 5 µg/mL	10	10	0	10	10	0	10	9	1	10	9	1
Extracto - 1 µg/mL	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0

Leyenda. T: Total V: Vivas M: Muertas

Figura N°8. Recolección de datos del ensayo de toxicidad en *Artemia salina*.

N° RATAS	PESO (g)	MEDICION DE GLUCOSA	
		0 HORAS	24 HORAS
1	387	84	86
2	328	71	65
3	285	68	60
4	338	73	75
5	331	74	71
6	275	80	83
7	323	70	522
8	291	61	510
9	315	81	462
10	341	73	521
11	362	89	378
12	315	77	325
13	339	77	600
14	290	66	547
15	258	86	225
16	303	52	396
17	299	84	218
18	293	56	483
19	344	83	580
20	329	64	415
21	299	82	524
22	334	65	358
23	211	88	398
24	387	63	248
25	297	93	380
26	307	77	233
27	344	83	587
28	299	83	375
29	293	70	415
30	343	65	206
31	326	85	240
32	292	84	435
33	328	93	528
34	324	85	446
35	311	78	323
36	304	72	276
37	360	81	500
38	326	68	402
39	329	84	229
40	271	85	558
41	311	79	234
42	365	64	340

Figura N°9. Inducción a hiperglicemia con aloxano.

T	N	DIA 1				DIA 2				DIA 3				DIA 4				DIA 5				DIA 6				DIA 7				DIA 8				DIA 9				DIA 10						
		H				H				H				H				H				H				H				H				H				H						
		0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4
A	1	86	86	84	82	85	75	73	74	68	66	60	73	71	70	69	70	68	86	83	80	60	62	65	53	54	52	68	60	65	55	58	60											
	1	65	64	60	62	65	68	62	60	79	75	76	80	83	79	64	68	70	73	74	76	93	91	90	84	80	80	93	90	92	70	73	72											
	1	60	61	59	60	62	58	59	68	90	90	92	87	81	77	93	93	91	92	90	89	74	75	70	73	75	78	72	69	70	93	90	91											
	1	75	73	70	65	63	70	73	75	88	86	84	81	85	83	74	76	75	69	68	66	80	83	81	99	98	92	88	86	85	84	80	80											
	1	71	70	69	70	68	82	73	62	60	61	60	65	63	60	68	69	66	83	84	80	89	88	80	92	90	88	90	96	90	99	90	99											
B	1	83	84	81	76	75	89	90	85	74	78	75	71	68	66	62	61	64	90	90	91	90	90	87	74	75	60	74	73	72	73	75	70											
	2	522	528	531	531	539	451	456	460	460	460	501	492	487	510	512	518	560	566	571	570	572	577	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
	2	510	515	517	530	525	554	559	567	573	569	574	559	570	575	560	560	566	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
	2	462	465	470	500	502	530	538	545	551	558	560	582	585	588	590	591	590	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
	2	521	522	527	533	549	563	571	580	565	562	565	566	568	571	570	574	574	566	568	571	571	572	578	577	576	577	570	573	580	584	586	590											
C	3	378	381	380	381	412	427	433	441	430	424	428	452	559	581	461	463	471	467	470	471	579	580	581	590	591	595	590	593	598	593	595	600											
	3	325	329	337	358	364	400	402	419	420	425	427	430	430	435	439	441	448	450	451	456	459	461	466	469	470	473	480	488	489	500	503	520											
	3	600	336	325	309	316	458	226	180	345	125	114	328	126	126	316	283	191	321	140	103	332	180	134	323	180	145	331	193	155	303	173	108											
	3	543	228	221	200	192	389	251	199	280	160	192	152	130	110	244	163	129	240	160	121	250	163	128	265	131	111	274	161	125	293	144	90											
	3	225	150	145	123	100	251	138	115	303	260	186	221	100	86	222	143	101	231	183	142	243	133	115	250	143	103	249	153	132	161	180	131											
D	3	396	218	202	194	180	339	184	128	354	242	151	314	205	133	303	167	121	299	123	110	302	144	131	289	160	99	290	186	143	302	163	127											
	3	218	143	116	107	101	320	152	124	309	201	194	360	224	163	324	194	123	330	153	134	320	153	119	303	140	98	309	160	134	290	177	133											
	3	483	223	218	187	170	455	241	197	423	304	170	339	153	116	360	190	146	393	160	123	370	181	129	344	180	133	353	142	103	344	140	107											
	4	580	240	160	102	134	300	119	95	282	136	104	302	120	65	290	118	91	300	134	103	333	120	94	341	120	88	328	141	73	316	151	134											
	4	415	210	131	102	97	225	115	84	218	142	96	225	168	105	244	153	106	220	120	94	251	116	83	260	118	93	293	123	78	299	142	106											
E	4	524	308	254	117	92	232	108	74	243	127	83	257	161	118	303	121	84	331	133	101	328	109	70	336	180	121	321	132	103	316	158	125											
	4	358	182	110	98	82	329	150	101	285	182	140	302	150	98	264	133	112	268	123	97	274	101	79	282	140	83	307	134	120	360	165	100											
	4	318	212	188	137	106	302	109	98	310	154	102	293	109	84	306	144	116	301	153	120	308	130	102	338	128	105	362	141	110	301	131	98											
	4	248	120	99	87	62	210	105	74	280	149	114	261	143	106	280	119	88	290	144	116	281	112	99	274	133	112	294	106	82	234	124	86											
	5	380	378	363	340	360	420	422	435	406	410	404	409	406	402	390	317	381	385	380	379	372	345	340	366	361	360	355	351	453	310	306	308											
F	5	233	230	222	216	200	382	390	403	394	391	401	406	401	398	412	390	388	420	422	419	423	421	416	451	450	455	420	413	402	408	400	392											
	5	584	581	574	590	584	600	600	592	599	600	595	591	584	583	581	571	560	559	569	560	562	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
	5	375	376	378	380	401	455	451	456	451	449	448	448	451	448	450	442	440	452	443	440	449	450	446	432	430	425	406	405	400	410	393	398											
	5	415	410	410	412	409	528	522	520	352	536	532	543	541	358	530	533	530	512	510	506	510	504	500	522	523	516	503	490	489	408	533	530											
	5	206	224	209	210	214	304	302	300	338	341	350	350	343	341	453	453	455	432	430	428	429	416	403	443	433	420	385	376	370	305	301	299											
G	6	240	239	226	232	239	275	270	272	284	271	273	291	253	249	305	381	379	299	263	260	302	183	179	330	303	291	301	280	275	290	273	264											
	6	435	410	412	408	402	522	520	515	518	495	506	514	496	493	512	506	501	501	485	480	493	473	470	502	499	481	462	444	439	432	403	400											
	6	528	525	530	540	542	518	507	501	434	425	220	344	348	341	334	329	326	329	321	257	338	323	315	322	300	291	297	288	274	280	263	255											
	6	446	442	447	439	410	423	416	417	298	302	300	303	263	158	299	291	282	288	261	539	274	251	243	581	364	352	240	222	216	266	248	232											
	6	323	320	315	308	300	304	299	300	325	326	331	228	203	196	250	241	232	539	538	257	424	402	393	430	403	360	393	360	319	394	363	350											
G	6	276	260	261	265	264	271	262	258	243	241	238	561	539	452	540	521	518	488	460	455	473	443	428	461	430	423	403	369	353	363	360	371											
	7	500	420	390	252	212	480	212	150	302	234	160	304	161	99	302	184	123	290	180	136	299	163	131	306	160	120	261	143	100	240	140	92											
	7	402	310	292	283	204	398	191	140	346	201	147	290	181	107	273	131	96	288	154	122	300	154	122	285	143	116	298	162	110	223	153	122											
	7	299	182	175	130	195	230	140	115	263	136	99	304	129	94	309	171	133	310	156	119	381	183	145	379	168	133	403	131	105	383	137	116											
	7	358	529	487	324	310	510	263	134	490	210	158	390	181	133	381	181	117	364	141	113	344	130	106	388	131	108	400	200	133	330	190	128											
G	7	234	220	196	155	160	290	140	102	244	133	105	261	126	89	280	161	124	299	163	141	306	145	101	350	188	119	344	134	102	323	180	150											
	7	340	315	292	250	200	353	264	160	348	216	131	334	143	101	302	191	137	360	191	150	368	135	93	403	199	130	369	163	113	346	138	103											

