



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE MEDICINA

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE
Baccharis genistelloides “CARQUEJA”, EN *rattus rattus*. Var Holtzman

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO
CIRUJANO

AUTOR:

VIGO VÁSQUEZ, NAYSHA KAROLAYN
(0000-0002-5742-2808)

ASESORES:

DRA. CHIAN GARCIA, ANA MARIA.
(000-0003-0907-5482)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Trujillo – Perú

2019

DEDICATORIA

A MIS PADRES, Evelio Vigo y Marleny Vásquez por su apoyo incondicional en la lucha por mis sueños, de su esfuerzo día a día, por nunca dejar que nos falte lo indispensable y criarnos con amor, valores y fe.

A MI HERMANA, Claudia, quien es mi primera amiga en este mundo. Gracias por protegerme siempre.

A MI CUÑADO, Daniel es un ejemplo a seguir por su dedicación a la medicina.

A MI ABUELITA MARÍA LLAMO por darme su apoyo y consejos que siempre aprecio.

A TI que desde que nos conocimos te has sabido ganar mi corazón y confianza.

AGRADECIMIENTO

A la universidad y mis maestros

Por heredarme sus conocimientos, ya que gracias a ellos lograre contribuir con la sociedad de forma positiva representando con orgullo a mi alma mater.

A mis asesores

Por su experiencia, tiempo y dedicación sin ellos no habría concluido este paso importante de la carrera profesional.

Al personal técnico del laboratorio

Por su tiempo y atención brindada para el desarrollo de este trabajo de investigación.

PÁGINA DEL JURADO

Dra. María Rocío del Pilar Llaque Sánchez

PRESIDENTE DEL JURADO

Dra. Ana María Chian García

SECRETARIA DEL JURADO

Dra. Elizabeth Ricci Ponce

VOCAL DEL JURADO

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, Naysha Karolayn Vigo Vásquez, estudiante de medicina humana, de la escuela de pregrado de la universidad César Vallejo, identificado con DNI N°73198488, con tesis titulada: Efecto hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja”, en *rattus rattus*. var Holtzman. A efectos de cumplir con las disposiciones vigentes consideradas en el reglamento de grados y títulos de la universidad César Vallejo, facultad de ciencias médicas, escuela de medicina, declaro bajo juramento que todos los datos e información que acompaña a la tesis son:

1. De mi autoría.
2. He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas; por tanto, la tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente.
3. La tesis no ha sido autoplagiada; es decir, no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falseados, ni duplicados ni copiados y por tanto los resultados que se presenten en la tesis se constituirán en aportes a la realidad investigada.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas de la Universidad César Vallejo.

Trujillo, mayo del 2019

Naysha Karolayn Vigo Vásquez

DNI N° 73198488

INDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO	iii
PÁGINA DEL JURADO	iv
DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD.....	v
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
III.- INTRODUCCIÓN	1
IV.- MÉTODO	9
4.1. Tipo de estudio y diseño de investigación	9
4.2. Escenario de estudio:	10
4.3 Participantes.....	12
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	13
4.5. Procedimiento: (Ver anexo N° 1)	13
4.6. Método de análisis de información	14
4.7 Aspectos éticos	14
V. RESULTADOS:	15
VI. DISCUSIÓN:	19
VII. CONCLUSIONES:	21
VIII. RECOMENDACIONES:	21
REFERENCIAS	22
ANEXOS	28

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman. Fue un estudio experimental de series cronológicas con repeticiones múltiples. Se trabajó con la planta entera de *Baccharis genistelloides*, ratas Holtzman machos de 12 a 17 semanas con 200 ± 20 g de peso corporal. Al evaluar el efecto de las diferencias pareadas del basal respecto a lo obtenido a las 24 horas, solo a dosis de 600mg de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” presentó diferencia significativa $p < 0.045$. En conclusión, El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 600 mg/kg fue el único tratamiento que tuvo efecto hipoglicemiante estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVE: Efecto hipoglucemiante, *Baccharis genistelloides*, diabetes mellitus, aloxano

ABSTRACT

The objective of this investigation was to evaluate the hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract *Baccharis genistelloides* "carqueja" in *rattus rattus* Var Holtzman. It was an experimental study of chronological series with multiple repetitions. We worked with the whole plant of *Baccharis genistelloides*, male Holtzman rats from 12 to 17 weeks with 200 ± 20 g of body weight. When evaluating the effect of paired basal differences with respect to what was obtained at 24 hours, only at a dose of 600 mg of hydroalcoholic extract *Baccharis genistelloides* "carqueja" presented significant difference $p < 0.045$. In summary, the hydroalcoholic extract of the leaves of *Baccharis genistelloides* at a dose of 600 mg / kg was the only treatment that had a statistically significant hypoglycemic effect.

KEYWORDS: hypoglycemic effect, *Baccharis genistelloides*, diabetes mellitus, alloxan.

III.- INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo II es una patología metabólica compleja caracterizada por la resistencia a la insulina y el deterioro de las células pancreáticas tipo β (beta) que conducen a la hiperglucemia. Su prevalencia está en aumento rápido y progresivo, debido a la elevación en la esperanza de vida promedio, la creciente prevalencia de la obesidad y la occidentalización de los estilos de vida en los países en desarrollo. Por su parte, las complicaciones crónicas de la DM constituyen las principales causas de morbilidad, mortalidad y costos excepcionales de atención médica. Se estima que el número de personas con DM se incrementará considerablemente a nivel mundial, desde los 415 millones en 2015 a 642 millones en 2040. (1) (2)

En los americanos se estimó que 30.3 millones (9.4% de la población), tendría diabetes. De estos, 23.1 millones fueron diagnosticados mientras que 7.2 millones no lo fueron en el año 2015. El porcentaje de prevalencia en adultos mayores (65 años y más) es alto, aproximadamente 25.2% o 12.0 millones de adultos mayores (diagnosticados y no diagnosticados). Los nuevos casos registrados son de 1.5 millones por año, mientras que los casos de prediabetes son 84.1 millones de americanos (mayores o igual de 18 años) durante el año 2015. La diabetes sigue siendo la séptima causa de muerte en los Estados Unidos en 2015, con 79.535 certificados de defunción que la enumeran como principal causa subyacente de muerte. Las tasas de diabetes diagnosticada en adultos por raza / origen étnico son: 8,5% para los centro y sudamericanos, 9.0% para cubanos, 13.8% para los mexicoamericanos, 12.0% para puertorriqueños (3)

Además, el individuo que padece DM sufre 40 veces la probabilidad normal de ser amputado, 25 veces la probabilidad de enfermedad renal terminal, 20 veces la probabilidad de perder el sentido de la vista, 2 a 5 veces mayor probabilidad de accidente cerebrovascular y entre 2 y 3 veces mayor probabilidad de un episodio isquémico cardíaco. (4)

A causa de la DM se ocasionaron 1,5 millones de fallecimientos en el 2012 y el aumento de la glucemia sobre los rangos ideales provocó otros 2,2 millones de defunciones por ocasionar gran aumento de adquirir enfermedades cardiovasculares. De estos fallecimientos, el 43% se produce antes de la edad de 70 años. (5)

En las Américas, se estimó 35 millones de casos de DM en el año 2000 y se espera que

aumente a 64 millones para 2025. Mientras que, en nuestro país, se considera una enfermedad muy común (7.2 %), siendo la costa norte y en particular la ciudad de Piura el territorio más afectado; la mayoría de los casos se presenta a partir de los 65 años, con un aumento importante en las personas con edades entre la segunda y quinta década de vida. (6) (7)

En el informe PERUDIAB ejecutado a la población mayor de 25 años de los suburbios, el Perú tendría una incidencia de DM entre 7.2 y 19%, casos nuevos por 1000 personas. También se encontró que la mayor edad, obesidad, el grado de educación superior o técnico se relacionó con una mayor incidencia de diabetes. Concluyen que el número de los nuevos casos de diabetes se encuentran entre los más altos reportados a nivel global debido al alza económica que se ha dado en las últimas dos décadas, y asociada también a un aumento generalizado en el índice de masa corporal de la población. (8)

Según ENDES (encuesta demográfica y de salud familiar) 2017, de la población mayor de 15 años de edad, el 3.3% declaró haber sido diagnosticados de DM o de hiperglucemia por un galeno; específicamente 3.0% de prevalencia en mujeres y 3.6% en hombres. En cuanto a la ciudad de Trujillo los pacientes afectados con DM del total de adultos atendidos son 51.8% mientras que el 47% son adultos mayores. (9) (10)

Lindberg N. et al (USA, 2013) realizó un estudio con el fin de examinar el uso de la medicina alternativa y complementaria (CAM) para la pérdida de peso en mujeres mexicanoamericanas, tipo de estudio transversal, para lo cual se entrevistó a 31 mujeres participando en un programa de pérdida de peso. Se determinó que la modalidad de intervención más usada para lograr una disminución de masa corporal entre las encuestadas fueron las hierbas y tés (70%), hallándose dentro de este grupo al agracejo rastrero (*E. nummularius*), arenaria (*P. arenaria*), bardana (*A. minus*) y carqueja (*B. genistelloides*). (11)

