

Universidad de El Salvador
Facultad de Ciencias Naturales y Matemática
Escuela de Biología



“Actividad hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa*
“Almendra” en ratones experimentales”

Trabajo de Graduación Presentado por:

Pedro Juan Lemus Orellana	LO13016
Martha Yesenia Valles Rosa	VR13024

Para Optar al Grado de:

Licenciado en Biología

Ciudad Universitaria, 23 de septiembre del 2025

Universidad de El Salvador
Facultad de Ciencias Naturales y Matemática
Escuela de Biología



“Actividad hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa*
“Almendra” en ratones experimentales”

Trabajo de Graduación Presentado por:

Pedro Juan Lemus Orellana LO13016

Martha Yesenia Valles Rosa VR13024

Para Optar al Grado de:

Licenciado en Biología

Docente asesor:

M.Sc. Miguel Ángel Moreno Mendoza

Asesor externo:

Lic. José Guillermo Mejía Valencia

Ciudad Universitaria, 23 de septiembre del 2025

Universidad de El Salvador
Facultad de Ciencias Naturales y Matemática
Escuela de Biología



“Actividad hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa*
“Almendra” en ratones experimentales”

Trabajo de Graduación Presentado por:

Pedro Juan Lemus Orellana	LO13016
Martha Yesenia Valles Rosa	VR13024

Para Optar al Grado de:

Licenciado en Biología

TRIBUNAL CALIFICADOR:

Jurado Interno:

M.Sc. Roberto Amado Vásquez Díaz

M.Sc. Angela Gudelia Portillo de Pérez

M.Sc. Miguel Ángel Moreno Mendoza

Ciudad Universitaria, 23 de septiembre del 2025

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

Universidad de El Salvador

Rector

M.Sc. Juan Rosa Quintanilla

Vicerrector Académico

Dra. Evelyn Beatriz Farfán Mata

Vicerrector Administrativo

M.Sc. Roger Armando Arias Alvarado

Secretario General

Lic. Pedro Rosalio Escobar Castaneda

Fiscal

Lic. Carlos Amílcar Serrano Rivera

Facultad de Ciencias Naturales y Matemática

Decano

Dr. Luis Gilberto Parada Gómez

Vice Decano

Dr. José Nerys Funes Torres

Secretaria

M.Sc. Angela Gudelia Portillo de Pérez

Directora Interina Escuela de Biología

Lic. Milagros Elizabeth Salinas Delgado

Ciudad Universitaria, 23 de septiembre de 2025

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso, por darme el conocimiento, las fuerzas y la entereza necesaria para finalizar mi carrera universitaria con éxito.

A mi padre Pedro Lemus, por todos los esfuerzos que realizó para poder finalizar mis estudios, por apoyarme y transmitir confianza para concluir con esta meta, por estar siempre a mi lado en momentos buenos y adversos, por los consejos proporcionados.

Infinitas gracias.

Pedro Lemus

Primeramente, a Dios por darme la fortaleza paciencia, sabiduría e iluminar mis ideas para culminar con cada una de las etapas y cumplir con éxito todos los objetivos planteados.

A mi madre Felicita Rosa, por su apoyo incondicional, por ser una de mis mayores motivaciones para luchar y seguir adelante, por su inmenso amor y valentía para apoyarme y no dejarme sola, a mi padre Evaristo Valle por todo su esfuerzo y apoyo durante toda mi carrera profesional. También a mis hermanas; Aidée Valle y Maribel Valle por estar presentes cuando más lo necesitaba, por escucharme y aconsejarme siempre.

Yesenia Valle

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios todo poderoso por darnos vida, salud y fuerza para poder culminar con nuestra carrera profesional.

A nuestros asesores de tesis: MSc. Miguel Ángel Moreno por brindarnos la oportunidad, por apoyarnos siempre, por compartir sus conocimientos y experiencia para que pudiéramos obtener los mejores resultados posibles. Al Lic. José Guillermo Mejía Valencia por brindarnos sus conocimientos, por su paciencia, comprensión, por todo su esfuerzo para apoyarnos en cada actividad en el laboratorio, por guiarnos durante todo el desarrollo de nuestra tesis y sobre todo por brindarnos una bonita amistad.

Agradecemos a la Licenciada Ana Karina Cuchilla por su esfuerzo, apoyo y por brindarnos su tiempo para que nuestro trabajo resultara más efectivo.

También agradecemos a nuestros amigos quienes desempeñaron un papel muy importante durante toda nuestra carrera y en nuestro proyecto final, por estar en los momentos difíciles y en nuestros momentos de felicidad, cada recuerdo queda guardado en nuestra mente y corazón.

ÍNDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO	N° de Pg.
1. RESUMEN	10
2. INTRODUCCIÓN	11
3. OBJETIVOS	12
3.1. Objetivo general	12
3.2. Objetivos específicos.....	12
4. MARCO TEÓRICO	13
4.1. Antecedentes del problema	13
4.2. Fundamentos teóricos.....	15
4.2.3 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).	15
4.3. Tratamiento de la Diabetes Mellitus.	16
4.3.1. Tratamiento no farmacológico.	16
4.3.2. Tratamiento farmacológico.	16
4.4. Modelos animales para el estudio de diabetes.	18
4.4.1. Modelos animales para el estudio de diabetes inducidos por sustancias químicas.	18
4.5 Principales plantas con principio activo utilizadas para contrarrestar la diabetes. 19	
4.5.1 Almendro: <i>Terminalia catappa</i>	20
4.5.2 Origen y distribución.....	20
4.5.3 Descripción botánica.	20
4.5.4 Descripción fisicoquímica de la hoja	21
5. METODOLOGÍA.....	22
5.1 Tipo de Estudio	22
4.2 Materiales y métodos	22
4.3 Recolección del material vegetal	23
5.4 Preparación del extracto.....	24
5.5 Aspectos in vivo.....	24
5.5.1 Aspectos éticos	24
5.5.2 Animales experimentales.	24

5.6 Prueba de toxicidad de las hojas de <i>Terminalia catappa</i>	26
5.6.1 Administración de sustancia.....	26
5.6.2 Examen clínico.....	27
5.6.3 Observaciones clínicas y peso corporal.....	27
5.6.4 Exámenes hematológicos y química sanguínea.....	27
5.7 Actividad hipoglucemiante.....	27
5.8 Análisis Estadístico.....	29
6. RESULTADOS.....	30
7. DISCUSIÓN.....	37
8. CONCLUSIONES.....	43
9. RECOMENDACIONES.....	44
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

ANEXOS

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Partes botánicas de <i>Terminalia catappa</i>	21
Figura 2. Mapa de referencia del laboratorio de experimentación animal (LEA).....	22
Figura 3. mapa del sitio de recolecta.....	23
Figura 4. Ratones experimentales.....	25
Figura 5. Marcas de identificación de los ratones experimentales.....	25
Figura 6. Administración de las sustancias de ensayo.....	26
Figura 7. Prueba efecto hipoglicemiante de <i>T. catappa</i>	36

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Familias de plantas con actividades hipoglucemiante.....	28
Cuadro 2. Clasificación d ellos grupos según sustancia de ensayo.....	28
Cuadro 3. Variación de los valores promedios de peso corporal (g) en grupos experimentales	28
Cuadro 4. Exámenes hematológicos y química sanguínea en los ratones experimentales para el estudio toxicologico por 28 día	30
Cuadro 5. Valores promedio de los pesos de órganos en gramos de los ratones experimentales en prueba toxicologico por 28 día	32
Cuadro 6 Valores promedio de glucosa en la prueba de sobrecarga en los grupos experimentales y el tiempo del efecto glucemiante en los ratones experimentales.....	32

1. RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre debido a la disfunción en la secreción o acción de la insulina. El uso de plantas medicinales como complemento para el tratamiento de esta enfermedad ha cobrado relevancia, dada la necesidad de encontrar alternativas naturales con menores efectos secundarios, en ese sentido *Terminalia catappa* (almendro) es una planta medicinal tropical conocida por sus propiedades terapéuticas, utilizadas tradicionalmente para tratar diversas enfermedades. El objetivo de esta investigación fue evaluar la toxicidad y la actividad hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa* en ratones de laboratorio. Para el estudio toxicológico, se aplicó una prueba de toxicidad con dosis repetidas durante 28 días consecutivos. Se realizaron análisis de bioquímica sanguínea, hematología y un examen macroscópico de los órganos. En cuanto a la actividad hipoglucemiante, se administraron tres diferentes dosis del extracto etanólico (150 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal) a ratones con hiperglucemia inducida. Los niveles de glucosa se midieron mediante tiras reactivas en tres momentos distintos, con intervalos de 30 minutos, tras una sobrecarga de glucosa y una toma de muestra en ayunas. Las muestras sanguíneas fueron extraídas de forma homogénea de cada animal experimental. Los resultados de toxicidad y actividad hipoglucemiante sugieren que el extracto de *Terminalia catappa* no presenta niveles de toxicidad en los ratones de experimentación en el periodo de prueba. En cuanto a la actividad hipoglucemiante del extracto evaluado no resultó efectivo para reducir los niveles de glucosa en sangre.

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la presencia persistente de hiperglucemia, como consecuencia de alteraciones en la secreción, acción o ambas funciones de la hormona insulina (Kalofoutis et al. 2006). La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera a esta enfermedad un problema de salud pública, alcanzando proporciones de pandemia mundial. Según los expertos, la diabetes ocuparía uno de los primeros lugares de mortandad en el presente siglo (Banderas, 2006).