Leyenda: T: Tratamientos, N: número de ratas, H: horas de medición, A: blanco, B: aloxano, C: glibenclamida, D: insulina, E: extracto 100mg/kg, F: extracto 200mg/kg, G: extracto 300mg/kg.

Figura N°10. Recolección de datos: test hipoglicemiante.

9.4 Estudio farmacológico por horas

Anexo 05. Análisis descriptivos día 1 por horas.

DÍA 1											
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS		6 HORAS		8 HORAS	
	N	Media	DS								
Blanco	6	73,333	10,093	73,000	10,237	70,500	10,368	69,167	8,542	69,667	8,847
Aloxano	6	453,000	83,335	456,667	83,491	460,333	82,955	473,167	79,452	481,833	75,909
Glibenclamida	6	411,500	162,154	216,333	69,687	204,500	72,600	186,667	71,550	176,500	79,130
Insulina	6	419,833	119,050	212,000	62,238	157,000	57,668	107,167	17,498	95,500	24,131
Extracto 100mg/kg	6	366,000	137,701	366,500	131,957	359,333	134,515	358,000	141,150	361,333	142,242
Extracto 200mg/kg	6	374,667	112,053	366,000	111,780	365,167	117,299	365,333	117,377	359,500	113,880
Extracto 300mg/kg	6	377,167	135,821	329,333	128,318	305,333	117,871	232,333	74,995	213,500	50,580
Total	42	353,643	161,647	288,548	148,826	274,595	154,130	255,976	159,828	251,119	163,028

Según el anexo 05. Los valores de las medias en el día 1 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 212mg/dL, seguido de la glibenclamida 216mg/dL, luego extracto de 300mg/kg con 239mg/dL. Todo se mantiene constante hasta las 8 horas de tratamiento.

Anexo 06. Análisis descriptivos día 2 por horas.