Kappel D. et al (Brasil, 2012) realizaron un estudio con el objetivo de determinar los efectos a corto y largo plazo de la *Baccharis articulata* en la homeostasis de la glucosa. El tipo de estudio fue experimental dividido en seis grupos de seis ratas cada uno. El grupo I recibió glucosa (4g/kg), el grupo II glipizide (10mg/kg), grupo III recibió flavonoides en extracto crudo (CE) a dosis de 50,100 y 200mg/kg, el grupo IV recibió fracción n- butanol (BF) a dosis de 50 y 100 mg/kg y grupo V que recibieron fracción residual acuosa (ARF) a dosis de 50 y 100 mg/kg. La glicemia fue medida antes del tratamiento. Las ratas fueron tratadas

con extracto o fracciones y luego se les administró glucosa vía oral después de 30 minutos, la glicemia fue medida a los 15, 30, 60 y 180 minutos. Todos los tratamientos mostraron cierto efecto hipoglicemiante, pero se observó el mejor efecto con el tratamiento con 100mg/kg de CE que produjo el mejor perfil hipoglucemiante a los 15 y 60 minutos con una reducción máxima de 26% a los 30 minutos. (12)

Trojan M. (Brasil, 2011) realizó un estudio de plantas usadas como antidiabéticos en la medicina popular en Rio grande do Sul en el sur de Brasil, siendo un estudio de investigación documental. Revisaron en total 81 especies en 42 familias, encontrándose que las más importantes fueron Asteraceae y Myrtaceae; estas dos familias incluyen especies de gran abundancia y biodiversidad en Brasil y plantas de estas familias se mencionaron en seis estudios como *Baccharis trimera* (asteraceae) y *Bidens pilosa* (Asteraceae) las cuales tienen un metabolismo secundario altamente desarrollado. Adicionalmente, una fracción considerable de compuestos antidiabéticos que pertenecen a especies de estas familias han sido descritas y probadas para diabetes y sus complicaciones. (13)

Borges K. (Brasil, 2008) tiene como objetivo el estudio sobre diabetes y la utilización de plantas medicinales como forma opcional de tratamiento siendo un tipo de investigación documental de 45 fuentes bibliográficas en áreas de botánica, química y farmacología identificándose 65 taxones, pertenecientes a 35 familias, encontrándose que los extractos de bardana, “ajo” y “carqueja” se demostraron eficientes como terapia complementaria en diabéticos demostrándose principios activos fundamentales para garantizar la eficacia y la seguridad de su uso por parte de los profesionales de la salud. (14)

Luciane M. (Brasil, 2006) realizó un estudio sobre las plantas populares usadas para propósitos de pérdida de peso en Porto Alegre, Sur de Brasil con el fin de establecer una correlación entre el uso popular y las propiedades biológicas, tipo de estudio no experimental. Encontró que 78 plantas tenían la propiedad de producir pérdida de peso, siendo Asteraceae la familia que abarca el mayor número de representantes y más citada por herbolarios. *Baccharis articulata*, también tiene un rol en enfermedades asociadas como hiperlipidemia e hiperglicemia donde se destaca *Baccharis trimera*. (15)

Oliveira A. (Brasil, 2005) realizó un estudio sobre el efecto del extracto con sus fracciones de *Baccharis Trimeria* y *Syzygium cumini* en la glucemia de ratones diabéticos y no diabéticos siendo un estudio experimental con 108 ratones hembras divididos en 18 grupos

cada uno con 6 ratones encontrándose que en los ratones diabéticos que se les dio la fracción acuosa de *Baccharis trimera* (2000 mg/kg, dos veces al día) se redujo la glucemia después de un tratamiento de siete días y este efecto no se asoció a la reducción de peso corporal, concluyendo en esta planta presenta posible actividad antidiabética. (16)

Coelho M. et al (Brasil, 2004) tiene el objetivo de estudiar los efectos subagudos toxicológicos del extracto acuoso de *Baccharis genistelloides* y su posible efecto terapéutico como antiartrítico, tipo de estudio experimental. Se dividieron a los ratones en tres grupos dándoles extracto a dosis de 4,2 mg/kg, durante 37 días, observándose una reducción de la glucemia y de los niveles séricos de triglicéridos; también tiene efecto antiartrítico sin toxicidad subaguda hepática y renal en animales sanos. (17)

Rodríguez N. (Trujillo, 2009) realizó un trabajo con el objetivo de investigar el efecto del infuso de las hojas de *Baccharis genistelloides* sobre la hiperglicemia inducida por aloxano a dosis de 160 mg/kg en *Oryctolagus cuniculus* (conejo) y su posible mecanismo de acción, siendo un estudio experimental durante 15 días en el cual se usaron cinco grupos: G1 control 1ml de solución salina al 0.09 por ciento, G2 glibenclamida de 0,1mg/kg y G3,4,5 infuso de *Baccharis genistelloides* a las dosis de 15, 25 y 50 mg/kg. Se encontraron los siguientes resultados hubo reducción de la hiperglicemia en los grupos III, IV, V comparados con el grupo I control $p < 0.01$, mayor efecto a dosis de 50 mg/kg cada día y que posee efecto hipoglicemiante siendo su posible mecanismo de acción el aumento de la producción de glucógeno hepático. (18)

Arroyo J. et al (Perú, 2006) realizó un estudio farmacobotánico e hipoglicemiante de las hojas de *Baccharis genistelloides* “carqueja”, siendo el estudio de tipo experimental aleatorio. La población consistió en 30 ratones machos distribuidos al azar en cinco grupos incluyendo el grupo control, se le administraron 500mg/kg del extracto acuoso y etanólico y estándares farmacológicos insulina 4UI/kg vía subcutánea (VSC) y clorpromamida 5mg/kg vía oral la determinación del efecto hipoglicemiante fue mediante la prueba de tolerancia a la glucosa administrando 5g/kg v.o, encontraron que en las ratas normales la glicemia disminuyó en 53,5% y 33,8%. (19)

Bonilla P. et al (Perú, 2006) un estudio fitoquímico y antidiabético de las hojas del extracto acuoso del *Baccharis genistelloides* “carqueja” en ratas diabéticas, el estudio fue experimental aleatorio y se utilizaron 36 ratas machos, se dividieron en 6 grupos de 6 cada

uno teniendo un grupo control, se les indujo la diabetes con aloxano 100mg/kg VSC a todas las ratas con estándares farmacológicos de insulina 4UI/kg VSC y clorpropamida 5mg/kg VO y extracto acuoso VO en dosis de 150, 300 y 600 mg/kg, observándose una disminución de la glicemia en mayor medida con la dosis de 600mg/kg del extracto de carqueja en ratas diabéticas. (20)

La diabetes mellitus (DM) comprende un conjunto de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen diferentes tipos según resultado de una interacción entre genética y factores ambientales. Según la causa pueden ser por deficiente secreción de insulina, descenso en el uso de glucosa o mayor producción de esta. Esta sigue una herencia no mendeliana, es decir, son muchos polimorfismos en genes heredados a la vez y con factores ambientales similares. Estos multifactores en diabetes tipo 2 son: mutaciones en el gen de la insulina en el receptor activado por PPAR-g en el canal de potasio sensible al ATP producido por la célula B, en la proteína 2 transportadora de ácidos grasos en el intestino, en la calpaína 10, en el receptor adrenérgico B 3, todas estas mutaciones se asocian a pacientes con DM tipo 2. (21)

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina junto a la menor secreción de esta hormona y un aumento en la producción de glucosa. Va precedida por una fase de homeostasis anormal de la glucosa conforme los procesos patogénicos van progresando, a esta fase se le ha clasificado como intolerancia a la glucosa. Y es característico que se presenten los siguientes procesos: alteración en la secreción de insulina, aumento excesivo de la producción de glucosa hepática y alteración en el metabolismo de la grasa, ligada frecuentemente a la obesidad en más del 80% de los pacientes, al comenzar la enfermedad las células B del páncreas aumentan la producción de insulina logrando mantener los niveles de glucosa normales a pesar de la resistencia a la insulina ya existente entrando así en un estado hiperinsulinémico. Luego aparece la intolerancia a la glucosa total (IGT) que provoca aumentos de la glucosa postprandial, disminución de la secreción de insulina y aumento de la glucosa hepática, finalmente las células B fallan. En la resistencia a la insulina es la baja capacidad de la insulina para actuar en los tejidos especialmente el músculo, hígado y grasa. (22)

La etiología de la diabetes mellitus es multifactorial y su origen varía según el tipo que

presente. Se clasifica en: Diabetes Mellitus tipo 1 (por destrucción de las células B pancreáticas, generalmente autoinmune), Diabetes Mellitus tipo 2 (defecto relativo de la insulina o aumento de la resistencia de su acción, más frecuente 90 al 95%), diabetes mellitus gestacional (hiperglucemia que aparece durante el embarazo). (4)

