



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS
DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON
HIPERGLUCEMIA INDUCIDA”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR:

JACQUELINE VICTORIA LEÓN ENCALADA

RIOBAMBA - ECUADOR

2011

Dedicatoria

Este trabajo lo dedico a Dios por ser el dueño y guiador de mi vida y regalarme una familia maravillosa.

A mis padres Bety y Hugo que con su apoyo incondicional brindado han hecho alcanzables mis metas propuestas con su amor, cuidado, paciencia y dedicación hacia mí.

A mi esposo German por su paciencia, sostén, fidelidad y amor.

A mis hermanas Yady y Katy por brindarme un poco de sus locuras, las mismas que alegraron mis momentos difíciles regalándome su alegría para salir adelante.

Agradecimiento

“La ofrenda más aceptable por Dios mismo, proviene del corazón agradecido y lleno de alegría”. Plutarco. Por la alegría alcanzada primeramente agradezco a Dios por brindarme muchas bendiciones y hacer de esto realidad.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Escuela de Bioquímica y farmacia por impartirme sus conocimientos, orientación, formación académica y profesional.

Al Bqf. Fausto Contero (Director de tesis), Dra. Susana Abdo (Colaboradora de tesis), Dr. Pablo Naveda (Docente de la Escuela de Bioquímica y Farmacia), Bqf. German Toapanta (Investigador) por haberme apoyado en la coordinación del trabajo con su ayuda incondicional así también compartiendo conocimientos los mismos que ayudaron para la elaboración de mi trabajo.

A mis amigos y amigas Pauli, Verónica, Mario, Gabriel por su amistad sincera.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación “EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA”, de responsabilidad de la señorita egresada Jacqueline Victoria León Encalada, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dra. Yolanda Díaz.
DECANA FACULTAD DE
CIENCIAS

Dr. Luis Guevara
DIRECTOR DE ESCUELA

BQF. Fausto Contero
DIRECTOR DE TESIS

Dra. Susana Abdo
MIEMBRO DE TRIBUNAL

Tec. Carlos Rodríguez
DIRECTOR CENTRO
DE DOCUMENTACIÓN

NOTA DE TESIS ESCRITA

Yo, Jacqueline Victoria León Encalada, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

JACQUELINE VICTORIA LEÓN ENCALADA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

C	Carbono
O	Oxígeno
H	Hidrógeno
mg	Miligramo
dl	Decilitro
CoA	Coenzima A
CO₂	Dióxido de carbono
NAD⁺	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (oxidado)
NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (reducido)
ATP	Adenin tri fosfato
FAD	Dinucleótido de flavina y adenina (oxidado)
FADH₂	Dinucleótido de flavina y adenina (reducido)
mmol	Milimol
L	Litro
°C	Grados Celsius
OMS	Organización mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
m	Metro
g	Gramo
kg	Kilogramo
cm	Centímetro
mm	Milímetro
pH	Potencial hidrógeno
zum	Zumo
C₆	Carbono 6
C₃	Carbono 3
UV	Ultra violeta
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Min	Minuto
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
Tmax	Temperatura máxima
Cmax.	Concentración máxima
CrCl	Cloruro de cromo
° F	Grados Fahrenheit
%H	Porcentaje de Humedad
Conc	Concentrado
Log	Logaritmo
Rf	Franja de referencia
nm	Nanómetro

uL	Microlitro
H₂SO₄	Ácido Sulfúrico
ANOVA	Análisis de varianza

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	
ÍNDICE DE CUADROS	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE GRÁFICOS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS	
ÍNDICE DE ANEXOS	
INTRODUCCIÓN	

CAPÍTULO I

1. PARTE TEÓRICA	1
1.1 HIDRATOS DE CARBONO	1
1.2 DIABETES MELLITUS	2
1.2.1 CLASIFICACIÓN	2
1.2.2 DIFERENCIAS ENTRE LA DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2	3
1.2.3 SÍNTOMAS	4
1.2.4 DIAGNÓSTICO	4
1.2.4.1 DETERMINAR LA GLUCEMIA BASAL	4
1.2.4.2. ALTERACIONES DEL METABOLISMO GLUCÍDICO, LA DIABETES	4
1.3 METABOLISMO DE LA GLUCOSA	5
1.3.1 PRIMERA ETAPA: FORMACIÓN DE ACETIL COA	5
1.3.2 SEGUNDA ETAPA: CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO O CICLO DE KREBS	5
1.3.4 LA REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA	6
1.4 INSULINA	7
1.5 GLUCAGÓN	8
1.6 HIPOGLUCEMIA	9
1.6.1 ETIOLOGÍA	9
1.6.2 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA	11
1.6.3 FISIOPATOLOGÍA	14
1.6.4 CUADRO CLÍNICO	14
1.6.5 DIAGNÓSTICO	15
1.7 LA MEDICINA TRADICIONAL	15
1.8 MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA	17
1.8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA	17
1.9 LA FITOTERAPIA	18
1.9.1 LA FITOFARMACOLOGÍA	19
1.9.2 RIESGO AL USAR VEGETALES	19
1.10 DROGAS VEGETALES	20
1.11 FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>)	21
1.11.1 ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN	22
1.11.2 GENÉTICA	22

1.11.3	VARIEDADES CONOCIDAS	23
1.11.4	HÁBITAT	24
1.11.5	DESCRIPCIÓN	25
1.11.5.1	LAS HOJAS	25
1.11.5.2	LAS FLORES.....	25
1.11.5.3	LOS FRUTOS	26
1.11.5.4	LAS SEMILLAS	26
1.11.6	CONDICIONES DE CRECIMIENTO PARA EL ÁRBOL DEL PAN	27
1.11.7	VALOR NUTRICIONAL.....	28
1.11.8	COMPOSICIÓN DEL FRUTO.....	28
1.11.9	USOS EN LA MEDICINA TRADICIONAL.....	28
1.11.10	RECETAS Y POSOLOGÍA.....	28
1.12	FLAVONOIDES	29
1.12.1	DESCUBRIMIENTO.....	30
1.12.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS FLAVONOIDES.....	31
1.12.3	BIOSÍNTESIS	32
1.12.4	FUNCIONES EN LAS PLANTAS.....	33
1.12.5	EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS	34
1.12.6	FLAVONOIDES Y SALUD.....	34
1.13	METFORMINA CLORHIDRATO.....	35
1.13.1	COMPOSICIÓN.....	36
1.13.2	INDICACIONES.....	36
1.13.4	CONTRAINDICACIONES	38
1.13.5	MECANISMO DE ACCIÓN	38
1.13.6	FARMACOCINÉTICA.....	39
1.14	<i>Rattus norvegicus</i>	40
1.14.1	CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA	40
1.14.2	DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIE	41
1.14.3	MEDIDAS.....	41
1.14.4	CICLO REPRODUCTIVO	41
1.14.5	TAMAÑO DE LA CAMADA	42
1.14.6	HÁBITOS ALIMENTICIOS	42
1.14.7	MICROAMBIENTE	42
1.14.7.1	ALOJAMIENTO Ó ENCIERRO PRIMARIO.....	43
1.14.7.2	ALIMENTACIÓN.....	44
1.14.7.3	AGUA.....	45
1.14.7.4	LECHO.....	45
1.14.8	MACROAMBIENTE.....	46
1.14.8.1	TEMPERATURA Y HUMEDAD	46
1.14.8.2	VENTILACIÓN	47
1.14.8.3	ILUMINACIÓN	47
1.14.8.4	RUIDO	48

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL.....	50
2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN.....	50
2.2 MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS.....	50
2.2.1 MATERIALES.....	50
2.2.1.1 VEGETAL.....	50
2.2.1.2 EXTRACTO.....	50
2.2.2 MATERIALES DE LABORATORIO.....	51
2.2.2.1 MATERIALES Y REACTIVOS PARA COMPROBAR LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE (ENSAYO PRE CLÍNICO).....	51
2.2.2.2 MATERIALES Y REACTIVOS PARA COMPROBAR LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE (ENSAYO CLÍNICO).....	52
2.2.3 EQUIPOS.....	52
2.3 TÉCNICAS Y MÉTODOS.....	53
2.3.1 ANÁLISIS FÍSICO – QUÍMICO.....	53
2.3.1.1. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD.....	53
2.3.1.2. DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES.....	54
2.3.1.3. DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA.....	55
2.3.1.4. DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.....	55
2.4 TAMIZAJE FITOQUÍMICO.....	56
2.4.1 ENSAYO DE DRAGENDORFF.....	58
2.4.2 ENSAYO DE MAYER.....	58
2.4.3 ENSAYO DE WAGNER.....	58
2.4.4 ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD.....	59
2.4.5 ENSAYO DE BORNTRAGER.....	60
2.4.6 ENSAYO DE BALJET.....	60
2.4.7 ENSAYO DE SUDAN.....	60
2.4.8 ENSAYO DE CATEQUINAS.....	61
2.4.9 ENSAYO DE RESINAS.....	61
2.4.10 ENSAYO DE LA ESPUMA.....	61
2.4.11 ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO.....	61
2.4.12 ENSAYO DE LA NINHIDRINA.....	62
2.4.13 ENSAYO DE SHINODA.....	62
2.4.14 ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS.....	63
2.4.15 ENSAYO DE FEHLING.....	63
2.5 OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS.....	64
2.5.1 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	64
2.5.2 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS.....	65
2.5.2.1 DETERMINACIÓN DEL PH.....	65
2.5.2.2 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA.....	65
2.5.2.3 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN.....	66

2.5.2.4 DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES.....	68
2.5.2.5 DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS.....	69
2.5.3 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.....	69
2.5.4 CUANTIFICACIÓN DE FLAVONIDES.....	70
2.6 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	71
2.6.1 HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR SOBRECARGA DE GLUCOSA.....	71
2.6.2 ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	71
2.7 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	72
2.7.1 HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR SOBRECARGA DE GLUCOSA.....	72
2.7.2 ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	73

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	75
3.1 CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA CRUDA Y SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	75
3.1.1 ANÁLISIS FÍSICO – QUÍMICO.....	75
3.1.1.1. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD.....	75
3.1.1.2. DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES.....	76
3.2 CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	77
3.2.1 TAMIZAJE FITOQUÍMICO.....	77
3.2.2 DETERMINACIÓN DEL pH.....	78
3.2.3 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA.....	79
3.2.4 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN.....	79
3.2.5 DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES.....	79
3.2.6 DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS.....	80
3.2.7 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.....	81
3.2.8 CUANTIFICACIÓN DE FLAVONIDES.....	82
3.3 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE.....	82
3.3.1 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	82
3.3.2 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) EN <i>Rattus novergicus</i>	96

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES.....	101
----------------------	-----

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES.....	103
-------------------------	-----

CAPÍTULO VI	
6. RESUMEN Y SUMMARY	104
CAPÍTULO VII	
7. BIBLIOGRAFÍA.....	106
CAPÍTULO VIII	
8. ANEXOS.....	115

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N° 1.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA HUMEDAD DE LA DROGA CRUDA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).LABORATORIO DE FITOQUÍMICA ESPOCH. FEBRERO 2011.....	75
CUADRO N° 2.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, SOLUBLES EN AGUA E INSOLUBLES EN HCl DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.	76
CUADRO N° 3.	RESULTADOS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO DE DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.....	77
CUADRO N° 4.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE pH DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.....	78
CUADRO N° 5.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.....	79
CUADRO N° 6.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.....	79
CUADRO N°7.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.....	79
CUADRO N°8.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011	80
CUADRO N°9.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE R _f DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). FEBRERO 2011.....	81
CUADRO N°10.	RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES DE HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) CON QUERCETINA UTILIZADO COMO MUESTRA ESTÁNDAR. FEBRERO 2011	82

CUADRO N°11.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN(<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. MARZO 2011	83
CUADRO N°12.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. MARZO 2011.	84
CUADRO N°13.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. MARZO 2011	85
CUADRO N°14.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100%, 50% Y 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. MARZO 2011	87
CUADRO N°15.	RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL E HIPERGLUCEMIA EN <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011	88
CUADRO N°16.	RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL, HIPERGLUCEMIA Y GLUCOSA SOMETIDA A TRATAMIENTOS A DIFERENTES DOSIS DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011	90
CUADRO N°17.	RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA	94
CUADRO N°18.	RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL E HIPERGLUCEMIA EN <i>Rattus novergicus</i> PARA INVESTIGACIÓN DE INFUSIÓN DE LAS	

	HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011.....	95
CUADRO N°19.	RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL Y GLUCOSA SOMETIDA A TRATAMIENTO DE INFUSIÓN DE HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	96
CUADRO N°20.	RESULTADO ESTADÍSTICO DE ANOVA UN FACTOR, HOMOCEDASTICIDAD.....	121
CUADRO N°21.	RESULTADO ESTADÍSTICO DE ANOVA DOS FACTORES	121
CUADRO N°22.	RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, DOSIS	122
CUADRO N°23.	RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, TIEMPO.....	123
CUADRO N°24.	RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, MEDIAS E I.C.....	125
CUADRO N°25.	RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, COMPARACIONES MÚLTIPLES.	126
CUADRO N°26.	T-STUDENT. ESTADÍSTICOS PARA LA VARIABLE. RESULTADO GLUCOSA POR DOSIS 50%.....	127
CUADRO N°27.	ESTIMACIÓN Y CONTRASTE DE DOS MEDIAS POBLACIONALES DE RESULTADO GLUCOSA POR DOSIS 50%	129

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. DIFERENCIAS ENTRE DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2	3
Tabla 2. CAUSAS DE LA HIPOGLUCEMIA	9
Tabla 3. CUADRO HIPOGLUCÉMICO SEGÚN NIVELES DE GLUCOSA.....	15

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N°1.	INSULINA.....	7
GRÁFICO N°2.	GLUCAGÓN	8
GRÁFICO N°3.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100% % DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN(<i>Artocarpus altilis</i>),SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011	84
GRÁFICO N°4.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011	85
GRÁFICO N°5.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011	86
GRÁFICO N°6.	RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100%, 50% Y 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), SEXO DE <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011	87
GRÁFICO N°7.	RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL E HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN <i>Rattus novergicus</i> . BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011	89
GRÁFICO N°8.	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN <i>Rattus novergicus</i> RESPECTO A LOS TIEMPOS DE TRATAMIENTO A UNA DOSIS DEL 100% DEL EXTRACTO	

	DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011	91
GRÁFICO N°9.	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN <i>Rattus novergicus</i> RESPECTO A LOS TIEMPOS DE TRATAMIENTO A DOSIS DEL 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	92
GRÁFICO N°10.	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN <i>Rattus novergicus</i> RESPECTO A LOS TIEMPOS DE TRATAMIENTO A DOSIS DEL 25 % DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	93
GRÁFICO N°11.	RESULTADOS DE GLUCOSA A LOS 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) AL 100%. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	96
GRÁFICO N°12.	RESULTADOS DE GLUCOSA A LOS 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) AL 50%. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	97
GRÁFICO N°13.	RESULTADOS DE GLUCOSA A LOS 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) AL 25%. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	98
GRÁFICO N°14.	RESULTADOS DE LA DISPERSIÓN DE DATOS OBTENIDOS DOSIS-GLUCOSA. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.	124
GRÁFICO N°15.	RESULTADOS DE MEDIAS DE DATOS OBTENIDOS DOSIS-GLUCOSA. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	125
GRÁFICO N°16.	RESULTADOS DE MEDIAS DE DATOS OBTENIDOS DOSIS-GLUCOSA. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.....	129

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA FLAVONA	29
FIGURA 2. RUTA DE BIOSÍNTESIS DE FLAVONOIDES EN LAS PLANTAS.....	32
FIGURA 3. EXTRACCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL PARA LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE TAMIZAJE FITOQUÍMICO.	57
FIGURA 4. ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO ALCOHÓLICO	57
FIGURA 5. ESQUEMA DE DISEÑO EXPERIMENTAL	57
FIGURA 6. ESQUEMA DE DISEÑO EXPERIMENTAL	57

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA 1. ÁRBOL DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	21
FOTOGRAFÍA 2. <i>Rattus novergicus</i>	40
FOTOGRAFÍA 3. RECOLECCIÓN SECADO Y MOLIENDA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN	114
FOTOGRAFÍA 4. ELABORACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	115
FOTOGRAFÍA 5. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD Y CENIZAS DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	115
FOTOGRAFÍA 6. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	116
FOTOGRAFÍA 7. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	116
FOTOGRAFÍA 8. CUANTIFICACIÓN DE QUERCETINA Y FLAVONOIDES DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	117
FOTOGRAFÍA 9. AMBIENTACIÓN Y CONTROL DE PESO DE <i>Rattus novergicus</i> EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS.....	117
FOTOGRAFÍA 10. TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA EN SANGRE DE UN HUMANO	118
FOTOGRAFÍA 11. TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA EN SANGRE DE <i>Rattus novergicus</i>	118
FOTOGRAFÍA 12. TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA PRODUCIDA	119

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1.	RECOLECCIÓN, SECADO Y MOLIENDA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). CHIMBORAZO CUMANDÁ.....	114
ANEXO 2.	ELABORACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	114
ANEXO 3.	DETERMINACIÓN DE HUMEDAD Y CENIZAS DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	115
ANEXO 4.	TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	115
ANEXO 5.	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).	116
ANEXO 6.	CUANTIFICACIÓN DE QUERCETINA Y FLAVONOIDES DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) POR ESPECTROFOTOMETRÍA.....	116
ANEXO 7.	AMBIENTACIÓN DE ANIMALES Y CONTROL DE PESO DE <i>Rattus norvegicus</i> EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS-ESPOCH.	117
ANEXO 8.	TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA SÉRICA NORMAL DE UN HUMANO	117
ANEXO 9.	TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA SÉRICA NORMAL DE <i>Rattus norvegicus</i>	118
ANEXO 10.	TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA CON EXTRACTO DE HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) a <i>Rattus norvegicus</i>	119
ANEXO 11.	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DOSIS-TIEMPO DEL EXTRACTO DE HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>) a <i>Rattus norvegicus</i> CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA.	119

INTRODUCCIÓN

Diabetes es una de las enfermedades crónicas del siglo XXI; convirtiéndose en uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes, al mismo tiempo de ser uno de los tratamientos más costosos.

Hoy por hoy, la salud constituye un pilar fundamental en el desarrollo de cada ser humano. Es por esto la importancia de combatir la enfermedad teniendo alternativas con el uso de plantas medicinales como son las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), especie utilizada por su propiedad hipoglucemiante.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) dice que en el país se han registrado 700 mil personas con el mal, de éstas el 70% no puede pagar el tratamiento integral y el resto tiene un control a medias. Y de dos a tres pacientes sufren complicaciones crónicas 10 años después de ser diagnosticadas. (26)

Según la Fundación Ecuatoriana de Diabetes, la prevalencia se registra en el 7% de la población ecuatoriana menor a 45 años, pero desde esa edad sube al 20% y, a partir de los 65, llega al 40%. Otro problema es que la diabetes afecta a personas de bajos recursos económicos.

Reconoce una evolución negativa la OMS y ha dispuesto que se dediquen campañas de prevención. Ecuador no está fuera de este efecto, no lleva una estadística exacta pero médicos dedicados a la atención de este mal miran con preocupación la elevación de casos, es así que la prevalencia de la diabetes entre la población adulta alcance un 6,4% para 2030, un 60% más que en 1995. (6)

En el Ecuador la dieta inadecuada de la población, el aumento en la ingestión de comida chatarra, grasas, gaseosas, etc.: el sedentarismo y el desarrollo de una vida desordenada serán causas por las cuales la diabetes ha empezado a surgir y a propagarse. (27)

Según los temas tratados en el congreso de Bioquímica Clínica realizado en Machala-Ecuador (2007), se dio importancia en la falta de estudios en la incidencia de diabetes mellitus tipo II. Con el fin de concienciar a la población y promover iniciativas para los cambios positivos en el estilo de vida.

La federación internacional de la diabetes menciona que la diabetes no es una enfermedad, sino un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por un aumento en los niveles sanguíneos de glucosa en ayuno, causada por una deficiencia relativa o absoluta de insulina. (22)

El Ministerio de Salud Pública en el Ecuador (2005), menciona que la diabetes es la tercera causa de muerte en el país. “El diabético no controlado se expone a muchas complicaciones”, indica la nutricionista Gladys Nájera de Carvajal, en el área asignada al club de diabéticos de Maldonado Carbo. (24)

La diabetes crece de forma desmedida, tal es así que en cada familia ecuatoriana hay por lo menos un paciente con diabetes, lo peor de esta situación es que, si no se recibe un tratamiento adecuado, puede sufrir ceguera, y complicaciones renales. Este mal se caracteriza por la elevación del nivel de azúcar en la sangre debido a la insuficiencia de la insulina, que es la hormona que metaboliza el azúcar, destaca Byron Cifuentes, presidente de la Federación Ecuatoriana de Diabetes. (26)

Se dice que por cada diabético diagnosticado existe uno sin detectar; se trata de una enfermedad progresiva que cursa por etapas, en la que tanto los factores ambientales, como la predisposición genética son importantes.

Estudios realizados por KEMBER MEJÍA y ELSA RENGIFO tratan sobre plantas medicinales de uso popular en la amazonia peruana; donde se manifiesta que el árbol de pan tiene los siguientes compuestos: esteroides, fenoles, flavonas, bases cuaternarias, resinas, triterpenos. (37)

Enfatizado lo anterior, el presente trabajo de investigación ha buscado la comprobación de una acción farmacológica hipoglucemiante; y dar a conocer los metabolitos secundarios presentes en extractos hidroalcohólicos e infusión de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) para su potencial aplicación en el tratamiento de la diabetes.

CAPÍTULO I

1. PARTE TEÓRICA

1.1 HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono son compuestos orgánicos formados fundamentalmente por C, O e H a partir de los cuales se puede obtener energía con gran rapidez y que aportan, aproximadamente, el 50% de las calorías que recibimos de la dieta. (24)

Se ingieren en forma de polisacáridos (ej. almidón), disacáridos (ej. sacarosa y fructosa) o monosacáridos (ej. glucosa y galactosa). En cualquier caso, se desdoblan en el intestino hasta obtener monosacáridos que son absorbidos y transformados en glucosa a nivel hepático. (24)

Los niveles de glucosa en sangre (glucemia) se mantienen dentro de unos límites muy estrechos y constantes gracias, fundamentalmente, a la acción de dos hormonas: la insulina (hipoglucemiante) y el glucagón (hiperglucemiante). Así, tras la ingestión aumenta la glucemia pero, en las personas con un correcto metabolismo hidrocarbonado, estos niveles descienden rápidamente (gracias a la liberación de insulina) de manera que tras 1,5-2 horas la glucemia vuelve al nivel basal. (24)

1.2 DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un proceso crónico que afecta a un gran número de personas, siendo un problema individual y de salud pública de enormes proporciones, que se va incrementando progresivamente. (24)(27)

Su incidencia puede ser entre el 5 y el 6 % de la población. A menudo una diabetes benigna no causa ningún síntoma externo durante años. El origen del nombre viene del griego y etimológicamente significa dulzura o miel (mellitus) que pasa a través (diabetes). Es la causa más frecuente y grave de hiperglucemia. Es una metabolopatía crónica que aparece como consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina. En estas condiciones, la entrada de glucosa en las células está disminuida y en consecuencia los niveles en sangre se mantienen elevados (hiperglucemia). Esta deficiencia da lugar a una serie de complicaciones a largo plazo, lo que origina una gran morbilidad y mortalidad. (24)(25)

Existe otro tipo de alteración denominada disminución de la tolerancia a la glucosa o tolerancia anormal a la glucosa que se caracteriza por valores de glucemia intermedios entre los normales y los elevados. (24)-(29)

1.2.1.1 CLASIFICACIÓN:

Actualmente la diabetes se clasifica en:

1. Diabetes tipo I (déficit total de insulina).
2. Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina o defecto secretor con resistencia a la insulina, los enfermos al principio no requieren la administración de insulina).
3. Diabetes secundaria (enfermedades pancreáticas, tumores endócrinos).
4. Diabetes gestacional (se detecta durante el embarazo). (22)(24)

A continuación se presenta un cuadro de diferencias entre los dos tipos de diabetes. (22)(24)

1.2.2 DIFERENCIAS ENTRE LA DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2

Tabla 1. DIFERENCIAS ENTRE DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2

	DEPENDIENTE DE INSULINA (TIPO 1)	NO DEPENDIENTE DE INSULINA (TIPO 2)
Edad de inicio	Antes de los 40 años	Después de los 40 años
Tendencia estacional	Otoño e invierno	Ninguna
Antecedentes familiares	Raro	Común
Inicio de síntomas	Aguda o subaguda	Lenta
Cetoacidosis metabólica	Frecuente	Rara
Obesidad	Rara	Común
Insulina	Disminuida o no existe	Variable
Receptores de insulina	Normales	Variable
Remisión clínica	Breve después del tratamiento	Puede ser prolongada
Objetivo de la dieta	Sincronizar la dosis de insulina y la dieta	Reducción de peso, mantener los niveles de glucosa normal y evitar síntomas

FUENTE : DIABETES. <http://www.geosalud.com/diabetesmellitus/index.htm>. 2011-05-02.

1.2.3 SÍNTOMAS

1. Polifagia (aumento de apetito)
2. Poliuria (aumento en la excreción de líquidos)
3. Polidipsia (muchacha sed)
4. Pérdida de peso y/o debilidad o fatiga. (24)(31)

1.2.4 DIAGNÓSTICO

Las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de la diabetes se basan en la demostración de una tolerancia anormal a la glucosa. Concretamente se suele:

1.2.4.1 Determinar la glucemia basal

Realizar pruebas de provocación o sobrecarga en las que se administra al paciente una cantidad conocida de glucosa y se analiza la evolución de la glucemia. Entre estas pruebas se incluyen la curva de glucemia y el test de O'Sullivan. (24)(26)

Se considera diabetes si se cumple alguno de los tres puntos que se citan a continuación:

Nivel de glucemia > 200 mg/dL acompañado de los síntomas típicos de la enfermedad.

Glucemia en ayunas > 140 mg/dL, obtenida en dos ocasiones

Glucemia en ayunas entre 110 y 140 mg/dL y dos curvas de glucemia positivas. (24)(26)

1.2.4.2. Alteraciones del metabolismo glucídico, la diabetes

Aunque las patologías relacionadas con alteraciones del metabolismo glucídico son muy diversas, vamos a centrarnos en los trastornos en la regulación del nivel de glucosa en sangre cuando la homeostasis de la glucosa se rompe por disfunción de cualquier elemento que la mantiene, sobrevienen los síndromes híper o hipoglucémicos que, como su nombre indican, conllevan el aumento (>120 mg/dL en ayunas) o la disminución (<45-50mg/dL) de la glucemia, respectivamente. (24)(30)

1.3 METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La glucólisis se inicia en el citosol y produce dos ácidos pirúvicos a partir de cada molécula de Glucosa, de tal manera que cada conjunto de reacciones de matriz ocurren dos veces durante el metabolismo de una sola molécula de Glucosa. (44)

En la matriz mitocondrial ocurre la formación de CoA y el Ciclo del Ácido Cítrico o ciclo de Krebs, llamado así en honor de su descubridor Hans Krebs. (44)

1.3.1 PRIMERA ETAPA: FORMACIÓN DE ACETIL CoA

El ácido pirúvico se divide en CO_2 y un grupo acetil. El grupo acetil se une a la coenzima-A para formar acetil CoA. Simultáneamente el NAD^+ recibe dos electrones y un ion hidrógeno para formar el NADH. El acetil CoA entra a la segunda etapa de las reacciones en la matriz. (21)

1.3.2 SEGUNDA ETAPA: CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO O CICLO DE KREBS

1. El acetil CoA cede su grupo acetil al ácido oxalacético para formar ácido cítrico.
2. El ácido cítrico se reordena para formar ácido isocítrico.
3. El ácido isocítrico cede un carbono para el CO_2 formando ácido isocetoglutárico; se forma NADH a partir de NAD^+ .
4. El ácido isocetoglutárico pierde un carbono hacia CO_2 , formando ácido succínico, se forma NADH a partir de NAD^+ y energía adicional que está almacenada en forma de ATP. En este punto, se han producido dos moléculas de CO_2 . (Estas dos moléculas de CO_2 , junto con la que fue liberada durante la formación de acetil CoA se toman en cuenta para los tres carbonos del ácido pirúvico original).
5. El ácido succínico se convierte en ácido fumárico, y el transportador de electrones FAD es cargado para formar FADH_2 .