DÍA 2							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	73,667	10,930	71,667	10,912	70,667	9,288
Aloxano	6	487,500	70,111	493,167	71,714	502,000	70,046
Glibenclamida	6	368,667	81,168	198,667	47,647	157,167	38,953
Insulina	6	266,333	49,786	117,667	16,633	87,667	12,044
Extracto 100mg/kg	6	446,500	102,446	447,500	103,286	452,333	102,311
Extracto 200mg/kg	6	385,500	117,947	379,000	117,986	377,167	115,875
Extracto 300mg/kg	6	376,833	108,160	201,667	55,630	133,500	21,686
Total	42	343,571	150,831	272,762	168,934	254,357	182,276

Según el anexo 06. Los valores de las medias en el día 2 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 117mg/dL, seguido de la glibenclamida 198mg/dL, luego extracto de 300mg/kg con 201mg/dL. A las 4 horas se puede evidenciar que la insulina sigue primero, pero se observa un cambio con respecto a que el extracto de 300mg/kg esta superior a la glibenclamida.

Anexo 07. Análisis descriptivos día 3 por horas.

DÍA 3							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	76,500	11,589	76,000	11,189	74,500	12,802
Aloxano	6	499,833	70,788	499,667	70,667	503,667	70,367
Glibenclamida	6	336,333	52,229	215,333	66,325	159,500	29,838
Insulina	6	266,667	32,641	148,333	19,044	106,500	19,326
Extracto 100mg/kg	6	423,500	95,402	453,167	94,300	455,333	93,046
Extracto 200mg/kg	6	350,333	104,320	343,333	97,350	311,333	103,537
Extracto 300mg/kg	6	332,167	88,115	188,333	43,084	133,333	26,432
Total	42	326,476	141,492	274,881	161,710	249,167	173,418

Según el anexo 07. Los valores de las medias en el día 3 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 148mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 188mg/dL, luego de la glibenclamida 215mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 08. Análisis descriptivos día 4 por horas.

DÍA 4							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	76,167	7,960	75,167	9,042	72,500	8,689
Aloxano	6	515,833	62,939	534,000	60,428	539,500	63,251
Glibenclamida	6	285,667	81,257	156,333	48,467	122,333	25,665
Insulina	6	273,333	30,936	141,833	23,129	96,000	18,836
Extracto 100mg/kg	6	459,333	94,072	456,167	94,726	423,000	90,404
Extracto 200mg/kg	6	373,500	133,202	350,333	138,295	314,833	137,328
Extracto 300mg/kg	6	313,833	44,183	153,500	24,639	103,833	15,549
Total	42	328,238	151,307	266,762	179,857	238,857	186,205

Según el anexo 08. Los valores de las medias en el día 4 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 141mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 153mg/dL, luego de la glibenclamida 156mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 09. Análisis descriptivos día 5 por horas.

DÍA 5							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	71,667	11,255	10,980	4,483	72,333	9,893
Aloxano	6	521,667	61,847	61,705	25,191	527,833	58,571
Glibenclamida	6	294,833	51,963	49,259	20,110	135,167	30,948
Insulina	6	281,167	23,870	14,624	5,970	99,500	13,531
Extracto 100mg/kg	6	469,833	73,551	81,569	33,300	462,500	79,188
Extracto 200mg/kg	6	373,333	121,622	114,526	46,755	373,333	116,302
Extracto 300mg/kg	6	307,833	38,499	21,729	8,871	121,667	14,501
Total	42	331,476	149,677	175,149	27,026	256,048	188,086

Según el anexo 09. Los valores de las medias en el día 5 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 14mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 21mg/dL, luego de la glibenclamida 49mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 10. Análisis descriptivos.

DÍA 6							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	82,167	9,283	81,500	8,849	80,333	9,092
Aloxano	6	340,500	267,919	342,500	269,608	344,833	271,440
Glibenclamida	6	302,333	60,530	153,167	20,331	122,167	14,497
Insulina	6	285,000	37,778	134,500	12,470	105,167	10,496
Extracto 100mg/kg	6	462,000	67,932	457,500	65,568	455,167	65,487
Extracto 200mg/kg	6	404,000	118,183	388,000	121,108	38,833	121,769
Extracto 300mg/kg	6	318,500	34,605	164,167	18,324	130,167	14.,359
Total	42	313,500	155,891	245,905	173,717	231,810	181,560

Según el Anexo 10. Los valores de las medias en el día 6 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 134mg/dL, seguido de la glibenclamida 153mg/dL, luego del extracto de 300mg/kg con 164mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 11. Análisis descriptivos día 7 por horas.

DÍA 7							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	81,000	12,490	81,500	11,221	78,833	9,663
Aloxano	6	363,167	284,789	364,167	285,512	367,000	287,609
Glibenclamida	6	302,833	49,049	159,000	19,380	126,000	7,376
Insulina	6	295,833	32,468	114,667	9,913	87,833	12,513
Extracto 100mg/kg	6	458,667	70,093	449,333	74,880	444,500	77,902
Extracto 200mg/kg	6	384,000	92,024	345,833	113,839	339,667	114,252
Extracto 300mg/kg	6	336,333	40,884	151,667	19,531	116,333	19,775
Total	42	317,405	156,120	238,024	175,232	222,881	182,942

Según el Anexo 11. Los valores de las medias en el día 7 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 114mg/dL, seguido del extracto de 300mg/kg con 151mg/dL, luego de la glibenclamida 159mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 12. Análisis descriptivos día 8 por horas.