La sintomatología de la DM tipo 2 es parecida a la de la DM tipo 1, incluyendo polidipsia, poliuria, astenia, ralentización en la capacidad curativa de las heridas, infecciones a repetición, parestesia y rigidez de manos pies, sin embargo, la patógenia de la diabetes tipo 2 suele ser de más larga data y presentarse sin episodios agudos, por lo que resulta muy dificultoso determinar el momento exacto del inicio de la patología. (23)

La medicina tradicional es el conjunto de capacidades, conocimiento y procesos en base a teorías, dogmas y destrezas propias del pueblo indígena de diferentes culturas, así tengan una explicación o no, con el fin de mantener la salud, así como para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades físicas o mentales (24)

El hombre siempre buscó en la naturaleza soluciones a los problemas de salud. La usanza de plantas terapéuticas para prevenir y tratar enfermedades se realiza desde los inicios de la humanidad. De hecho, descubrimientos realizados junto a los restos de los primeros homínidos demuestran que hace unos 60 milenios antes ya se usaban diversos productos vegetales para fines medicinales. Durante miles de años, el uso de medicamentos de origen vegetal, correspondió a aproximadamente el 90% de los tratamientos utilizados para el alivio y cura de las enfermedades. (25)

Sólo a finales del siglo XVIII, comienza el aislamiento y la determinación de la estructura de los constituyentes activos de los productos de origen natural con propiedades medicinales. Aunque, ya se hayan aislado el ácido benzoico, la sacarosa, el alcanfor y el timol, fueron los trabajos realizados en torno a 1770 por el investigador sueco Scheele, que comenzaron a esta nueva etapa con la obtención de varios ácidos orgánicos y también la lactosa y la glicerina, todos obtenidos a partir de productos naturales. Con el aislamiento de los constituyentes dotados de acción farmacológica, se entra en una nueva fase de la utilización científica de las plantas medicinales, con la sustitución progresiva de éstas y de los extractos, compuestos reconocidos como responsables de la acción farmacológica. (26)

El género *Baccharis*, incluido en la tribu Astereae de la familia *Asteraceae*, está constituido

por cerca de 500 especies. Una de las más importantes es *Baccharis trimera*, también denominada *Baccharis genistelloides* con gran utilización en la medicina tradicional y en la producción de fitoterápicos. Las especies del género *Baccharis* tienen porte con una altura entre 0,5 y 4,0 metros. arbusto muy ramificado en la base posee tallos y ramas verdes con expansiones trialadas. Esta es una hierba verde perenne que crece casi vertical y produce flores blancas amarillentas en la parte superior de esta, sus tallos son color verde claro y forma plana con una textura carnosa. (27)

Es una especie de los andes que van desde Colombia hasta Perú crece entre 3.000 y 4.000 m.s.n.m. Según su clasificación taxonómica pertenece a reino: vegetal, subreino: fanerógamas, clase: metaclamides o simpétalas, orden: campanuladas, familia: asteraceae, nombre científico: *Baccharis genistelloides*, nombres comunes: tres filos, callua callua, carqueja, karkeja, cuchu cuchu, kimsa cuchu, ischutullma. (28) (29)

La fitoquímica del género *Baccharis* ha sido ampliamente estudiada desde el inicio del siglo XX y, actualmente, más de 150 compuestos ya han sido aislados e identificados. Aunque el género que comprende más de 500 especies, aunque que sólo unas 120 especies de *Baccharis* fueron estudiadas químicamente, dentro de los compuestos más frecuentes son los flavonoides y los terpenos. La composición química de la carqueja puede ser considerada regio-selectiva, es decir, en la parte aérea los constituyentes químicos se encuentran predominantemente flavonoides (hispidulina, rutina, eupatorina, luteolina, nepetina, apigenina), diterpenos (bacrispina, 1-desoxibacrispina, ácido hautriwaico y su- lactona), lactonas diterpénicas del tipo trans-clerodano (malonil clerodanos), estigmasterol, aceite esencial compuesto por á-pineno, á-pineno, canfeno, limoneno, acetato de carquejilo, carquejol, a-ocimeno, ledol y una saponina derivada del ácido equinocístico. Sin embargo, los flavonoides están entre los metabolitos secundarios encontrados en mayor cantidad y que presentan mayor actividad terapéutica. (26)

Se descubrió presencia abundante de compuestos flavónicos y fenólicos, taninos en menor cantidad y escasos alcaloides; observándose acción hipoglicemiante, posiblemente, por su presencia de compuestos fenólicos, que tienen acción parecida a la insulina, así como facilitar su secreción. (20)

En un reporte sobre el uso de *B. genistelloides* en animales se describe al aborto como el principal efecto adverso, siendo atribuido a su acción uterotónica, además se reportaron otros

efectos con menor incidencia, como cambios en marcadores de función hepática y renal, así como del perfil hematológico. Estudios anteriores también han demostrado actividad hipotensora presente en el extracto de carqueja, por lo que no se recomienda su consumo en pacientes que sufren de hipotensión. (30)

En el estudio se planteó el siguiente problema:

¿Tiene efecto hipoglicemiante el extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus*, var Holtzman?

Este estudio es de mucha ayuda, ya que en nuestra realidad la medicina natural es más accesible a la población por ser económica y ocasionar menos efectos adversos que los fármacos convencionales. Entre los efectos adversos más graves de antidiabéticos orales y parenterales, el de mayor frecuencia es la hipoglucemia, la cual puede llevar a la muerte del paciente.

Este trabajo contribuirá a una nueva etapa en la medicina complementaria en nuestro país para lograr la satisfacción del paciente y una disminución de las complicaciones a largo plazo, esto servirá a futuro no solo en la medicina complementaria y alternativa sino también a la medicina holística, mediante la identificación de compuestos químicos para su posterior uso en fármacos.

El ejercicio, la dieta y el control del peso continúan siendo medios esenciales y efectivos de mejorar la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, las medidas de gestión del estilo de vida pueden ser el cumplimiento insuficiente o del paciente es difícil, lo que hace que las terapias farmacológicas convencionales (es decir, agentes hipoglicemiantes orales e inyección de insulina) necesarios en muchos pacientes. Además de los efectos adversos, los tratamientos farmacológicos no siempre son satisfactorios para mantener la glucemia y evitar complicaciones diabéticas en etapa tardía. Como un enfoque alternativo, las hierbas medicinales con actividades hipoglicemiante son cada vez más buscadas por pacientes diabéticos y profesionales de la salud. Estas hierbas de uso común y otras terapias alternativas, tienen menor probabilidad de mostrar los efectos secundarios indeseables que presentan los enfoques convencionales farmacológicos. (31)

Las hipótesis planteadas fueron:

H₁: El extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja”, tiene efecto hipoglucemiante en *rattus rattus* Var Holtzman.

H₀: El extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja”, no tiene efecto hipoglucemiante en *rattus rattus* Var Holtzman.

Los objetivos planteados en el estudio fueron:

Objetivo general

- Evaluar efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman.

Objetivos específicos

- Determinar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 600 mg/kg
- Determinar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 400 mg/kg
- Determinar el efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 200 mg/kg
- Determinar el efecto hipoglicemiante de la metformina 14 mg/kg

IV.- MÉTODO

4.1. Tipo de estudio y diseño de investigación

- **Tipo de estudio:** Básico.
- **Diseño de investigación:** Experimental de series cronológicas con repeticiones múltiples

RG1 O1—X1—O2—X2—O3

RG2 O4—X3—O5—X4—O6

RG3 O7—X5—O8—X6—O9

RG4 O10—X7—O11—X8—O12

RG5 O13—X9—O14—X10—O15

Dónde:

R: aleatorización.

G1: Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 600 mg/kg.

G2: Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 400 mg/kg.

G3: Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 200 mg/kg.

G4: Control positivo con metformina a 14 mg/kg.

G5: Control negativo con suero fisiológico.

X_{1,10}: Tratamiento para cada grupo de estudio.

O_{1, 4, 7, 10, 13}: Medición de glicemia pre-estímulo

O_{2, 5, 8, 11, 14}: Medición de glicemia a las 2hrs

O_{3, 6, 9, 12, 15}: Medición de glicemia a las 24hrs

4.2. Escenario de estudio:

Laboratorio de vicerrectorado de investigación de la Universidad César Vallejo Trujillo.