6. El ácido fumárico se convierte en ácido maléico.
7. El ácido maléico se convierte en ácido oxalacético y se forma NADH a partir de NAD^+ .
8. El ciclo del ácido cítrico produce tres moléculas de CO_2 y NADH, una de FADH_2 y una de ATP por cada acetil CoA.
9. El NADH y el FADH_2 donarán sus electrones al sistema de transporte de electrones de la membrana interna, donde la energía de los electrones se utilizará para sintetizar ATP.
10. Los electrones de los transportadores de electrones NADH y FADH_2 entran al sistema de transporte de electrones de la membrana mitocondrial interna. Aquí su energía se utiliza para elevar el gradiente de iones hidrógeno. El movimiento de iones hidrógeno hacia su gradiente a través de las enzimas que sintetizan ATP produce la síntesis de 32 a 34 moléculas de ATP. Al final del sistema de transporte de electrones, se combinan dos electrones con un átomo de oxígeno y dos iones hidrógeno para formar agua. (44)

1.3.4 LA REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina se incrementa por:

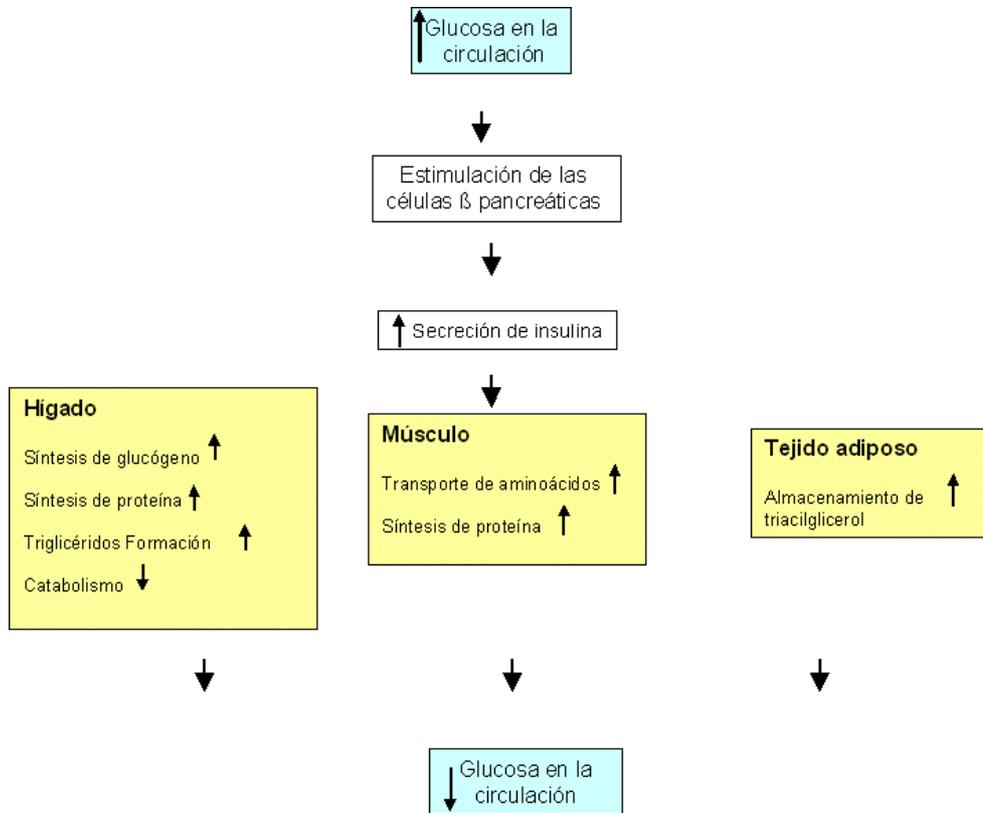
1. Concentraciones elevadas de glucosa en sangre
2. Hormonas gastrointestinales
3. Estimulación adrenérgica beta. (44)

La secreción de insulina se inhibe por:

1. Catecolaminas
2. Somatostatina. (44)

La insulina y el glucagón funcionan de forma sinérgica para mantener normales las concentraciones de glucosa en sangre. (44)

1.4 INSULINA



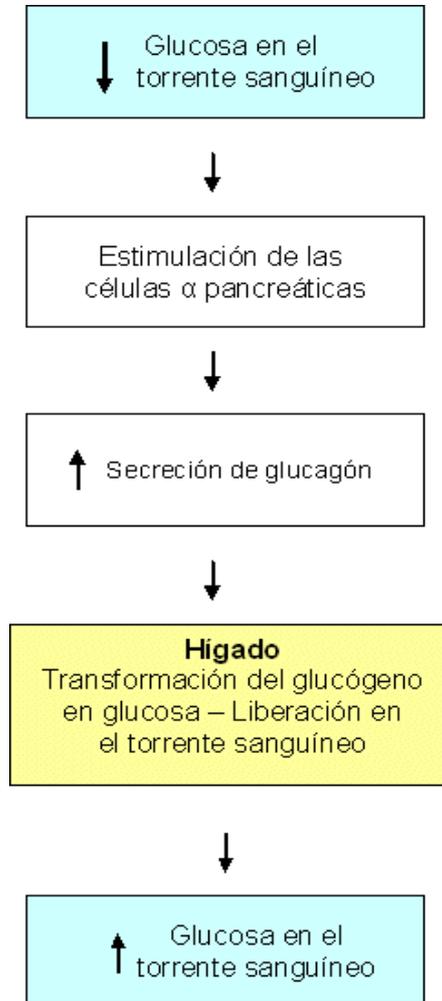
FUENTE: METABOLISMO DE LA GLUCOSA. <http://nutsade.blogspot.com/2010/07/metabolismo-de-la-glucosa.html>. 2011-05-02

GRÁFICO 1. INSULINA

Una concentración elevada de glucosa en sangre produce la secreción de la insulina: la glucosa se transporta a las células corporales. (44)

La absorción de la glucosa por el hígado, el riñón y las células del cerebro se realiza por difusión y no necesita insulina. (44)

1.5 GLUCAGÓN



FUENTE: METABOLISMO DE LA GLUCOSA. <http://nutsade.blogspot.com/2010/07/metabolismo-de-la-glucosa.html>. 2011-05-02

GRÁFICO 2. GLUCAGÓN

Los efectos del glucagón son opuestos a los de la insulina. (44)

1.6 HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia se define por la reducción en el nivel de la glucosa sanguínea capaz de inducir síntomas debido a la estimulación del sistema nervioso autónomo o a la disfunción del sistema nervioso central. (40)

Es un síndrome clínico multifactorial que tradicionalmente se diagnosticaba a través de la Triada de Whipple:

1. Disminución anormal de los niveles de glucosa sanguínea.
2. Síntomas compatibles con hipoglucemia.
3. Reversión de los síntomas cuando la glucosa retorna a su valor normal. (41)

La glucosa es el carburante principal del metabolismo energético y fundamental para el tejido nervioso como fuente principal de energía. De allí que la hipoglucemia, disminución en los niveles de glucosa en sangre, tenga un impacto notable sobre el metabolismo del tejido nervioso. El nivel de glucemia que se considera normal es motivo de controversia, para algunos, los valores aceptados son de 40 mg% en mujeres y 45 mg% en hombres; otros, proponen la cifra de 50 mg % para ambos sexos. Si la hipoglucemia es severa y prolongada, puede sobrevenir el daño cerebral irreversible y aún la muerte. (40)

1.6.1 ETIOLOGÍA

Las causas más comunes de hipoglucemia son la sobredosis de insulina y de hipoglucemiantes orales. Sin embargo, puede ser producto de diversas causas.

Tabla 2. CAUSAS DE LA HIPOGLUCEMIA

Etiología de la hipoglucemia
Hipoglucemia de ayuno
Hiperinsulinismo endógeno (insulinoma)
Deficiencias endocrinas (insuficiencia suprarrenal)
Insuficiencia renal
Fármacos (alcohol, propanol, sulfonamidas)
Posprandial
Reactiva
Relacionada con diabetes mellitus

FUENTE: HIPOGLUCEMIA. <http://www.hiperinsulinismo.org/HIPOGLUCEMIAS%20II.pdf>. 2011-05-02

Las hipoglucemias graves que se presentan con mayor frecuencia están relacionadas con el manejo de la diabetes mellitus. El 4% de las muertes de este tipo de diabéticos se debe a hipoglucemia. (40)

Los factores precipitantes son:

1. Retraso en la ingestión de alguna de las comidas.
2. Ejercicio físico exagerado.
3. Dosis excesiva de insulina exógena o de hipoglucemiantes orales.
4. Sepsis o ingesta de drogas que interfieren con la contrarregulación (bloqueadores beta) o que desplazan a la sulfonilureas de las proteínas plasmáticas (cumarínicos, alcohol).
5. Mecanismos contrarreguladores alterados por neuropatía autonómica.
6. En los pacientes no diabéticos, la causa más frecuente de hipoglucemia mediada por insulina es la liberación excesiva de insulina endógena por un tumor de células B del páncreas. Los datos que hacen presumir el diagnóstico son la hipoglucemia en ayuno, una historia familiar y la exacerbación de los síntomas con el ejercicio. (40)

1.6.2 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

En condiciones normales la concentración plasmática de la glucosa se mantiene entre límites estrechos producto del equilibrio entre su ingreso y salida al espacio intravascular, lo que depende en el primero de la absorción intestinal y de su producción endógena, y en el segundo de su nivel de captación por los tejidos. (40)

Una vez ingeridos los alimentos (período posprandial) aumentan los valores de insulina circulante producto de la mayor concentración de glucosa plasmática y a la acción de las *incretinas* (hormonas intestinales liberadas durante la alimentación). La insulina es una hormona secretada por las células β del páncreas en el periodo posprandial anabólico, que favorece el transporte de glucosa y aminoácidos al interior de las células de distintos tejidos (muscular, adiposo y hepático), estimula la síntesis de proteínas y enzimas que intervienen en la gluconeogénesis (biosíntesis de glucógeno) y la glucólisis (formación de CO₂ y H₂O en aerobiosis y de lactato en anaerobiosis) e inhibe la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis. (40)

Después de 4 a 6 horas de la ingestión de alimentos, el metabolismo pasa a una fase de ayuno o catabolia caracterizado por la disminución de la concentración de insulina e incremento de cuatro hormonas llamadas contrarreguladoras de la glucosa:

1. Glucagón: secretada por las células de los islotes pancreáticos
2. Adrenalina: sintetizada por la médula suprarrenal
3. Cortisol: sintetizada en la corteza suprarrenal
4. Hormona del crecimiento: hipofisaria. (40)

Durante este período conocido como postabsortivo se suprime parcialmente la síntesis de la glucosa y se incrementa su producción mediante la glucogenólisis (degradación del glucógeno que se transforma en glucosa y ácido láctico), y la gluconeogénesis (formación de

glucosa a expensa de aminoácidos, lactatos y glicerol). La glucogenólisis provee el 75% de las necesidades de glucosa en las primeras 12 horas de ayuno, mientras que la gluconeogénesis produce el 25% restante; aunque posteriormente es esta última la principal proveedora, el hígado el órgano efector de esta acción metabólica y la alanina su sustrato principal. Cuando el ayuno es prolongado otra fuente importante de glucosa es la gluconeogénesis renal, basada más bien en la glutamina. (40)

Si el estado de ayuno persiste, la glucemia disminuye paulatinamente al igual que su utilización, y se produce el cambio hacia una economía energética a expensas de una lipólisis de triglicéridos del tejido adiposo con la formación de glicerol y ácidos grasos libres, que se transforman en el combustible principal de diversos tejidos, reduciéndose aún más la captación de glucosa por el cerebro. También se forman a partir de los ácidos grasos libres los cetoácidos acetoacetato e hidroxibutirato, cuya función es servir como energéticos sustitutivos de la glucosa en el encéfalo. (40)

El sistema contrarregulador es de gran importancia, ya que previene o limita las hipoglucemias tanto fisiológicas como tras la administración de hipoglucemiantes, lo que protege así la función cerebral. Es precisamente el hipotálamo el sitio anatómico donde se encuentran los sensores más importantes del descenso de la glucosa, aunque también parecen existir en el hígado y el páncreas. (40)

Ante una hipoglucemia estos sensores envían estímulos que provocan la liberación de las hormonas contrarreguladoras de la glucosa antes mencionadas, cuyo objetivo es aumentar la concentración de glucosa por diversos mecanismos. El glucagón y la adrenalina son los más importantes, ya que su acción contrarreguladora comienza de forma temprana; mientras que el cortisol y la hormona del crecimiento no evidencian su papel contrarregulador hasta pasadas unas horas de comenzada la hipoglucemia. (40)

Existen otros factores que también pueden contribuir en la contrarregulación como son:

Noradrenalina: Aumenta su concentración durante la hipoglucemia y por sus efectos adrenérgicos inhibe la secreción de insulina, estimula la secreción de glucagón y en el ámbito cerebral, actúa como neurotransmisor y en la regulación de la secreción de las hormonas hipofisarias anteriores. (40)

Ácidos grasos libres: Su aumento durante el ayuno contribuye a la producción de glucosa mediante la gluconeogénesis, y se utilizan como combustible principal de los tejidos. (40)

Glucosa: Ante una hipoglucemia grave se produce glucosa endógena aun cuando faltan otros factores contrarreguladores, pues es un sistema de emergencia de autorregulación hepática para proteger al cerebro. (40)

El deterioro funcional de algunas de las hormonas coninsulares es suficiente para que pueda desarrollarse una hipoglucemia grave, aunque el resto de las hormonas actúen normalmente o incluso, incrementen su acción. (40)

En los sujetos sanos el primer mecanismo defensivo es la disminución de la secreción de insulina, lo que ocurre con niveles de glucosa plasmática de 4,4 mmol/L (80 mg/dL); mientras que la liberación de hormonas cotrarreguladoras comienza a producirse en torno a los 3,6 mmol/L (65 mg/dL). (40)

En el paciente diabético la acción contrarreguladora está condicionada por varias situaciones:

- a. La liberación de insulina no puede ser interrumpida ya que se ha administrado de forma exógena o está aumentada su producción endógena por la acción de las sulfonilureas y por tanto, seguirá utilizando la glucosa e inhibiendo su producción. (40)
- b. Durante el curso de la enfermedad puede producirse un deterioro de la respuesta de

determinada hormona contrarreguladora. (40)

1.6.3 FISIOPATOLOGÍA

La glucosa provee el 95 - 98% de las necesidades energéticas del cerebro. La disminución aguda de los niveles de glucosa inducen la secreción de hormonas contrarreguladoras - glucagón, epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona del crecimiento- que actúan conjuntamente para restaurar la normoglucemia. De estas hormonas, el glucagón y la epinefrina tienen una función primordial en la contrarregulación mediante la aceleración de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. (39)

Los diabéticos insiluno-dependientes pueden tener alterados estos mecanismos y ser vulnerables a la hipoglucemia. (39)

1.6.4 CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos de la hipoglucemia se clasifican en adrenérgicos y neuroglucopénicos. (39)

Los primeros se manifiestan cuando el descenso de la glucemia es rápido. Incluyen diaforesis, sensación de hambre, taquicardia, irritabilidad, cefalea, náuseas e hipotermia. Los segundos son más graves, puesto que se traducen en visión borrosa, debilidad, confusión, incoordinación, convulsiones y coma. Los signos neurológicos pueden durar hasta 48 horas después de la normalización de la glucemia. (39)

El cuadro hipoglucémico se clasifica según los niveles de glucosa (Tabla N. 3).

Tabla 3. CUADRO HIPOGLUCÉMICO SEGUN NIVELES DE GLUCOSA

Clasificación de la hipoglucemia
Hipoglucemia moderada (glucosa sanguínea < 50 mg/100 ml), se presenta taquicardia, sudoración, parestesias faciales, irritabilidad progresiva y sensación de hambre.
Hipoglucemia severa (glucosa sanguínea < 30 mg/100 ml) se manifiesta por confusión mental, convulsiones y coma. La hipotermia es leve (32.2 a 35°C)

FUENTE: HIPOGLUCEMIA. <http://www.aibarra.org/Guias/4-7.htm>. 2011-05-02

1.6.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser rápidamente establecido midiendo la glucemia con tiras reactivas (papel con glucosa oxidasa) y confirmado, posteriormente, con la toma de la glucemia en suero. (39)

1.7 LA MEDICINA TRADICIONAL

El concepto de medicina tradicional es una nominación convencional adoptada recientemente por investigadores de los procesos de salud-enfermedad para referirse a los sistemas médicos empíricos, organizados y fundamentados en las diversas culturas del mundo. Aunque existen generalidades compartidas, cada sociedad ha elaborado un sistema terapéutico complejo que engloba concepciones ideológicas y prácticas terapéuticas, al igual que el desarrollo de especialistas que saben cómo aplicarlas. (5)(43)

En todos los pueblos del mundo el proceso de salud enfermedad es una realidad concreta presente en el ciclo de vida de todos los individuos sociales. Desde siempre ha sido una preocupación básica del hombre la observación de sus padecimientos hasta llegar a elaborar complejas concepciones sobre la vida y la muerte, las enfermedades y sus tratamientos. (5) (43)

Parte importante del patrimonio cultural de cada pueblo es este desarrollo cognoscitivo, y a partir de él se han conformado sistemas médicos empíricos teniendo como base la apropiación y uso de los recursos naturales del entorno biótico. (5) (42) (51)

Estos conocimientos se han transmitido de generación en generación para preservar la vida y permitir la reproducción y florecimiento de la propia cultura. Miles de años de observación y experimentación empírica han sido necesarios para la evolución de los diversos sistemas médicos empíricos alrededor del mundo, de las concepciones que los fundamentan, así como del conocimiento de plantas, animales y minerales que constituyen los nichos ecológicos. Se han seleccionado los elementos útiles con potencialidades curativas y elaborando taxonomías y diferentes tratamientos para las necesidades de salud que afrontan las sociedades. (5)(7)

Frecuentemente se piensa que la medicina tradicional abarca sólo el manejo de medicamentos naturales o más específicamente, la curación herbolaria. Pero la medicina llamada tradicional es más que eso; es una concepción holística que ubica al individuo en su relación con otros hombres, con la naturaleza y con el universo. Tienen su propia lógica y leyes que entrelazan las percepciones del cuerpo con las del macrocosmos. La enfermedad es vista como un desequilibrio que se presenta por la falta de armonía o la infracción a las leyes reconocidas en dichas esferas. (5)(7)

Hasta ahora el campo de investigación sobre la medicina tradicional ha sido abordado principalmente por la antropología, pero cada vez mayor número de disciplinas científicas se incorporan para enriquecer el rescate y la revalorización de este patrimonio cultural que ha contribuido sustancialmente a la conservación de la salud humana, al igual que al desarrollo del conocimiento médico autóctono y de sus recursos. Las necesidades actuales de salud en el mundo y la crisis económica de muchos países como el nuestro, hacen indispensable un estudio más profundo de los recursos médicos disponibles. (7)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido la utilización de todos los recursos existentes sin discriminaciones ideológicas ni políticas reconsiderando la potencialidad, eficacia y aceptación de las medicinas tradicionales en las culturas populares. Con el objeto de contribuir a mantener la salud para todos los hombres, la OMS recomienda establecer puentes de colaboración entre los diferentes sistemas médicos. (7)

Desde fines de la década del 1970 se viene hablando (OMS/OPS) sobre la necesidad de integrar las medicinas tradicionales dentro de los sistemas oficiales para mejorar la calidad de los servicios de salud. Esto, sobre todo por razones de orden cultural y económico (80% de la población mundial está en una situación cultural y económica que define su preferencia y dificulta su acceso a la medicina occidental). (4)

Las principales estrategias desarrolladas para lograr esta meta han sido las investigaciones de las plantas medicinales, para conseguir una validación científica de los tratamientos herbolarios, y la movilización y capacitación de los recursos humanos de la medicina tradicional para así aprovechar mejor sus propiedades en beneficio de la salud a bajos costos. (4)

1.8 MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA

Es aquella rama de la medicina tradicional que utiliza plantas o partes de ellas, ya sean en su forma natural o preparada de diversa manera con la intención de curar o aliviar o prevenir diferentes síntomas o enfermedades. (4)

1.8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA

Todo pueblo, etnia o nación tiene su medicina tradicional, así como su tradición culinaria, del vestir etc. No importa el nivel de desarrollo que posea, ni la región en que se

desenvuelva, la medicina tradicional herbolaria es inherente a cada población y cultura, lo que le da características propias, que son:

1. Distribución mundial
2. Prácticas basadas en creencias
3. Uso actual vigente
4. Tradición cultural oral y escrita.
5. Transferencia de generación en generación
6. Difícil transferencia entre culturas diferentes.
7. Remedios confiables y seguros.
8. Bajo costo.(4)(43)

1.9 LA FITOTERAPIA

La fitoterapia es la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con la finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico.
(4)(12)

La OMS (1978) define dichos conceptos:

1. **Planta medicinal:** Todo vegetal que contiene en uno o más de sus órganos, sustancias que pueden ser usadas con finalidades terapéuticas o que son precursores en la semi-síntesis químico - farmacéutica. (14).
2. **Fitofármaco:** Es el extracto estandarizado de una parte de la planta medicinal utilizado en terapéutica. La estandarización se realiza considerando alguno de los compuestos bioactivos. (14).
3. **Principios activos:** Son las sustancias responsables de la acción farmacológica.

La fitoterapia utiliza por tanto, fitofármacos y principios activos aislados de las plantas. Estos productos deberán ser convenientemente preparados, dándoles la forma farmacéutica más adecuada para su administración al paciente. (14)

1.9.1 LA FITOFARMACOLOGÍA.

Es la rama de la farmacología que se orienta al estudio de los extractos de plantas medicinales o fitofármacos. Se requieren investigadores imaginativos, no dogmáticos, dispuestos a no dejarse anclar por comodidad a un exclusivo modelo experimental. Este tipo de investigador farmacólogo debe procurar mantener una visión holística para poder descifrar los mecanismos de acción subyacentes a los diversos compuestos contenidos en los extractos en especial de los compuestos bioactivos que pueden interactuar con múltiples sitios en el organismo.(13)

1.9.2 RIESGO AL USAR VEGETALES

En cualquier actividad humana existen diversos riesgos pero éstos pueden minimizarse con el conocimiento adecuado de los procesos y materiales que se manejan. Siempre hay que tener presente la afirmación: "nada es veneno, todo es veneno, todo depende de la dosis". Para poder adaptar satisfactoriamente esta afirmación, es necesario conocer bien las plantas en su descripción, usos y limitaciones, de manera que siempre se tenga la certeza de que la planta es la adecuada, pues no hay que olvidar el gran parecido entre algunas especies. Además es fundamental el reconocimiento médico de la dolencia, para que el tratamiento sea el adecuado y no se trate la enfermedad equivocada mientras que la real causa estragos en el organismo del paciente, eso sí, sin dejar de lado el tipo de aplicación de la planta y fundamentalmente, su dosificación y período de aplicación. (5)

Es fundamental recordar que en muchos casos son los principios tóxicos los que inducen curación. Aunque es cierto que en la actualidad muchas de las plantas usadas y aceptadas por los organismos de control son expedidas en lugares de reconocida responsabilidad, es

obligatorio efectuar un control médico del paciente y una verificación de los tratamientos que van a aplicarse. Por otra parte, es de notoria importancia el hecho de que el uso de las plantas medicinales presenta muy pocos efectos colaterales negativos, aunque esta situación no implica dejar de lado el control y vigilancia de la acción del medicamento sobre el paciente. (4)(54)

Es de gran importancia tener en cuenta que no todas las enfermedades se curan de una forma efectiva, o con la rapidez requerida, con el uso de principios fitoterapéuticos. Existen casos en los que se hace necesario recurrir a la medicina tradicional. (4)(54)

En Ecuador hay unas 500 especies de plantas medicinales conocidas, 125 de ellas ampliamente comercializadas y esto es solamente una fracción de la riqueza que se estima existe en el país. Su uso y comercio es vasto pues el 80% de la población ecuatoriana depende de la medicina tradicional y por consiguiente de las plantas o productos naturales, basados en éstas para la salud y bienestar. Esta tendencia es creciente debido, principalmente, al difícil acceso de la población a la atención médica y medicamentos en general y a través del Seguro Social, (4)(54)

Por otro lado, dado que formalmente no se cuenta con una institución gubernamental que regule la práctica de esta medicina no se puede determinar hasta qué punto se encuentra operando la iniciativa de ley. (4)(54)

1.10 DROGAS VEGETALES

La palabra "droga" tiene varias definiciones, según sea el campo en el que se utilice. En el caso de la fitoterapia, se considera que una droga es aquella parte de una planta que produce un efecto biológico sobre el organismo. (54)

Definir droga vegetal como "la planta entera o partes de éstas frescas o convenientemente desecadas que pueden utilizarse como materia prima para la elaboración de formas farmacéuticas o para la obtención de extractos utilizables en terapéutica". (54)

Hay términos que son necesarios aclarar y que comúnmente son considerados como sinónimos. Por ejemplo:

Producto medicinal herbario: corresponden a productos medicinales cuyas sustancias activas son exclusivamente drogas vegetales o preparaciones de drogas vegetales. (54)

1.11 FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)



FUENTE: LEON J.

FOTOGRAFÍA 1. ÁRBOL DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

Nombre común o vulgar: Árbol del pan, Fruta de pan, Arbopán

Nombre científico o latino: *Artocarpus altilis*

Familia: Moráceas (Moraceae).

Origen: Nativo de Indonesia y Nueva Guinea. Hoy en día cultivado en todos los trópicos.