En este contexto, La búsqueda de tratamientos antidiabéticos es muy importante en el campo de la investigación farmacológica, principalmente porque los casos de diabetes mellitus se han incrementado rápidamente en muy poco tiempo y sumado a esto los diferentes esquemas de tratamiento durante la enfermedad son de los costos más elevados (Hernández, 2015). Debido a lo anterior la medicina tradicional particularmente el uso de las plantas tiene gran relevancia en la sociedad al ser uno de los recursos terapéuticos más frecuentados. Sin embargo, la falta de estudios sistemáticos y científicos de estos recursos terapéuticos conlleva a un sesgo en la información dificultando que los productos naturales sean una opción terapéutica viable y confiable (Mejía, 2015).

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la toxicidad y la actividad hipoglucemiante del extracto etanólico de hojas de *Terminalia catappa* en ratones de experimentación, ya que es una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional en diversas regiones del mundo, donde se le atribuyen propiedades terapéuticas para el tratamiento de afecciones digestivas, inflamatorias, hepáticas y metabólicas, incluida la diabetes. También se decidió realizar esta investigación por el uso etnobotánico que le dan los pobladores del municipio de Tejutepeque en el departamento de Cabañas asegurando que las hojas de dicha especie han logrado disminuir sus niveles de glucosa en sangre.

Para ello, se llevó a cabo un estudio toxicológico mediante la administración oral diaria de dosis repetidas del extracto durante 28 días consecutivos, seguido de evaluaciones hematológicas, bioquímicas y un examen macroscópico de los órganos internos para detectar posibles efectos adversos.

También se investigó la actividad hipoglucemiante del extracto etanólico en ratones con hiperglucemia inducida por sobrecarga de glucosa, a los que se administraron tres diferentes concentraciones (150 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron utilizando tiras reactivas en tres momentos distintos, con intervalos de 30 minutos, tras una toma inicial en ayunas. Las muestras sanguíneas fueron recolectadas de manera homogénea en todos los animales experimentales.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Evaluar la toxicidad y la actividad hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa* “almendro” en ratones experimentales.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar la toxicidad del extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa* en ratones experimentales.
- Analizar la actividad hipoglucemiante de tres dosis del extracto de la hoja de *Terminalia catappa* mediante la sobrecarga de glucosa en ratones experimentales.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Antecedentes del problema

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada se ha determinado que existen diferentes investigaciones que van enfocadas a estudiar el efecto hipoglucemiante que tienen diferentes especies vegetales, entre estas se pueden mencionar:

- **Gómez 2013.** Realizó su tesis de grado con el objetivo de determinar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Hamelia patens* “chichipince” en tres concentraciones: 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal. Para ello utilizó ratones hembra albinos suizos NIH a los que se evaluaron en tres diferentes situaciones fisiológicas: a) normoglucémicos (sanos), b) ante una sobrecarga de glucosa, c) inducidos a diabetes mediante una serie de dosis bajas de Estreptozotocina (STZ). Los niveles de glucosa se midieron con tiras reactivas, después de un periodo de ayuno, utilizando muestras homogéneas de sangre. Se observó que los ratones normoglucémicos, incluso tras la sobrecarga de glucosa, mantuvieron rangos normales de glucemia. Sin embargo, el extracto etanólico de *Hamelia patens* no mostró eficacia en la reducción de los niveles de glucosa en sangre bajo ninguna de las condiciones evaluadas.
- **Riquett & Solórzano 2013.** Estudiaron el efecto de *Chamaedorea tepejilote* “pacaya” sobre la glucemia de ratones normales, para ello se midió el efecto hipoglucemiante que tiene la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis del extracto de la planta (100, 200 y 300 mg/kg) en muestras de sangre extraídas de la vena caudal a las 2, 6 y 24 horas de su administración. Como resultado la administración de 300 mg/kg del extracto de *Chamaedorea tepejilote* en ratones normoglucémicos redujo la glucosa sanguínea en 29,77 %, lo que confirmó que dicha especie que es usada en la medicina tradicional si tiene un efecto hipoglucemiante.
- **Nakamura et al. 2018.** Realizaron una investigación con el objetivo de determinar la actividad hipoglucemiante y antioxidante del extracto alcohólico del fruto de *Morinda citrifolia* “noni”. Para el test de tolerancia a la glucosa se emplearon 56 ratas hembra distribuidas en siete grupos de ocho cada uno; un grupo sin hiperglucemia inducida y los restantes con hiperglucemia inducida por glucosa (750 mg/kg). Para determinar la acción en ratas con diabetes inducida, se utilizaron siete grupos de seis animales cada uno; un grupo sin diabetes y los restantes con diabetes inducida por Aloxano (80 mg/kg). La determinación de la actividad antioxidante *in vitro* e *in vivo* se realizó mediante el método de neutralización del radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH). Se concluyó que el extracto presenta actividad hipoglucemiante y antioxidante en ratas con diabetes mellitus tipo 2.