Variables, operacionalización

Variable independiente: Tratamiento hipoglucemiante

- a) No farmacológico: extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* a diferentes diluciones
- b) Farmacológico: Metformina a 14 mg/kg

Variable dependiente:

- a) Si efecto: variación en glicemia
- b) No efecto: no variación en glicemia

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
VI: Tratamiento hipoglucemiante	Fármaco o sustancia que disminuye o es capaz de disminuir la glucemia (32)	Se divide el grupo de roedores en: G1: Concentración del extracto a 600 mg/kg G2: Concentración del extracto a 400 mg/kg G3: Concentración del extracto a 200 mg/kg G4. Concentración Metformina 14 mg/kg G5. Agua destilada	RG1 RG2 RG3 RG4 RG5	CUALITATIVA NOMINAL
VD: Efecto hipoglucemiante	Es la disminución de la glucemia (32)	Se considera eficaz si: Glicemia pre > glicemia post tratamiento Glicemia pre < glicemia post tratamiento	c) Si efecto: variación en glicemia d) No efecto: no variación en glicemia	CUALITATIVA NOMINAL

4.3 Participantes

La población estuvo constituida por 30 *rattus rattus* variedad Holtzman, peso promedio de 200 ± 20 g, procedentes del bioterio de la facultad de farmacia universidad nacional de Trujillo, las cuales fueron distribuidas en 5 grupos experimentales.

Muestra:

Tamaño de muestra: Para obtener el tamaño de cada grupo de experimentación se utilizó la siguiente fórmula para comparar dos medias.

$$n = \frac{(Z^{\alpha/2} + Z^{\beta})^2 \cdot 2S^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

n= número de ratas por grupo

$Z^{\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de confiabilidad para un nivel de significancia $\alpha=0.05$)

$Z^{\beta}=0,842$ (Coeficiente de confiabilidad para un nivel de significancia $p= 0.20$)

$X_1=100$ nivel normal de glucosa (34)

$X_2=110$ glucemia después del tratamiento (12)

$S=6$ (34)

$$n = \frac{565.286688}{100}$$

n= 5.6

n=6 roedores por cada grupo de estudio, en total 30.

Unidad de análisis: La unidad de análisis estuvo constituida por *rattus rattus* variedad Holtzman machos.

Tipo de muestreo: Se usó un tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- *Rattus rattus* var. Holtzman de experimentación de sexo macho con peso entre 200 ± 20 g.
- *Rattus rattus* var. Holtzman de experimentación 12-17 semanas de edad.
- *Rattus rattus* var. Holtzman de experimentación provenientes de la facultad de farmacia de la universidad nacional de Trujillo.

- *Rattus rattus* var. Holtzman de experimentación que pasaron el período de adaptación.
- *Rattus rattus* var. Holtzman de experimentación que presentaron el siguiente parámetro bioquímico: glucosa elevada.

Criterios exclusión

- *Rattus rattus* var. Holtzman de experimentación que hayan participado en estudios experimentales previos.
- *Rattus rattus* var. Holtzman que fallecieron o enfermaron durante el estudio.

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica: Consistió en la observación de los resultados bioquímicos de los roedores.

4.5. Procedimiento: (Ver anexo N° 1)

- a. Se pidió permiso al vicerrectorado de investigación para el uso del laboratorio de la Universidad César Vallejo.
- b. Se certificó la planta por la Universidad nacional agraria de la Molina y biólogo colegiado autorizado según Inrena. (Ver anexos N° 2 y 3)
- c. Técnica para la obtención del extracto de *Baccharis genistelloides*. (35)
- d. Obtención y cuidado de los animales en experimentación.(36)
- e. Inducción a los roedores con aloxano para el aumento de la glucemia. (37)
- f. Técnica para la administración del extracto a los roedores. (36)
- g. Técnica para obtener las muestras para el análisis de laboratorio. (38)

Instrumento: Se elaboró una ficha de observación en la que se recogieron los siguientes datos: número de grupos de experimentación, tiempo en minutos del dosaje de glucosa, dosaje de la glucemia después del tratamiento. (Ver anexo N°4)

Validación y confiabilidad del instrumento: La ficha de recolección de datos fue validada por criterio de expertos siendo 03 profesionales de la salud (02 médicos, 01 biólogo), quienes evaluaron que se estaba recabando la información necesaria para evaluar los resultados del actual experimento.

4.6. Método de análisis de información

Los datos fueron transcritos a una base en Microsoft Excel para luego migrar estos a un programa SPSS versión 25 y se realizaron las pruebas estadísticas correspondientes. Además, se aplicó la prueba de análisis de varianza (ANOVA que permitió evaluar la significancia estadística de los resultados, así como la homogeneidad de los grupos de experimentación y lograr encontrar la dosis que muestra mayor efecto hipoglucemiante).

4.7 Aspectos éticos

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Además, se respetaron las normas las normas estipuladas por la Declaración de los Derechos de los animales de 1978 y los principios éticos internacionales para la investigación con animales. (39).

Se respeto lo determinado sobre el aspecto ético de la experimentación en animales expuesta en la Guía de Manejo Y Cuidado de Animales de Laboratorio: Ratón del MINSA. (40)

V. RESULTADOS:

Se encontró que los niveles de glicemia según resultados a las 2 horas de administrar dosis del extracto fueron distintas en sus diversas dosis según el análisis de varianza que nos proporciona una significancia de $p=0.0004$, existiendo diferencia significativa entre los grupos, por lo que fue necesario realizar pruebas post hot. (**ver anexo N° 5**). Respecto a los valores medios de glicemia según las diversas dosis de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman, todos presentaron valores similares a las 2 horas de tratamiento, los cuales superaron el efecto hipoglicemiante de la metformina (**ver tabla 01**). El comportamiento de los resultados es similar a las 24 horas de tratamiento (**ver tabla 02 y anexo N° 6**).

En cada grupo se evaluó el nivel de glicemia y su comportamiento a las 2 horas y 24 horas post tratamiento, resultando que solo a las dosis de 600 mg/kg de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” lograron diferencia significativa para ambas mediciones en *rattus rattus* Var Holtzman (**ver tabla 03 y anexo N° 7**), mientras que a las dosis de 400 mg/kg de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” sólo lograron diferencia significativa para las 2 horas post tratamiento (**ver tabla 04 y anexo N° 8**). Mientras que a las dosis de 200 mg/kg mostraron un comportamiento errático (**ver tabla 05 y anexo N° 9**). Por su parte, el tratamiento con metformina no tuvo un efecto hipoglicémico estadísticamente significativo ni a las 2 horas post tratamiento, ni a las 24 horas (**ver tabla 06 y anexo N° 10**).

La inducción de diabetes en el modelo murino fue comprobada mediante los valores de glicemia basal, los cuales tuvieron un comportamiento similar según los valores medios, siendo el más alto para el grupo de 600mg de 354.3mg/dl y el más pequeño de 319.3mg/dl a dosis de 400mg (**ver anexo N° 11 y anexo N° 12**).

Entre las pruebas post hot aplicadas, se empleó ANOVA y la prueba de TUKEY. Cuando se aplicaron las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, y de Shapiro-Wilk; solo el tratamiento con metformina logró una diferencia significativa en la variación pre y post tratamiento (**ver anexo N° 13**).

Tabla 01: Nivel de glicemia a las 2 horas de administrar del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman

Dosis	Media	Mediana	error estándar	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
600mg	302.8	316.0	24.0	58.8	224.0	365.0
400mg	271.7	246.0	28.0	69.9	204.0	373.0
200mg	395.5	402.0	36.7	90.1	234.0	497.0
Metformina	438.0	539.5	85.9	210.5	141.0	600.0
Agua destilada	68.7	74.5	12.2	30.1	11.0	101.0

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los valores de glicemia basal tienen un comportamiento muy similar según los valores medios, siendo el más pequeño de 68.7mg/dl en agua destilada.

Tabla 02: Nivel de glicemia a 24 horas en distintas dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman

Glicemia	Media	Mediana	error estándar	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
600mg	249	241.5	29.4	72.1	169	372
400mg	281.8	277.5	10.8	26.7	244	318
200mg	280.3	273.5	40.9	100.2	141	439
Metformina	338.3	374.5	29.7	72.8	234	404
Agua destilada	109.5	110.5	2.12	5.2	100	114

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los valores de glicemia a 24 horas tienen un comportamiento muy similar según los valores medios, siendo el más alto el de metformina de 338.3mg/dl y el más pequeño de 109.5mg/dl en agua destilada .

Tabla 03: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 600 mg/kg.

Diferencias emparejadas								
	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia		T	gl	Sig. (bilateral)
				Inferior	Superior			
basal - 2h	51.5	47.9	19.6	1.2	101.8	2.6	5	0.046
basal - 24h	105.3	97.3	39.7	3.2	207.4	2.7	5	0.045
2h - 24h	53.8	67.8	27.7	-17.3	125.0	1.9	5	0.109

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: al evaluar el efecto de las diferencias pareadas del **basal** respecto a lo obtenido a las 2 horas y a 24 horas diremos que a dosis de 600mg de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja presento diferencia significativa $p= 0.045$ mas no presento diferencia significativa entre las 2horas y 24 horas $p=0.109$

Tabla 04: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 400 mg/kg.

Diferencias emparejadas								
	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
				Inferior	Superior			
basal - 2h	47.7	18.9	7.7	27.9	67.5	6.2	5	0.002
basal - 24h	37.5	67.4	27.5	-33.2	108.2	1.4	5	0.231
2h -24h	-10.2	57.2	23.3	-70.2	49.8	-0.4	5	0.681

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: al evaluar el efecto de las diferencias pareadas del **basal** respecto a lo obtenido a las 2 horas diremos que a dosis de 400mg de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja presento diferencia significativa $p= 0.002$

Tabla 05: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 200 mg/kg.