DÍA 8							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	79,167	16,315	78,667	15,095	75,000	15,786
Aloxano	6	272,667	301,631	272,833	301,771	274,167	303,209
Glibenclamida	6	295,667	35,234	155,667	21,059	114,833	19,641
Insulina	6	305,167	37,043	136,500	22,819	100,333	14,774
Extracto 100mg/kg	6	369,000	187,482	366,167	186,693	362,667	184,794
Extracto 200mg/kg	6	437,667	100,257	383,167	77,091	369,667	74,880
Extracto 300mg/kg	6	351,833	47,402	164,833	25,918	121,000	9,209
Total	42	301,595	168,364	222,548	169,491	202,524	175,422

Según el Anexo 12. Los valores de las medias en el día 8 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 136mg/dL, seguido de la glibenclamida 155mg/dL, luego del extracto de 300mg/kg con 164mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 13. Análisis descriptivos día 9 por horas.

DÍA 9							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	80,833	10,704	79,000	13,828	79,000	11,419
Aloxano	6	273,333	301,706	275,667	304,029	277,833	306,587
Glibenclamida	6	301,000	38,005	169,167	20,371	132,000	17,573
Insulina	6	317,500	25,944	129,500	13,308	94,333	19,253
Extracto 100mg/kg	6	344,833	176,088	339,167	172,665	352,333	177765
Extracto 200mg/kg	6	349,333	83,077	330,500	81,171	312,667	77,311
Extracto 300mg/kg	6	349,167	59,139	155,500	25,681	110,500	12,046
Total	42	288,000	156,389	211,214	158,814	194,095	167,008

Según el Anexo 13. Los valores de las medias en el día 9 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 129mg/dL, seguido, del extracto de 300mg/kg con 155mg/dL, luego de la glibenclamida 169mg/dL. Se mantiene igual a las 4 horas de tratamiento.

Anexo 14. Análisis descriptivos día 10 por horas.

DÍA 10							
GRUPOS	0 HORAS			2 HORAS		4 HORAS	
	N	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Blanco	6	79,000	16,211	77,667	12,044	78,667	14,390
Aloxano	6	279,500	307,891	280,667	309,124	285,000	313,417
Glibenclamida	6	282,167	62,467	162,833	17,175	116,000	17,065
Insulina	6	304,333	40,884	145,167	15,817	108,167	17,982
Extracto 100mg/kg	6	327,167	180,200	322,167	178,900	321,167	177,958
Extracto 200mg/kg	6	340,833	70,428	321,667	67,769	312,000	70,174
Extracto 300mg/kg	6	307,500	62,651	156,333	23,157	118,500	20,216
Total	42	274,357	155,759	209,500	156,804	191,357	164,165

Según el Anexo 14. Los valores de las medias en el día 10 de tratamiento, se evidencia desde las 2 horas la insulina tiene el valor más bajo con 145mg/dL, seguido, del extracto de 300mg/kg con 156mg/dL, luego de la glibenclamida 162mg/dL. A las 4 horas se puede evidenciar que la insulina sigue primero pero se observa un cambio con respecto a la glibenclamida que esta superior que el extracto de 300mg/kg.

Anexo 15. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 1 por horas.

COMPARACIONES MÚLTIPLES											
DÍA 1											
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS		6 HORAS		8 HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor								
Glibenclamida	Blanco	338,167	0,000	143,333	0,147	134,000	0,198	117,500	49,346	106,833	0,309
	Aloxano	-41,500	0,996	-240,333	0,002	-255,833	0,001	-286,500	49,346	-305,333	0,000
	Insulina	-8,333	1,000	4,333	1,000	47,500	0,973	79,500	49,346	81,000	0,629
	Extracto 100 mg/kg	45,500	0,994	-150,167	0,113	-154,833	0,090	-171,333	49,346	-184,833	0,008
	Extracto 200 mg/kg	36,833	0,998	-149,667	0,116	-160,667	0,071	-178,667	49,346	-183,000	0,009
	Extracto 300 mg/kg	34,333	0,999	-113,000	0,388	-100,833	0,515	-45,667	49,346	-37,000	0,986
Insulina	Blanco	346,500	0,000	139,000	0,172	86,500	0,683	38,000	49,346	25,833	0,998
	Aloxano	-33,167	0,999	-244,667	0,001	-303,333	0,000	-366,000	49,346	-386,333	0,000
	Glibenclamida	8,333	1,000	-4,333	1,000	-47,500	0,973	-79,500	49,346	-81,000	0,629
	Extracto 100 mg/kg	53,833	0,984	-154,500	0,096	-202,333	0,011	-250,833	49,346	-265,833	0,000
	Extracto 200 mg/kg	45,167	0,994	-154,000	0,098	-208,167	0,008	-258,1667	49,346	-264,000	0,000
	Extracto 300 mg/kg	42,667	0,995	-117,333	0,344	-148,333	0,117	-125,167	49,346	-118,000	0,206