- **García & Ortega 2019.** Su trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar la actividad hipoglucemiante y evaluar la capacidad del extracto etanólico de la semilla de *Persea americana* Mill “aguacate” para reducir el daño histológico en células β pancreáticas. Se utilizó el método Szkudelski (2001) el cual se basa en la inducción de la diabetes con Aloxano y su evaluación hipoglucémica se realizó mediante tiras reactivas, una vez terminado se sacrificó a los animales y se realizaron los cortes histológicos del páncreas para su estudio.

El tratamiento con la dosis de 200 mg/kg fue el que presentó mayor efectividad en la disminución de la glucosa en sangre. Los cortes histológicos del páncreas muestran que el daño producido por Aloxano fue menor en las células pancreáticas de los ratones con el tratamiento del extracto de la especie en estudio. En conclusión, el extracto etanólico de la semilla de *Persea americana* Mill “aguacate” aplicado en ratones presenta actividad hipoglucemiante mediante el método de Szkudelski y, además, se determinó que presenta capacidad para reducir el daño histológico en células β pancreáticas.

- **Balvín & Huamán 2021.** Realizó su tesis de grado con el objetivo de cuantificar betalaínas y evaluar la actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de cáscara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”) en ratas albinas, cepa Holtzman. Para determinar la actividad hipoglucemiante se utilizaron 45 ratas macho, con un peso promedio de 100 -130 g (cepa Holtzman), los cuales fueron distribuidos en nueve grupos, se administró extracto de cáscara y pulpa en distintas dosis (400, 500 y 600 mg/kg respectivamente), durante 7 días a ratas inducidas a diabetes con Aloxano 160 mg/kg por vía intraperitoneal; los extractos fueron comparados frente a la Glibenclamida.

Como resultado se obtuvo que el extracto hidroalcohólico de la cáscara a dosis de 600 mg/kg presenta un mayor efecto hipoglucemiante, reduciendo la glucosa en un 56% a diferencia de la pulpa que redujo en un 38%, y la Glibenclamida que redujo la glucosa en un 80%. Con relación a la cuantificación de betalaínas se encontró mayor proporción de betacianinas 94,48 mg/g en cáscara frente a la pulpa 76,27 mg/g. En conclusión, se comprobó que el extracto hidroalcohólico de la cáscara y pulpa de *Hylocereus monacanthus* “pitahaya roja”) posee actividad hipoglucemiante.

- **Chiara 2022.** En su estudio evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. “pepino” y hojas de *Lactuca sativa* L. “lechuga” en ratones diabéticos. Se emplearon para el experimento farmacológico, ratones albinos cepa Holtzman de ambos sexos con un peso entre 120-170 g; los ratones se agruparon, en seis grupos de seis miembros cada grupo, para estudiar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico. La diabetes fue

inducida, por una inyección intraperitoneal única de Aloxano monohidrato en solución, a dosis de 180 mg/kg. Luego se midieron los niveles de glucemia, antes (día 0), durante (días 1, 7 y 14) y al final (día 21) del experimento farmacológico. Los resultados evidenciaron, que el extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. “pepino” y hojas de *Lactuca sativa* L. “lechuga”, presentaron un efecto reductor del nivel glucémico en ratones diabéticos.

4.2.Fundamentos teóricos

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por incremento de la concentración de glucosa en sangre (hiperglucemia), causada por una disminución absoluta o relativa de insulina, a menudo combinada con una resistencia a esta hormona (Hernández, 2016).

En el metabolismo de los carbohidratos, la insulina cumple un papel fundamental al activar mecanismos celulares que permiten el ingreso de la glucosa desde la sangre hacia el interior de las células, donde actúa como la principal fuente de energía. Por esta razón, una deficiencia en la secreción, en la cantidad o en la efectividad de la insulina puede provocar alteraciones metabólicas significativas. Estas características son la base para clasificar la diabetes mellitus (DM) en dos tipos principales: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Paiz, 2007).

4.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).

Anteriormente conocida como Diabetes insulino dependiente o juvenil es una enfermedad multisistémica y metabólica de comienzo abrupto, caracterizada por una importante deficiencia de insulina como resultado de la destrucción de las células pancreáticas beta (β) productoras de insulina (Gómez, 2013).

La enfermedad precede síntomas en varios años, el cuadro clínico generalmente incluye polidipsia repentina (aumento de la sed), poliuria (incremento de la micción), pérdida de peso injustificada, deshidratación y fatiga. Otros síntomas incluyen cambios repentinos en la visión, polifagia (apetito en demasía), hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, piel seca, infecciones recurrentes y cicatrización lenta de heridas. Los síntomas pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, hiperventilación, aliento frutal y un nivel alterado de consciencia (Strayer & Schub, 2009).