		Diferencias emparejadas						
		95% de intervalo de						
		Media de			confianza		de la	
		Desviación			error		diferencia	
	Media	estándar	error	Inferior	Superior	t	gl	Sig.
			estándar					(bilateral)
basal	-65.3	49.7	20.3	-117.5	-13.1	-3.2	5	0.024
- 2h								
basal	49.8	63.6	26.0	-16.9	116.5	1.9	5	0.113
- 24h								
2h -	115.2	60.2	24.6	52.0	178.4	4.7	5	0.005
24h								

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: al evaluar el efecto de las diferencias pareadas del **basal** respecto a lo obtenido a las 2 horas y del **basal** respecto a a 24 horas diremos que a dosis de 200mg de extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja presento diferencia significativa $p=0.024$ Y $P=0.005$ mas no presento diferencia significativa entre las basal y 24 horas $p=0.109$

Tabla 06: efecto hipoglicemiante de metformina.

		Diferencias emparejadas						
		95% de intervalo de						
		Media de			confianza		de la	
		Desviación			error		diferencia	
	Media	estándar	error	Inferior	Superior	t	gl	Sig.
			estándar					(bilateral)
basal	-94.8	125.6	51.3	-226.7	37.0	-1.8	5	0.124
- 2h								
basal	99.7	205.9	84.0	-116.4	315.7	1.2	5	0.289
- 24h								
2h -	4.8	111.9	45.7	-112.6	122.3	0.1	5	0.920
24h								

Fuente: salida de SPSS 25.0

descripción: al evaluar el efecto de las diferencias pareadas de metformina respecto a l cambio de glicemia diremos que no presentó cambios $p>0.05$.

VI. DISCUSIÓN:

En este estudio, se encontró un efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus*, var Holtzman con dosis de 400 mg/kg, comparado con dosis de 200 mg/kg y de 600 mg/kg. Nuestros hallazgos son similares a lo que encontró Oliveira A, y col., (16) que evaluaron el posible efecto antidiabético del extracto etanólico crudo de *Baccharis trimera* y *Syzygium cumini*, así como las fracciones acuosas y butanólicas de estos extractos. Ellos no encontraron un efecto hipoglicemiante ni en la fase aguda de su tratamiento ni en el tratamiento por 7 días con la fracción acuosa del extracto etanólico crudo de *Baccharis trimera* en ratones no diabéticos, pero con estado de hiperglicemia. A diferencia de nosotros, indujeron ratones diabéticos con estreptozotocina, en los cuales la fracción alcohólica de *Baccharis trimera* (2000 mg/kg) redujo significativamente la glucemia. Otra diferencia con este estudio es el método para cuantificar la glicemia en los ratones: nosotros usamos pruebas rápidas (hemoglucotest), mientras Oliveira A, y col. usaron métodos enzimáticos; además de que nosotros usamos especímenes machos, en contraste con los especímenes hembra que usaron Oliveira A, y col.. A pesar de las diferencias con nuestro trabajo, Oliveira A, y col., sugieren que *Baccharis trimera* presenta una actividad antidiabética potencial, lo cual es similar a lo que nosotros encontramos solamente con dosis de 400 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus*, var Holtzman. El efecto a los 7 días de tratamiento evaluado por Oliveira A, y col., sugieren efectos poco predecibles asociados a dieta brindada a los especímenes.

Por su parte, Kappel D, y col., (12) consiguieron una reducción glicémica de aproximadamente un 23% a los 15 minutos de dosaje de glucosa, 23% a los 30 minutos y 18% a los 60 minutos con la administración de 50 mg / kg de extracto crudo de *Baccharis articulata*; mientras que la dosis de 100 mg / kg no fue eficaz para reducir los niveles de glucosa en suero durante los tiempos estudiados. A diferencia de nosotros, la determinación de glicemia se realizó con pruebas de tolerancia oral de glucosa. Al estudiar el nivel de glicemia a los 180 minutos, no obtuvieron diferencia significativa respecto a los grupos hiperglicémicos, lo que sugiere que *B. articulata* posee un potencial antihiper glucémico. La explicación a este efecto se debe al contenido rico en diterpenoides, flavonoides y otros compuestos fenólicos que son los principales fito-constituyentes de las especies de

Baccharis. Este estudio, similar a nosotros, utilizaron especímenes machos, con ayuno de 16 horas previo tratamiento, pero se le permitió agua *ad libitum*. En nuestro caso, el agua contenía sales de rehidratación oral.

Rodríguez N. y col. en su trabajo sobre el efecto del infuso de las hojas de *Baccharis genistelloides* encontraron entre los grupos tratados con infuso de *Baccharis genistelloides* a las dosis de 15, 25 y 50 mg/kg., mayor efecto hipoglicemiante a dosis de 50 mg/kg cada día. (18). A diferencia de nuestro estudio, ellos usaron especímenes de *Oryctolagus cuniculus* (conejo) y su grupo con infuso fueron comparados con grupo control en quienes usaron solución salina al 0.09 por ciento, y como antidiabético: glibenclamida de 0,1mg/kg.

Arroyo J. y col (Perú, 2006) administraron 500mg/kg de extracto acuoso y etanólico de *Baccharis genistelloides* “carqueja” y compararon el efecto hipoglicemiante de ambos mediante la prueba de tolerancia a la glucosa administrando 5g/kg v.o. Encontraron que en las ratas normales la glicemia disminuyó en 53,5% y 33,8%, respectivamente (19). En comparación con nuestro estudio, su muestra murina compuesta por 6 especímenes por grupo se comparó con un grupo control tratado con estándares farmacológicos (insulina 4UI/kg vía subcutánea, y clorpromamida 5 mg/kg vía oral).

El estudio de Arroyo J y col fue realizado en especímenes normoglicémicos. Por su parte, Bonilla P. et al (Perú, 2006) en su estudio determinó el efecto hipoglicemiante del extracto acuoso en dosis de 150, 300 y 600 mg/kg, observándose una disminución de la glicemia en mayor medida con la dosis de 600mg/kg del extracto de carqueja en ratas diabéticas. En nuestro estudio no se logró dichas dosis por la limitada capacidad gástrica de los especímenes empleados.

VII. CONCLUSIONES:

- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 600 mg/kg tuvo efecto hipoglicemiante estadísticamente significativo a las 2 horas y 24 horas.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 400 mg/kg tuvo efecto hipoglicemiante estadísticamente significativo a las 2 horas post tratamiento.
- El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 200 mg/kg no tuvo efecto hipoglicemiante estadísticamente significativo a las 2 horas post tratamiento.
- La metformina a dosis de 14 mg/kg no tuvo efecto hipoglicemiante estadísticamente significativo.

VIII. RECOMENDACIONES:

- Se recomienda ampliar el estudio con concentraciones más altas de *Baccharis genistelloides*.
- Usar un fármaco que tenga efecto hipoglicemiante inmediato como insulina
- Ampliar los días de tomas de muestras para control de la glicemia.
- Evaluar el nivel de glicemia a través de pruebas enzimáticas.

REFERENCIAS

1. De R, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti D. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol* 2018 [Citado 21/02/2018]; 9(1):2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776102/>.
2. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018 [Citado 22/02/2018]; 15(1). Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/1/78>.
3. American Diabetes Association: To prevent and cure diabetes and to improve the lives of all people affected by diabetes [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; c1995-2018. Datos sobre la diabetes; 2017 [Citado 13/08/2018]. Disponible en: <https://bit.ly/1qeLmle>.
4. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Lima: Ministerio de Salud; 2016 [Citado 28/09/2018]. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>.
5. World Health Organization. Global report on diabetes. World Health Organization; 2016 [Citado 27/09/2018]. Disponible en <https://bit.ly/2RurU76>.
6. Barcelo, Alberto; Rajpathak, Swapnil. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 [28/09/2018]; 10(5). Disponible en: <https://bit.ly/2OHpZ0w>.
7. Anunnaki. Efecto de los extractos de *Tabebuia obscura* (tahuari negro) y *Geranium ayavacense* (pasuchaca) sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental. Lima: EsSalud; 2013 [Citado 28/09/2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2RtxqXN>.
8. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Medina C. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population based longitudinal study.