En el Anexo 15. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 16. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 2 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 2							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	295,000	0,000	127,000	0,054	86,500	0,296
	Aloxano	-118,833	0,217	-294,500	0,000	-344,833	0,000
	Insulina	102,333	0,379	81,000	0,451	69,500	0,552
	Extracto 100 mg/kg	-77,833	0,688	-248,833	0,000	-295,167	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-16,833	1,000	-180,333	0,002	-220,000	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-8,167	1,000	-3,000	1,000	23,667	0,996
Insulina	Blanco	192,667	0,006	46,000	0,918	17,000	0,999
	Aloxano	-221,167	0,001	-375,500	0,000	-414,333	0,000
	Glibenclamida	-102,333	0,379	-81,000	0,451	-69,500	0,552
	Extracto 100 mg/kg	-180,167	0,012	-329,833	0,000	-364,667	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-119,167	0,214	-261,333	0,000	-289,500	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-110,500	0,291	-84,000	0,407	-45,833	0,892

En el Anexo 16. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 17. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 3 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 3							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	259,833	0,000	139,333	0,012	85,000	0,231
	Aloxano	-163,500	0,007	-284,333	0,000	-344,167	0,000
	Insulina	69,667	0,642	67,000	0,576	53,000	0,747
	Extracto 100 mg/kg	-87,167	0,383	-237,833	0,000	-295,833	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-14,000	1,000	-128,000	0,027	-151,833	0,002
	Extracto 300 mg/kg	4,1667	1,000	27,000	0,991	26,1667	0,989
Insulina	Blanco	190,167	0,001	72,333	0,487	32,000	0,970
	Aloxano	-233,167	0,000	-351,333	0,000	-397,167	0,000
	Glibenclamida	-69,667	0,642	-67,000	0,576	-53,000	0,747
	Extracto 100 mg/kg	-156,833	0,010	-304,8333	0,000	-348,833	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-83,667	0,432	-195,000	0,000	-204,833	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-65,500	0,703	-40,000	0,936	-26,833	0,988

En el Anexo 17. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 18. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 4 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 4							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	209,500	0,001	81,167	0,445	49,833	0,861
	Aloxano	-230,167	0,000	-377,667	0,000	-417,167	0,000
	Insulina	12,333	1,000	14,500	1,000	26,333	0,993
	Extracto 100 mg/kg	-173,667	0,006	-299,833	0,000	-300,667	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-87,833	0,427	-194,000	0,001	-192,500	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-28,167	0,995	2,833	1,000	18,500	0,999
Insulina	Blanco	197,167	0,001	66,667	0,667	23,500	0,996
	Aloxano	-242,500	0,000	-392,167	0,000	-443,500	0,000
	Glibenclamida	-12,333	1,000	-14,500	1,000	-26,333	0,993
	Extracto 100 mg/kg	-186,000	0,003	-314,333	0,000	-327,000	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-100,167	0,276	-208,500	0,000	-218,833	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-40,500	0,966	-11,667	1,000	-7,833	1,000

En el Anexo 18. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 19. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 5 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 5							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4 HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	223,167	0,000	117,167	0,035	62,833	0,536
	Aloxano	-226,833	0,000	-333,500	0,000	-392,667	0,000
	Insulina	13,667	1,000	58,667	0,657	35,667	0,941
	Extracto 100 mg/kg	-175,000	0,001	-272,333	0,000	-327,333	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-78,500	0,366	-188,167	0,000	-238,167	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-13,000	1,000	20,167	0,997	13,500	1,000
Insulina	Blanco	209,500	0,000	58,500	0,660	27,167	0,984
	Aloxano	-240,500	0,000	-392,167	0,000	-428,333	0,000
	Glibenclamida	-13,667	1,000	-58,667	0,657	-35,667	0,941
	Extracto 100 mg/kg	-188,667	0,000	-331,000	0,000	-363,000	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-92,167	0,196	-246,833	0,000	-273,833	0,000
	Extracto 300 mg/kg	-26,667	0,990	-38,500	0,931	-22,167	0,995

En el Anexo 19. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 20. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 6 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 6							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	220,667	0,038	71,667	0,930	41,833	0,995
	Aloxano	-38,167	0,997	-189,333	0,093	-222,667	0,030
	Insulina	1,333	1,000	18,667	1,000	17,000	1,000
	Extracto 100 mg/kg	-159,667	0,249	-304,333	0,001	-333,000	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-101,667	0,744	-234,833	0,018	-262,667	0,006
	Extracto 300 mg/kg	-16,167	1,000	-11,000	1,000	-8,000	1,000
Insulina	Blanco	202,833	0,069	53,000	0,984	24,833	1,000
	Aloxano	-55,500	0,981	-208,000	0,049	-239,667	0,016
	Glibenclamida	-17,333	1,000	-18,667	1,000	-17,000	1,000
	Extracto 100 mg/kg	-177,000	0,155	-323,000	0,000	-350,000	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-119,000	0,587	-253,500	0,009	-279,667	0,003
	Extracto 300 mg/kg	-33,500	0,999	-29,667	0,999	-25,000	1,000