4.2.3 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

También denominada diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto es la forma más común de diabetes y generalmente es diagnosticada en adultos. Los tratamientos médicos no incluyen la cura, sin embargo, existen tratamientos para controlar los niveles

de glucosa en la sangre los cuales resultan poco accesibles por su alto costo, es por ello que, la población inicia un tratamiento con plantas o hierbas medicinales (Gómez, 2013). Aproximadamente el 85% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 son obesos es muy común que los pacientes se quejen de los siguientes síntomas cuyo incremento es gradual: fatiga, infecciones recurrentes, cicatrización prolongada de las heridas y cambios en la visión (Strayer & Schub, 2009). El cuadro puede incluir también los síntomas clásicos como poliuria, polidipsia, cambios en el peso sin explicación y polifagia en forma infrecuente. Otras afecciones asociadas con la enfermedad incluyen hipertensión, disfunción sexual, hiperlipidemia aumento de los niveles de grasa en sangre y el síndrome hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (SHHNC) un desequilibrio metabólico potencialmente mortal accionado por hiperglucemia y caracterizado por la incapacidad de sustituir líquidos afasia, convulsiones, parálisis, reducción de la actividad mental y en casos infrecuentes coma (Strayer & Schub, 2009).

4.3. Tratamiento de la Diabetes Mellitus.

4.3.1. Tratamiento no farmacológico.

El tratamiento no farmacológico intensivo y adecuado del síndrome metabólico tiene como objetivo controlar sus manifestaciones clínicas y prevenir sus complicaciones crónicas. Por ello, se recomienda que el paciente mantenga una alimentación balanceada, realice ejercicio físico diario y controle su peso corporal. El ejercicio contribuye a mejorar el estado diabético, ya que incrementa el transporte de glucosa hacia los músculos sin necesidad de intervención de la insulina (Paiz, 2007)

Muchos pacientes, desafortunadamente, no logran alcanzar los objetivos establecidos mediante las recomendaciones complementarias, por lo que se hace necesaria la administración de medicamentos como sulfonilureas, biguanidas, insulina o combinaciones de estos (Paiz, 2007).

4.3.2. Tratamiento farmacológico.

1. Insulinoterapia.

La insulina es una proteína que consta de 51 aminoácidos, dispuestos en dos cadenas unidas por enlaces de disulfuro, este compuesto es liberado por las células beta del páncreas, en respuesta a la glucosa u otros tipos de azúcares (Mejía, 2015).

2. Antidiabéticos orales.

Los antidiabéticos orales son medicamentos comercializados para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos (Mejía, 2015). Son un vinculado heterogéneo de drogas a los que se les atribuye provocar una disminución en los niveles de glucemia luego de su posterior ingesta (Olgado & López, 2019).

3. Glibenclamida.

Pertenece a una clase de medicamento de segunda generación llamados sulfonilureas, es un hipoglucemiante oral recetado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no han conseguido la normoglucemia, se caracteriza por una respuesta eficaz terapéutica en muchos estudios clínicos (Olgado & López, 2019).

Tiene una favorable absorción por vía oral sin diferenciaciones significativas y ningún efecto si es administrado con los alimentos, muestra un periodo de acción de 24 horas mediante un campo de vida media de 10 horas, presentando respuesta en la secreción de insulina entre un rango de dos a tres horas. Entre un 98 y 99% se encuentra unido a proteínas séricas siendo su biotransformación a nivel hepático produciendo metabolitos inactivos como débilmente activos. Esta se elimina como metabolitos el 50% por bilis y el restante 50% por la orina (Olgado & López, 2019).

4.3.3 Mecanismo de acción de la Glibenclamida.

Presenta una larga duración de acción y metabolitos con actividad hipoglucemiante que aumenta el riesgo de hipoglucemia prolongada, que se asocia a menor ingesta de alimento, desnutrición, alcoholismo, insuficiencia renal, etc. Está contraindicada en la diabetes mellitus tipo I, coma o precoma diabético, cirugía mayor, gestación y lactancia. (Rambiritch et al. 2014).

La glibenclamida aumenta la sensibilidad de las células beta a la hiperglucemia e incrementa la secreción de insulina. Se une a receptores de membrana específicos de las células beta de los islotes de Langerhans con alta afinidad que están próximos a los canales de Potasio (K^+). Al unirse la Glibenclamida a su receptor se inhibe los canales de Potasio (K^+) sensibles a ATP y disminuye la permeabilidad de la membrana al K^+ (Lisson, 1999).

Como el potencial de reposo de las células beta está determinada por una permeabilidad variable a los iones Potasio (K^+), la disminución de las actividades de los canales Potasio (K^+) da lugar a la despolarización de la membrana. La disminución diferencial del potencial de la membrana plasmática abrirá los canales de Calcio (Ca^{+2}) iónico, que a su vez desencadenará la exocitosis al alterar la actividad enzimática, las cargas electrostáticas de la membrana y/o translocación de los gránulos secretores lo que dará lugar a la liberación de insulina, por lo que la Glibenclamida reduce los niveles de azúcar en la sangre en tanto exista la capacidad exógena de secretar insulina (Lisson, 1999).