Etimología: Artocarpus, del griego artos = pan y karpos = fruto, aludiendo a su fruto comestible. Altilis, del latín altilis-e, engordar o alimentar, refiriéndose igualmente a sus frutos. (18)

1.11.1 ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN

El antepasado del árbol del pan fue probablemente el *Artocarpus camansi*, originado en las islas Molucas y en las Filipinas. Las dos variedades de árbol del pan (la que tiene semillas y la que no) no se encontraban en estado salvaje en la mayoría de islas del Pacífico. La planta fue domesticada por primera vez en el Pacífico occidental, y su distribución por el resto de la región se debió a causa de las migraciones y colonizaciones humanas que empezaron hace unos 3.000 años. Siguiendo las migraciones por Oceanía, se puede trazar la distribución del árbol del pan, que acompañó la humanización de las islas. (19)

Con las navegaciones europeas del Mar del Sur en el siglo XVII, se transportaron especies sin semilla de Tahití a Jamaica y San Vicente, y de Tonga a la Martinica y a la Guayana Francesa, a través de las Mauricio. Estas variedades polinesias se difundieron más tarde por el Caribe, América Central, América del Sur, África tropical, Madagascar, las Maldivas, las Seychelles, Sri Lanka, el norte de Australia y el sur de Florida. Actualmente estas son las zonas donde se pueden encontrar cultivos de árbol del pan. (19)

1.11.2 GENÉTICA

El árbol del pan está genéticamente diversificado, sobre todo las variedades con semilla del oeste del Pacífico y sus híbridos (con el *Artocarpus mariannensis*) en Micronesia. Una buena parte de las variedades polinesias triploides son genéticamente idénticas, pero morfológicamente diferentes. Estas variedades polinesias triploides tienden a adaptarse mal a las condiciones de los atolones, mientras que los híbridos, con o sin semilla, se adaptan mejor. (19)

1.11.3 VARIEDADES CONOCIDAS

Se pueden encontrar cientos de variedades en las islas del Pacífico que son clonadas por la propagación vegetativa. Algunas variedades tienen una gran distribución en Oceanía, como el maopo en Samoa y en Tonga (conocido como rare autia en las Islas de la Sociedad, mei aukape en las Islas Marquesas, uto lolo en Fiji, morava en las Islas Cook y sra fon en Kosrae). Las otras se encuentran más focalizadas en islas o archipiélagos específicos. El maopo no tiene semillas, y el fruto mide de 16 a 26 cm de largo y de 16 a 18 cm de ancho, es ovalado con una pulpa cremosa y blanca. Puede pesar entre 2 y 3,5 kg. El maopo puede llegar a medir 15 m de altura y la madera es utilizada en la construcción de viviendas en Samoa. (19)

Otra variedad de la Polinesia es el ma'afala. Recientemente, ha sido introducido en Pohnpei, Kosrae y Tuvalu. Es un árbol de poca altura (10 m) y de hojas más pequeñas, diseccionadas entre 3 y 5 parejas de lóbulos. El fruto es ovalado u oblongo, con pulpa blanca, y mide 12-16 cm de largo y 10-13 cm de ancho. Pesa entre 600 g y 1 kg. El fruto puede contener varias simientes o puede no contener ninguna. (19)

Finalmente, cabe destacar el mein iwe (o mos n wa, motinwae o mejenwe), establecido en los Estados Federados de Micronesia, las Islas Marshall y Kiribati. Con hojas de 3 a 4 lóbulos, tiene unos frutos redondos u ovalados de pulpa blanca y sin semillas, y mide de 12 a 21 cm de largo y de 12 a 16 metros de ancho. El fruto puede pesar entre 880 g y 2,2 kg. (19)

1.11.4 HÁBITAT

El árbol del pan tiene una gran adaptabilidad para diversas condiciones ecológicas. Crece de manera óptima en las zonas ecuatoriales y tropicales, pero puede crecer en zonas de climas templados con inviernos muy suaves. Normalmente, el árbol se encuentra en tierras ecuatoriales o tropicales de alturas situadas por debajo de los 600-650 msnm, pero podría

vivir hasta los 1.550 msnm sin apenas dificultades, si se trata de una zona de clima cálido. En cuanto al régimen de irrigación, requiere un riego anual de 1.500-3.000 mm de agua, aunque se dan casos de ejemplares que han sobrevivido con tan solo 1.000 mm de agua, sobre todo en los atolones pacíficos. La estación lluviosa del árbol del pan debe ser el verano preferiblemente, ya que el calor, combinado con la lluvia abundante y la humedad ayuda a que la planta crezca en condiciones óptimas. La especie puede soportar una estación seca (menos de 40 mm por mes) de tres meses máximo. Por lo que respecta a las temperaturas, el intervalo más favorable del árbol del pan es el que oscila entre los 21 y 32 °C. La temperatura máxima que puede soportar en un mes cálido es de 32-38 °C, y la temperatura mínima en un mes frío es de 16-18 °C. La temperatura mínima tolerada es de 5-10 °C. Si se bajase de ese umbral, el árbol perdería todas las hojas y correría el riesgo de morir, aunque su resistencia lo haría difícil; más tarde, al volver a las temperaturas más templadas o cálidas, el árbol recuperaría todo el follaje. En cuanto al suelo, es preferible un suelo fértil, bien drenado e irrigado, que no acumule agua, lo cual pudriría las raíces y mataría el árbol. La acidez del suelo debe ser ligeramente neutra a alcalina (7,4-6,1 pH). El árbol del pan puede tolerar suelos con una alta salinidad, como suelos coralinos o suelos de los atolones. (19)

Finalmente, por lo que respecta a las tolerancias, el árbol del pan es sensible a las sequías persistentes o continuadas, lo cual hará que la fruta caiga prematuramente. Igualmente, el árbol adulto crece mejor a pleno sol, aunque los árboles jóvenes necesitan entre un 20% y un 50% de sombra. La madera del árbol del pan no resiste bien el fuego y lo quemará fácilmente, aunque las raíces resistirán el embate del fuego. En cuanto a las heladas, puede ser resistente, aunque perdería las hojas, y corre el riesgo de morir si la helada es persistente. Por el contrario, el árbol del pan es bastante resistente a los fuertes vientos, ya que debe resistir los tifones tropicales del Pacífico. En caso de que las ramas se quiebren y el árbol resulte malparado, surgirán brotes de las raíces de la planta. (19)

1.11.5 DESCRIPCIÓN

1.11.5.1 Las hojas

Las hojas son bien divididas (con lóbulos), son alternas, y se agrupan al final de la rama esta última va rematada por una estipula larga y amarilla que protege las hojitas tiernas en la yema terminal. (20)

En el árbol del pan sin semillas, la hoja tiene de 7 a 11 lóbulos y estos llegan casi hasta el nervio medio. Las hojas en la parte basal de la copa miden 63 x 45 centímetros y en la parte superior de la misma, miden 47 x 36 centímetros en promedio. (20)

En el árbol del pan con semillas, la hoja tiene lóbulos que llegan hasta la parte media comprendida entre el borde de la hoja y el nervio medio. En ejemplares jóvenes hay hojas que alcanzan 80 centímetros de longitud, aunque su tamaño promedio es de 55 x 35 centímetros. (20)

Las hojas presentan vellosidad (pubescencia), en la nerviación, por su parte superior. La parte inferior de la hoja es de color verde oscuro brillante, con nerviación amarilla. (20)

1.11.5.2 Las flores

En el árbol del pan hay flores masculinas y femeninas separadas, pero presentes en el mismo árbol. La flor femenina es una cabezuela redondeada de 5 centímetros de diámetro que dura 27 días para formarse totalmente, pero permanece apta para fecundar sólo 16 días. (20)

La flor masculina es un aumento alargado de 20 x 3 centímetros, el cual necesita 35 días para formarse y caer del árbol, pero presenta una madurez sexual de sólo 72 horas. (20)

1.11.5.3 Los frutos

El árbol del pan o frutipán sin semillas presenta algunas variaciones: el tipo Barbacoas Nariño (Colombia), por ejemplo, es redondo, liso, de 18 x 16.5 centímetros. El Jamaica y el Providencia (Colombia), es redondo, liso, de 16 centímetros de diámetro. El San Andrés (Colombia), es ovoide, agujoneado, de hasta 21 x 17 centímetros. (20)

En el frutipán sin semillas (inseminífero), el peso promedio por fruto es de 1.5 kilogramos. (20)

El árbol del pan o frutipán con semillas tiene agujones, un peso promedio de 1.3 kilogramos, un tamaño de 17 x 15.5 centímetros y un número promedio de 64 semillas; su forma es más ovoide. Del peso total del fruto, el 49 por ciento es semilla, 21 por ciento cáscara, 21 por ciento pulpa y el 9 por ciento es corazón. (20)

1.11.5.4 Las semillas

Las semillas tienen una forma plano convexa y un tamaño de 3.5 x 2.5 centímetros; poseen dos cutículas o cascarillas protectoras, una externa leñosa y una interna apergaminada y delgada. (20)

El peso promedio por semilla es de 8.5 gramos. Del peso total de la semilla, el 75% es parte comestible y el 25% restante es cáscara o cutícula. El número de semillas por kilo es de 120 aproximadamente. (20)

Semilla completa y semilla descascarada de frutipan. (20)

1.11.6 CONDICIONES DE CRECIMIENTO PARA EL ÁRBOL DEL PAN

En general, el árbol del pan es una especie que se ha adaptado a condiciones muy disimiles a nivel mundial; sin embargo, su comportamiento en crecimiento y productividad ha mostrado variabilidad respecto de la temperatura; se le ve creciendo bien en un rango comprendido entre 21 y 32 grados centígrados. El rango latitudinal va desde el nivel del mar hasta los 1200 metros de altitud. (20)

En regiones con precipitaciones promedio anuales menores a 1400 milímetros el árbol del pan requiere riego en las épocas de sequía o veranos prolongados. En zonas muy secas de Colombia se han observado árboles adultos muertos o la presencia de frutos rajados, vaneamiento de la semilla o caída prematura del fruto. El rango de precipitación óptima está por encima de 1500 milímetros anuales. (20)

En cuanto a los suelos, se le ha visto crecer bien desde los suelos pedregosos y superficiales de la isla de Providencia (Colombia), hasta algunos suelos profundos del municipio de Dagua - Valle (Colombia). Sin embargo, en suelos encharcados se ha observado la caída prematura de frutos. (20)

El árbol del pan tiene un sistema de raíces superficial y unas hojas bastante anchas; estas características describen una especie apta para ambientes húmedos con 70 a 80 por ciento de humedad relativa. Por lo anterior, y principalmente en climas estacionales secos, el árbol del pan se debe cultivar asociado y con considerables densidades de plantación (8 x 8 metros, por ejemplo), lo cual favorece también el aprovechamiento masivo de materia orgánica en descomposición, como quiera que sus raíces no pueden tomar nutrientes a profundidad. (20)

El árbol del pan requiere de más sombra en sus primeras etapas de desarrollo que en su fase adulta. (20)

En regiones con lluvias mayores a 1500 milímetros anuales se recomienda plantarlo en distanciamiento no menores 10 x 10 metros entre árboles. (20)

1.11.7 VALOR NUTRICIONAL

Hidratos de carbono, proteínas, vitamina B1, hierro, niacina, ácido ascórbico y ácido fólico. Contiene además sildenafil en su forma natural que es el ingrediente activo de la viagra, por lo que se le atribuyen propiedades para ayudar en casos de impotencia sexual debido a que ayuda a dilatar los vasos sanguíneos e incrementa el flujo de sangre, por lo que también se le ha denominado la "viagra natural". (20)

1.11.8 COMPOSICIÓN DEL FRUTO

1. La semilla representa el 42%, 58% es fibra, cáscara leñosa y cutícula apergaminada.
2. Peso de la semilla 8.5 g aproximadamente.
3. composición de la semilla 80% es nuez comestible y el 20% es cáscara leñosa. (20)

El fruto del árbol del pan (yaca), se puede consumir verde, maduro, frito como plátano, hervido como camote, su sabor se asemeja a una combinación de plátano, melón y papaya. (20)

1.11.9 USOS EN LA MEDICINA TRADICIONAL

Se utilizan el fruto, las hojas, la raíz y el látex. Se le ha dado usos con fines de antiasmático, antidiarréico, tratamiento de conjuntivitis, diabetes, antihelmíntico, otitis, eliminación de verrugas, y tratamiento de la hipertensión arterial. (36)

1.11.10 RECETAS Y POSOLOGÍA

Antiasmático: infusión con hojas del árbol del pan, una taza por las mañanas.

Antidiarréico: resina obtenida de la base del tronco diluida en una cucharada de agua con un -poco de sal.

Conjuntivitis: cocimiento de hojas, dos gotas en ambos ojos durante tres días.

Diabetes: infusión de hojas, como agua de uso.

Purga: hervir un pedazo de raíz y dar en ayunas

Verrugas: se macera la raíz y se aplica local.

Antihelmíntico: La carnosidad del fruto viche en infusión.

Conjuntivitis: Yemas foliares maceradas en un pañuelo limpio, presionando y goteando sobre el ojo.

Hipertensión arterial y asma: Cocimiento de hojas como agua de uso.

Dolor de oído: El jugo, extraído por maceración de 4 hojas jóvenes, se gotea en el interior del oído.

Hongos bucales (zum): Hojas de árbol del pan maceradas, con óxido de hierro.

Neutralizador de venenos: En especial, por consumo de pescado pasado; se mastican 5 hojas de árbol del pan. (36)

El fruto del árbol del pan puede ser congelado hasta por 5 días o se puede poner a secar y comerse como un nutritivo postre por su alto contenido proteico. (36)-(37)

1.12 FLAVONOIDES

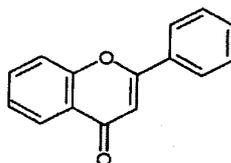


FIGURA 1. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA FLAVONA

Flavonoide es el término genérico con que se identifica a compuestos polifenólicos caracterizados por una estructura química basada en un esqueleto C6-C3-C6, esto es un anillo bencénico unido a una cadena, propánica y esta a su vez a otro anillo bencénico.

Dependiendo del grado de saturación y patrón de sustitución de grupos funcionales en la estructura base, se da lugar a flavonoides con designaciones comunes como flavanoles, flavonas, chalconas, auronas, isoñavonoides, etc., así como a sus derivados glúcosidos que portan moléculas de azúcares e incluso derivados ácidos de azúcares. Suelen encontrarse también parcialmente polímerizados dando lugar a dímeros, trímeros, etc., hasta formar complejos multienlazados como los taninos condensados. (31)(34)(8)

Estos compuestos se encuentran de manera natural en los alimentos que consumimos, particularmente en los vegetales. En general el sabor que aportan a los alimentos suele ser amargo llegando incluso a provocar sensaciones de astringencia dependiendo de lo condensados que sean los taninos. El sabor puede variar dependiendo de las sustituciones presentadas en el esqueleto llegando incluso a usarse como edulcorantes cientos de veces más dulces que la glucosa. (31)(34)(8)

Han adquirido a últimas fechas notoriedad pública a raíz de su actividad biológica con propiedades diversas como antioxidantes, antimicrobianas, anticancerígeno, antimutagénicos, etc. ((31)(34)(8)

1.12.1 DESCUBRIMIENTO

Probablemente la primera vez que la ciencia describió a los flavonoides fue cuando Robert Boyle en 1664 hizo una primera descripción de los efectos de los pigmentos de las flores en medio ácido y en medio básico. (34)

El primer flavonoide fue identificado en 1930 por el premio Nobel de Fisiología y Medicina Szent-Györgyi, quien aisló de la cáscara de limón una sustancia, la citrina, que probó regular la permeabilidad de los capilares al ser consumida.(34)

Los flavonoides se denominaron al principio vitamina P (por permeabilidad) y también vitamina C₂, porque algunos tenían propiedades similares a la vitamina C. El hecho de que

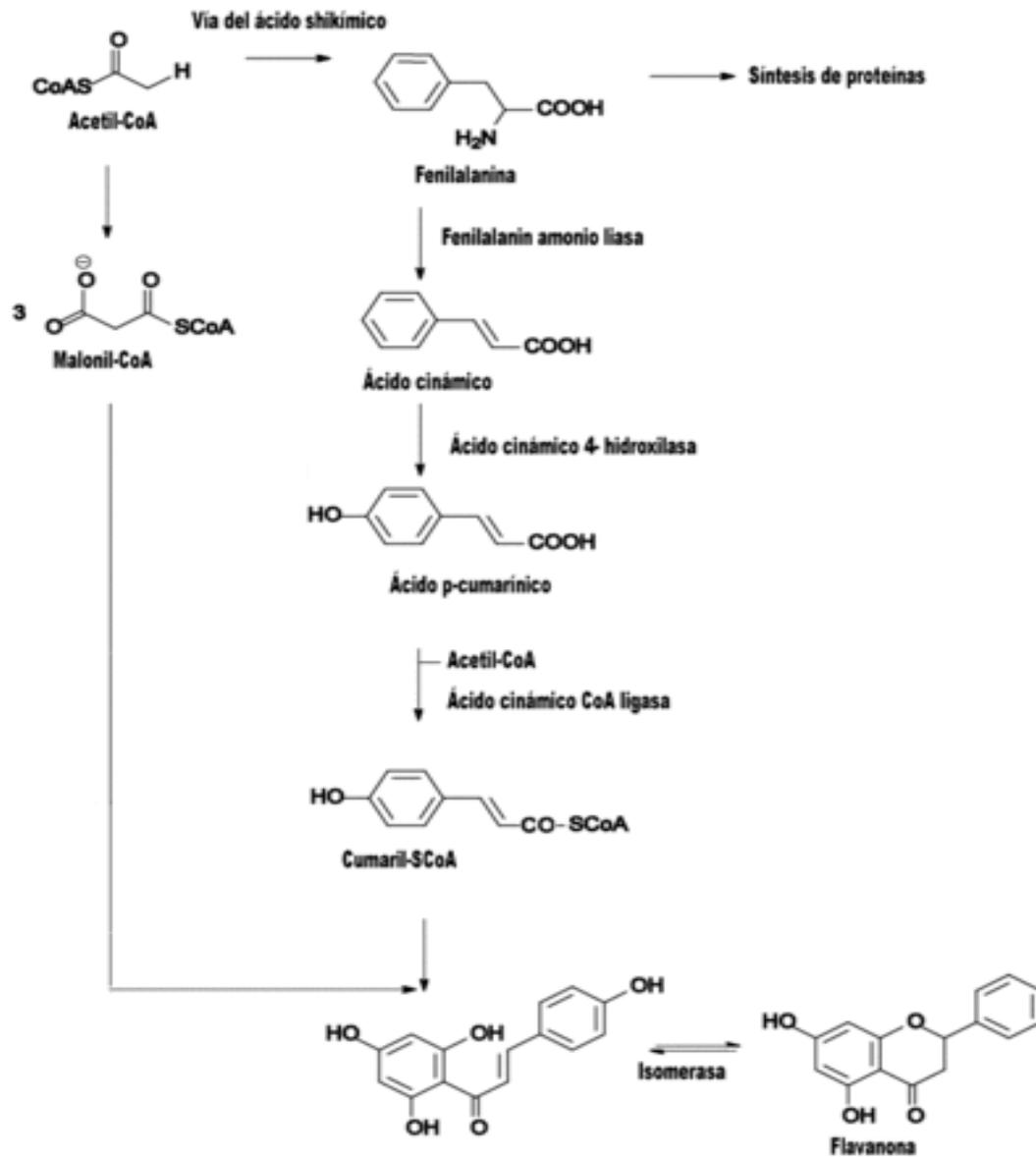
los flavonoides fueran vitaminas no pudo ser confirmado, y ambas denominaciones se abandonaron alrededor de 1950. (34)

1.12.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS FLAVONOIDES

Los flavonoides o bioflavonoides son pigmentos vegetales no nitrogenados. Su función dentro del mundo de las plantas parece ser la de atraer a los polinizadores hacia las flores o los animales que comen los frutos con la intención de que puedan dispersar mejor las semillas. (31)(34)(8)

Muchas veces los flavonoides son la respuesta adaptativa de las plantas a la intensa radiación ultravioleta. Estos componentes protegen y protegerían a las plantas de los nocivos efectos de estos rayos solares. Algunos dan el color amarillo y el nombre general a estos principios, dado que flavus en latín significa amarillo. De este nombre deriva la palabra flavonoide. (31)(34)(8)

1.12.3 BIOSÍNTESIS



FUENTE: FLAVONOIDE. <http://es.wikipedia.org/wiki/Flavonoide>. 2011-05-02

FIGURA 2. RUTA DE BIOSÍNTESIS DE FLAVONOIDES EN LAS PLANTAS

La vía del ácido shikímico se inicia en los plastos por condensación de dos productos fotosintéticos, la eritrosa 4-P con el fosfoenolpiruvato (PEP), y por diversas modificaciones

se obtiene el ácido shikímico, del cual derivan directamente algunos fenoles en los vegetales. Pero la vía del ácido shikímico normalmente prosigue, y la incorporación de una segunda molécula de PEP conduce a la formación de fenilalanina. (34)

La vía biosintética de los flavonoides comienza cuando la fenilalanina, por acción de la enzima fenilalanina amonioliasa (PAL) se transforma en ácido cinámico, que luego es transformado en ácido p-cumarínico por incorporación de un grupo hidroxilo a nivel de anillo aromático, y la acción de una CoA ligasa lo transforma en cumaril-SCoA, el precursor de la mayoría de los fenoles de origen vegetal, entre los que se encuentran los flavonoides. (34)

1.12.4 FUNCIONES EN LAS PLANTAS

1. **Protección ante la luz UV.** Los flavonoides incoloros suelen acumularse en las capas más superficiales de las plantas y captan hasta el 90% de las radiaciones UV, impidiendo los efectos nocivos de estas radiaciones en los tejidos internos. (34)
2. **Defensa ante el herbivorismo.** Algunos flavonoides como los taninos, protegen a las plantas generando sabores desagradables para los herbívoros, principalmente amargos, o texturas que pueden resultar desagradables para los herbívoros, que se ven estimulados a elegir otras plantas. (34)
3. **Regulación del transporte de la hormona auxina.** Las plantas mutantes que no poseen la enzima chalcona sintasa, que forma parte de la vía biosintética de los flavonoides, muestran un crecimiento irregular debido a una deficiencia en el transporte de auxina a través de la planta. Probablemente esa deficiencia se deba a la ausencia de ese flavonoide en la planta mutante. (34)
4. **Atracción de animales polinizadores.** Muchos flavonoides son componentes de pigmentos de las flores y hojas que confieren coloraciones atractivas de insectos, con lo que la función de muchos flavonoides sería la de atraer a los polinizadores hacia las flores. Un caso muy destacado, es el de las bromeliáceas entre las que se

encuentran las especies Tillandsia y Billbergia, que desarrollan sus flores sobre un tallo que se elonga sobre una base con hojas en roseta. El tallo elongado está formado por una serie de brácteas que presentan un color rojizo muy fuerte antes de la polinización o durante ésta, y luego se hacen más verdosas.(34)

5. **Atracción de presas.** Las plantas carnívoras, como la Drosera y la Dionaea, poseen antocianinas en sus flores y hojas, que cumplen una función de atracción de los insectos que les sirven de alimento.(34)

1.12.5 EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS

La espectrofotometría es útil para analizar la concentración de flavonoides en una sustancia.

Muchas veces esa medida se realiza acoplada a una separación cromatográfica. (HPLC). (34)

1.12.6 FLAVONOIDEOS Y SALUD

Los flavonoides o bioflavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que nos protegen del daño de los oxidantes, como los rayos ultravioletas cuya acción aumenta en el verano; la polución ambiental, con la presencia de minerales tóxicos, como el plomo y el mercurio; las sustancias químicas presentes en los alimentos: colorantes, conservantes, etc.; como el organismo humano no puede producir estas sustancias químicas debemos obtenerlas de la alimentación o en forma de suplementos. (8)

No son considerados por los nutricionistas como vitaminas, sin embargo los Flavonoides actúan protegiendo la salud: limitan la acción de los radicales libres (oxidantes) reduciendo el riesgo de cáncer y enfermedades cardíacas, mejoran los síntomas alérgicos y de artritis, aumentan la actividad de la vitamina C, refuerzan los vasos sanguíneos, bloquean la progresión de las cataratas y la degeneración macular, evitan las tufaradas de calor en la menopausia y combaten otros síntomas. (8)

Afortunadamente, no son raros ni exóticos, se encuentran en muchas frutas y vegetales: están presentes en todos los vegetales, y en concentraciones más importantes se los puede encontrar en la soja, el té verde y negro, el vino, y como también pueden utilizarse en forma de suplementos nutricionales junto con ciertas vitaminas y minerales. (8)

1.13 METFORMINA CLORHIDRATO

La metformina es uno de los medicamentos más populares del mundo. Se utiliza desde hace varias décadas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus II. (46)

Fue aprobado en Europa en la década de los 80's y años más tarde en los EE.UU. Los lineamientos internacionales para el manejo de esta patología, recomiendan su uso como primera opción en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo II. (46)

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia. La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

1. Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis
2. En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización
3. Retraso de la absorción intestinal de la glucosa. (47)

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa. La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa. En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo

plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. (47)

Se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por si solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. (47)

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz) que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia. (47)

Este medicamento oral se utiliza individualmente o junto a otros medicamentos. Se conoce también con los nombres de Glucophage, Gliformin y Diformin. (46)

1.13.1 COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene.

- 1. Metformina clorhidrato:** 500 mg ó 850 mg
- 2. Excipientes:** Según lo aprobado en registro. (47)

1.13.2 INDICACIONES

En combinación con una dieta equilibrada:

1. Diabetes no insulino dependiente tipo II (diabético obeso, diabetes en pacientes jóvenes menores de 25 años, diabetes en adultos de peso normal) cuando una estricta adherencia a la dieta no da como resultado un peso y/o niveles de glucosa normales.
2. Como coadyuvante en terapia insulínica en pacientes tipo I: Diabetes inestable, diabetes insulinoresistente. (48)

1.13.4 CONTRAINDICACIONES

No tome este medicamento en los siguientes casos:

1. Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los componentes del producto.
2. Desestabilización severa de la Diabetes (cetoacidosis o pre-coma)
3. Insuficiencia renal o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)
4. Enfermedades infecciosas (ej.: infección respiratoria, urinaria)
5. Después de un examen de rayos X que involucre el uso de contrastes ionizados (ej.: urografía intravenosa, angiografía)
6. Enfermedad que pueda causar falta de oxígeno a tejidos (falla cardíaca, infarto reciente al miocardio, insuficiencia respiratoria, shock, infección grave).
7. Insuficiencia hepática (función deteriorada del hígado)
8. Diarrea persistente o severa, vómitos recurrentes
9. Consumo excesivo de alcohol
10. Durante la lactancia materna
11. Embarazo
12. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. (48)

1.13.5 MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el mecanismo de acción del metformina no está completamente determinado, se cree que su principal efecto en la diabetes de tipo 2 es la disminución de la gluconeogénesis hepática. Además, el metformina mejora la utilización de la glucosa en músculo esquelético y en tejido adiposo aumentando el transporte de la glucosa en la membrana celular. Esto puede ser debido a una mejor fijación de la insulina a sus receptores ya que el metformina no es eficaz en los diabéticos en lo que no existe una cierta secreción residual de insulina. La disminución de la absorción intestinal de la glucosa sólo ha sido observada en animales. (49)

A diferencia de las sulfonilureas, el metformina prácticamente no ocasiona hipoglucemias ya que no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina. (49)

Esta propiedad de no aumentar los niveles de insulina es importante en el tratamiento de los diabéticos obesos con diabetes no insulino-dependiente. (49)

El metformina origina una disminución del 10-20% en la oxidación de los ácidos grasos y un ligero aumento en la oxidación de la glucosa. A diferencia de la fenformina (la primera biguanina introducida en la clínica) el metformina no inhibe la oxidación mitocondrial de lactato a menos que las concentraciones plasmáticas sean excesivas (por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal) y/o haya hipoxia. (49)

Desde el punto de vista clínico, el metformina reduce la hiperglucemia en ayunas y post-prandial. La disminución de la glucosa en ayunas es del 25-30%. A diferencia de las sulfonilureas, el metformina raras veces produce hipoglucemia. Tampoco ocasiona un aumento de peso y, de hecho, puede causar una modesta pérdida de peso debido a un efecto anoréxico inducido por el fármaco. El metformina también reduce las LDLs plasmáticas reduciendo ligeramente los triglicéridos y el colesterol. Los pacientes tratados con

metformina muestran una mejora significativa de la HbA1c y una mejora del perfil lipoproteico, en especial si éste se encontraba inicialmente. (49)

1.13.6 FARMACOCINÉTICA

El metformin se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 50-60%. Después de una dosis oral de metformina (de liberación retardada) las concentraciones máximas se consiguen a las 7 horas y los niveles plasmáticos son un 20% más bajos que los obtenidos después la misma dosis de fármaco no retardado. La absorción del fármaco es idéntica si se administra 2.000 mg en una sola dosis de liberación retardada que si se administra la misma dosis en dos comprimidos normales. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de los comprimidos convencionales de metformin. Pese a ello, se recomienda que el fármaco se ingiera con las comidas. Por el contrario, los alimentos aumentan la extensión de la absorción de metformin en comprimidos de liberación retardada (a partir de medidas de la AUC) en un 50% aunque no se modifican el Tmax y la Cmax. (49)

El metformin se distribuye rápidamente en los tejidos y fluidos periféricos y más lentamente en los eritrocitos. Las mayores concentraciones del fármaco se encuentran en los riñones, hígado y glándulas salivares. El metformin no es metabolizado en el hígado ni se une a las proteínas plasmáticas o hepáticas. (49)

El metformin se elimina por los riñones, en su mayor parte sin metabolizar, mediante un proceso tubular. Los fármacos catiónicos pueden, por tanto, alterar su secreción tubular. Un 10% de la dosis es excretada en las heces mientras que el 90% lo hace por vía renal en las 24 horas siguientes a la administración. La semi-vida de eliminación es de unas 17.6 horas. (49)

El metformin se puede acumular en pacientes con $CrCl < 60$ ml/min, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Puede también producirse acumulación de metformin en los ancianos, debido a una reducción de la función renal. No se han realizado estudios

farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática, aunque en teoría esta condición puede aumentar también el riesgo de acidosis láctica.(49)

1.14 *Rattus norvegicus*



FUENTE: LEON J. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH.