En el Anexo 20. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 21. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 7 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 7							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	221,833	0,040	77,500	0,919	47,167	0,993
	Aloxano	-60,333	0,974	-205,167	0,074	-241,000	0,023
	Insulina	7,000	1,000	44,333	0,995	38,167	0,998
	Extracto 100 mg/kg	-155,833	0,291	-290,333	0,003	-318,500	0,001
	Extracto 200 mg/kg	-81,167	0,898	-186,833	0,130	-213,667	0,059
	Extracto 300 mg/kg	-33,500	0,999	7,333	1,000	9,667	1,000
Insulina	Blanco	214,833	0,051	33,167	0,999	9,000	1,000
	Aloxano	-67,333	0,956	-249,500	0,016	-279,167	0,005
	Glibenclamida	-7,000	1,000	-44,333	0,995	-38,167	0,998
	Extracto 100 mg/kg	-162,833	0,245	-334,667	0,001	-356,667	0,000
	Extracto 200 mg/kg	-88,167	0,857	-231,167	0,030	-251,833	0,015
	Blanco	-40,500	0,997	-37,000	0,998	-28,500	1,000

En el Anexo 21. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 22. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 8 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 8							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	216,500	0,145	77,000	0,958	39,833	0,999
	Aloxano	23,000	1,000	-117,167	0,761	-159,333	0,430
	Insulina	-9,500	1,000	19,167	1,000	14,500	1,000
	Extracto 100 mg/kg	-73,333	0,971	-210,500	0,146	-247,833	0,051
	Extracto 200 mg/kg	-142,000	0,601	-227,500	0,093	-254,833	0,041
	Extracto 300 mg/kg	-56,167	0,993	-9,167	1,000	-6,167	1,000
Insulina	Blanco	226,000	0,114	57,833	0,990	25,333	1,000
	Aloxano	32,500	1,000	-136,333	0,615	-173,833	0,328
	Glibenclamida	9,500	1,000	-19,167	1,000	-14,500	1,000
	Extracto 100 mg/kg	-63,833	0,986	-229,667	0,088	-262,333	0,033
	Extracto 200 mg/kg	-132,500	0,674	-246,667	0,054	-269,333	0,026
	Extracto 300 mg/kg	-46,667	0,997	-28,333	1,000	-20,667	1,000

En el Anexo 22. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 23. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 9 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 9							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4 HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	220,167	0,116	90,167	0,909	53,000	0,994
	Aloxano	27,667	1,000	-106,500	0,822	-145,833	0,534
	Insulina	-16,500	1,000	39,667	0,999	37,667	0,999
	Extracto 100 mg/kg	-43,833	0,998	-170,000	0,343	-220,333	0,110
	Extracto 200 mg/kg	-48,333	0,996	-161,333	0,404	-180,667	0,285
	Extracto 300 mg/kg	-48,167	0,996	13,667	1,000	21,500	1,000
Insulina	Blanco	236,667	0,074	50,500	0,995	15,333	1,000
	Aloxano	44,167	0,998	-146,167	0,521	-183,500	0,268
	Glibenclamida	16,500	1,000	-39,667	0,999	-37,667	0,999
	Extracto 100 mg/kg	-27,333	1,000	-209,667	0,139	-258,000*	0,037
	Extracto 200 mg/kg	-31,833	1,000	-201,000	0,172	-218,333	0,116
	Extracto 300 mg/kg	-31,667	1,000	-26,000	1,000	-16,167	1,000

En el Anexo 23. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicémica ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicémico.

Anexo 24. Pruebas de post hoc (prueba de Tukey) día 10 por horas.

COMPARACIONES MULTIPLES							
DÍA 10							
GRUPOS	GRUPOS	0 HORAS		2 HORAS		4HORAS	
		Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor	Diferencia de medias	p-valor
Glibenclamida	Blanco	203,167	0,201	85,167	0,933	37,333	0,999
	Aloxano	2,667	1,000	-117,833	0,755	-169,000	0,375
	Insulina	-22,167	1,000	17,667	1,000	7,833	1,000
	Extracto 100 mg/kg	-45,000	0,998	-159,333	0,433	-205,167	0,173
	Extracto 200 mg/kg	-58,667	0,991	-158,833	0,437	-196,000	0,215
	Extracto 300 mg/kg	-25,333	1000	6,500	1,000	-2,500	1,000
Insulina	Blanco	225,333	0,118	67,500	0,978	29,500	1,000
	Aloxano	24,833	1,000	-135,500	0,620	-176,833	0,323
	Glibenclamida	22,167	1,000	-17,667	1,000	-7,833	1,000
	Extracto 100 mg/kg	-22,833	1,000	-177,000	0,311	-213,000	0,143
	Extracto 200 mg/kg	-36,500	0,999	-176,500	0,314	-203,833	0,179
	Extracto 300 mg/kg	-3,167	1,000	-11,167	1,000	-10,333	1,000

En el Anexo 24. Se realiza la comparación de los promedios de tratamientos del extracto hidroalcohólico con los medicamentos Glibenclamida e Insulina con acción hipoglicemiante ya conocida. Aquellos valores con signo negativo corresponden a niveles altos de glucosa y por tanto a niveles reducidos de efecto hipoglicemiante.