4.4. Modelos animales para el estudio de diabetes.

El uso de animales en la investigación de la diabetes mellitus, ya sea para el estudio de su fisiopatología, etiología o el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, constituye un campo de estudio complejo y en constante evolución. En la actualidad, se dispone de una amplia variedad de modelos experimentales que permiten analizar los diferentes aspectos de esta enfermedad metabólica (Mejía, 2015).

Los animales empleados en este tipo de investigaciones pueden desarrollar resistencia a la insulina y manifestar formas de diabetes tipo I o tipo II, reproduciendo, en muchos casos, las complicaciones clínicas observadas en humanos. Estos modelos incluyen tanto especies roedoras (como ratones y ratas) como no roedoras (como perros o primates), y su elección depende de los objetivos específicos del estudio.

Según el mecanismo mediante el cual se origina la patología, los modelos animales pueden clasificarse en tres grandes grupos: aquellos de origen genético, los de inducción experimental (por agentes químicos como la estreptozotocina o el aloxano), y los de inducción nutricional, que simulan el desarrollo de la diabetes a partir de dietas ricas en grasas y azúcares (Mejía, 2015). Cada uno de estos modelos presenta ventajas y limitaciones, y su correcta selección resulta esencial para la validez y aplicabilidad de los resultados obtenidos.

4.4.1. Modelos animales para el estudio de diabetes inducidos por sustancias químicas.

La investigación de la diabetes, empleando animales diabéticos inducidos con sustancias químicas históricamente se relaciona al uso de Aloxano, un compuesto que tras su administración provoca un considerable aumento de los valores de glucosa sanguínea. Sin embargo, en los últimos años el uso de Aloxano se ha ido descontinuando y se ha sustituido por el uso del compuesto llamado Estreptozotocina. Este tipo de modelos emplean sustancias que son selectivas por las células pancreáticas, por lo que presentan un menor índice de mortalidad por complicaciones relacionadas a la diabetes (Mejía, 2015).

En comparación con otros modelos, estos son económicamente favorables y fáciles de mantener, pero a la vez la diabetes inducida puede ser inestable, reversible y los resultados pueden ser variados.

4.5 Principales plantas con principio activo utilizadas para contrarrestar la diabetes.

En la actualidad las plantas se han convertido en un recurso valioso para los países en desarrollo, se estima que hay 250,000 especies de plantas en el mundo y probablemente solo el 10% de ellas han sido probadas para algún tipo de enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que más del 80% de la población mundial las utiliza, para satisfacer sus necesidades de atención primaria de salud. La búsqueda de tratamientos antidiabéticos se ha convertido en un importante sector en el campo de la investigación farmacológica debido a que los casos de diabetes mellitus se han incrementado rápidamente en los últimos años (Hernández, 2015).

A continuación, se presentan algunas familias de plantas que poseen propiedades en el tratamiento de la diabetes mellitus por su composición química, dentro de estos grupos pueden llegarse a encontrar ciertas plantas que poseen la misma composición química pero que no se ha realizado estudio alguno.

Cuadro 1. Familias de plantas con actividades hipoglucemiante

Familia	Familia	Familia	Familia
Agavaceae	Cactaceae	Aloaceae	Rhizophoraceae
Apocynaceae	Brassicaceae	Cecropiaceae	Rosaceae
Asteraceae	Equisetaceae	Musaceae	Rubiaceae
Bignoniaceae	Burseraceae	Nyctaginaceae	Verbenaceae
Bombacaceae	Euphorbiaceae	Phytolaccaceae	Leguminosae
Burseraceae	Lamiaceae	Rhamnaceae	Combretaceae

Fuente: Hernández et al. (2003)

El uso medicinal de las plantas de la familia Combretaceae está ampliamente descrito en la literatura científica donde se describe la fitoquímica de estas especies que son utilizadas ampliamente contra la inflamación, infecciones, diabetes, malaria, hemorragias, diarreas y trastornos digestivos (Lima et al. 2012). Dentro de la familia Combretaceae se encuentra la especie *Terminalia catappa* “almendro” que suele ser empleada como medicina natural para tratar la diabetes mellitus, pero no se han reportado estudios que puedan confirmar la veracidad sobre sus propiedades hipoglucemiantes.

4.5.1 Almendro: *Terminalia catappa*

4.5.2 Origen y distribución

El almendro es nativo de las áreas costeras del este de la India, las islas de las Andamán, Indochina, Malasia, Indonesia, el norte de Australia, Oceanía, las Filipinas y Taiwán, la especie se planta extensamente en las tierras bajas de regiones tropicales en el resto del mundo. La especie crece a bajas elevaciones, en climas secos o húmedos, se caracteriza por ser un árbol cultivado que coloniza sitios costeros (Galicia & Nolasco, 2006).

En El Salvador se puede encontrar en Ahuachapán, La Libertad, San Salvador y Santa Ana. Usualmente en bosques muy húmedos y secos, de 0 a 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm). (Galicia & Nolasco, 2006).