FOTOGRAFÍA 2. *Rattus norvegicus*

1.14.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Superreino: Eucariota

Reino: Animalia

Subreino: Eumetazoa

Superphylum: Deuterostomia

Phylum: Chordata

Subphylum: Vertebrata

Infraphylum: Gnathostomata

Superclase: Tetrapoda

Clase: Mammalia

Subclase: Theria

Infraclase: Placentalia

Orden: Rodentia

Suborden: Myomorpha

Superfamilia: Muroidea

Familia: Muridae

Subfamilia: Murinae

Género: Rattus

Especie: norvegicus

Nombre binomial: Rattus norvegicus

Subspecies: R. n. albinicus - R. n. albus - R. n. norvegicus. (10)

1.14.2 DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIE

La rata noruega presenta un pelaje áspero y grueso con prominentes orejas desnudas y cola prácticamente desnuda, que generalmente es más corta que el cuerpo y cabeza. De color blanco. Las hembras tienen 12 mamas. Posee cuatro incisivos, dos superiores y dos inferiores, carece de caninos y premolares anteriores lo que ocasiona que haya un diastema. Sus incisivos crecen durante toda su vida a partir de la base, que va sustituyendo la porción desgastada por la actividad de cortar y roer materiales duros. La parte exterior del diente es más dura y carece de nervio, salvo en la base (Nowak, 1991).

Fórmula dental: I (1/1), C (0,0), P (0/0), M (3/3) (Redford y Eisenberg, 1992). (10)

1.14.3 MEDIDAS

Longitud total: 80 a 480 mm (Nowak, 1991; Redford y Eisenberg, 1992; Ballenger, 2001). (10)

Longitud de la cola: 187 mm en promedio (Ballenger, 2001); 153 a 218 mm (Redford y Eisenberg, 1992). (10)

Longitud de la pata trasera: 37 a 44 mm (promedio) (Redford y Eisenberg, 1992). (10)

Peso: 200 a 500 g (Nowak, 1991; Bertram y Nagorsen, 1995). (10)

1.14.4 CICLO REPRODUCTIVO

Puede ser a lo largo de todo el año, aunque se han reportado picos en primavera y otoño; las hembras son poliéstricas y pueden tener entre 1 y 12 camadas al año; presentan estro posparto. Las hembras son receptivas por un período de 20 horas, cada 4 a 6 días (Nowak, 1991). (51)

Tiempo de gestación: De 21 a 26 días (Nowak, 1991). (10)

1.14.5 TAMAÑO DE LA CAMADA

Desde 2 hasta 22 crías; promedio 8 a 9. Las crías nacen ciegas y desnudas, pero pueden ver y están completamente cubiertas de pelo a los 15 días, dejando el nido a los 22 días, aproximadamente (Nowak, 1991). Madurez sexual: Entre 2 y 3 meses (Nowak, 1991). (10)

1.14.6 HÁBITOS ALIMENTICIOS

Omnívora, comiendo desde materia vegetal, hasta animal y en particular semillas, granos, nueces, vegetales y frutas, aunque también comen insectos y otros invertebrados. Esta especie come todo lo que el ser humano y más, incluyendo papel, cera de abejas, jabón, etc. La comida comúnmente es llevada para almacenar a sus guaridas. En particular prefiere alimentarse de productos animales, tales como pájaros y huevos, y es excelente cazadora de peces. También se pueden alimentar de ratones, pollos y crías de cerdos y borregos, atacando en ocasiones animales mayores. La principal limitante es la presencia de agua (Nowak, 1991). (10)

1.14.7 MICROAMBIENTE

El microambiente de un animal es el ambiente físico que lo rodea de manera inmediata, lo compone la temperatura, humedad y la composición gaseosa y particulada del aire, su límite es el medio de encierro primario (es decir la jaula del animal). (10)

En los encierros primarios pequeños puede ser difícil medir las características microambientales. La información disponible indica que la temperatura, humedad y concentración de gases y partículas a menudo son más altas en el microambiente del animal

que en el macroambiente (Besch 1980; Flynn 1959; Gamble y Clough 1976; Murakami 1971; Serrano 1971). Las condiciones microambientales pueden inducir cambios en los procesos metabólicos y fisiológicos o alteraciones en la susceptibilidad a enfermedades (Broderson y otros 1976; Schoeb y otros 1982; Vesell y otros 1976). (10)

1.14.7.1 Alojamiento ó Encierro Primario

El encierro primario constituye los límites del ambiente inmediato del animal. Los encierros primarios aceptables permiten:

1. Satisfacer las necesidades fisiológicas y de conducta de los animales incluyendo la micción y la defecación, el mantenimiento de la temperatura corporal, los movimientos normales y postura, y cuando esté indicado la reproducción.
2. Las interacciones sociales entre individuos de la misma especie y el establecimiento de jerarquía dentro del encierro o entre encierros.
3. Que los animales permanezcan limpios y secos (de acuerdo con los requerimientos de las especies).
4. Una ventilación adecuada.
5. El acceso de los animales al agua y alimento, y también brindar facilidades para el lleno, relleno, cambio, servicio y limpieza de los utensilios con los cuales se proporcione el agua y el alimento.
6. Tener un medio ambiente seguro, que impida el escape de los animales o el entrapamiento de sus apéndices entre superficies opuestas o en aberturas estructurales.
7. La ausencia de bordes cortantes o proyecciones que puedan causar lesiones a los animales.
8. Permitir la observación de los animales con la mínima molestia para ellos. (10)

Los encierros primarios deben construirse con materiales que equilibren las necesidades del animal con la facilidad para llevar a cabo la sanidad. Deben tener superficies lisas, impermeables, con el mínimo de rebordes o sobresalientes, ángulos, esquinas y superficies que se recubran, de tal manera que la acumulación de suciedad, desechos y humedad se

reduzcan y sea posible una limpieza y desinfección satisfactoria. Deben estar contruidos con materiales durables que resistan la corrosión y que soporten la manipulación ruda sin desportillarse, cuartearse u oxidarse. (10)

Todos los encierros primarios deben mantenerse en buenas condiciones de uso para evitar los escapes o las lesiones en los animales, promover la comodidad física y facilitar la sanidad y el servicio. El equipo oxidado o enmohecido que amenace la sanidad o seguridad de los animales debe ser reparado o reemplazado. (10)

1.14.7.2 Alimentación

Los animales deben ser alimentados con dietas apetitosas, no-contaminadas y nutricionalmente adecuados, diariamente o de acuerdo a sus requerimientos particulares, a menos que el protocolo en el que están siendo empleados lo demande de otra manera. (10)

Se aconseja a los encargados de compras examinar a los fabricantes, sus prácticas y procedimientos de provisión para proteger y asegurar la calidad del alimento. Las instituciones deben exigir a los fabricantes de alimentos que presenten periódicamente los resultados de los análisis del contenido de nutrientes críticos de las dietas. El usuario debe conocer la fecha de fabricación y otros factores que afecten la vida media de almacenamiento del alimento. (10)

Las áreas en las cuales se almacenan o procesan los ingredientes de las dietas deben mantenerse limpias y cerradas para evitar la entrada de plagas. El alimento no debe almacenarse en el piso sino en tarimas, estantes o carros. Los sacos abiertos, en tanto no se usen, deben guardarse en envases a prueba de plagas para reducir al mínimo la contaminación y para evitar la diseminación de enfermedades potenciales. La exposición a temperaturas superiores a los 21° C (70° F), humedades relativas extremas, condiciones malsanas, luz, oxígeno, insectos y otras plagas, acelera el deterioro del alimento. (10)

*La palabra sanitización es un anglicismo que describe el procedimiento que destruye las formas vegetativas de los microorganismos patógenos mediante la exposición de los objetos durante un lapso suficiente a una temperatura mínima de 82.2° C. (10)

1.14.7.3 Agua

Diariamente, los animales deben tener acceso a agua potable no contaminada y de acuerdo a sus necesidades particulares. Puede ser necesaria la determinación periódica del pH, dureza y contaminación química y microbiológica para asegurar que la calidad del agua es aceptable, especialmente si los componentes normales del agua de una localidad dada pueden influir en los resultados del estudio en que se use esa agua. (10)

Los utensilios para dar de beber, tales como las pipetas de los bebederos y las válvulas automáticas, se deben revisar diariamente para verificar un adecuado mantenimiento, limpieza y operación. (10)

1.14.7.4 Lecho

El material de cama de los animales es un factor controlable del medio ambiente, que puede influir en su bienestar y en los resultados experimentales. El veterinario o el gerente de la casa de los animales, de acuerdo con los investigadores, deben seleccionar el material de cama mas apropiado. (10)

El lecho no se debe colocar sobre el piso durante el transporte y almacenamiento sino en tarimas, estantes o carros, de tal manera que se preserve su calidad y se reduzca al mínimo la contaminación. Durante la esterilización en autoclave la cama puede absorber humedad, resultando en una menor capacidad de absorción y favoreciendo el crecimiento de microorganismos; por lo tanto, se deben dar los tiempos de secado y las condiciones de almacenaje apropiadas. (10)

La cantidad de lecho en la jaula debe ser suficiente para que los animales se mantengan secos durante el lapso comprendido entre los cambios y en el caso de los animales de

laboratorio pequeños se debe tener cuidado de que las pipetas de los bebederos no toquen el lecho, porque esto causa derrame de agua dentro de la jaula. (10)

1.14.8 MACROAMBIENTE

El macroambiente o encierro secundario está constituido por la habitación: tamaño, iluminación, temperatura, ventilación y humedad relativa, ausencia de ruido y polvo, entre otros. (10)

1.14.8.1 Temperatura y Humedad

El mantenimiento de la temperatura corporal dentro de los límites de la variación normal es esencial para el bienestar de los homeotermos. Generalmente la exposición de los animales no adaptados a temperaturas superiores a los 29.4° C o por debajo de 4.4° C, sin que tengan acceso a protección en un refugio u otro mecanismo, pueden producir efectos clínicos (Gordon 1990), que pueden poner en peligro la vida. Los animales se pueden adaptar a condiciones extremas mediante mecanismos morfológicos, fisiológicos y de conducta, pero tales adaptaciones llevan tiempo y pueden alterar los resultados experimentales o afectar los rendimientos (Garrard y otros 1974; Gordon 1993; Pennycuik 1967). (10)

La temperatura ambiental y la humedad relativa pueden depender del diseño y prácticas del alojamiento y pueden ser considerablemente diferente entre los encierros primario y secundario. Los factores que contribuyen a la variación de temperatura y humedad, incluyen los materiales y la construcción del alojamiento, uso de filtros, número de animales por jaula, ventilación forzada de los encierros, frecuencia del cambio de material de lecho y tipo de lecho. (10)

Algunas situaciones pueden requerir temperaturas ambientales más altas, tales como la recuperación post-operatoria, el mantenimiento de pollitos recién nacidos, el hospedaje de roedores sin pelo y de neonatos que han sido separados de sus madres. La magnitud del incremento de temperatura depende de las circunstancias del alojamiento, algunas veces es suficiente elevar la temperatura en el encierro primario en vez de elevarla en el encierro secundario. (10)

Las temperaturas de bulbo seco recomendadas para ratón, rata, hámster, gerbo, cuyos y conejos (18-26 °C),(16-22 °C). En el caso de animales en espacios confinados, se debe mantener al mínimo el rango de flujo diario de la temperatura, para evitar grandes demandas repetidas de los procesos metabólicos y de conducta, necesarias para compensar los cambios térmicos en el medio ambiente. La humedad relativa también se debe controlar, pero no tan estrechamente como la temperatura; el rango aceptable de humedad relativa es de 30 a 70%. (10)

1.14.8.2 Ventilación

Los propósitos de la ventilación son suministrar oxígeno adecuadamente; eliminar la carga térmica producto de la respiración animal, la iluminación y los aparatos; diluir los gases y partículas contaminantes; ajustar el contenido de humedad del aire del cuarto; y en donde sea apropiado crear diferencia de presión de aire entre espacios adyacentes. Sin embargo, el establecer un índice de ventilación en el cuarto no asegura la adecuación de la ventilación en el encierro primario del animal y por lo tanto no garantiza la calidad del microambiente. (10)

1.14.8.3 Iluminación

La luz puede afectar la morfología, fisiología y conducta de varios animales (Brainard y otros 1986; Erkert y Grober 1986; Newbold y otros 1991; Tucker y otros 1984). Los fotoestresores potenciales son: fotoperiodo, fotointensidad y calidad espectral de la luz (Stoskopf 1983) inapropiados, al establecer los niveles de iluminación apropiados para los cuartos de ocupación animal, se deben considerar numerosos factores que puedan afectar las

necesidades que tienen los animales; entre estos se incluyen la intensidad de la luz; la duración de la exposición, la longitud de onda, la exposición previa, la pigmentación del animal, las horas de exposición en relación al ciclo circadiano, la temperatura corporal, el status hormonal, la edad, especie, sexo, variedad o linaje del animal (Brainard 1989; Duncan y O'Steen 1985; O'Steen 1980; Saltarelli y Coppola 1979; Semple-Rowland y Dawson 1987; Wax 1977). (10)

La luz debe difundirse a través de las áreas de alojamiento animal y brindar suficiente iluminación para el bienestar de los animales y para permitir las buenas prácticas de su atención, inspección adecuada, incluyendo las jaulas colocadas en el entrepaño más inferior del estante; y de las condiciones de trabajo seguras para el personal. La luz en los cuartos de los animales debe ser suficiente para una visión adecuada y para la regulación neuroendócrina de los ciclos circadianos y diurnos (Brainard 1989). (10)

Los animales de laboratorio de uso más común son nocturnos. Debido a que la rata albina es más susceptible a la retinopatía fototóxica que otras especies se le ha utilizado como referencia para establecer los niveles de iluminación de los cuartos (Lanum 1979). (10)

Los niveles de luz de aproximadamente 325 luxes (30 bujías pie) a 1 m. aproximadamente (3.3 pies) del piso son suficientes para el cuidado de los animales, sin causar signos clínicos de retinopatía fototóxica en ratas albinas (Bellhorn 1980), y se ha encontrado que niveles superiores a 400 luxes (37 bujías pie) medidas en un cuarto vacío a 1 metro del piso son satisfactorios para los roedores siempre y cuando se sigan prácticas de manejo que eviten daño retinal en animales albinos (Clough 1982). (51)

1.14.8.4 Ruido

La evaluación de los efectos potenciales del ruido sobre los animales justifica la consideración de la intensidad, frecuencia, rapidez de inicio, duración y vibración potencial del sonido y el rango de audición, historia de la exposición al ruido y susceptibilidad a su efecto de la especie, tipo o subtipo. (10)

La separación de las áreas de ocupación humana y animal reduce al mínimo las molestias a ambos ocupantes de las instalaciones. (10)

Se puede reducir al mínimo el ruido intermitente y excesivo entrenando al personal en prácticas alternativas a las que producen ruido y con el uso de rodajas y defensas acojinadas en los vehículos y estantes. No se deben usar radares, alarmas y otros generadores de sonidos en los cuartos de los animales, a menos que sean parte de un protocolo aprobado o de un programa de enriquecimiento del medio ambiente. (10)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia, Laboratorio de farmacia, Bioterio de la Facultad de Ciencias.

2.2 MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS

2.2.1 MATERIALES

2.2.1.1 Vegetal

Como materia prima se utilizó la hojas completas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) frescas y secas.

La materia prima fue recogida en el mes de Enero del 2011 en la provincia de Chimborazo, Cantón Cumanda.

2.2.1.2 Extracto

Para el extracto se utilizó:

1. Alcohol (70%)
2. Hojas de Frutipan (*Artocarpus Altilis*). (500 gramos)

2.2.2 MATERIALES DE LABORATORIO

1. Vasos de precipitación
2. Trípode
3. Termómetro
4. Crisol
5. Embudo simple
6. Papel filtro
7. Reverbero
8. Varilla de agitación
9. Pipetas volumétricas
10. Cápsulas de porcelanas
11. Matraces
12. Probetas
13. Embudo simple y buchner
14. Balones esmerilados
15. Equipo de destilación
16. Papel aluminio

2.2.2.1 Materiales y reactivos para comprobar la actividad hipoglucemiante (ensayo pre clínico)

a. Materiales:

1. Algodón
2. Bandejas de plástico
3. Caja de guantes y mascarillas
4. Jeringas
5. Balones aforados

6. Cánulas.

b. Reactivo biológico

1. Ratas Wistar del Bioterio de la Facultad de Ciencias. Espoch.

c. Reactivos:

1. Extracto de hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) a dosis diferentes.
2. Metformina 850 mg (Merck)
3. Agua destilada
4. Alcohol antiséptico
5. Gel desinfectante

2.2.2.2 Materiales y reactivos para comprobar la actividad hipoglucemiante (ensayo clínico)

1. Extracto de hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) a dosis diferentes.

2.2.3 EQUIPOS

1. Balanza analítica (BOECO)
2. Desecador
3. Estufa (MEMMERT)
4. Mufla (OPTIC IVYMEN SYSTEM)
5. Espectrofotómetro
6. Rotavapor (HEIDOLPH TYPE HEIZBAD HEI-VAP)

7. pH – metro (HANNA INSTRUMENT)
8. Viscosímetro

2.3 TÉCNICAS Y MÉTODOS

2.3.1 ANÁLISIS FÍSICO – QUÍMICO

2.3.1.1. Determinación del contenido de humedad

Método Gravimétrico

Se pesó 2 g. ± 0.5 mg de droga cruda y se transfirieron a un pesa filtro previamente tarado y se secó a 100°C durante 3 horas. El pesa filtro se puso en un desecador donde se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se pesó; colocándose nuevamente en la estufa durante 1 hora y se repitió el procedimiento hasta obtener masa constante. El ensayo se realizó por triplicado.

Cálculos:

$$\%H = \frac{M_2 - M_1}{M} * 100$$

FÓRMULA Nº 1.

Donde:

H = Porcentaje de Humedad

M = masa de la muestra de ensayo (g).

M₁ = masa del pesa filtro con la muestra desecada (g)

M₂ = masa del pesa filtro con la muestra de ensayo (g).

100 = factor matemático para los cálculos.

2.3.1.2. Determinación de cenizas totales.

Se determina la masa de no menos de 2.0g ni más de 3.0g de la porción de ensayo pulverizada y tamizada con una desviación permisible de 0.5mg en un crisol de porcelana o platino (en dependencia de la sustancia analizada) previamente tarado. Caliente suavemente la porción de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y posteriormente incinere en un horno mufla a una temperatura de 700 a 750 °C, si no se señala otra temperatura en la norma específica, durante 2 horas.

Se enfría el crisol en una desecadora y se pesa, repitiéndose el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0.5mg por g (masa constante)

Para obtener la masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30 min. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añaden unas gotas de solución de peróxido de hidrógeno concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% m/v y se calienta hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco o casi blanco.

Expresión de los resultados:

$$C = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} \times 100$$

FÓRMULA Nº 2.

C = porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = masa del crisol vacío (g)

M1= masa del crisol con la porción de ensayo (g)

M2= masa del crisol con la ceniza (g)

100= factor matemático para los cálculos.

Los valores se aproximan hasta las décimas.

2.3.1.3. Determinación de cenizas solubles en agua

A las cenizas totales obtenidas en A, se le añaden de 15 a 20 mL de agua. El crisol se tapa y se hierve suavemente a la llama del mechero durante 5min. La solución se filtra a través del papel de filtro libre de cenizas. El filtro con el residuo se transfiere al crisol inicial, se carboniza en un mechero y luego se incinera en un horno mufla de 700-750 °C, durante 2h. Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta alcanzar peso constante.

Expresión de los resultados.

$$Ca = \frac{M_2 - Ma}{M_1 - M} \times 100$$

FÓRMULA Nº 3.

Ca = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

M₂ = masa del crisol con las cenizas totales (g).

Ma = masa del crisol con las cenizas insolubles en agua (g)

M₁ = masa del crisol con la muestra de ensayo (g)

M = masa del crisol vacío.

100 = factor matemático.

Los valores se aproximan a las décimas.

2.3.1.4. Determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico.

A las cenizas totales obtenidas según la técnica, se le añaden de 2-3 mL de ácido clorhídrico al 10%. El crisol se tapa con un vidrio reloj y se calienta sobre un baño de agua hirviente durante 10min. Se lava el vidrio reloj con 5mL de agua caliente y se une al contenido del crisol. La solución se filtra a través de un papel de filtro libre de cenizas; se lava el residuo

con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido nítrico p.a; al cual se le añade una o dos gotas de solución de nitrato de plata 0.1mol/L, no muestre presencia de cloruros. El filtrado con el residuo se deseca de 100 a 105 °C, se transfiere al crisol inicial y se incinera en un horno mufla a una temperatura de 700-750 °C durante 2h (si no se señala otra temperatura en la norma específica) Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados

$$B = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} \times 100$$

FÓRMULA N° 4.

B= porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

M = masa del crisol con la porción de ensayos (g)

M₂= masa del crisol con la ceniza (g)

100= factor matemático.

Los valores se aproximan hasta las décimas.

2.4 TAMIZAJE FITOQUÍMICO

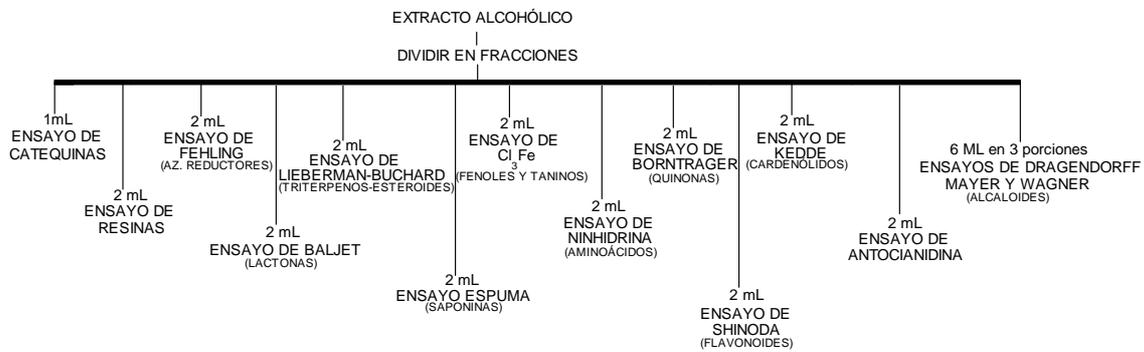
La planta fresca, seca o el residuo de una extracción; es sometida a una extracción sucesiva según el esquema de la Figura. 3, al extracto se le mide el volumen obtenido y se le calcula su concentración, esto es, gramos de sustancias extraídas por mL de extracto.



FUENTE: NORMAS RAMALES. DROGAS CRUDAS Y EXTRACTOS Y TINTURAS. NRSP 309, 311 Y 312. MINSAP 1992.

FIGURA 3. EXTRACCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL PARA LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE TAMIZAJE FITOQUÍMICO.

Al extracto alcohólico se procede de la siguiente manera ilustrada en la figura 4.



FUENTE: NORMAS RAMALES. DROGAS CRUDAS Y EXTRACTOS Y TINTURAS. NRSP 309, 311 Y 312. MINSAP 1992.

FIGURA 4. ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO ALCOHÓLICO.

2.4.1 ENSAYO DE DRAGENDORFF

Permite reconocer en un extracto la presencia de alcaloides, para ello, si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez). Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

2.4.2 ENSAYO DE MAYER

Proceda de la forma descrita anteriormente, hasta obtener la solución ácida. Añada una pizca de cloruro de sodio en polvo, agite y filtre. Añada 2 ó 3 gotas de la solución reactiva de Mayer, si se observa opalescencia (+), Turbidez definida (++), precipitado coposo (+++).

Observación: En el caso de alcaloides cuaternarios y/o amino-óxidos libres, éstos solo se encontrarán en el extracto acuoso y para considerar su presencia la reacción debe ser (++) ó (+++), en todos los casos, ya que un resultado (+), puede provenir de una extracción incompleta de bases primarias, secundarias o terciarias.

2.4.3 ENSAYO DE WAGNER

Se parte al igual que en los casos anteriores de la solución ácida, añadiendo 2 ó 3 gotas del reactivo, clasificando los resultados de la misma forma.

2.4.4 ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD

Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, por ambos tipos de productos poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayos se dejan resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

- 1- Rosado-azul muy rápido.
- 2- Verde intenso-visible aunque rápido.
- 3- Verde oscuro-negro-final de la reacción.

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos.

IMPORTANTE : Para realizar este ensayo no puede haber agua en el medio de reacción pues ésta con el ácido sulfúrico reacciona de forma violenta y puede ocurrir un accidente.

La reacción de Liebermann-Burchard se emplea también para diferenciar las estructuras esteroideas de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes.

2.4.5 ENSAYO DE BORNTRAGER

Permite reconocer en un extracto la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó amonio al 5 % en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++).

2.4.6 ENSAYO DE BALJET

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Coumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1 mL). En estas condiciones se adiciona 1mL del reactivo, considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado rojo (++ y +++) respectivamente.