- BMJ Open Diab Res Care. 2017 [Citado 29/09/2018]; 5(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878935>.
9. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Resultados de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES 2017 [Diapositiva]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2017 [Citado 28/09/2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2C10Nvq>.
 10. Gerencia de Salud La Libertad. Análisis de la Situación de los Daños No Transmisibles I Trimestre 2011. Trujillo: Gerencia de Salud La Libertad; 2011 [Citado 29/09/2018]. Disponible en: http://www.diresalalibertad.gob.pe/index.php?option=com_joomdoc&task=doc_download.
 11. Lindeberg N, Stevens V, Elder C, Funk K, DeBar L. Use of alternative medicine for weight loss among Mexican-American women. *J Immigr Minor Health* 2013 [Citado 29/09/2018]; 15(5): 982–985. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604092/>.
 12. Kappel V, Pereira D, Cazarolli L, Guessier S, Blum da Silva C, Schenkel E et. al. Short and long-term effects of *Baccharis articulata* on glucose homeostasis. *Molecules* 2012 [Citado 29/09/2018]; 17(6): 6754-6768. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664465>.
 13. Trojan M, Alves T, Soares G, Ritter M. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. *J. Ethnopharmacol.* 2012 [Citado 29/09/2018]; 139(1): 155-163. Disponible en: <https://bit.ly/2E46NGI> Portugués.
 14. Borges K, Bautista H, Guilera S. Diabetes – Utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento. *Rev. eletrônica farm.* 2008 [Citado 29/09/2018]; 5(2): 12-20. Disponible en: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/5149/4256> Portugués.
 15. Luciane M, Rates S, Ritter M. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of ethnopharmacology.* 2007 [Citado 29/09/2018]; 109(1): 60-71. Disponible en: <https://bit.ly/2QzMZf9>.

16. Oliveira A, Endringer D, Amorim L, das Graças L, Brandão M, Coelho M. Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005 [Citado 29/09/2018]; 102(3): 465-469. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055289>.
17. Coelho M, Reis P, Gava V, Marques P, Gayer C, Laranja G et. al. Anti-arthritic effect and subacute toxicological evaluation of *Baccharis genistelloides* aqueous extract. *Toxicol Lett*. 2004 [29/09/2018]; 154(1-2): 69-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15475180>.
18. Rodríguez N, Yna P. Efecto Hipoglicemiante del Infuso de *Baccharis Genistelloides* en *Oryctolagus cuniculus* con Hiperglicemia Inducida y su Posible Mecanismo de Acción. [Tesis doctoral]. [Trujillo]: Escuela de PostGrado Sección de PostGrado en Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo; 2009.
19. Arroyo J, Bonilla P, Valencia J, Justil H, Palomino C, Marin M. Estudio farmacobotánico e hipoglicemiante de las hojas de *Baccharis genistelloides* Pers "carqueja". En: V Jornadas Científicas Sanfernandinas y VIII Jornadas de Investigación en Salud. Lima: An Fac Med Lima; 2006 [Citado 29/09/2018]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v67_sup/pdf/a03.pdf.
20. Arroyo J, Bonilla P, Valencia J, Justil H, Palomino C, Marin M. Estudio fitoquímico y antidiabético de las hojas del extracto acuoso de *Baccharis genistelloides* Pers 'carqueja' en ratas diabéticas. En: V Jornadas Científicas Sanfernandinas y VIII Jornadas de Investigación en Salud. Lima: An Fac Med Lima; 2006 [Citado 29/09/2018]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v67_sup/pdf/a03.pdf.
21. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19 ed. Mexico D.F.: Mc Graw Hill; 2015. p.2399-2422.
22. Goldman L, Schafer A. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 24 ed. Madrid: Elsevier; 2013. p.1727-1748.

23. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas de la FID. 8 ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2017 [Citado 29/09/2018]. p.18-19. Disponible en: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
24. Organización Mundial de la Salud: Hacia una plena financiación de la OMS [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2018. Medicina tradicional: definiciones; 2009 [Citado 29/09/2018]. Disponible en: http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/.
25. Hernandez MC. Plantas medicinales en España. Uso, propiedades y precauciones en la actualidad [Tesis]. [Madrid]: Universidad Complutense. 2017. 21p.
26. Karam T, Dalposso L, Casa D, De Freitas G. Carqueja (*Baccharis trimera*): utilização terapêutica e biossíntese. Rev bras plantas med 2013 [Citado 29/09/2018]; 15(2):280-286. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v15n2/17.pdf> Portugués.
27. Landa CA. Estudio comparativo de plantas hepatoprotectoras de origen Chino y Peruano. [Tesis de titulación]. [Lima]: Universidad Inca Garciaso de la Vega; 2017 [29/09/2018]. 128p. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/1443>.
28. Fernández DS. Estudio de acción hipoglucemiante y desinflamatoria de la chilca (*Baccharis latifolia*) en la provincia de El Oro-2013 [Tesis de titulación]. [Machala]: Universidad Técnica de Machala; 2014 [29/09/2018]. 106p. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/1354>.
29. Herrera IA, Quimis KL. Determinación de taninos y cumarinas presente en la planta tres filos (*Baccharis genistelloides*) en la Parroquia Mariscal Sucre Cantón Milagro [Tesis de titulación]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2017. 55p. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/20136>.
30. Ruiz A, Taffarello D, Souza V, Carvalho J. Pharmacology and toxicology of *Peumus boldus* and *Baccharis genistelloides*. Rev. bras. farmacogn. 2008 [Citado: 06/11/2018]; 18(2): 295-300. Disponible en: <https://bit.ly/2JNFv6n> Portugués.

31. Dey L, Attele A, Yuan C. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern Med Rev.* 2002 [Citado 29/09/2018]; 7(1): 45-58. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896745>.
32. Diccionario de términos médicos. 1ra ed. Madrid: España; 2011. Real academia nacional de medicina; p.866..
33. González G. Actividad antidiabética en modelo de diabetes experimental in vivo inducida con aloxano y estreptozotocina. *Farmacología experimental para ensayos pre clínicos en Essalud.* 2016.
34. Justil C, Angulo P, Justil H, Arroyo J. Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano. *Rev Inv Vet Perú.* 2015 [Citado 29/09/2018]; 26(2):206-212. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v26n2/a06v26n2.pdf>.
35. EsSalud. Guía Metodológica de Preparados Fitofarmacéuticos [Internet]. [Lima]: Gerencia Central de Prestaciones de Salud; 2018 [citado 07/11/2018]. 141p. Disponible en: <https://bit.ly/2F7VM7i>.
36. Kemp R. Handling the laboratory rat. *Prodimentos experimentais.* 2015 [Citado 01/11/2018]; 1(1): 31-41. Disponible en: <https://bit.ly/2PByGdg>.
37. Justil C, Angulo P, Justil H, Arroyo J. Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas con Diabetes Inducida por Aloxano. *Rev Inv Vet Perú.* 2015 [Citado 06/11/2018]; 26(2): 206-212. Disponible en <https://bit.ly/2QtVwR9>.
38. S Parasuraman, R Raveendran, R Kesavan. Blood sample collection in small laboratory animals. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010 [Citado 29/10/2018]; 1(2): 87–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043327/>.
39. Instituto Nacional de Salud. Reglamento de Ensayos Clínicos. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2005 [2018/09/29]. Disponible en: <https://bit.ly/1PRMbjn>.
40. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A, Cisneros M. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2008; Resolución

Jefatural N.º 309-2008-J-OPE/INS. Disponible en:
<http://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/117>.

ANEXOS

Anexo n°1: Procedimiento del trabajo de investigación

a. Se pedirá permiso al vicerrectorado de investigación para el uso del laboratorio de la Universidad César Vallejo.

Se enviará la solicitud con el formato provisto por la universidad al vicerrector de investigación Dr. Santiago Benites Castillo para el uso del espacio de los laboratorios de investigación de la Universidad César Vallejo además el apoyo técnico en el manejo de los animales de laboratorio.

b. Certificación de la planta por la Universidad nacional agraria de la Molina y biólogo colegiado autorizado según Inrena.

Se obtendrá hojas, tallo, flores deshidratada y pulverizada de *Baccharis genistelloides* procedente de los andes de la región Ancash, 500 gr que será suministrada por la empresa FITO PERU EXPORT IMPORT S.A.C de acuerdo al sistema de clasificación de Cronquist 1981 y con estudio FÍSICO/QUÍMICO libres de arsénico y plomo certificado por la UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA DE LA MOLINA.

c. Técnica para la obtención del extracto de *Baccharis genistelloides*.