4.5.3 Descripción botánica.

Árbol siempre verde en jardinería, caducifolio en zonas naturales con estación seca, alcanza 9-15 m de altura y aún más en sus zonas de origen (Figura.1), con una copa extendida o piramidal y un grueso tronco de corteza gris oscura (López, 2012)

Las agrupaciones florales (racimos o espigas) tienen de 5 a 15 cm de largo, con flores pequeñas de 4 a 6 mm de diámetro y sin pétalos, presentando un color blanco o verdoso, la mayoría de ellas masculinas, y otras bisexuales con un olor ligeramente agradable (López, 2012)

Las hojas están dispuestas en espiral, son grandes de 15 a 25 cm de longitud y de 10 a 14 cm de ancho, con forma ovoide. Son caducifolias desprendiéndose en la época seca. Las hojas presentan varios cambios de color antes de caerse del árbol, las hojas nuevas tienen un color verde limón, en su fase de maduración su color cambia a un verde oscuro, pasando esta fase cambian a un color amarillo lo que indica que la hoja está completamente madura y por último cambia su color a rojo oscuro, esto antes de que la hoja se caiga del árbol; estos cambios de tonalidades de las hojas se debe al contenido de pigmentos tales como la violaxantina, luteína y la zeaxantina (López, 2012)



Figura1. Partes botánicas de *Terminalia catappa*
 (A). árbol (B) inflorescencia, (C). hoja, (D) semilla y (E). el fruto

Fuente: Elaboración propia 2025

El fruto es una drupa de 5 a 7 cm de longitud y de 3 a 5.5 cm de anchura, este se produce a partir de los tres años del árbol. Presentan un cambio de coloración durante su proceso de maduración (López, 2012).

Las semillas se producen anualmente, están cubiertas por una cáscara fibrosa dentro de un pericarpio carnosos, las semillas pueden ser consumidas inmediatamente al madurar o al caerse de los árboles (López, 2012).

4.5.4 Descripción fisicoquímica de la hoja

Las hojas contienen varios flavonoides como kaempferol o quercetina, varios taninos tal como punicalagina o tercatina (la molécula contiene un componente de ácido galálgico enlazado a una glucosa), saponinas y fitosteroles. Debido a su riqueza en principios activos, las hojas e incluso la corteza se usan en varias medicinas tradicionales con distintos propósitos (Carrión & Chavesta, 2019)

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de Estudio

La presente investigación se cataloga como un estudio exploratorio debido a que no se han encontrado estudios previos de la actividad hipoglucemiante de las hojas de *Terminalia catappa* “almendro”, proponiendo una nueva alternativa para el control de la diabetes mediante esta investigación, dado que en nuestro país suele ser muy usada por las personas, es importante mencionar que el uso de especies vegetales con actividad antidiabética ha sido de mucha importancia con el transcurso del tiempo para combatir esta enfermedad.

El estudio se realizó en la Universidad de El Salvador (Figura.2) ubicada en 13°43'6" N, 89°12'11", en el Laboratorio de Experimentación Animal (LEA), del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD).

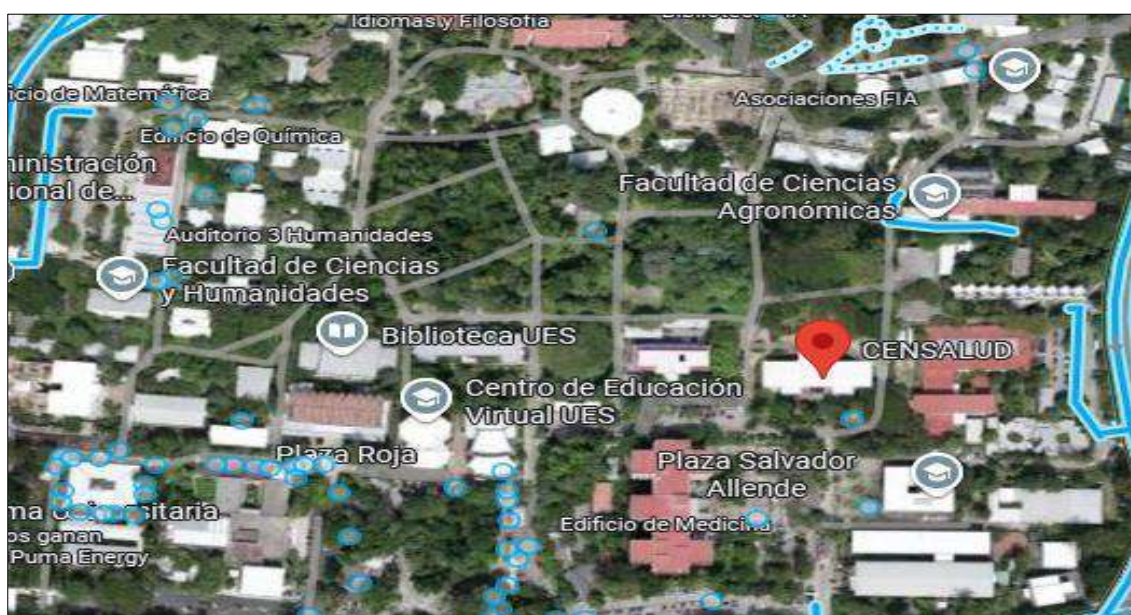


Figura.2 Mapa de referencia del laboratorio de experimentación animal (LEA)