2.4.7 ENSAYO DE SUDÁN

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, a la alícuota de la fracción en el solvente de extracción, se le añade 1 mL de una solución diluida en agua del colorante Sudan III o Sudan IV. Se calienta en baño de agua hasta evaporación del solvente.

La presencia de compuestos grasos se considera positiva si aparecen gotas o una película coloreada de rojo en el seno del líquido o en las paredes del tubo de ensayos respectivamente.

2.4.8 ENSAYO DE CATEQUINAS

Para ello, tome de la solución alcohólica obtenida una gota, con la ayuda de un capilar y aplique la solución sobre papel de filtro. Sobre la mancha aplique solución de carbonato de sodio. La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica un ensayo positivo.

2.4.9 ENSAYO DE RESINAS

Para detectar este tipo de compuesto, adicione a 2 mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada. La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo.

2.4.10 ENSAYO DE LA ESPUMA

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esterooidal como triterpénica. De modo que si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos.

El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos.

2.4.11 ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol, el ensayo determina tanto

fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9 % en agua). Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos. A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5 % en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

1. Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
2. Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
3. Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos.

2.4.12 ENSAYO DE LA NINHIDRINA

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de aminoácidos libres o de aminas en general. Se toma una alícuota del extracto en alcohol, o el residuo de la concentración en baño de agua, si el extracto se encuentra en otro solvente orgánico, se mezcla con 2 mL de solución al 2 % de ninhidrina en agua. La mezcla se calienta 5-10 minutos en baño de agua. Este ensayo se considera positivo cuando se desarrolla un color azul violáceo.

2.4.13 ENSAYO DE SHINODA

Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto de un vegetal. Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico. Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade 1 mL de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen.

Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se procede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado.

El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intensos en todos los casos.

2.4.14 ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de estas estructuras de secuencia C6-C3-C6 del grupo de los flavonoides. Se calientan 2 mL del extracto etanólico 10 min. con 1 mL de HCL conc. Se deja enfriar y se adiciona 1 mL de agua y 2 mL de alcohol amílico. Se agita y se deja separar las dos fases. La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica, es indicativa de un ensayo positivo.

2.4.15 ENSAYO DE FEHLING

Permite reconocer en un extracto la presencia de azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 mL de agua. Se adicionan 2 mL del reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla. El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo. El reactivo se prepara de la siguiente forma:

Solución A: Se pesan 35 g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Solución B: Se pesan 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar.

También pueden realizarse otros ensayos no comprendidos en este esquema de tamizaje, para la detección de otros compuestos.

2.5 OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

2.5.1 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

Los extractos blandos son líquidos espesos o masas semisólidas, que se obtienen por concentración de los licores extraídos sin llegar a sequedad. Generalmente cada gramo de licor extractivo es equivalente a 2-6 g de droga.

Las principales técnicas extractivas son: maceración, lixiviación o percolación, digestión, infusión, destilación y extracción continua.

Método por Maceración:

Se remojó la droga cruda fragmentada en un recipiente amplio y cerrado con Etanol al 70% para que este penetre la estructura celular y disuelva las sustancias.

Se deja en remojo durante 2- 14 días agitando continuamente durante los días de reposo.

Finalmente esta maceración se filtra, exprimiendo el residuo y lavando con un poco de etanol al 70%, el filtrado se recoge en un frasco y posteriormente se refrigera para decantar las clorofilas y luego utilizar el extracto para las investigaciones planteadas.

2.5.2 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXTRACTOS

2.5.2.1 Determinación del pH.

La acidez o la alcalinidad de las soluciones acuosas se caracterizan por el valor del índice de hidrógeno, pH. El pH es por tanto un índice numérico que se utiliza para expresar la mayor o menor acidez de una solución en función de los iones hidrógenos. Se calcula teóricamente mediante la ecuación:

$$\text{pH} = -\log a [\text{H}^+]$$

$a [\text{H}^+]$ = actividad de los iones hidrógeno.

En la práctica la medición del pH se lleva a cabo por medio de la lectura de pH en la escala de un instrumento medidor de pH, ya sea igual o analógico. Esta lectura está en función de la diferencia de potencial establecida entre un electrodo indicador y un electrodo de referencia usando como solución de ajuste de la escala del medidor de pH, una solución reguladora del mismo.

Se ajusta el equipo con la solución reguladora de pH adecuada al rango en que se realizará la determinación. Posteriormente determínese el valor del pH de la muestra.

2.5.2.2 Determinación de la densidad relativa.

Se entiende por densidad relativa a la relación entre masa de un volumen de la sustancia a ensayar a 25°C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Este término equivale a peso específico.

Primeramente pése el picnómetro vacío y seco a 25 °C y llénese con la porción de ensayo, manténgalo a la temperatura de 25 °C (± 1 °C) durante 15 min y ajústese el líquido al nivel empleado, si es preciso, una tira de papel para extraer el exceso secar exteriormente el picnómetro.

Se pesa cuidadosamente el picnómetro con la porción de ensayo y se repite la operación con el agua destilada a 25 °C, después de limpiar el picnómetro.

Expresión del resultado:

La densidad relativa a 25 °C se calcula por la siguiente fórmula:

$$D_{25} = \frac{M_1 - M}{M_2 - M}$$

FÓRMULA N° 5.

Donde:

M_1 = peso del picnómetro con la muestra (g)

M_2 = peso del picnómetro con la muestra (g)

M = peso del picnómetro vacío (g)

2.5.2.3 Determinación del índice de refracción.

El índice de refracción es una constante característica de cada sustancia, la cual representa la relación entre el seno del ángulo de incidencia de la luz y el seno del ángulo de refracción cuando la luz pasa oblicuamente a través del medio.

Esta relación viene dada por la siguiente ecuación:

$$n = \frac{\text{Sen}_i}{\text{Sen}_r}$$

FÓRMULA N° 6.

Así los refractómetros utilizan como principio de medición, la determinación del ángulo límite el cual presenta en el campo visual un contraste claro y otro oscuro. La línea de separación entre ambos campos establece el ángulo límite de la luz incidente.

Se coloca sobre el prisma de medición una gota de agua destilada. Utilizando para ello una varilla de vidrio que no tenga cantos agudos, se ajusta el equipo seleccionando la zona del espectro visible que aparece en la línea límite del campo visual, moviendo el compensador cromático y colocando la intersección del retículo sobre la línea límite de los campos claro y oscuro.

Después de haber realizado el ajuste del refractómetro, se coloca una gota de la muestra de ensayo sobre el prisma de medición, se cierra el termoprisma y se enfoca la luz por medio del espejo, de modo tal que la misma incida sobre la apertura de entrada del prisma de medición y se proceda de la misma forma que con el agua.

Expresión de los resultados:

Se hacen tres lecturas y se calcula el promedio de las mismas. Dos o más lecturas no deben diferir en más de 0.002.

Si las determinaciones no se efectúan a la temperatura de referencia se emplea la fórmula siguiente:

$$N_{d25} = N_{dt} + 0.00044 (t-25)$$

FÓRMULA Nº 7.

Donde:

N_{d25} = índice de refracción a 25 °C.

N_{dt} = Valor leído en la escala del aparato a la temperatura.

T = valor de la temperatura a que se realiza la medición (°C).

0.00044 = factor de correlación por Grados Celsius.

Los valores se aproximan hasta las milésimas

2.5.2.4 Determinación de Sólidos totales.

La determinación de la variación de la masa, debido a la pérdida o eliminación de sustancias volátiles por acción del calor, mediante un proceso de evaporación de la porción de ensayo y secado del residuo en estufa, hasta masa constante, se le asigna como sólidos totales.

5.0 mL del extracto se llevan a una cápsula previamente tarada a 105 °C, se evapora sobre baño de agua hasta que el residuo esté aparentemente seco. Se pasa entonces hacia una estufa y se deja hasta peso constante (aproximadamente 3 horas). Se retira la cápsula de la estufa y se coloca, en una desecadora hasta que alcance la temperatura ambiente.

Para obtener la masa constante entre una pesada y otra se mantendrá un tiempo de secado de 60 minutos.

Expresión de los resultados:

La cantidad de sólidos totales, expresado en %, R, se calcula por la siguiente fórmula;

$$St = \frac{Pr - P}{V} * 100$$

FÓRMULA Nº 8.

Donde:

Pr = masa de la cápsula más el residuo (g).

P == masa de la cápsula vacía (g).

V = volumen de la porción de ensayo.

100 == factor matemático para el cálculo.

2.5.2.5 Determinación de los requisitos organolépticos.

1. Determinación del olor

Se toma una tira de papel secante de aproximadamente 1 cm de ancho por 10 cm de largo y se introduce un extremo en la muestra de ensayo. Se huele y se determina si corresponde con la característica del producto.

2. Determinación del color

Se toma un tubo de ensayos bien limpio y seco y se llena hasta las tres cuartas partes con la muestra de ensayo y se observa el color, la transparencia, la presencia de partículas y la separación en capas. Se informa los resultados.

2.5.3 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

1. Se pesa 1 gramo de droga en polvo con 10 ml de metanol por 5 minutos en un baño de agua (60°C).
2. Posteriormente se toma 5 ml del extracto metanólico y concentrar hasta obtener 2 ml.
3. Se Coloca 1 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo, agitar por 10 minutos.
4. A continuación se separa la fase de etil acetato y concentrar hasta obtener un volumen de 1 ml.
5. Se aplica 10uL del concentrado en una placa cromatografía de sílica gel 60 F₂₅₄ con la ayuda de un capilar.
6. Se deja secar después de cada aplicación.
7. Se introduce la placa en la cuba cromatográfica, hasta que el solvente recorra las $\frac{3}{4}$ partes de la placa.
8. Se retira de la cuba y dejar secar para luego observar en la lámpara UV 365 nm.

9. Finalmente se revela la placa y dejar secar, calentar en la estufa y anotar los Rf.

Absorbente: Sílica gel 60 F₂₅₄

Sistema de solventes: Acetato de etilo; Ácido fórmico; Ácido acético glacial; Agua (100:11:11:26)

Revelador: Sulfato de Cerio

2.5.4 CUANTIFICACIÓN DE FLAVONIDES

Para droga seca y producto final:

1. Se pesa 1 gramo de muestra y colocar en un balón esmerilado de 250 ml.
2. Luego se añade 20 ml de etanol al 50 % y 8 ml de H₂SO₄ concentrado.
3. Se refluja por 2 horas en un baño de agua.
4. Se deja enfriar y filtrar a través del filtro Buchner, utilizando papel filtro.
5. Se lava el residuo con 10 ml de etanol al 50% para desecharlo totalmente.
6. El filtrado se evapora con baño de agua hasta la mitad del volumen inicial.
7. Se enfría sobre un baño de agua fría durante 30 minutos.
8. A continuación se filtra, el papel con el residuo se lava con 70 ml de etanol al 96% caliente a 50°C.
9. Se trasvasa a un balón volumétrico de 100 ml y se afora con etanol al 96%.
10. Se determina la absorbancia a 258 nm.
11. Como patrón se emplea 0.04 g quercetina, los cuales se deben disolver con etanol al 96 % hasta completar un volumen de 50 ml, de esta solución se toma 1 ml y se diluye a 100 ml con etanol al 50%.
12. Como blanco se utiliza en una solución de etanol al 50%.

La expresión empleada para el cálculo es:

$$\%Concentración = \frac{Absorbancia\ de\ la\ muestra}{Absorbancia\ del\ estandar} \times Factor\ de\ dilución \times 100$$

FÓRMULA Nº 9

2.6 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

2.6.1 HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR SOBRECARGA DE GLUCOSA.

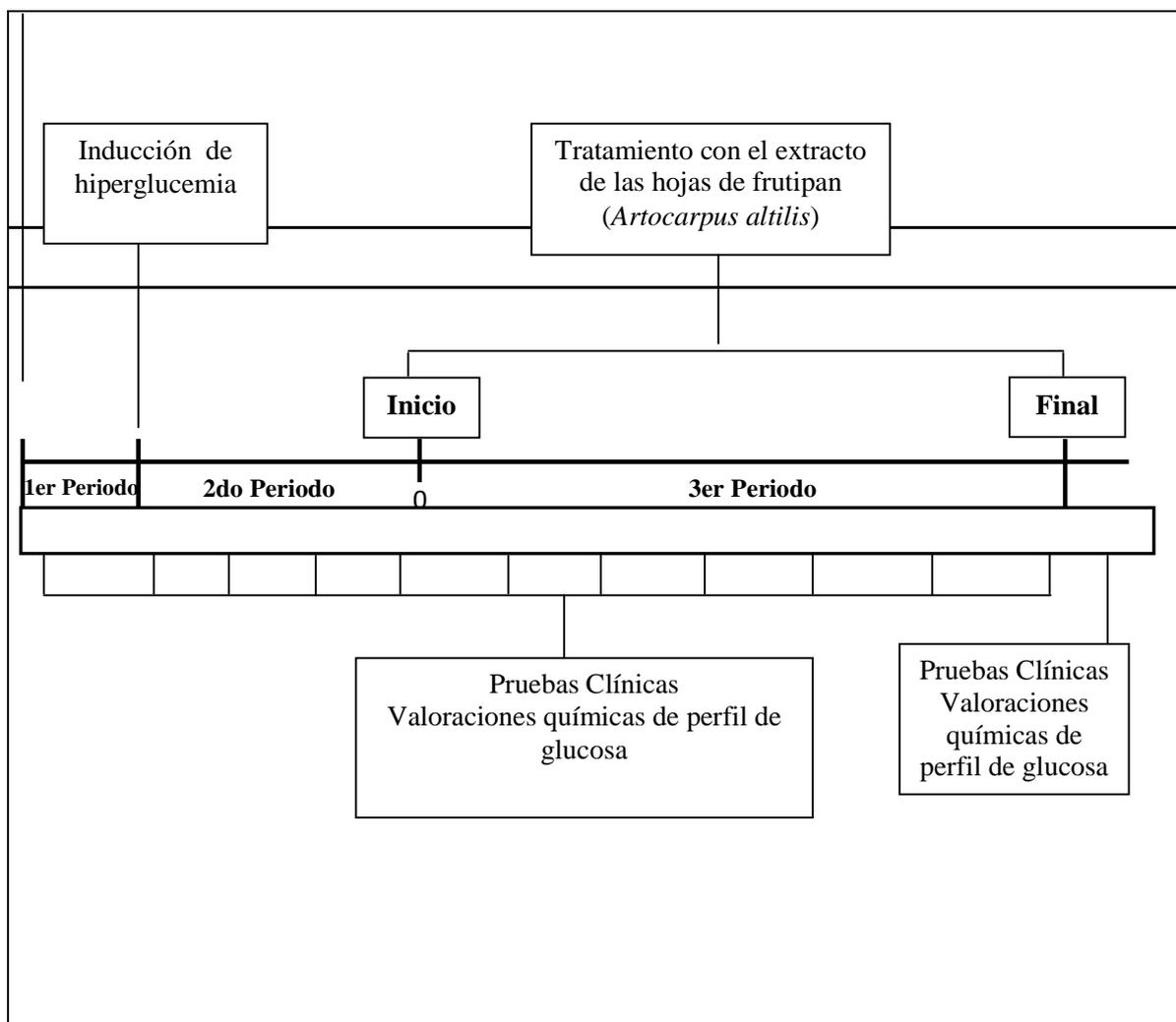
1. Ratas en ayunas de 12 horas.
2. Se dividen en lotes de ratas de la siguiente manera:
 - Blanco: Agua destilada
 - Control positivo: Metformina + Agua destilada con glucosa al 35%.
 - Control negativo: Agua destilada con glucosa
 - Experimentales netos: Planta en estudio.
3. Se miden a todas las ratas de glucemia normal después del ayuno de 12 horas. Sangre ayunas ratas 60-90 mg/dl. Según Charles River 1984.
4. Se procede después del ayuno de 12 horas, administrar dosis en un volumen de 10ml/1000 g, los animales son puestos en ayunas con agua “ad libitum”, para provocarles la diabetes. Se ensayo dosis al 25%, 30% y 35%, la dosis utilizada es del 35% , esta dosis es agradable y al mismo tiempo provoca la hiperglucemia.
5. Las mediciones de la glucosa sanguíneas se realizan inmediatamente después de la administración de las sustancias a investigar y cada hora durante 6 horas.
6. Las tomas de sangre se llevan a cabo en la cola de la rata por medio de una lanceta o jeringa con aguja fina y el nivel de glucosa sanguínea se miden con las tiras reactivas con el glucómetro.

2.6.2 ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.

1. **1er Período:** Período de adaptación del material biológico. Condiciones iniciales: peso y pruebas clínicas.

2. 2do Período: Inducción de la patología (hiperglucemia). Pruebas clínicas para comprobar la inducción.

3. 3er Período: Tratamiento a base del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*). Condiciones finales: peso, pruebas clínicas.



Fuente: BASADO EN LA ESQUEMATIZACIÓN LINEAL DEL PROCESO EXPERIMENTAL DEL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

FIGURA 5. ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

2.7 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

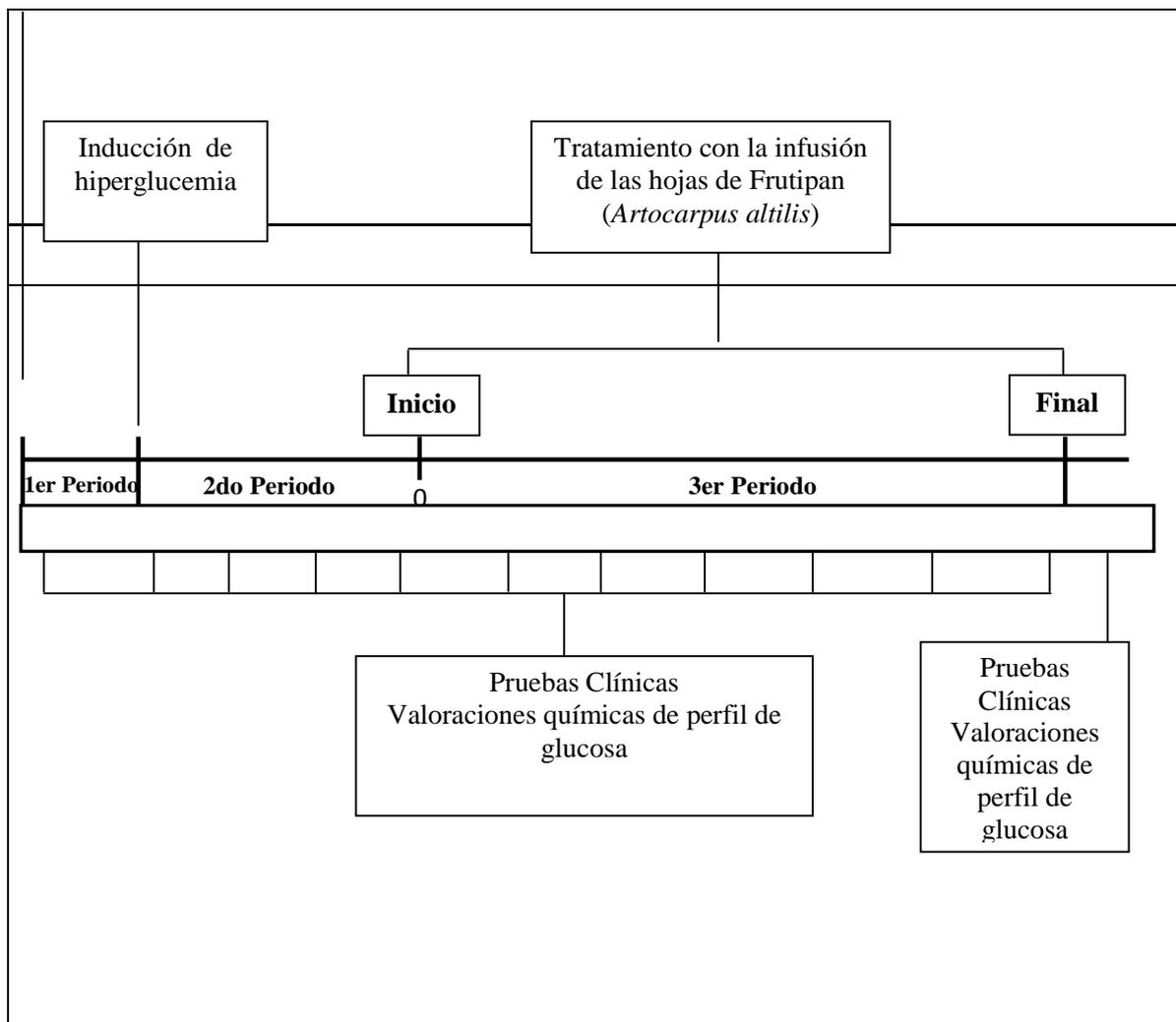
2.7.1 HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR SOBRECARGA DE GLUCOSA.

7. Ratas en ayunas de 12 horas.
8. Se dividen en lotes de ratas de la siguiente manera:
 - Blanco: Agua destilada
 - Control positivo: Metformina + Agua destilada con glucosa al 35%.
 - Control negativo: Agua destilada con glucosa
 - Experimentales netos: Planta en estudio.
9. Se miden a todas las ratas de glucemia normal después del ayuno de 12 horas. Sangre ayunas ratas 60-90 mg/dl. Según Charles River 1984.
10. Se procede después del ayuno de 12 horas, administrar dosis en un volumen de 10ml/1000 g, los animales son puestos en ayunas con agua “ad libitum”, para provocarles la diabetes. Se ensayo dosis al 25%, 30% y 35%, la dosis utilizada es del 35% , esta dosis es agrable y al mismo tiempo provoca la hiperglucemia.
11. Las mediciones de la glucosa sanguíneas se realizan inmediatamente después de la administración de las sustancias a investigar y cada hora durante 6 horas.
12. Las tomas de sangre se llevan a cabo en la cola de la rata por medio de una lanceta o jeringa con aguja fina y el nivel de glucosa sanguínea se miden con las tiras reactivas con el glucómetro.

2.7.2 ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.

- 1. 1er Período:** Período de adaptación del material biológico. Condiciones iniciales: peso y pruebas clínicas.
- 2. 2do Período:** Inducción de la patología (hiperglucemia). Pruebas clínicas para comprobar la inducción.

3. 3er Período: Tratamiento a base de la infusión de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*). Condiciones finales: peso, pruebas clínicas.



Fuente: BASADO EN LA ESQUEMATIZACIÓN LINEAL DEL PROCESO EXPERIMENTAL DEL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

FIGURA 6. ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA CRUDA Y SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

Previa utilización de la droga vegetal en las diferentes aplicaciones, se recomienda la realización del control de calidad de la droga cruda y seca que en este caso se trata de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

Cabe decir que en nuestro país las propuestas referentes a control de calidad, están aún en fase de aprobación, pero los análisis aquí descritos son los que están vigentes en algunos países de la Red Iberoamericana de Productos Fitofarmacéuticos. (17)

3.1.1 ANÁLISIS FÍSICO – QUÍMICO

3.1.1.1. Determinación del contenido de humedad

En la droga cruda y seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), mediante el método gravimétrico se obtuvieron los siguientes resultados.

CUADRO Nº 1. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA HUMEDAD DE LA DROGA CRUDA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).LABORATORIO DE FITOQUÍMICA ESPOCH. FEBRERO 2011.

	%HUMEDAD	LÌMITE DE HUMEDAD
Planta fresca	75.71	Hasta 14%
Planta seca	24.29	

Los resultados expresados en el cuadro 1 nos indica que el contenido de humedad de las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es de 75.71% en planta fresca y 24.29% en planta seca. La humedad en la planta es alta siendo comparada con el valor máximo (14%) por lo mismo la planta se utilizó rápidamente ya que al contener mayor contenido de agua se podría hidrolizar los principios activos presentes y contribuir al crecimiento bacteriano lo que perjudicaría a los requerimientos propuestos en la investigación. (39)

3.1.1.2. Determinación de cenizas totales.

En la droga cruda y seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), mediante el método gravimétrico de la determinación de cenizas totales, solubles en agua e insolubles en HCl se obtuvieron los siguientes resultados.

CUADRO Nº 2. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, SOLUBLES EN AGUA E INSOLUBLES EN HCl DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

	% C.T	% C. sol en agua	% C .INS. HCl	LÍMITES DE ACEPTABILIDAD SEGÚN LA USP
Planta seca	2.51	3.31	0.20%	C.T 12% C.INS. HCl 5%

El resultado expresado en el cuadro 2 de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), indica en contenido de cenizas totales de 2.51% mientras que las cenizas solubles en agua 3.31% y cenizas insolubles en ácido clorhídrico 0.20%.

Estos porcentajes son aceptados ya que están dentro de los límites de la USP (5%). Este análisis en condiciones rigurosas, es constante y nos permite descubrir falsificaciones por otras drogas, tierras u otros minerales. Además ésta determinación es primordial ya que la materia mineral puede ser responsable de alguna acción farmacológica no deseada. Si en la determinación ha sido elevado el contenido de cenizas puede ser indicador que en la recolección existió contaminación de materia mineral (tierra).

3.2 CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

El análisis de control de calidad se realizó sobre el extracto de las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) obtenido por maceración del vegetal con etanol al 70%.

3.2.1 TAMIZAJE FITOQUÍMICO

El tamizaje fitoquímico constituye una de las etapas que nos permite determinar cualitativamente los principales grupos químicos presentes en una planta.

La información obtenida de la investigación de compuestos de origen vegetal, ayuda a comprender la fisiología y bioquímica de los organismos que los producen y a lograr su mejor aprovechamiento con fines científicos, medicinales y económicos.

CUADRO Nº 3. RESULTADOS DEL TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO DE DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

ENSAYO	METABOLITO	EXTRACTO HIDROALCOHOLICO
DRAGENDORFF	ALCALOIDES	+++
WAGNER	ALCALOIDES	+++
MAYER	ALCALOIDES	+++
LIEBERMAN BUCHARD	TRITERPENOS Y/O ESTEROIDES	+++
BORNTRAGER	QUINONAS	+++
BALJET	COMPUESTOS LACTONICOS	+++
SUDAN III	COMPUESTOS GRASOS	-
CATEQUINAS	CATEQUINAS	-
RESINAS	RESINAS	+
ESPUMA	SAPONINAS	-
CLORURO FERRICO	COMPUESTOS FENOLICOS Y/O TANINOS	+
NINHIDRINA	AMINOACIDOS LIBRES O AMINAS	-
SHINODA	FLAVONOIDES	+
ANTOCIANIDINAS	FLAVONOIDES	+
FEHLING	PRESENCIA DE AZUCARES	-

+++ : ALTA EVIDENCIA
 ++ : EVIDENCIA
 + : BAJA EVIDENCIA
 - : NEGATIVO

En el análisis del tamizaje fitoquímico se puede apreciar mediante el cuadro 3 la existencia de flavonoides, alcaloides, triterpenos y/o esteroides, quinonas, compuestos lactónicos, resinas, y compuestos fenólicos y/o taninos en una proporción representativa vista en el vegetal. Este tamizaje realizado revela la existencia de los mencionados metabolitos secundarios confirmándose su presencia en estudios realizados por MEJIA K, RENGIFO E, sobre plantas medicinales de uso popular en la amazonia peruana; en el que el Árbol de Pan presenta esteroides, fenoles, flavonoides, bases cuaternarias, resinas, triterpenos. (38)

En el tamizaje fitoquímico con *Artocarpus heterophyllus* se encontraron en su mayoría los mismos metabolitos que los encontrados en la investigación con *Artocarpus altilis*. (4)

Artocarpus heterophyllus es una planta hipoglucemiante lo que causó una confusión con la gente al decir que *Artocarpus altilis* también tenía la misma acción farmacológica por la similitud en su nombre (*Artocarpus*). (4)

Para descartar esta confusión se comparó el tamizaje fitoquímico de *Artocarpus heterophyllus* donde el porcentaje de flavonoides es representativo dando la acción farmacológica hipoglucemiante, en la investigación realizada con *Artocarpus altilis* los flavonoides revelan una baja evidencia sin embargo, éstos pueden ser los causantes de la acción farmacológica hipoglucemiante que se trata de comprobar.