Primero, se separarán los cuerpos extraños para luego pesarlas, posteriormente se colocará la planta en un contenedor de acero inoxidable o vidrio, esta deberá humedecerse con alcohol de 70% (doble de volumen del peso de la planta), y deberá dejarse en reposo por al menos 24hrs cubriéndola de la luz y el sol. Posteriormente será transportado el contenido ya humectado al percolador, adicionándosele el solvente extraído hasta que logre cubrir el material vegetal en su totalidad y quede a 5cm sobre este, en capas separadas por algodón y canicas que ejercerán la forma de filtro. Una vez terminado este proceso se tapaná el percolador y se dejara macerar por 24 hrs, para luego abrir la llave del percolador y dejar salir el percolado a un flujo de 3-5 mL/min, obteniéndose la primera fracción de 75% del total percolado, guardándose en un recipiente ámbar para luego añadirle más alcohol al 70%, luego se obtendrá el resto del percolado a un flujo de 3-5mL/min siendo esta la segunda fracción que se concentrará en un rotavapor hasta que se tendrá el 25% del volumen final

del extracto. Se mezclarán ambas fracciones (75% y 25%) y se dejará reposar en un recipiente ámbar cerrado durante 20 días a temperatura ambiente, posteriormente se filtrará con papel de velocidad moderada y finalmente se envasará y rotulará como extracto fluido de *B. genistelloides* “carqueja” en recipientes de vidrio ámbar.

d. Obtención y cuidado de los animales en experimentación

Se obtendrán 30 ratas hembras variedad Holtzman esta variedad de ratas albinas son utilizadas ampliamente para fines experimentales debido a que son tranquilas y fáciles de manipular, de 12 – 17 semanas de edad, con pesos entre 200-300g, que obtuvieron niveles de glicemia ≤ 115 mg/dl, procedentes del bioterio de la Universidad los Ángeles de Chimbote (ULADECH). Estos serán colocados en 5 grupos cada grupo contará con 6 roedores, en jaulas de acero inoxidable o plástico de 50 x 30 x 20 cm³ con la finalidad de que en un número reducido y un ambiente amplio puedan evitarse situaciones de estrés y/o agresividad, los animales tendrán un periodo de adaptación de siete días en el laboratorio de investigación de la Universidad César Vallejo a una temperatura de 20+/- 2°C, en un ciclo regular de luz-oscuridad 12:12 donde recibirán una dieta estandarizada y agua *ad libitum*.

e. Inducción a los roedores con aloxano para el aumento de la glucemia.

Se le administrará aloxano vía intraperitoneal a 30 ratas normoglicémicas en dosis de 100 mg/kg de peso vivo (p.v) disuelto en agua destilada al 5%. Con un periodo de ayuno de 12 hrs previa a la administración de aloxano, con la finalidad de eliminar el efecto protector sobre las células β de los islotes pancreáticos que ejercen algunos azúcares. Una vez administrado el aloxano, se les aplicará solución de glucosa al 20% durante las 6- 12 hrs siguientes con la finalidad de evitar la muerte por hipoglicemia marcada que se produce en este periodo. Finalmente, los niveles de glucosa se medirán a las 48 horas donde se tomará una muestra de sangre para determinar que la inducción de la diabetes sea exitosa con glicemias >200 mg/dl.

f. Técnica para la administración del extracto a los roedores

Se administrará el extracto de *Baccharis genistelloides* al G1: dosis de 600mg/kg, G2: 700mg/kg y G3: 800mg/kg por vía oral mediante una sonda orogástrica porque asegura que tome la cantidad exacta y a la hora deseada por el investigador con el fin de obtener

resultados fidedignos.

g. Técnica para obtener las muestras de laboratorio

Se medirá la glucemia de muestras de sangre obtenidas de la vena coccígea de cada una de los 30 *rattus rattus* variedad Holtzman. La gota primera gota obtenida del ápice de la cola se desechará mientras que la siguiente será recibida sobre la tira reactiva Accu-Chek Performa Nano para que luego se determinen los valores de glucemia en mg/dl en un glucómetro digital Accu-Chek Performa Nano. Las muestras se obtendrán a las 2hrs y a las 24 hrs de iniciado el tratamiento.

ANEXO N° 2: Certificación botánica

Hamilton W. Beltrán S.
Consultor Botánico
Calle Natalio Sánchez 251- Jesús María
hamiltonbeltran@yahoo.com

CERTIFICACION BOTANICA

El Biólogo colegiado y autorizado por el Inrena según RD. N° 334-2013-MINAGRI-DGFFS/DGEFFS, con Registro N° 37, certifica que la muestra botánica de la planta conocida como "CARQUEJA" proporcionada por la empresa FITO PERU EXPORT IMPORT SAC., han sido estudiada científicamente y determinada como Baccharis genistelloides y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist 1981, se ubica en las siguientes categorías:

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Subclase: Asteridae
Orden: Asterales
Familia: Asteraceae
Genero: Baccharis
Especie: Baccharis genistelloides (Lam.) Pers

Se expide la presente certificación a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Lima, 02 Diciembre 2015

Blgo.  Hamilton Beltrán

Hamilton Wilmer Beltrán Santiago
Biólogo - Botánico
C.R.P. 2719

ANEXO N° 3: Estudio físico químico de muestra *Baccharis Genistelloides*



**LA MOLINA CALIDAD TOTAL LABORATORIOS
UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA**

Instituto de Certificación, Inspección y Ensayos



UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA

INFORME DE ENSAYOS

N° 007578 - 2017

SOLICITANTE : FITO PERU EXPORT IMPORT S.A.C.
DIRECCIÓN LEGAL : AV. SEPARADORA INDUSTRIAL NRO. 864 URB. OLIMPO (CDA 11 AV. LOS QUECHUAS) LIMA - LIMA - ATE
 RUC: 20502362853 Teléfono: 4353111
PRODUCTO : CARQUEJA
NÚMERO DE MUESTRAS : Uno
IDENTIFICACIÓN/MTRA. : S.L.
CANTIDAD RECIBIDA : 259,5 g (+envase) de muestra proporcionada por el solicitante.
MARCA(S) : S.M.
FORMA DE PRESENTACIÓN : Envasado, la muestra ingresa en bolsa sellada.
SOLICITUD DE SERVICIO : S/S N°EN-004510 -2017
REFERENCIA : PERSONAL
FECHA DE RECEPCIÓN : 25/08/2017
ENSAYOS SOLICITADOS : FÍSICO/QUÍMICO
PERÍODO DE CUSTODIA : No aplica

RESULTADOS :

ENSAYOS FÍSICOS/QUÍMICOS :

ALCANCE : N.A.

ENSAYOS	RESULTADO
1- Arsénico (*) (mg / kg de muestra original)	No detectable
2- Plomo (*) (mg / kg de muestra original)	No detectable

MÉTODOS UTILIZADOS EN EL LABORATORIO :

- 1.- AOAC 975.03 Cap. 3, Pág. 5-6, 20th Edition 2016 / AOAC 920.205 Cap. 11, Pág. 25, 20th Edition 2016
- 2.- AOAC 972.25 Cap. 9, Pág. 38, 20th Edition 2016

Observaciones: (*) Límite de detección: Arsénico: 0,1mg/kg; Plomo: 0,08 mg/kg

FECHA DE EJECUCION DE ENSAYOS: Del 28/08/2017 Al 04/09/2017.

ADVERTENCIA :

- 1.- El muestreo, las condiciones de muestreo, tratamiento y transporte de la muestra hasta su ingreso a La Molina Calidad Total - Laboratorios son de responsabilidad del Solicitante
- 2.- Se prohíbe la reproducción parcial o total del presente Informe sin la autorización de La Molina Calidad Total - Laboratorios.
- 3.- Válido sólo para la cantidad recibida. No es un Certificado de Conformidad ni Certificado del Sistema de Calidad de quien lo produce.
- 4.- Este documento al ser emitido sin el símbolo de acreditación, no se encuentra dentro del marco de la acreditación otorgada por INACAL-DA

La Molina, 4 de Setiembre de 2017



[Handwritten signature]

Pág 1/1

Anexo N° 4. Nivel de glicemia a las 2 horas de administrar dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman (ANOVA)

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	494287.7	4	123571.9	10.0	0.0004
Dentro de grupos	308319.0	25	12332.8		
Total	802606.7	29			

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los niveles de glicemia según resultados a las 2 horas de administrar dosis del extracto fueron distintas en sus diversas dosis según el análisis de varianza que nos proporciona una significancia de $p=0.0004$ existiendo diferencias significativas por lo que es necesario realizar pruebas post hot.

Nivel de glicemia a 2 horas de administrar dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman (Post Anova de TUKEY)

	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Agua destilada	6	68.7	
400mg	6		271.7
600mg	6		302.8
200mg	6		395.5
Metformina	6		438.0
Sig.		1.000	0.102

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los niveles de glicemia ordenados según el post anova de tukey indican que solo el agua destilada tiene glicemia 68.7 por debajo de las diferentes dosis según resultados a las 2 horas de administrar dosis del extracto.

Anexo N°5: Nivel de glicemia a 24 horas en distintas dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman (ANOVA)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	176767.8	4	44192.0	10.4	0.00004
Dentro de grupos	106455.0	25	4258.2		
Total	283222.8	29			

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los niveles de glicemia según resultados después de las 24 horas fueron iguales a distintas dosis según el análisis de varianza que nos proporciona una significancia de $p=0.00004$ existiendo diferencias significativas por lo que es necesario realizar pruebas post hot.

Nivel de glicemia a 24 horas en distintas dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman (Post Anova De Tukey)

	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Agua destilada	6	109.5	
600mg	6		249.0
200mg	6		280.3
400mg	6		281.8
Metformina	6		338.3
Sig.		1.0	0.157

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los niveles de glicemia ordenados según el post anova de tukey indican que solo el agua destilada tiene glicemia 109.5 por debajo de las diferentes dosis según resultados a las 24 horas de administrar dosis del extracto.