Anexo 25. Subconjuntos homogéneos día 1 por horas

DÍA 1																					
O HORAS				GLU2HORAS				GLU4HORAS				GLU6HORAS				GLU8HORAS					
HSD Tukey ^a				HSD Tukey ^a				HSD Tukey ^a				HSD Tukey ^a				HSD Tukey ^a					
GR	N	S		GR	N	S		GR	N	S		GR	N	S		GR	N	S			
		1	2			1	2			3	1			2	3			4	1	2	3
A	6	73,333		A	6	73,000		A	6	70,500		A	6	69,167		A	6	69,667			
E	6		366,000	D	6	212,000	212,000	D	6	157,000	157,000	D	6	107,167	107,167	D	6	95,500			
F	6		374,667	C	6	216,333	216,333	C	6	204,500	204,500	C	6	186,667	186,667	C	6	176,500			
G	6		377,167	G	6		329,333	G	6		305,333	G	6		232,333	G	6	213,500	213,500		
C	6		411,500	F	6		366,000	E	6		359,333	E	6		358,000	F	6	359,500	359,500		
D	6		419,833	E	6		366,500	F	6		365,167	F	6		365,333	E	6	361,333	361,333		
B	6		453,000	B	6		456,667	B	6		460,333	B	6		473,167	B	6		481,833		
P-valor		1,000	0,858	P-valor		0,147	0,096	P-valor		0,198	0,117	P-valor		0,237	0,178	P-valor		0,068	0,056		

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000.

S: Subconjunto para alfa = 0.05, GR: grupos, A: blanco, B: aloxano, C: glibenclamida, D: insulina, E: extracto 100mg/kg, F: extracto 200mg/kg, G: extracto 300mg/kg.

En el Anexo 25. Se evidencia que los valores en la primera columna presentan un mayor efecto hipoglicemiante. Se puede observar del primer día a las 0, 2, 4, 6, 8 horas de tratamiento, que primero está la insulina seguido de la glibenclamida y extracto de 300mg.



Figura N° 11. Recolección de muestra vegetal de *Passiflora tripartita* "Tumbo".

SECADO



MOLIDO



Figura N°12. Obtención del polvo fino de las hojas *Passiflora tripartita* "Tumbo".



Figura N°13. Pesada del polvo obtenido.

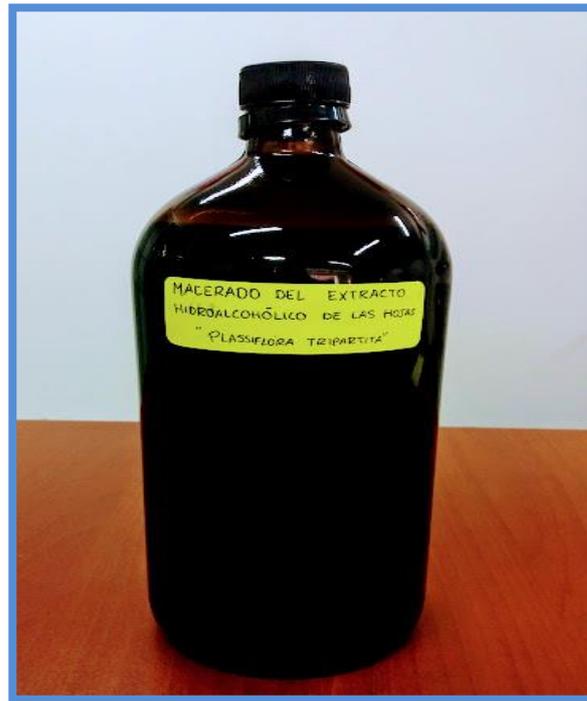


Figura N°14. Preparación del extracto hidroalcohólico de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.



Figura N°15. Filtrado del extracto hidroalcohólico de *Passiflora tripartita* “Tumbo” con papel Whatman N°40.



Figura N°16. Secado del extracto hidroalcohólico de *Passiflora tripartita* “Tumbo” en estufa a temperatura de 38 °C.



Figura N°17 .Obtención del extracto seco de *Passiflora tripartita* “Tumbo”.



Figura N° 18. Prueba de solubilidad



Figura N° 19. Análisis fitoquímico



Pesado de sal marina



Disolvió en agua destilada



Filtración 4 veces



Pesado de los huevos de *Artemia salina*

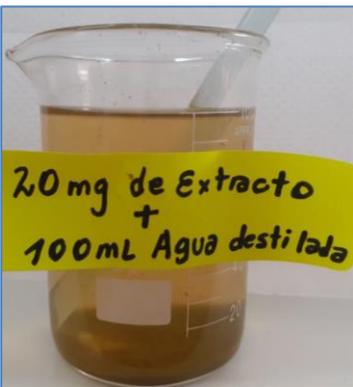


Adiciono a la pecera



Eclosión a 48 horas

Figura N°20. Obtención de larvas de *Artemia salina*.



Extracto hidroalcohólico



$K_2Cr_2O_7$



Agua + sal marina

Figura N°21. Preparación de los tratamientos para el ensayo de toxicidad en *Artemia salina*.