3.2.2 DETERMINACIÓN DEL pH.

CUADRO N° 4. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE pH DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

EXTRACTO A 18.2 °C	
pH	6.14

El pH expresa la concentración de iones hidronio $[H_3O^+]$ presentes en determinadas sustancias. En el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) el pH es de 6.14 lo que representa un pH ligeramente ácido. En estudios realizados sobre Frutipan el pH se ha encontrado entre 6.1-7.4 -Neutro alcalino- (20), lo que indica que se encuentra dentro del rango referencial.

3.2.3 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA.

CUADRO N° 5. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

EXTRACTO	
δ	0.8654

El resultado expuesto en el cuadro 5 indica que el extracto hidroalcohólico de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) es menos denso que el agua por ser su valor menor a 1.

3.2.4 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN.

CUADRO N° 6. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

EXTRACTO	
l.Refrac	1.384

El resultado expuesto en el cuadro 6 es de 1.384.

3.2.5 DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES.

CUADRO N°7. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

EXTRACTO	
S.T	3.69%

Los resultados expuestos en el cuadro 7 miden el total de residuos sólidos filtrables (sales y residuos orgánicos). Si su valor es alto el extracto por lo general es de mal agrado al paladar y pueden inducir una reacción fisiológica adversa en el consumidor.

3.2.6 DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS.

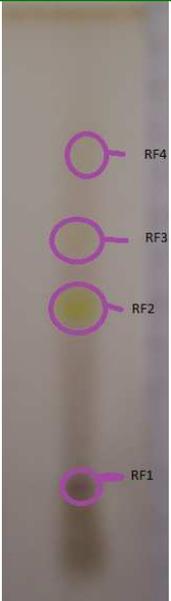
CUADRO N°8. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011

Parámetros	Extracto
Aspecto	Líquido
Color	Verde oscuro
Olor	Característico de la planta
Sabor	Agridulce

Los resultados que se observan en el cuadro 8 son las características organolépticas del extracto hidroalcohólico de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*), siendo líquido en su aspecto, de color verde oscuro, sabor agridulce y olor característico de la planta.

3.2.7 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

CUADRO N°9. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE R_f DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). FEBRERO 2011.

MANCHAS OBSERVADAS	CÁLCULOS R _f	COMPUESTOS IDENTIFICADOS	COLOR	PLACA
1	$Rf1 = \frac{1.7}{7.3} = 0.23$	Rutin	Morado	
2	$Rf2 = \frac{3.7}{7.3} = 0.5$	Kaempferol-diglycoside	Amarillo	
3	$Rf3 = \frac{4.5}{7.3} = 0.61$	Isoquercetrin, kaempferol-3,7-dirhamnoside	Amarillo	
4	$Rf4 = \frac{5.5}{7.3} = 0.75$	Quercetin - 3 - O - and kaempferol-3-orhamnoside	Amarillo verdoso	

FUENTE: HILDEBERT WAGNER, SABINE BLADT. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas.

Absorbente: Sílica gel 60 F₂₅₄

Sistema de solventes: Acetato de etilo; Ácido fórmico; Ácido acético glacial; Agua (100:11:11:26)

Revelador: Sulfato de Cerio

En la cromatografía en capa fina los metabolitos encontrados son los que se describen en el cuadro 9, previamente calculados los R_f para identificarlos, estos metabolitos han sido comparados con una cromatografía en capa fina para flavonoides donde son citados con sus respectivos R_f. (WAGNER.H, BLADT S. (1996).

De acuerdo a los Rf de bibliografía (54) con los encontrados en la investigación, los flavonoides presentes en las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) podrían ser:

- Rf = 0.23 Rutina,
- Rf = 0.5 Kaempferol- diglycoside,
- Rf =0.61 Isoquercetrin, kaempferol-3,7- dirhamnoside,
- Rf = 0.75 Quercetin – 3 – O – and kaempferol-3-orhamnoside.

3.2.8 CUANTIFICACIÓN DE FLAVONIDES

CUADRO N°10. RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES DE HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) CON QUERCETINA UTILIZADO COMO MUESTRA ESTANDAR. FEBRERO 2011

Muestras	Absorbancias
Quercetina (100%) Estándar	0.387
Extracto de las hojas de Frutipan (<i>Artocarpus altilis</i>) Muestra	0.522

$$\%Concentración = \frac{Absorbancia\ de\ la\ muestra}{Absorbancia\ del\ estandar} \times Factor\ de\ dilución \times 100$$

$$\%Concentración = \frac{0.522}{0.387} \times \frac{0.04g}{50ml} \times \frac{1ml}{100ml} \times \frac{100ml}{1g} \times \frac{100ml}{1ml} \times 100$$

$$\%Concentración = 10.79$$

El porcentaje de la cuantificación de flavonoides es de 10.79%, dicho análisis se realizó con quercetina (100%) como estándar.

3.3 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE

3.3.1 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) EN *Rattus novergicus*

3.3.1.1 Evaluación de peso basal y final de los reactivos biológicos en la investigación.

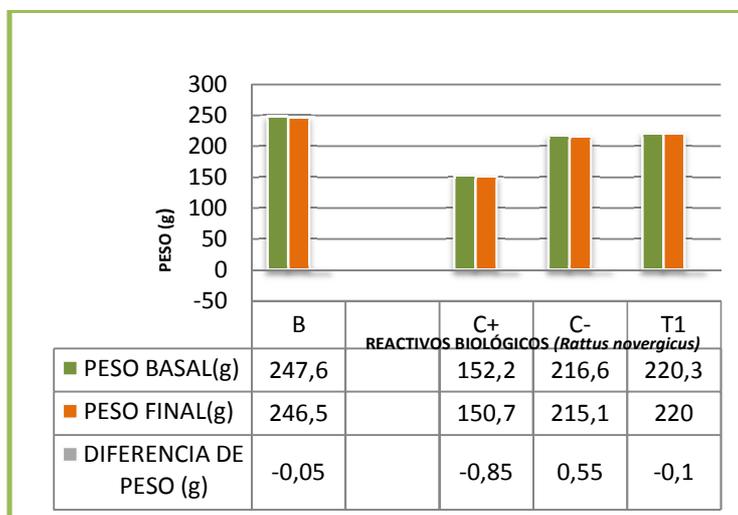
Al extracto hidroalcohólico se le evaporó el etanol para evitar gastritis de las ratas y se les administró en dosis del 100%, 50%, y 25% previa hiperglucemia inducida. Cada seis horas se tomó una muestra de sangre para evaluar la glucosa en sangre.

El peso se evaluó al inicio de la investigación y transcurrido un mes se volvió a pesarles para conocer de qué manera interactuaron los pesos con respecto al extracto administrado; viéndose una depreciación en los pesos adquiridos.

CUADRO N°11. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN(*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus novergicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

REACTIVOS BIOLÓGICOS	SEXO	PESO BASAL(g)	PESO FINAL(g)	DIFERENCIA DE PESO (g)
B	M	247.6(±0.49)	246.5 (±1.97)	-0.05
C+	M	152.2(±15.13)	150.7(±16.05)	-0.85
C-	H	216.6(±52.60)	215.1(±49.07)	0.55
T1	M	220.3(±15.86)	220.0(±15.01)	-0.1

B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 M: MACHO
 T1: DOSIS 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 H: HEMBRA
 -: DISMINUCIÓN DE PESO



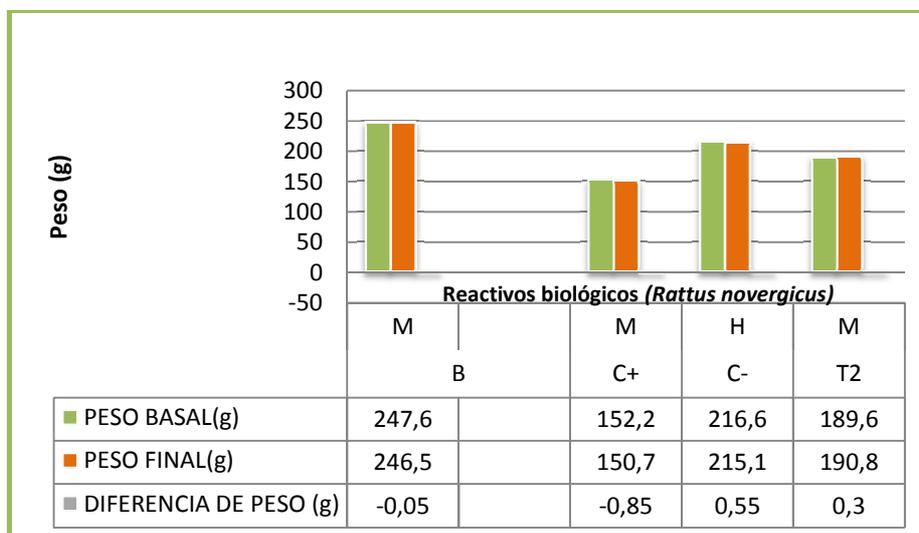
B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 M: MACHO
 T1: DOSIS 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 H: HEMBRA
 -: DISMINUCIÓN DE PESO

GRÁFICO N°3. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100% % DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN(*Artocarpus altilis*),SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011

CUADRO N°12. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

REACTIVOS BIOLÓGICOS	SEXO	PESO BASAL(g)	PESO FINAL(g)	DIFERENCIA DE PESO (g)
B	M	247.6(±0.49)	246.5 (±1.97)	-0.05
C+	M	152.2(±15.13)	150.7(±16.05)	-0.85
C-	H	216.6(±52.60)	215.1(±49.07)	0.55
T2	M	189.6(±17.68)	190.8(±17.67)	0.3

B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 T2: DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 M: MACHO
 H: HEMBRA
 -: DISMINUCIÓN DE PESO



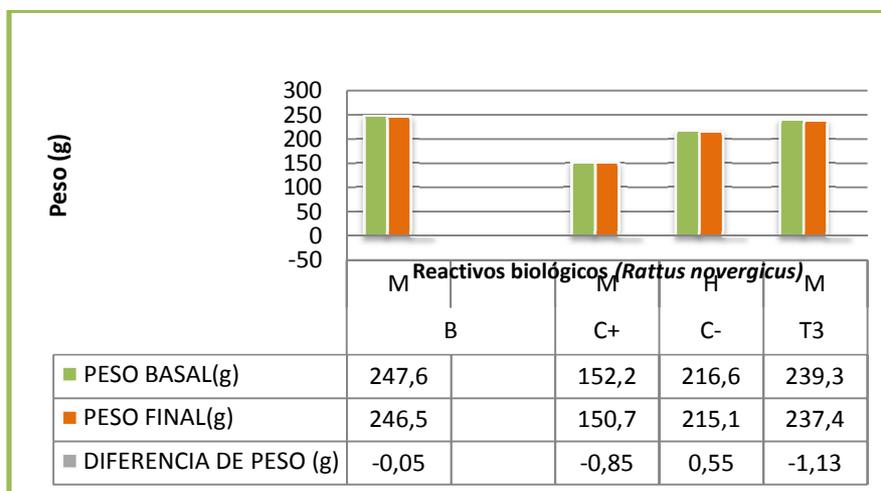
B: BLANCO
C+: CONTROL POSITIVO
C-: CONTROL NEGATIVO
T2: DOSIS 50% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
M: MACHO
H: HEMBRA
-: DISMINUCIÓN DE PESO

GRÁFICO Nº4. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011

CUADRO Nº13. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

REACTIVOS BIOLÓGICOS	SEXO	PESO BASAL(g)	PESO FINAL(g)	DIFERENCIA DE PESO (g)
B	M	247.6(±0.49)	246.5 (±1.97)	-0.05
C+	M	152.2(±15.13)	150.7(±16.05)	-0.85
C-	H	216.6(±52.60)	215.1(±49.07)	0.55
T3	M	239.3(±21.13)	237.4(±21.29)	-1.13

B: BLANCO
C+: CONTROL POSITIVO
C-: CONTROL NEGATIVO
T3: DOSIS 25% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
M: MACHO
H: HEMBRA
-: DISMINUCIÓN DE PESO



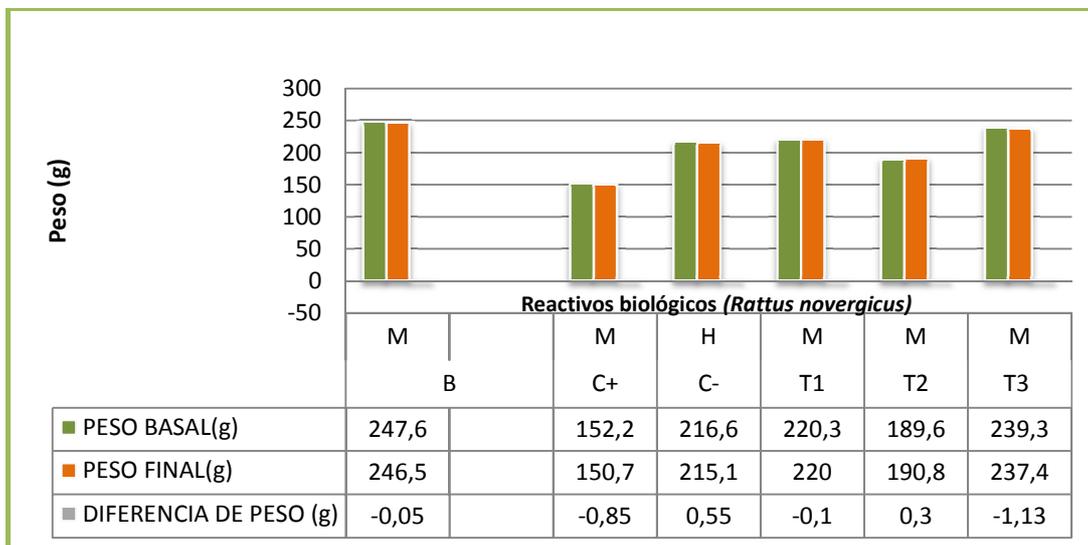
B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 T3: DOSIS 25% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 M: MACHO
 H: HEMBRA
 -: DISMINUCIÓN DE PESO

GRÁFICO Nº5. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011

CUADRO Nº14. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100%, 50% Y 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

REACTIVOS BIOLÓGICOS	SEXO	PESO BASAL(g)	PESO FINAL(g)	DIFERENCIA DE PESO (g)
B	M	247.6(±0.49)	246.5 (±1.97)	-0.05
C+	M	152.2(±15.13)	150.7(±16.05)	-0.85
C-	H	216.6(±52.60)	215.1(±49.07)	0.55
T1	M	220.3(±15.86)	220.0(±15.01)	-0.1
T2	M	189.6(±17.68)	190.8(±17.67)	0.3
T3	M	239.3(±21.13)	237.4(±21.29)	-1.13

B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 T1: DOSIS 100% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 T2: DOSIS 50% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 T3: DOSIS 25% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 M: MACHO
 H: HEMBRA
 -: DISMINUCIÓN DE PESO



B: BLANCO
C+: CONTROL POSITIVO
C-: CONTROL NEGATIVO
T1: DOSIS 100% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
T2: DOSIS 50% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
T3: DOSIS 25% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
M: MACHO
H: HEMBRA
-: DISMINUCIÓN DE PESO

GRÁFICO N°6. RESULTADOS DEL PESO BASAL Y EL PESO FINAL DURANTE LA INVESTIGACIÓN DEL BLANCO, CONTROL POSITIVO, CONTROL NEGATIVO Y DOSIS AL 100%, 50% Y 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), SEXO DE *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011

La diferencia de peso basal con respecto al peso final del blanco, control positivo, control negativo y dosis al 100%, 50%, y 25% de extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) como se observa en el cuadro 11, 12, 13, 14 y gráfico 3, 4, 5, 6 es despreciable.

Hay que tener en cuenta que los reactivos biológicos bebieron agua *ad libitum*. Es menester señalar que el alimento a los animales se les dio racionada y controladamente ya que al inicio estos animales provenían del criadero donde se alimentan sin estar expuestas a un control de peso, cuando se inició la investigación, fueron ubicados en un área de cuarentena y vigilancia. (11)

3.3.1.2 Evaluación de la glucosa en los reactivos biológicos en la investigación.

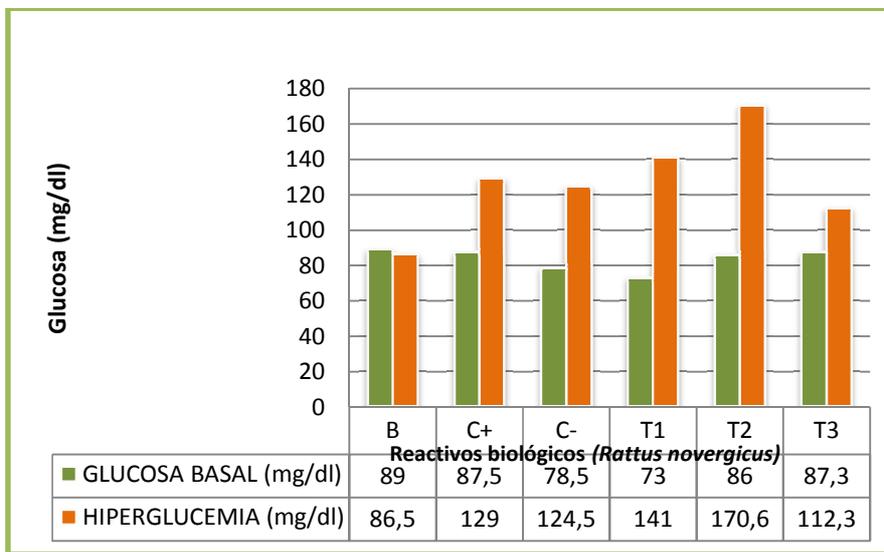
CUADRO Nº15. RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL E HIPERGLUCEMIA EN *Rattus novergicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011

REACTIVOS BIOLÓGICOS (<i>Rattus novergicus</i>)	SEXO	GLUCOSA BASAL (mg/dl)	HIPERGLUCEMIA
B	M	89(±8.48)	86.5(±3.53)
C+	M	87.5(±4.94)	129(±9.89)
C-	H	78.5(±2.12)	124.5(±16.26)
T1	M	73(±6)	141(±47.75)
T2	M	86(±15.87)	170.6(±98.33)
T3	M	87.3(±15.94)	112.3(±2.51)

B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 T1: DOSIS 100% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 T2: DOSIS 50% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 T3: DOSIS 25% DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 M: MACHO
 H: HEMBRA

En el cuadro 15 se aprecian los valores de la hiperglucemia inducida (Diabetes Tipo II), para conseguir la patología en la investigación. Se ensayó con soluciones de glucosa diferentes en su concentración al 20, 25, 30, 35%.

La solución de glucosa utilizada fue de 35% debido porque se comprobó que a esta concentración la patología se estaba induciendo, además de tener un sabor agradable para los animales que bebían sin ningún problema. Ésta solución se aplicó por todo el período de investigación hasta los valores obtenidos.



B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 T1: DOSIS 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altalis*)
 T2: DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altalis*)
 T3: DOSIS 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altalis*)

GRÁFICO N°7. RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL E HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011

En el gráfico 7 se comprueba la hiperglucemia que se obtuvo al proporcionarles glucosa al 35% a los reactivos biológicos, cabe decir que los valores de hiperglucemias son diferentes ya que los animales no tienen la misma asimilación por lo mismo el metabolismo es diferente por lo que se evidencia que unos animales tienen hiperglucemia más pronunciada que otros. (52)

Hay que señalar que para obtener hiperglucemias se aplicó una sobrecarga de glucosa a los reactivos biológicos (*Rattus norvegicus*) en agua ad libitum, esto es para disminuir el daño de órganos de los animales utilizados en la investigación, a diferencia del uso de aloxano que puede elevar aún más los niveles de glucosa en los animales pero tiene complicaciones terribles ya que los animales en investigación sufrirían el daño de sus células beta del páncreas inclusive pudiendo llegar a morir. (53)

Es de vital importancia la utilización de los reactivos biológicos en la investigación por lo que se trata de minimizar daños a los mismos y se ha buscado técnicas donde se priorice la vida del animal. (53)

3.3.1.3 Evaluación de la glucosa con respecto a los diferentes tratamientos aplicados con extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) en los reactivos biológicos en la investigación.

CUADRO N°16. RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL, HIPERGLUCEMIA Y GLUCOSA SOMETIDA A TRATAMIENTOS A DIFERENTES DOSIS DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN *Rattus norvegicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ESPOCH. MARZO 2011

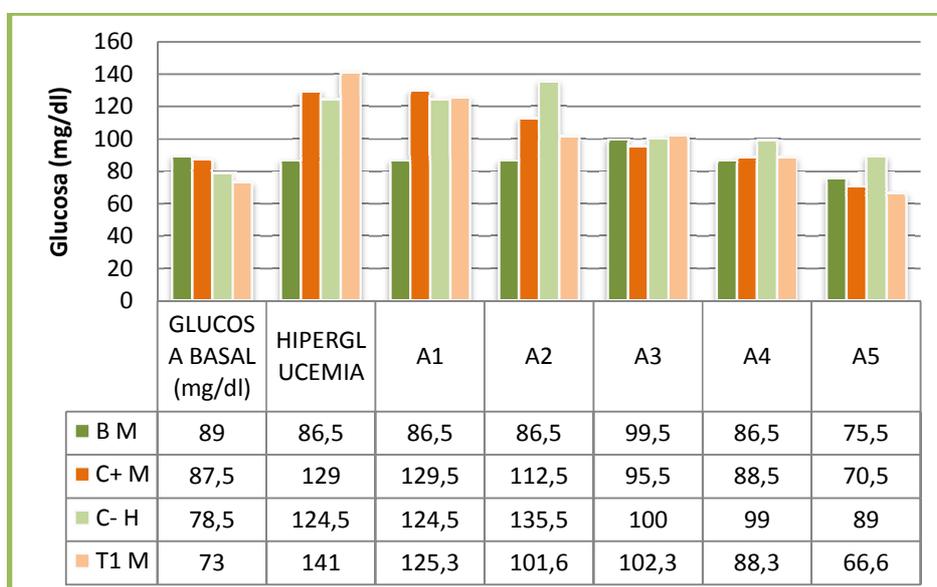
REACTIVOS BIOLÓGICOS (<i>Rattus norvegicus</i>)	SEXO	GLUCOSA BASAL (mg/dl)	HIPERGLUCEMIA	HIPERGLUCEMIA				
				A1	A2	A3	A4	A5
B	M	89(±8.48)	86.5(±3.53)	86.5(±3.53)	86.5(±3.53)	99.5(±0.70)	86.5(±3.53)	75.5(±6.36)
C+	M	87.5(±4.94)	129(±9.89)	129.5(±0.70)	112.5(±13.43)	95.5(±4.94)	88.5(±7.77)	70.5(±0.70)
C-	H	78.5(±2.12)	124.5(±16.26)	124.5(±16.26)	135.5(±4.94)	100(±0)	99(±4.24)	89(±4.24)
T1	M	73(±6)	141(±47.75)	125.3(±7.50)	101.6(±6.80)	102.3(±8.73)	88.3(±16.04)	66.6(±7.23)
T2	M	86(±15.87)	170.5(±98.33)	151(±23.96)	139(±28.09)	105(±5.03)	83(±6.42)	63(±6)
T3	M	87.3(±15.94)	112.3(±2.51)	149(±7)	100(±18.71)	116(±4.35)	93(±0.57)	81(±4.04)

B: BLANCO
C+: CONTROL POSITIVO
C-: CONTROL NEGATIVO
T1: DOSIS 100%
T2: DOSIS 50%
T3: DOSIS 25%
M: MACHO
H: HEMBRA
A1: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LOS 30 MINUTOS
A2: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 6 HORAS
A3: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 18 HORAS
A4: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 24 HORAS
A5: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 36 HORAS

En el cuadro 16 se pueden observar los datos durante el tratamiento a diferentes dosis con el extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*).

Los datos del control positivo fueron comparados con un medicamento hipoglicemiante metformina utilizada convencionalmente para la disminución y control de hiperglucemia.

Los resultados obtenidos son buenos ya que después de haber aplicado los diferentes tratamientos con el extracto de las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) existe hipoglucemia incluso alcanzando valores mucho más bajos de su glucosa inicial a las 36 horas de tratamiento, con los siguientes valores promedio: blanco 75,5mg/dL; control positivo 70,5mg/dL; control negativo 89mg/dL; grupo T1 66,6mg/dL; grupo T2 69mg/dL; grupo T3 76,6mg/dL. Estos datos revelan la acción farmacológica hipoglucemiante de la planta en investigación.

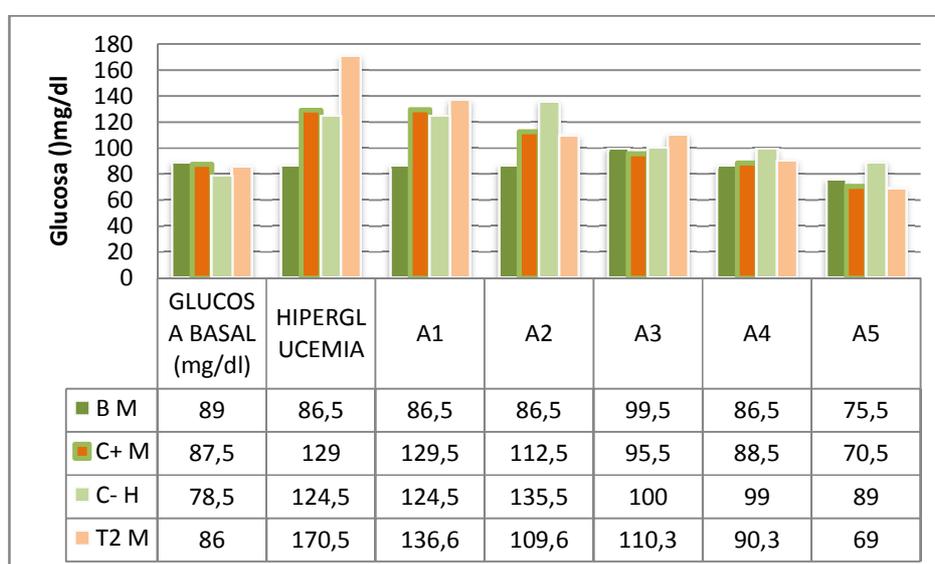


B M: BLANCO, MACHOS
 C+ M: CONTROL POSITIVO, MACHOS
 C- H: CONTROL NEGATIVO, HEMBRAS
 T1 M: DOSIS 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*, MACHOS
 A1: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LOS 30 MINUTOS
 A2: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 6 HORAS
 A3: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 18 HORAS
 A4: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 24 HORAS
 A5: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 36 HORAS

GRÁFICO Nº8. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN *Rattus norvegicus* RESPECTO A LOS TIEMPOS DE TRATAMIENTO A UNA DOSIS DEL 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

La dosis del 100% del extracto de las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) aplicada en el tratamiento de la hiperglucemia tiene buenos resultados como se observa en el gráfico 8,

también teniendo en cuenta el cuadro 16 ya que nos ayuda a observar la diferencia entre las dosis aplicadas para elegir la más óptima en el tratamiento, siendo notable la disminución de la glucosa, con respecto a la hiperglucemia, el extracto a dosis del 100% con respecto al control positivo (Metformina) que presenta glucosa al término del tratamiento de 70,5 mg/dl, es comparado con el extracto presentando glucosa de 66,6 mg/dl al término del tratamiento, por lo mencionado el extracto al 100% es el óptimo en el control de la patología.