Anexo N° 6:

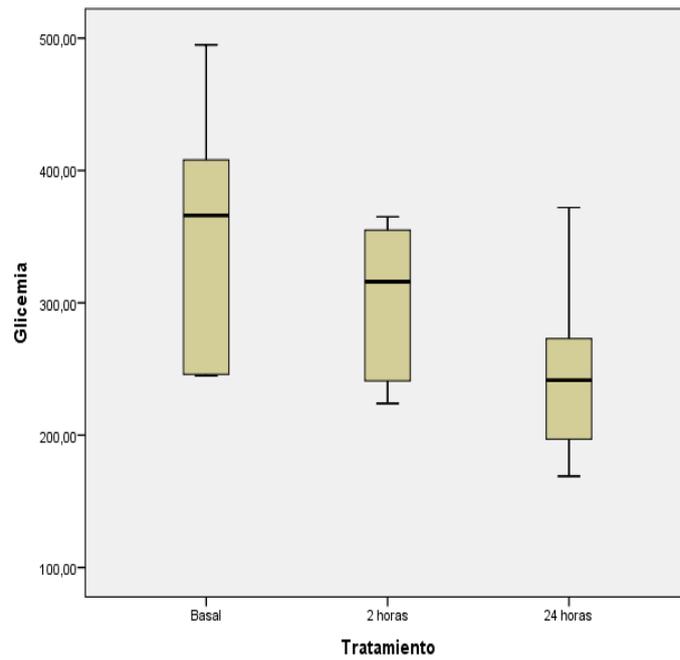


Gráfico 01: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 600 mg/kg.

Anexo N° 7:

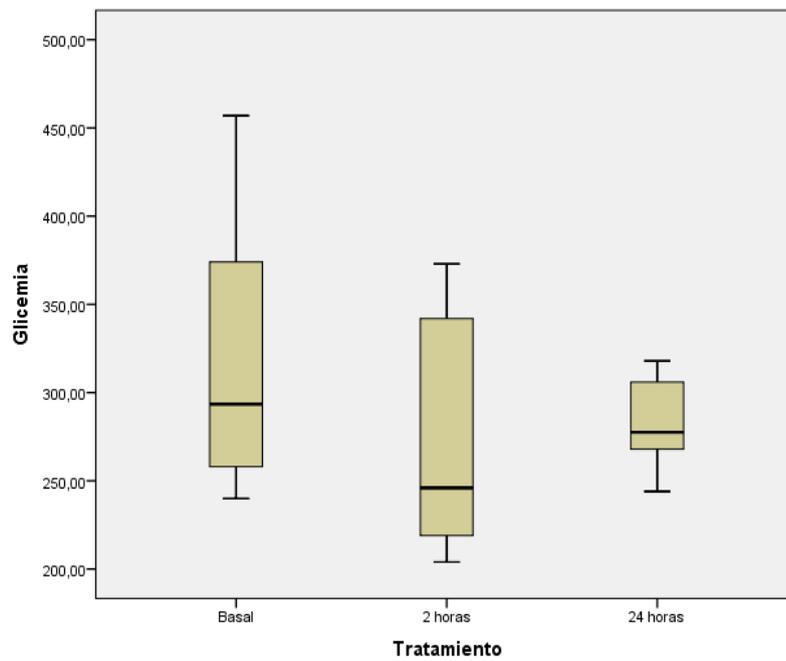


Gráfico 02: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 400 mg/kg.

Anexo N° 8:

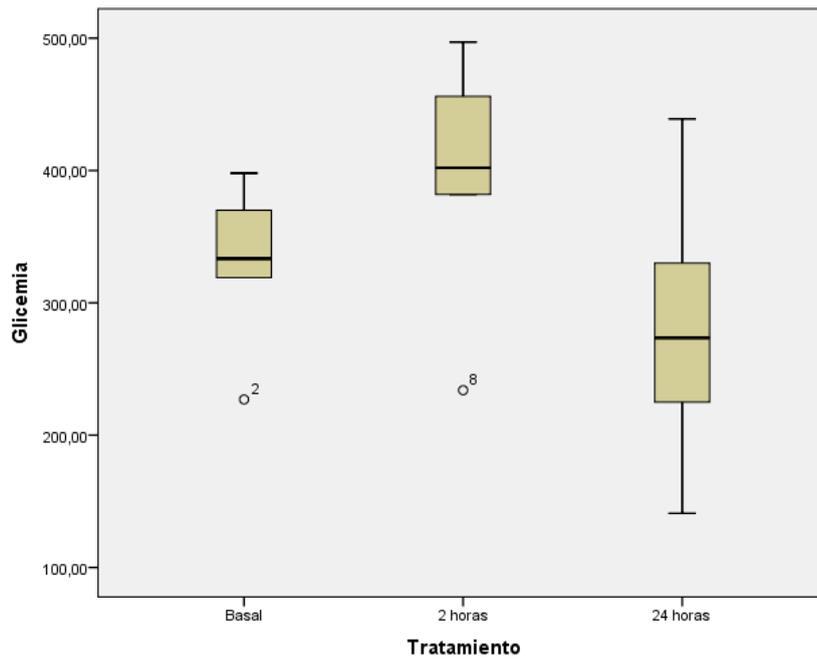


Gráfico 03: efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis genistelloides* a dosis de 200 mg/kg.

Anexo N° 9:

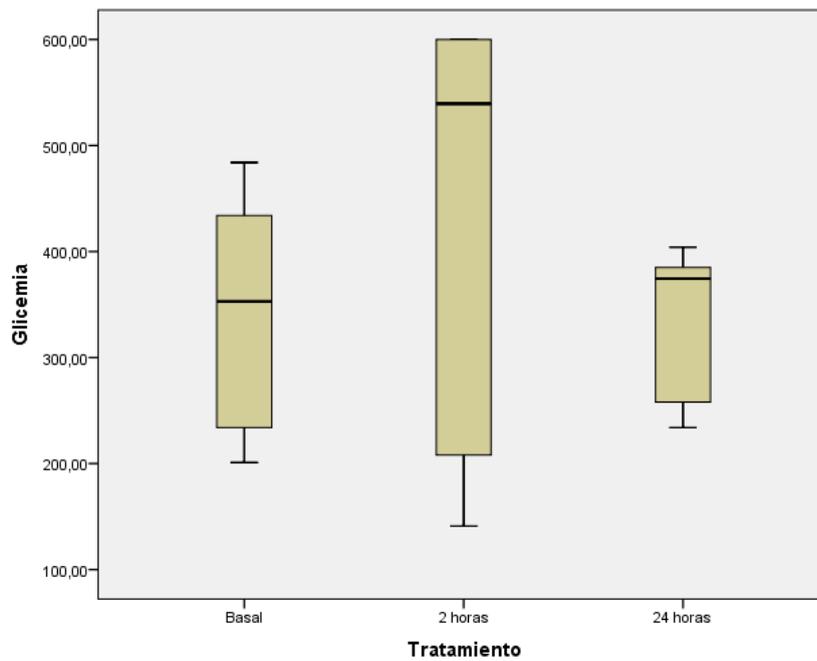


Gráfico 04: efecto hipoglicemiante de la metformina 14 mg/kg.

Anexo N° 10. Nivel de glicemia basal a distintas dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman

Dosis	Media	Mediana	error estándar	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
600mg	354.3	366.0	40.1	98.2	245	495
400mg	319.3	293.5	33.5	82.2	240	457
200mg	330.2	333.5	23.8	58.4	227	398
Metformina	343.2	353.0	45.2	110.8	201	484

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los valores de glicemia basal tienen un comportamiento muy similar según los valores medios siendo el más alto el de 600mg de 354.3mg/dl y el más pequeño de 319.3mg/dl a dosis de 400mg

Anexo N° 11: Nivel de glicemia basal a distintas dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman (ANOVA)

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	4182.2	3.0	1394.1	0.2	0.913
Dentro de grupos	160386.3	20.0	8019.3		
Total	164568.5	23.0			

Fuente: salida de SPSS 25.0

Descripción: los niveles de glicemia según resultados del basal fueron iguales a distintas dosis según el análisis de varianza que nos proporciona una significancia de $p=0.913$ no existiendo diferencias significativas por lo que no es necesario realizar pruebas post hot.

Anexo N° 12: Pruebas de normalidad para el análisis de glicemia a distintas dosis del extracto hidroalcohólico *Baccharis genistelloides* “carqueja” en *rattus rattus* Var Holtzman.

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
600mg ant	0.198	6	,200*	0.925	6	0.543
600 mg desp	0.203	6	,200*	0.935	6	0.620
400mg ant	0.222	6	,200*	0.904	6	0.396
400mg desp	0.224	6	,200*	0.958	6	0.803
200mg ant	0.258	6	,200*	0.922	6	0.518
200mg desp	0.180	6	,200*	0.978	6	0.943
metform antes	0.171	6	,200*	0.954	6	0.773
metformina	0.330	6	0.040	0.803	6	0.063
desp						