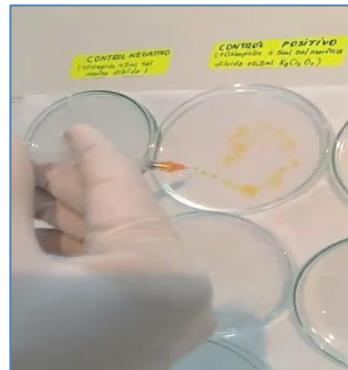
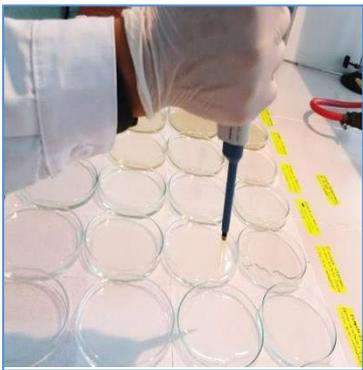
Pasado las 48 horas



Selección 10 nauplios



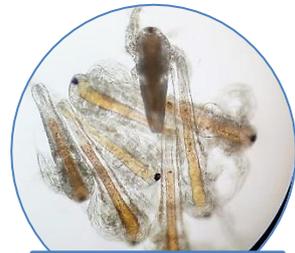
Adición a la placa petri



Administración de los tratamientos: extracto hidroalcohólico, $K_2Cr_2O_7$ y agua + sal marina



Figura N°22. Exposición a los nauplios de *Artemia salina* a los tratamientos en 24 horas.



Artemias vivas



Artemia muerta

CONCENTRACIONES	REPETICIONES DEL EXPERIMENTO											
	1			2			3			4		
	T	V	M	T	V	M	T	V	M	T	V	M
Control Negativo	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0
Agua de mar	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Control Positivo	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Extracto - 1000µg/mL	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10
Extracto - 500 µg/mL	10	4	6	10	2	8	10	3	7	10	1	9
Extracto - 100µg/mL	10	9	1	10	10	0	10	9	1	10	10	0
Extracto - 50 µg/mL	10	10	0	10	9	1	10	9	1	10	9	1
Extracto - 10 µg/mL	10	10	0	10	9	1	10	9	1	10	10	0
Extracto - 5 µg/mL	10	10	0	10	10	0	10	9	1	10	9	1
Extracto - 1 µg/mL	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0

Leyenda. T: Total V: Vivas M: Muertas

Figura N°23. Observación y conteo de los nauplios vivos y muertos.



Figura N°24. Aclimatación de los animales de experimentación.

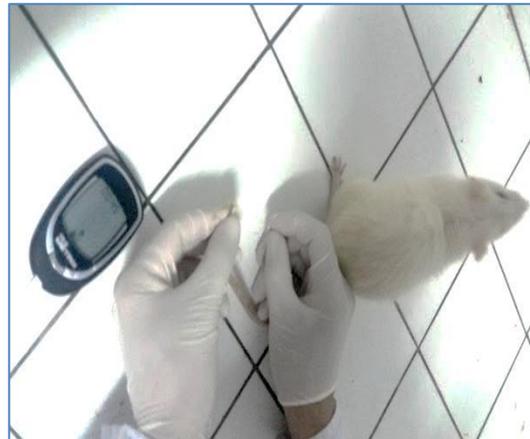


Figura N°25. Pesado de los animales de experimentación y toma de glucosa en ayunas.

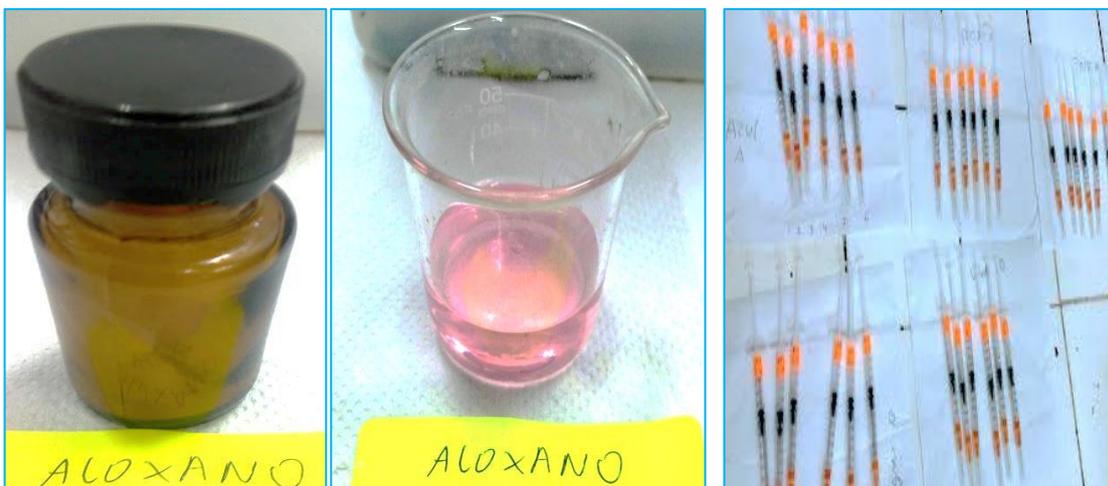


Figura N°26. Preparación del aloxano.



Figura N°27. Inducción a hiperglicemia con aloxano 130mg/kg.



Medición de glucosa 24 horas después de

Identificación con marcadores en la cola de la rata

Agrupación aleatoriamente en 6 grupos + 1 grupo sin inducción

Figura N°28. Animales de experimentación con hiperglicemia.



Glibenclámidas

Insulina

Extracto hidroalcohólico

Figura N°29. Preparación de los tratamientos a administrar.



Administración vía oral



Administración vía intraperitoneal

Figura N°30. Administración de los tratamientos.



Figura N°31. Medición de la glucosa después de la administración de los tratamientos.