B M: BLANCO, MACHOS

C+ M: CONTROL POSITIVO, MACHOS

C- H: CONTROL NEGATIVO, HEMBRAS

T2 M: DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*, MACHOS

A1: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LOS 30 MINUTOS

A2: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 6 HORAS

A3: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 18 HORAS

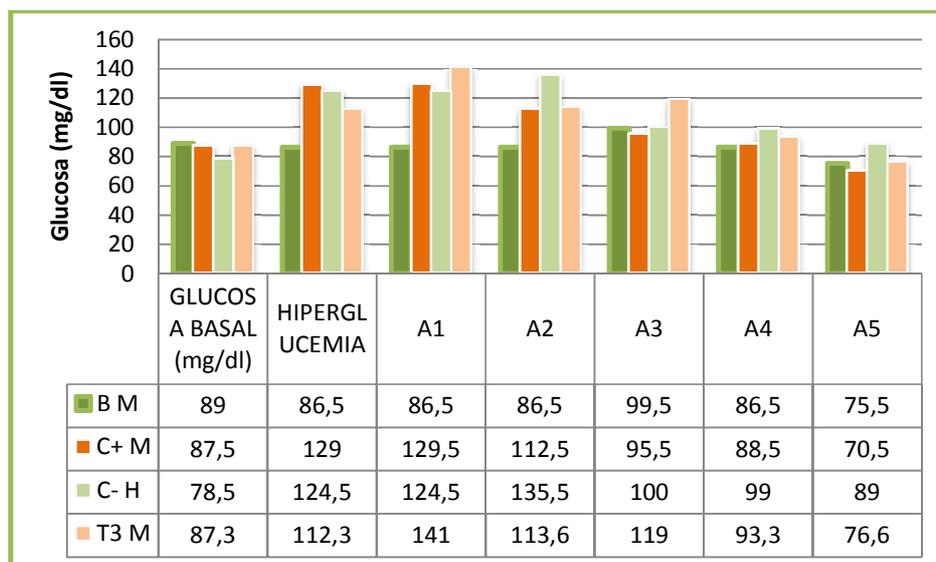
A4: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 24 HORAS

A5: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 36 HORAS

GRÁFICO N°9. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN *Rattus norvegicus* RESPECTO A LOS TIEMPOS DE TRATAMIENTO A DOSIS DEL 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

Los resultados expuestos en el gráfico 9 demuestran que el extracto a dosis del 50% del extracto de las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) controla la patología, de la misma forma que lo hace el control positivo (Metformina) que es un medicamento hipoglucemiante que disminuye y controla la diabetes. Al pasar el tiempo la patología es mejor controlada ya

que a las 36 horas la glucosa baja significativamente de su glucosa basal, no así el caso a los 30 minutos ya que en algunos casos mantiene la hiperglucemia y en otros aumenta. Los resultados obtenidos a dosis del 50% del extracto de las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) son aceptables pero en el gráfico 8 podemos observar que una mayor concentración en el extracto la patología es controlada de mejor manera.



B M: BLANCO, MACHOS
 C+ M: CONTROL POSITIVO, MACHOS
 C- H: CONTROL NEGATIVO, HEMBRAS
 T2 M: DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*, MACHOS
 A1: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LOS 30 MINUTOS
 A2: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 6 HORAS
 A3: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 18 HORAS
 A4: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 24 HORAS
 A5: TRATAMIENTO APLICADO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) A LAS 36 HORAS

GRÁFICO Nº10. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN *Rattus norvegicus* RESPECTO A LOS TIEMPOS DE TRATAMIENTO A DOSIS DEL 25 % DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

En el gráfico 10 podemos observar los valores de glucosa a diferentes tiempos de tratamiento siendo el más ineficaz a los 30 minutos con 141 mg/dl de disminución de glucosa y el mejor a las 36 horas de tratamiento con glucosa se 76,6 mg/dl, con respecto al gráfico 8 la dosis al 100% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) es el óptimo ya que la patología en la investigación (Diabetes) es mejor controlada con disminución de glucosa de 66,6 mg/dl.

Respecto al gráfico 9 la dosis al 50% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) con la dosis al 25% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) disminuyen la concentración de glucosa pero en la dosis baja (25% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*)) no es tan apreciable respecto al control positivo (Metformina).

Los tiempos de tratamiento en todas las dosis tienen concordancia, los resultados que permiten elegir la dosis óptima es de acuerdo a los resultados obtenidos en la extracción de sangre del reactivo biológico (*Rattus norvegicus*), en que se revela la eficacia de las dosis con respecto a un control positivo (Metformina), en este caso la disminución de concentración de glucosa revela que en los resultados obtenidos las hojas de la planta tiene la actividad hipoglucemiante y las dosis empleadas son útiles para el tratamiento de diabetes.

3.3.1.4 Análisis estadístico de la glucosa con respecto a los diferentes tratamientos aplicados con extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) en los reactivos biológicos en la investigación.

CUADRO N°17. RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA

	SUMA DE CUADRADOS	G. L	CUADRADO MEDIO	F-VALOR	P-VALOR
DOSIS	1620.0333	4	405.0083	3.2586	0.0181
TIEMPO	26169.6517	5	5233.9303	42.1108	0.0001E-13
RESIDUAL	6835.9150	55	124.2894		
TOTAL (CORR)	34625.6000	64			

En el cuadro 17 se utilizó el diseño completamente al azar. Las diferencias estadísticas entre los grupos y controles fueron determinados mediante t-student, LSS, análisis de varianza, considerándose como significativos valores $p < 0.05$. (11)

Los estudios y análisis estadísticos de comparaciones múltiples nos revelan cual de las dosis empleadas es la óptima en el tratamiento de la investigación.

Las dosis del 25% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) disminuye la concentración de glucosa con 81 mg/dl pero resulta una dosis ineficaz ya que al compararle con el control negativo tiene 89 mg/dl la disminución de glucosa no es apreciable.

La dosis del 50% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*), control positivo y dosis del 100% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) según nuestro cuadro 23 es motivo de análisis donde podemos evidenciar la disminución de glucosa incluso la dosis del 50% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) y control positivo lo hacen de la misma forma ya que no hay diferencias en estas, la dosis del 100% del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) que tiene similitud con las dosis mencionadas pero según nuestro análisis estadístico empleado y lo citado anteriormente nos revela que esta dosis disminuye los niveles de glucosa de acuerdo a su concentración mucho más rápido en comparación de las demás dosis empleadas, además de tener la media más baja en comparación de las demás medias de las diferentes dosis y controles aprovechados. Ver anexo cuadro 23.

3.3.2 ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) EN *Rattus norvegicus*.

Las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) se colocaron a reflujo y el extracto obtenido se filtró. El filtrado se colocó en los bebederos y se les dio a beber ad libitum a los reactivos biológicos con hiperglucemia inducida.

Posteriormente se les tomó una muestra de sangre de la cola a los 30 días para obtener datos de glucosa en sangre y verificar la actividad hipoglucemiante de la infusión de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*).

3.3.2.1 Análisis de la glucosa con respecto a los diferentes tratamientos aplicados con infusión de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) en los reactivos biológicos en la investigación.

CUADRO N°19. RESULTADOS DE GLUCOSA BASAL Y GLUCOSA SOMETIDA A TRATAMIENTO DE INFUSIÓN DE HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altii*), EN *Rattus novergicus*. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011

REACTIVOS BIOLÓGICOS	SEXO	GLUCOSA BASAL(mg/dl)	HIPERGLUCEMIA	GLUCOSA	
				D1	D2
B	M	89(±8.48)	86.5(±3.53)	82.5(±3.53)	82.5(±3.53)
C+	M	87.5(±4.94)	129(±9.89)	70.5(±0.70)	68.5(±2.12)
C-	H	78.5(±2.12)	124.5(±16.26)	89(±4.24)	95(±4.24)
T1	M	73(±6)	141(±47.75)	100.6(±8.14)	86.6(±4.93)
T2	M	86(±15.87)	170.5(±98.33)	94.6(±6.42)	83.6(±4.04)
T3	M	87.3(±15.94)	112.3(±2.51)	91(±1.73)	82(±2.64)

B: BLANCO

C+: CONTROL POSITIVO

C-: CONTROL NEGATIVO

M: MACHO

H: HEMBRA

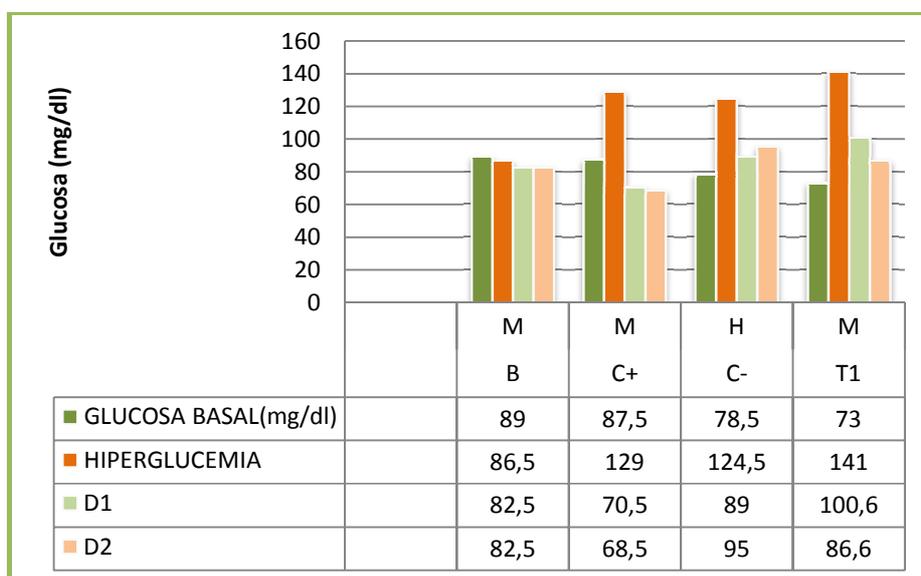
T1: DOSIS 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altii*)

T2: DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altii*)

T3: DOSIS 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altii*)

D1: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) EN AYUNAS (mg/dl)

D2: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) A LAS 6 HORAS DESPUES DEL AYUNO (mg/dl)



B: BLANCO

C+: CONTROL POSITIVO

C-: CONTROL NEGATIVO

T1: DOSIS 100% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altii*)

M: MACHO

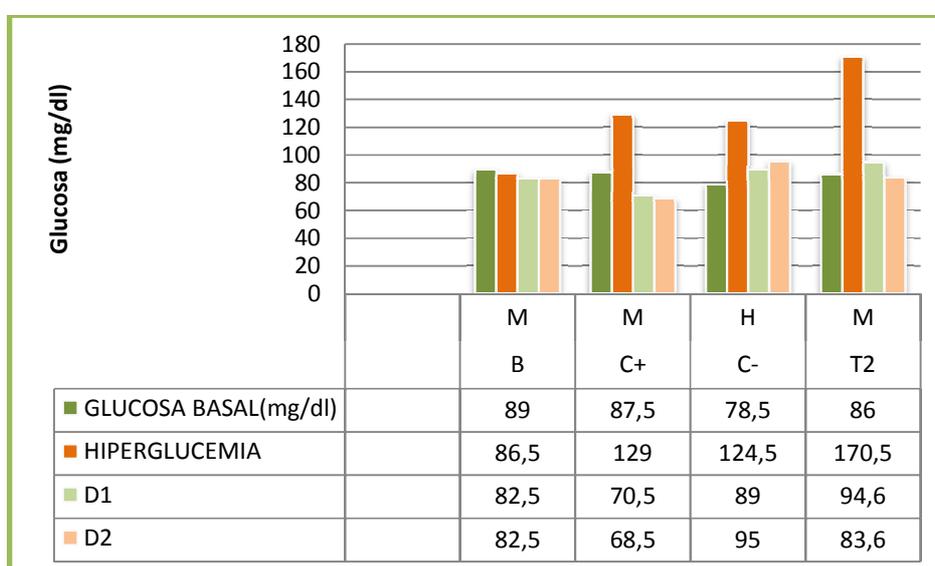
H: HEMBRA

D1: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) EN AYUNAS (mg/dl)

D2: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) A LAS 6 HORAS DESPUES DEL AYUNO (mg/dl)

GRÁFICO Nº11. RESULTADOS DE GLUCOSA A LOS 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) AL 100%. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

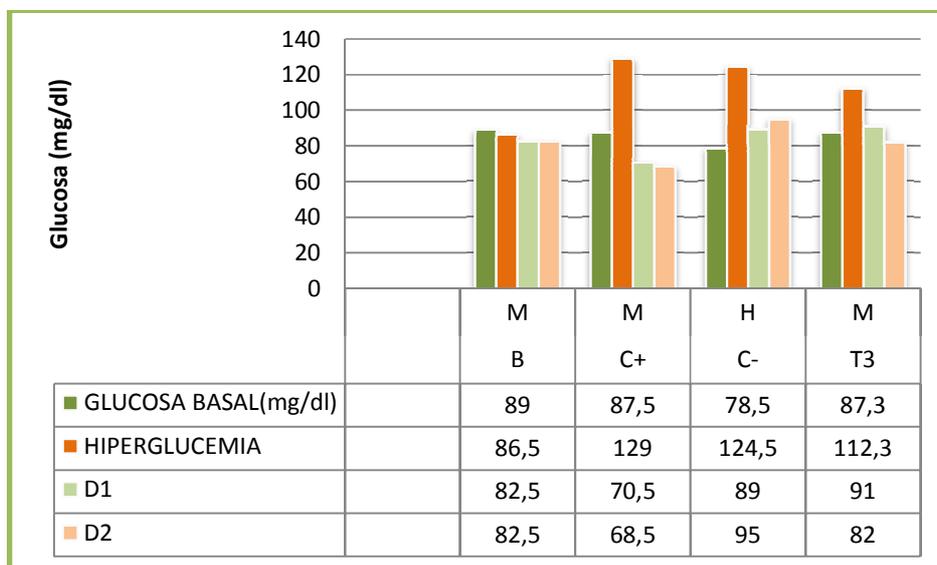
El tratamiento aplicado en la infusión al 100% de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) tiene una reducción de glucosa en sangre en 86, 6mg/dl de glucosa, obteniendo valores similares a la utilización del extracto por lo que las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) tiene actividad hipoglucemiante.



B: BLANCO
 C+: CONTROL POSITIVO
 C-: CONTROL NEGATIVO
 T2: DOSIS 50% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
 M: MACHO
 H: HEMBRA
 D1: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) EN AYUNAS (mg/dl)
 D2: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) A LAS 6 HORAS DESPUES DEL AYUNO (mg/dl)

GRÁFICO Nº12. RESULTADOS DE GLUCOSA A LOS 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) AL 50%. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

La infusión de hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) utilizada al 50% es comparable con el extracto al 50% extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*). (Ver gráfico 9), los datos obtenidos de la disminución de glucosa equipara los tratamientos utilizados como es el extracto a los 3 días y la infusión a los 30 días.



B: BLANCO
C+: CONTROL POSITIVO
C-: CONTROL NEGATIVO
T3: DOSIS 25% DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)
M: MACHO
H: HEMBRA
D1: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) EN AYUNAS (mg/dl)
D2: GLUCOSA AL TERMINO DEL TRATAMIENTO (30 DÍAS) A LAS 6 HORAS DESPUES DEL AYUNO (mg/dl)

GRÁFICO N°13. RESULTADOS DE GLUCOSA A LOS 30 DÍAS DE TRATAMIENTO CON LA INFUSIÓN DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) AL 25%. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

La infusión de hojas de frutipan utilizadas al 25% revela la disminución de glucosa con 82 mg/dl, al hacer toma de muestras de sangre en los animales en estudio. Los resultados obtenidos son buenos ya que se comprueba la acción hipoglicemiante como se observa en el cuadro 19 y gráfico 8, 9, 10, sin embargo el tratamiento llevado a cabo mediante el extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*). Cabe mencionar que el caso del grupo del 50% de infusión de hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) la dispersión de datos es grande por lo que los resultados son menos confiables. Ver cuadro 19.

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

1. Los resultados de pH, cenizas totales, cenizas solubles en agua y cenizas insolubles en HCl que se obtuvo del control de calidad de la materia prima fresca y luego de 20 días de post cosecha demuestran que están dentro de los límites establecidos respecto a la USP. (Ver cuadros 1, 2, 4, 5 ,6, 7, 8)
2. El tamizaje fitoquímico de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) ha demostrado baja evidencia de flavonoides y resinas. La presencia de metabolitos como alcaloides, triterpenos, quinonas, resinas, compuestos fenólicos y aminas en general es destaca en dicha planta. (Ver cuadro N°3)
3. El porcentaje encontrado de flavonoides en el extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) es del 10.79%.
4. El nivel de glucosa disminuye en un 100% de su glucosa basal en dosis de alta y mediana concentración (100% y 50%) de extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) previa inducción del extracto, la dosis más efectiva en el tratamiento mencionado es la de concentración alta (100%) a las 36 horas de tratamiento. (Ver gráfico 8).
5. A dosis de mediana concentración (50%) disminuye la concentración de glucosa de la misma forma que el control positivo (Metformina), mientras que a una dosis baja de concentración reduce los niveles de glucosa de igual forma que lo hace nuestro control negativo es por esto que se concluye que a una concentración más elevada la disminución va a ser más efectiva y a una baja concentración reduce los niveles de glucosa pero se la tomaría como ineficaz ya que se obtiene datos de glucosa similares al control negativo. (Ver cuadro 17)

6. El tiempo eficaz en la disminución de glicemia es a partir de las 18 h siendo óptima a las 24 y 36 horas.

7. La infusión de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) empleadas durante un mes se refleja la disminución de niveles de glucosa en *Rattus norvegicus* concluyendo que las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) tienen actividad hipoglicemiante que podría utilizarse bebiendo un vaso de infusión todos los días para mantener los niveles bajos de azúcar.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

1. Realizar nuevos estudios fitoquímicos para conocer los componentes presentes en las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) e investigar nuevas propiedades farmacológicas.
2. Minimizar en lo posible el daño al reactivo biológico utilizado ya que su temperamento depende durante las pruebas clínicas y la investigación en general para la recolección de datos.
3. Difundir los datos obtenidos en el tema de investigación a la población ya que es un aporte importante en el cómo sobrellevar la diabetes.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

Comprobar el efecto hipoglucemiante de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) en ratas (*Rattus norvegicus*), con hiperglucemia inducida mediante método científico analítico determinando los niveles de glucemia para lo cual se realizó tomas de sangre mediante un glucómetro a los 30 minutos, 6-18-24-36 horas. Se utilizó 18 ratas divididas en 6 grupos denominadas: T1 (dosis al 100% extracto de las hojas de frutipan), T2 (dosis al 50% del extracto de las hojas de frutipan), T3 (dosis al 25% del extracto de las hojas de frutipan), B (Blanco), C+ (Control positivo), C- (Control negativo). Se realizó en el Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH, los animales diabéticos se consiguió mediante la administración de sobrecarga de glucosa en dosis del 35%. Los grupos: T1, T2, T3, recibieron como tratamiento extracto de las hojas de frutipan, respectivamente a una concentración de 100%, 50%, 25%. El grupo control negativo recibió agua destilada más glucosa al 35%, el grupo del blanco y control positivo únicamente vehículo. Para el análisis de datos obtenidos, se utilizó los test ANOVA (análisis de varianzas) y T-student. Después de haber aplicado el tratamiento de extracto de las hojas de frutipan, se estableció disminución de glucemia en sangre obteniendo los siguientes valores promedio: Blanco 75,5mg/dL; Control positivo 70,5mg/dL; Control negativo 89mg/dL; Grupo T1 66,6mg/dL; Grupo T2 69mg/dL; Grupo T3 76,6mg/dL. La glucosa disminuye en un 100% de su glucosa basal en dosis de alta y mediana concentración de extracto de las Hojas de Frutipan, la dosis más efectiva en el tratamiento mencionado es la de concentración alta (100%). Esto contribuye para difundir los datos obtenidos en el tema de investigación a la población ya que es un aporte importante en el cómo sobrellevar la diabetes.

SUMMARY

To prove the hipoglucemiante effect of the leaves of Frutipan (*Artocarpus altilis*) in rats (*Rattus norvegicus*), with induced hyperglycaemia through scientific analytical method determining the levels of glycaemia for that purpose blood samples were taken through a glucometer to the 30 minutes, 6-18-24-36 hours. 18 rats were used, they were divided in 6 groups called: T1 (doses to the 100% extract of Frutipan), B (white), C+ (positive control), C- (negative control). A Bioterio was developed in the Biochemical and Pharmacy in the ESPOCH, the diabetic animals were gotten through the administration of an overload of glucose in doses of 35%. The groups: T1, T2, T3, received like extract of the Frutipan leaves treatment, respectively with a concentration of 100%, 50%, 25%. The negative control group received distilled water more glucose to the 35%, the white group and positive control vehicle only. For the analysis of data gathered, the ANOVA TEST was used (varianzas analysis) and T-student. After having applied the treatment extract of the Frutipan extract, it was established the reduction of glycaemia in blood gotten from the following average values: White 75.5 mg/dL; positive control 70.5 mg/dl; negative control 89 mg/dl; group T1 66.6 mg/dl; group T2 69mg/dl; group T3 76.6 mg/dl. The glucose reduces in 100% of the basal glucose in doses of high and medium concentration (100%). This contributes to spread the data gathered in the research theme to the population because it is an important contribution for diabetic people to bear their situation.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ALBORNOZ, A. R;** Productos Naturales; Publicaciones UCV; Caracas- Venezuela; 1980; pp 16-58
2. **CHANDRIKA U;** y otros; Hypoglycaemic action of the flavonoid fraction of *ARTOCARPUS HETEROPHYLLUS LEAF*; Complementary and alternative medicines. Congo-Africa. VOL 1. 2006 pp 42-50
3. **CLAUS, E. P., V. R;** Tyler : Farmacognosia; Ed. Ciencia y Técnica; 1970; pp 67
4. **CONTRERA, E;** Retorno a las Plantas Medicinales; Ed Ciencia y Técnica; Madrid-España; 2004; pp 56-58
5. **DARR, A;** Tecnología Farmacéutica; Madrid-España: Acribia; 1982. pp 24.
6. **DOMÍNGUEZ, X;** Métodos de investigación fitoquímica; Ed. Limusa; México; 973
7. **FLOREZ, J;** Farmacología Humana; México-Mexico; Mazón; 2003; pp. 204-205.
8. **FREIRÉ, H;** Química General; Quito-Ecuador; Segunda Edición; pp. 18-40.

- 9. HIDALGO JAVIER;** 2010; Efecto Hipoglucemiante del Extracto Hidroalcohólico de Guayusa (*Ilex guayusa*) en Ratas de Experimentación (*Rattus norvegicus*) con Hiperglucemia Inducida; Riobamba-Ecuador; Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Escuela de Bioquímica y Farmacia; pp 65-67
- 10. Normas Ramales;** Drogas crudas y Extractos y tinturas; NRSP 309, 311 y 312; MINSAP 1992.
- 11. POLO LUCILA. 2007.** Determinación de la Actividad Hipoglicemiante de la Raíz de Jícama (*Smilax sonchifolius*) en Ratas Wistar; Riobamba-Ecuador; Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Escuela de Bioquímica y Farmacia; pp 60-65
- 12. REMINGTON N;** Farmacia de Remington; Traducido del inglés por Marino, Mario Arnaldo y Barcelona de Guerrero, Buenos Aires-Argentina; Panamericana. Lucía; 24a ed. 2003. pp. 1893,1895.
- 13. ROSERO MARTHA; 2010;** Efecto Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de Canela (*Cinnamomum Zeylanicum*), en Ratas (*Rattus norvegicus*) con Hiperglicemia Inducida; Riobamba-Ecuador; Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Escuela de Bioquímica y Farmacia; pp 40-75
- 14. ROSETEN, E;** Diccionario de Especialidades Farmacéutica PLM; 21a ed; 1994; pp 528.529
- 15. SAMANIEGO, R., ESCALERAS, R;** Fundamentos de la Farmacología Médica; Quito-Ecuador; Universitaria; 1987; pp 1343-137.

- 16. SARAVIA, A;** Manual de ensayos toxicológicos y farmacológicos experimentales in vivo e in vitro; Guatemala- Guatemala; 2005; pp 545-546
- 17. TREASE. G. E.;** W.C. Evans; Farmacognosia; Interamericana; Mc Graw – Hill; 13^{ava} Ed; 1991; pp

BIBLIOGRAFÍA DE INTERNET

18. ARBOL DE PAN

<http://articulos.infojardin.com/Frutales/fichas/arbol-del-pan>

<fruta-de-pan- arbopan-artocarpus-altilis.htm>

2006/01/01

19. ARTOCARPUS ALTILIS

http://es.wikipedia.org/wiki/Artocarpus_altilis

2011/04/17

20. ARTOCARPUS ALTILIS

<http://www.traditionaltree.org>

2011/04/17

21. ARTOCARPUS ALTILIS.ESTUDIOS

<http://www.utpl.edu.ec/ppn/wp-content/uploads/2008/03/inhibicion.pdf>

2006/02/01

22. DIABETES

<http://www.endocrinologist.com/Espanol/dabetes/.html>

2006/05/01

23. DIABETES VOICE

www.diabetesvoice.org/issues/2007/05/es/html

2004/20/11

24. DIABETES

www.geosalud.com/diabetesmellitus/index.htm

2005/20/10

25. DIABETES

<http://www.expreso.ec/HTML/salud1.asp>

2005/01/01

26. DIABETES. Federación Internacional de Diabetes Sección Consultiva sobre Educación Diabética. Módulos de educación diabética. FID. Bruselas, 2007

<http://www.tlahui.com/medic/medic27/yaca.htm>

2009/02/15

27. DIABETES

<http://www.hoy.com.ec/noticias-ecuador/el-70-de-diabeticos-no-recibe-tratamiento-248844-248844.html>

1994/20/11

28. DIABETES.

<http://www.explored.com.ec/noticias-ecuador/pobreza-y-falta-de-dieta-adeuada-contribuyen-a-diabetes-31731-31731.html>

1994/20/01

29. DIABETES

<http://pagina.jccm.es/sanidad/salud/PIDMCLM07.pdf>

1996/20/10

30. DIABETES.SALUD

www.juntadeandalucia.es/salud/foros/mensajes

1997/20/08

31. EL COMERCIO. NOTICIAS

http://www.elcomercio.com/noticiaEC.asp?id_noticia=150163&id_seccion=8

2011/02/16

32. EL MUNDO DE LAS PLANTAS, Flavonoides

<http://www.botanical-online.com/medicinalesflavonoides.htm>

2009/07/14

33. FITOFARMACOS. PODER CURATIVO DE LOS FITOFARMACOS

<http://www.bienestarpersonal.cl/el-poder-curativo-de-los-fitofarmacos>

2009/06/19

34. FLAVONOIDE

<http://es.wikipedia.org/wiki/Flavonoide>

2010/09/17

35. FLAVONOIDE

<http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrarfile.asp?ID=3338>

2009/07/30

36. FRUTIPAN

http://www.reddelcampo.net/redcampo/index.php?option=com_content&view=article&id=392

2009/20/10

37. FRUTIPAN

<http://cadenahortofruticola.org/noticias.php?pag=14>

2009/06/30

38. FRUTIPAN.ESTUDIOS

<http://www.iiap.org.pe/publicaciones/CD/documentos/L017.pdf>

2009/06/18

39. HIPOGLUCEMIA

<http://www.aibarra.org/Guias/4-7.htm>

2007/08/01

40. HIPOGLUCEMIA

<http://www.hiperinsulinismo.org/HIPOGLUCEMIAS%20II.pdf>

2008/20/09

41. HIPOGLUCEMIA.

<http://www.clinica-unr.org/Downloads/Hipoglucemias.pdf>

2009/07/23

42. MECANISMOS GENERALES DE DEFENSA: ASPECTOS INMUNES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

<http://campus.usal.es/~dermed/TEMA%2011.RESPUESTA%20INFLAMATORIA.pdf>

2009/05/06

43. MEDICINA TRADICIONAL HERBOLARIA.

http://www.medicos.us/doctores/servicios/medicina/medicina_tradicional_herbolaria/

2008/02/15

44. METABOLISMO DE GLUCOSA

<http://benitobios.blogspot.com/2007/11/metabolismo-de-la-glucosa.html>

2007/11/23

45. METFORMINA

<http://www.ispch.cl/encabezado/folletos/doc/METFORMINA2.pdf>

2007/02/21

46. METFORMINA

<http://www.salud.com/medicamentos/metformina.asp>

1997/20/10

47. METFORMINA

<http://www.infodoctor.org/www/meshd.htm?idos=17876>

2008/09/28

48. METFORMINA

<http://www.ispch.cl/encabezado/folletos/doc/METFORMINA43.pdf>

2008/02/21

49. METFORMINA. FARMACOCINETICA

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>

1996/02/30

50. METFORMINA.MECANISMO DE ACCIÓN

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/.htm>

2001/03/27

51. NATURAMEDIC (Terapias)

<http://www.naturamedic.com/fitoterapia.htm>

2009/01/20

52. RATTUS NOVERGICUS

<http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/exoticas/fichaexoticas/Rattusnorvegicus00.pdf>

2010/05/23

53. TAMIZAJE FITOQUIMICO. HERRAMIENTA DE TAMIZAJE ERGONÓMICO APLICADAS A EMPRESAS AFILIADAS A ASEGUROS DE VIDA ALFA S.A. ARP.

http://www.laseguridad.ws/consejo/consejo/html/memorias/Memorias_Complementarias_Congreso_39/archivos/trabajos/medicina/Herramienta_Tamisaje_Ergonomico.pdf

1997/30/02

54. TÓXICOS NATURALES DE LOS ALIMENTOS.

<http://www.analizacalidad.com/toxicos.pdf>

2008/06/03

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO 1. RECOLECCIÓN, SECADO Y MOLIENDA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). CHIMBORAZO CUMANDA



FOTOGRAFÍA 3. RECOLECCION SECADO Y MOLIENDA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN

ANEXO 2. ELABORACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)



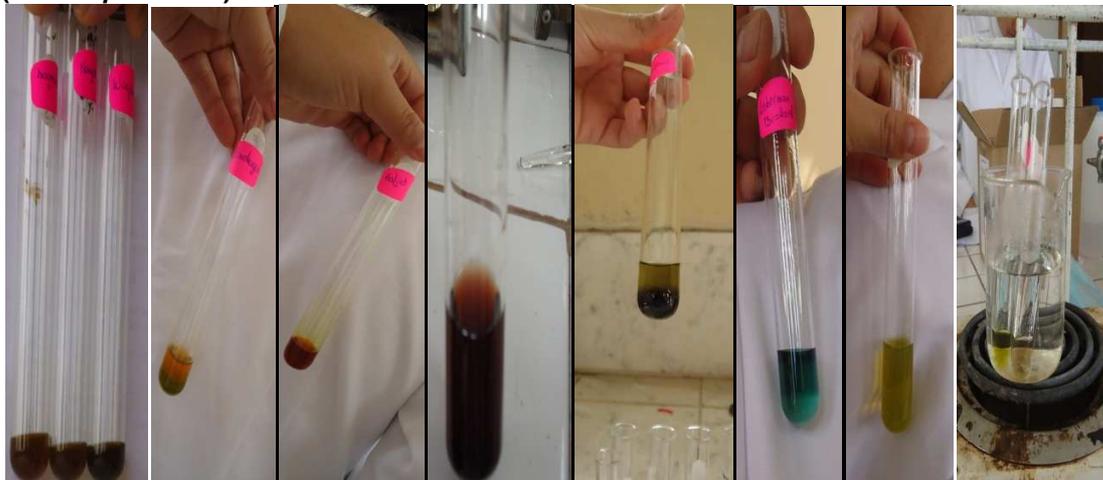
FOTOGRAFÍA 4. ELABORACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

ANEXO 3. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD Y CENIZAS DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



FOTOGRAFÍA 5. DETERMINACION DE HUMEDAD Y CENIZAS DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

ANEXO 4. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



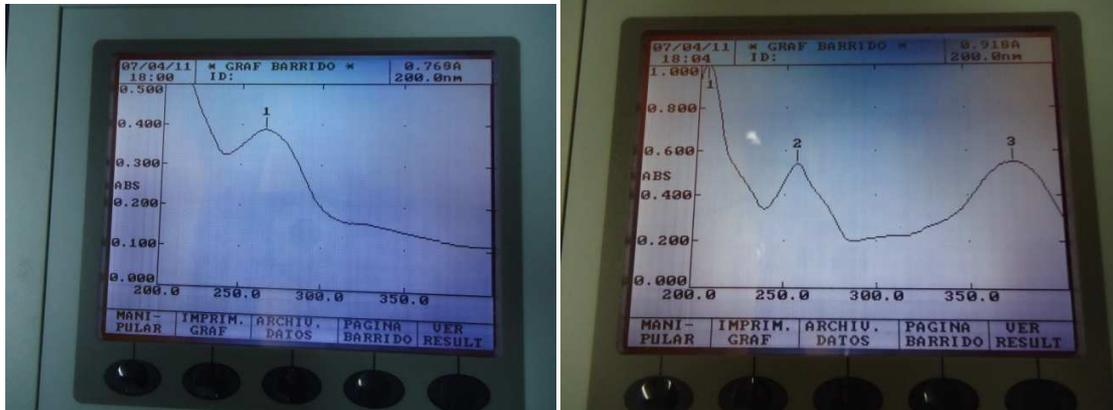
FOTOGRAFÍA 6. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

ANEXO 5. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



FOTOGRAFÍA 7. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

ANEXO 6. CUANTIFICACIÓN DE QUERCETINA Y FLAVONOIDES DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) POR ESPECTROFOTOMETRÍA.



FOTOGRAFÍA 8. CUANTIFICACIÓN DE QUERCETINA Y FLAVONOIDES DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

ANEXO 7. AMBIENTACIÓN DE ANIMALES Y CONTROL DE PESO DE *Rattus norvegicus* EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS-ESPOCH.



FOTOGRAFÍA 9. AMBIENTACIÓN Y CONTROL DE PESO DE *Rattus norvegicus* EN EL BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS.

ANEXO 8. TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA SERICA NORMAL DE UN HUMANO



FOTOGRAFÍA 10. TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA EN SANGRE DE UN HUMANO

ANEXO 9. TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA SERICA NORMAL DE *Rattus norvegicus*.



FOTOGRAFÍA 11. TOMA DE MUESTRA DE GLUCOSA EN SANGRE DE *Rattus norvegicus*.

ANEXO 10. TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA CON EXTRACTO DE HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) a *Rattus norvegicus*.



FOTOGRAFIA 12. TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA PRODUCIDA.

ANEXO 11. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DOSIS-TIEMPO DEL EXTRACTO DE HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) a *Rattus novergicus* CON HIPERGLUCEMIA INDUCIDA.

CUADRO N°20. RESULTADO ESTADÍSTICO DE ANOVA UN FACTOR, HOMOCEDASTICIDAD

Variable Respuesta	Variable Explicativa	Número de Casos
GLUCOSA	DOSIS	65
Prueba C de Cochran	P-valor	
0.2836	0.6436	
Prueba de Bartlett	P-valor	
1.5975	0.8092	
Prueba de Levene	P-valor	
0.4288	0.7873	

En el cuadro 20 se observa los datos de homocedasticidad que es el inicio de análisis para saber si podemos hacer un análisis estadístico. En este análisis se acepta ya que si $\alpha > p$ entonces se acepta, los datos expuestos revelan la aceptación correspondiente.

CUADRO N°21. RESULTADO ESTADÍSTICO DE ANOVA DOS FACTORES

Variable Respuesta	Variable Explicativa(s)	Número de Casos
GLUCOSA	DOSIS, TIEMPO	65

CUADRO N°22. RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, DOSIS

Variable Respuesta		Variable (s) Explicativa(s)	Número de Casos		
GLUCOSA		DOSIS, TIEMPO	65		
DOSIS		N	MEDIA	MEDIANA	DESVIACION TÍPICA
MINIMO	MAXIMO				
DOSIS 25%		15	108.7333	106.0000	24.1704
73.0000	149.0000				
DOSIS 50%		15	103.2000	106.0000	27.4856
63.0000	151.0000				
CONTROL POSITIVO		10	99.3000	96.500	22.0104
70.0000	130.0000				
CONTROL NEGATIVO		10	109.6000	101.0000	19.3460
86.0000	139.0000				
DOSIS 100%		15	96.8667	100.0000	21.5833
62.0000	134.0000				
TOTAL					
62.0000	151.0000	65	103.4000	100.0000	23.2599

CUADRO N°23. RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, TIEMPO

TIEMPO MAXIMO	N	MEDIA	MEDIANA	DESVIACION TIPICA	MINIMO
6 HORAS 139.0000	13	113.1538	107.0000	18.2795	83.0000
12 HORAS 100.0000	4	97.7500	99.5000	3.8622	92.0000
0.5 HORAS 151.0000	13	132.0769	134.0000	13.5121	109.0000
36 HORAS 92.0000	13	73.5385	73.0000	8.9314	62.0000
24 HORAS 105.0000	13	91.6154	93.0000	8.4216	73.0000
18 HORAS 124.0000	9	110.5556	112.0000	9.0707	95.0000
TOTAL 151.0000	65	103.4000	100.0000	23.2599	62.0000

DOSIS TIEMPO		N	MEDIA	MEDIANA	DESVIACION TIPICA
MINIMO	MAXIMO				
DOSIS 25%, 0.5 HORAS		3	141.0000	138.0000	7.0000
136.0000	149.0000				
CONTROL POSITIVO, 6 HORAS		2	112.5000	112.5000	13.4350
103.0000	122.0000				
CONTROL POSITIVO, 12 HORAS		2	95.5000	95.5000	4.9497
92.0000	99.0000				
DOSIS 50%, 18 HORAS		3	110.3333	111.0000	5.0332
105.0000	115.0000				
DOSIS 100%, 36 HORAS		3	66.6667	63.0000	7.2342
62.0000	75.0000				
DOSIS 25%, 36 HORAS		3	76.6667	76.0000	4.0415
73.0000	81.0000				
DOSIS 50%, 6 HORAS		3	109.6667	107.0000	28.0951
83.0000	139.0000				
DOSIS 25%, 6 HORAS		3	113.6667	106.0000	18.7172
100.0000	135.0000				
DOSIS 100%, 6 HORAS		3	101.6667	104.0000	6.8069
94.0000	107.0000				
DOSIS 100%, 0.5 HORAS		3	125.3333	121.0000	7.5056
121.0000	134.0000				
DOSIS 50%, 0.5 HORAS		3	136.6667	150.0000	23.9653

109.0000	151.0000				
CONTROL NEGATIVO,		2	124.5000	124.5000	16.2635
0.5 HORAS					
113.0000	136.0000				
DOSIS 100%,		3	88.3333	87.0000	16.0416
24HORAS					
73.0000	105.0000				
CONTROL NEGATIVO,		2	99.0000	99.0000	4.2426
24 HORAS					
96.0000	102.0000				
CONTROL NEGATIVO,		2	100.0000	100.0000	0.0000
12 HORAS					
100.0000	100.0000				
DOSIS 100%, 18		3	102.3333	100.0000	8.7369
HORAS					
95.0000	112.0000				
CONTROL POSITIVO,		2	129.5000	129.5000	0.7071
0.5 HORAS					
129.0000	130.0000				
DOSIS 25%, 18		3	119.0000	117.0000	4.3589
HORAS					
116.0000	124.0000				
CONTROL NEGATIVO,		2	89.0000	89.0000	4.2426
36 HORAS					
86.0000	92.0000				
DOSIS 50%, 36		3	69.0000	69.0000	6.0000
HORAS					
63.0000	75.0000				
CONTROL POSITIVO,		2	70.5000	70.5000	0.7071
36 HORAS					
70.0000	71.0000				
DOSIS 25%, 24		3	93.3333	93.0000	0.5774
HORAS					
93.0000	94.0000				
DOSIS 50%, 24HORAS		3	90.3333	93.0000	6.4291
83.0000	95.0000				
CONTROL POSITIVO,		2	88.5000	88.5000	7.7782
24 HORAS					
83.0000	94.0000				
CONTROL NEGATIVO,		2	135.5000	135.5000	4.9497
6 HORAS					
132.0000	139.0000				
TOTAL					
62.0000	151.0000	65	103.4000	100.0000	23.2599

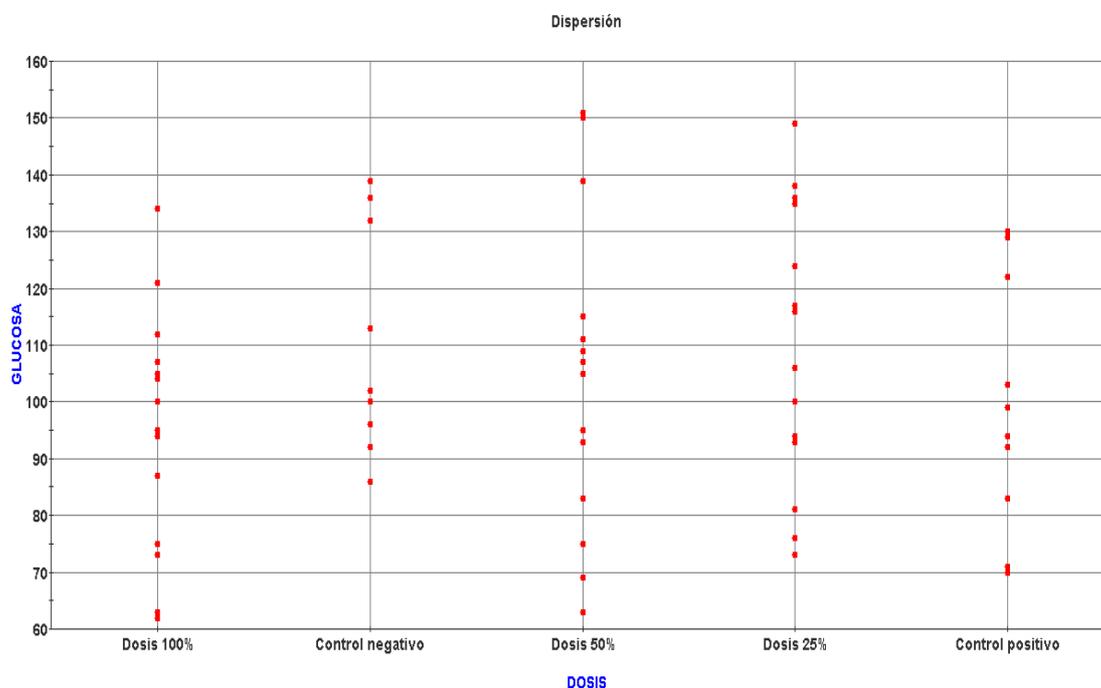


GRÁFICO N°14. RESULTADOS DE LA DISPERSIÓN DE DATOS OBTENIDOS DOSIS-GLUCOSA. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

En el gráfico 14 la dispersión de datos nos da una idea de la autenticidad de datos obtenidos, en este caso la dosis del 100% tiene una menor dispersión, los resultados obtenidos demuestran la autenticidad. (Ver el gráfico 8).

CUADRO N°24. RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, MEDIAS E I.C

Variable Respuesta	Variable (s) Explicativa(s)	Número de Casos
GLUCOSA	DOSIS, TIEMPO	65
TABLA DE MEDIAS		
TOTAL	N	MEDIA
	65	103.2588
DOSIS		
CONTROL NEGATIVO	10	111.4671
CONTROL POSITIVO	10	101.1671
DOSIS 100%	15	95.1532
DOSIS 25%	15	107.0199
DOSIS 50%	15	101.4866
TIEMPO		
0.5 HORAS	13	132.5474
12 HORAS	4	94.6917

18 HORAS	9	112.5944
24 HORAS	13	92.0859
36 HORAS	13	74.0090
6 HORAS	13	113.6244

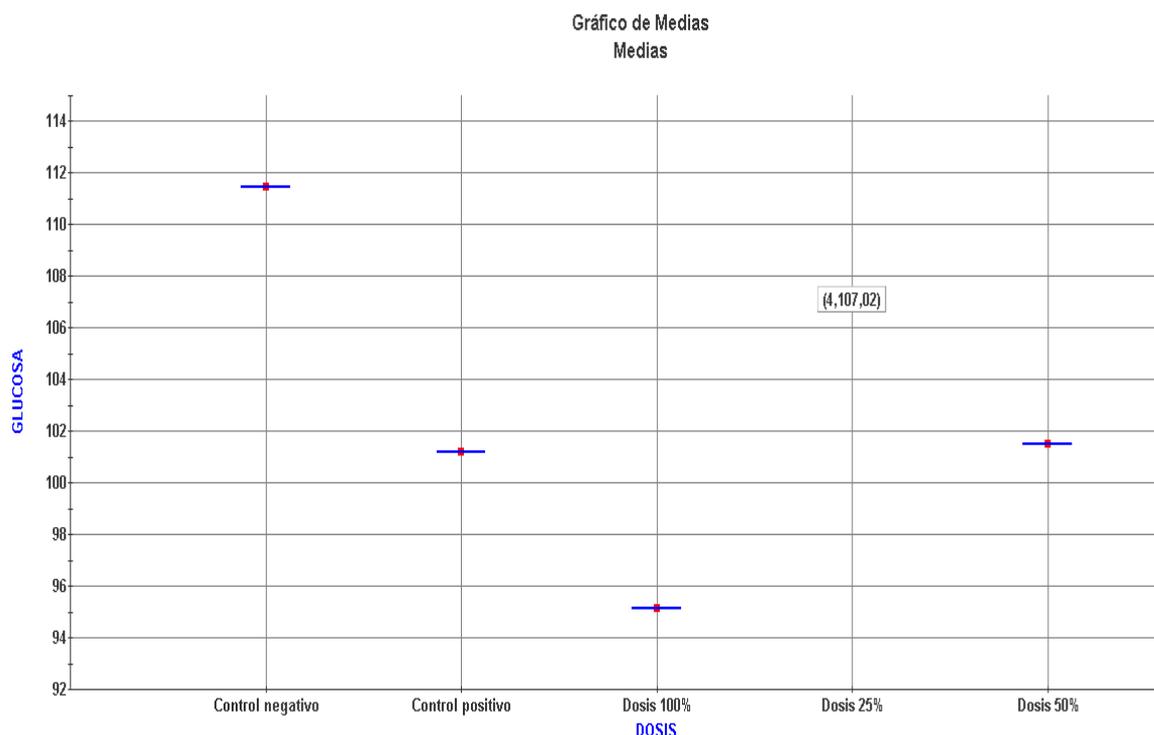


GRÁFICO Nº15. RESULTADOS DE MEDIAS DE DATOS OBTENIDOS DOSIS-GLUCOSA. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

En el gráfico 15, se observa las medias las mismas que a una dosis del 100% extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) es la óptima para el tratamiento de la patología en estudio.

CUADRO Nº25. RESULTADO ESTADÍSTICO. ANOVA DOS FACTORES, COMPARACIONES MÚLTIPLES.

Variable Respuesta	Variable(s) Explicativa(s)	Número de casos
GLUCOSA	DOSIS, TIEMPO	65
MODELO SIN INTERACCIONES CON I.C LSD AL 95%		
Dosis	N	Media Grupos
		Homogéneos
DOSIS 100%	15	95.1532 X
CONTROL POSITIVO	10	101.1671 XX
DOSIS 50%	15	101.4866 XX

DOSIS 25%	15	107.0199	X X
CONTROL NEGATIVO	10	111.4671	X
Contraste	Diferencia	+/- Límite	
CONTROL NEGATIVO VS CONTROL POSITIVO	*10.3000	*9.9917	
CONTROL NEGATIVO VS DOSIS 100%	*16.3139	*9.6025	
CONTROL NEGATIVO VS DOSIS 25%	4.4472	9.6025	
CONTROL NEGATIVO VS DOSIS 50%	*9.9806	*9.6025	
CONTROL POSITIVO VS DOSIS 100%	6.0139	9.6025	
CONTROL POSITIVO VS DOSIS 25%	-5.8528	9.6025	
CONTROL POSITIVO VS DOSIS 50%	-0.3194	9.6025	
DOSIS 100% VS DOSIS 25%	*-11.8667	*8.1582	
DOSIS 100% VS DOSIS 50%	-6.3333	8.1582	
DOSIS 25% VS DOSIS 50%	5.5333	8.1582	

* Diferencia estadísticamente significativa

CUADRO N°26. T-STUDENT. ESTADÍSTICOS PARA LA VARIABLE RESULTADO GLUCOSA POR DOSIS 50%

GRUPOS	DOSIS 50%	CONTROL NEGATIVO
N	15	10
MEDIA	103.2000	109.6000
MEDIANA	105.0000	101.0000
MODA	83.0000	100.0000
MEDIA GEOMÉTRICA	99.8423	108.1276
VARIANZA	755.4571	374.2667
DESVIACIÓN TÍPICA	27.4856	19.3460
E.E DE LA MEDIA (*)	7.0967	6.1177
MÍNIMO	63.0000	86.0000
MÁXIMO	151.0000	139.0000
RANGO	88.0000	53.0000
CUARTIL INFERIOR	83.0000	96.0000
CUARTIL SUPERIOR	115.0000	132.0000
RANGO INTERCUARTÍLICO	32.0000	36.0000
ASIMETRÍA	0.4544	0.6094
ASIMETRÍA ESTANDARIZADA	0.7185	0.7868
CURTOSIS	-0.5643	-1.3080
CURTOSIS ESTANDARIZADA	-0.4461	-0.8443
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	26.6333	17.6514

(*)Usar con propósito de estimación para el I.C de la media

CUADRO Nº27. ESTIMACIÓN Y CONTRASTE DE DOS MEDIAS POBLACIONALES DE RESULTADO GLUCOSA POR DOSIS 50%

Variable Respuesta	Variable Explicativa			
RESULTADO GLUCOSA	DOSIS 50%			
Grupo	Dosis 50%	Control	Negativo	
TAMAÑOS MUESTRALES	15	10		
MEDIAS	103.2000	109.6000		
DESVIACIONES TÍPICAS	27.4856	19.3460		
E.E DE LAS MEDIAS	7.0967	6.1177		
Varianza conjunta	E.E de diferencia medias	la de Libertad	Grados de Diferencia de Medias	
606.2957	10.0523	23.0000		-6.4000
Estimación	I.C. al 95% para la diferencia de medias: -6.4000 +/- 20.7947[-27.1947, 14.3947]			
t- student				
Hipótesis Nula	Hipótesis alternativa	t-student		p-valor
Diferencia de medias = 0.0000	No igual	-0.6367		0.5306

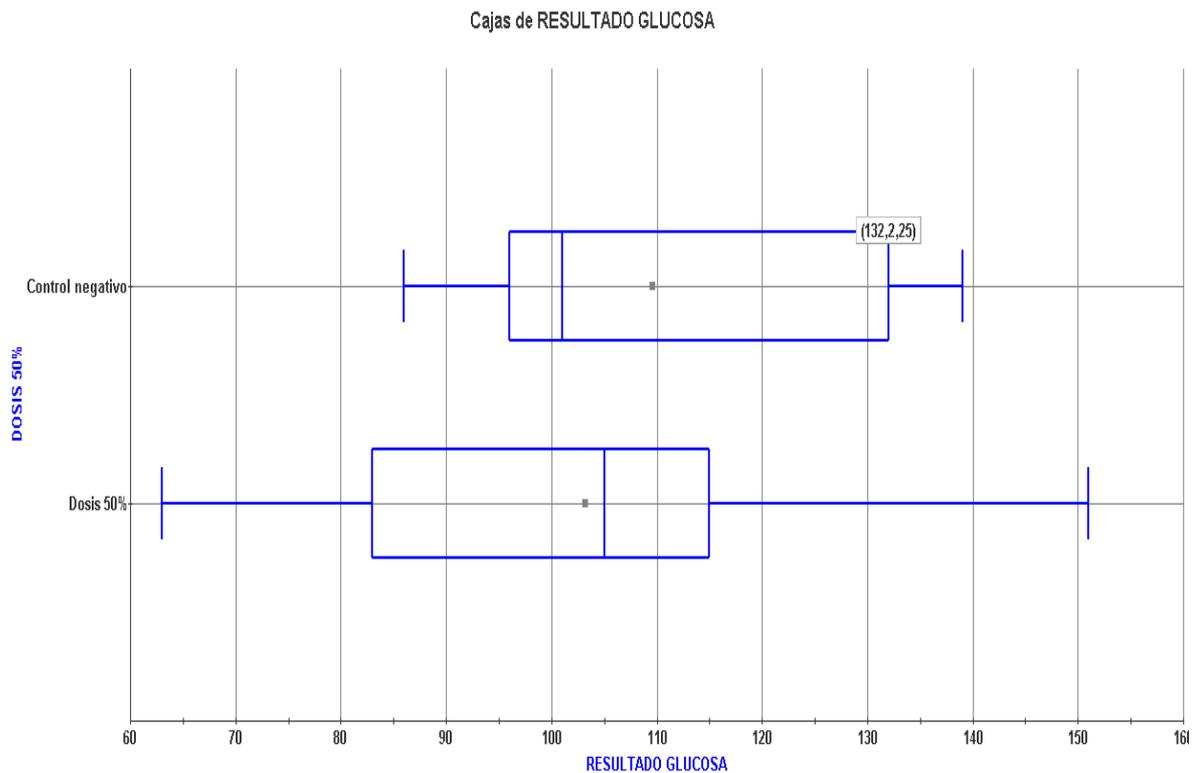


GRÁFICO N°16. RESULTADOS DE MEDIAS DE DATOS OBTENIDOS DOSIS-GLUCOSA. BIOTERIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, ESPOCH. MARZO 2011.

En el gráfico 16 se observa el cómo los datos en el T-student tienen una dispersión, esto se debe a que a una dosis del 50% extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) baja el nivel de glucosa por el extracto administrado comparado con el control negativo, la dispersión es grande debido a la disminución característica de la patología involucrando el metabolismo de los mismos además de la mínima precisión en el momento de recoger datos.