Fuente: Google Maps. Recuperado de <https://www.google.com/maps>

4.2 Materiales y métodos

Para la realización de este estudio experimental, se elaboraron soluciones como el extracto etanólico de hojas de almendro de playa (*Terminalia catappa*), las cuales fueron almacenadas en refrigeración para preservar sus propiedades fisicoquímicas. El almacenamiento se efectuó a temperatura controlada en un refrigerador de laboratorio, asegurando la estabilidad de los compuestos.

Se utilizaron ratones experimentales, a los cuales se les administraron las dosis por vía oral mediante cánulas diseñadas especialmente para pequeños roedores. Las dosis fueron ajustadas de manera individual según el peso corporal de cada animal, determinado previamente con el uso de una balanza analítica de alta precisión.

Los niveles de glucosa en sangre se midieron utilizando un glucómetro digital, acompañado de tiras reactivas. Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción en la cola, y se recolectaron de forma homogénea para mantener la confiabilidad de los datos obtenidos.

Durante todo el procedimiento experimental se emplearon diversos instrumentos de laboratorio, como pipetas y sus respectivas puntas, vasos de precipitado (Béquer). Para el registro sistemático de datos, se utilizó una tabla de anotaciones diseñada para documentar cada fase del experimento.

Entre los reactivos utilizados se incluyeron agua destilada, el extracto etanólico de *Terminalia catappa* y Glibenclamida, esta última empleada como fármaco de referencia. Todos los procedimientos se llevaron a cabo respetando las normas de bioseguridad y buenas prácticas de laboratorio.

4.3 Recolección del material vegetal

Las hojas de *Terminalia catappa* “almendro” se recolectaron en el municipio de Tejutepaque, departamento de Cabañas, este limita al norte con Jutiapa (Figura.3); al este con Ilobasco; al sur con Tenancingo (departamento de Cuscatlán) e Ilobasco y al sur con Cinquera con una Latitud: 13.85, Longitud: -88.913° 51' 0" Norte, 88° 54' 0" Oeste, con una altitud de 724 msnm, con un clima tropical seco.



Figura 3. Mapa del sitio de recolección

Fuente: Google Maps. Recuperado de <https://www.google.com/maps>

Las hojas fueron llevadas a las instalaciones de Gerencia Científica en Apoyo a la Educación del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología para su secado y elaboración del extracto a utilizar.

5.4 Preparación del extracto.

Para el extracto de las hojas de *Terminalia catappa* “almendro” se realizó el secado de estas a temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 mes. Posteriormente las hojas fueron cortadas en pequeños trozos, se pesaron 40 gramos de estas y luego se maceraron en alcohol etílico durante 48 horas.

El etanol de la solución fue eliminado, mediante evaporación rotatoria, separándose un producto de consistencia viscosa. El extracto crudo fue sometido a tratamiento con varias porciones de hexano para eliminar grasas contenidas en el extracto y mejorar su consistencia y aspecto físico. El producto obtenido en esta etapa fue secado sobre sílica gel adsorbente. Finalmente se obtuvo un sólido seco que fue almacenado para ser utilizado posteriormente.

5.5 Aspectos in vivo.

5.5.1 Aspectos éticos

El estudio se realizó bajo lo establecido en la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011) y las normas de investigación con animales: informes de experimentos in vivo (Kilkenny et al. 2010).

5.5.2 Animales experimentales.

Se utilizaron 40 ratones de la cepa Balb/c. Los animales tenían entre 6 y 7 semanas de edad, con un peso promedio de 23 a 27 gramos.

Fueron mantenidos bajo condiciones controladas de temperatura (22 ± 2 °C) y humedad relativa (50–60 %), con un ciclo luz-oscuridad de 12 horas cada uno (Figura. 4). Antes de cada ensayo, los ratones fueron evaluados clínicamente para garantizar su buen estado de salud. Su alimentación consistió en una dieta estándar basada en concentrado peletizado para roedores, con acceso libre a agua potable.



Figura. 4 ratones experimentales

Fuente: Elaboración propia (2025)

Se marcó a cada uno de los animales en cada jaula de cada grupo con ácido pícrico (Figura.5), que colorea de amarillo el pelaje con la finalidad de una mejor identificación individual de la siguiente manera:

- Ratón 1: Sin marca.
- Ratón 2: Marca en cabeza.
- Ratón 3: Marca en espalda.
- Ratón 4: Marca en cola.
- Ratón 5: Marca en pata delantera derecha.



Figura. 5 Marcas de identificación de los ratones experimentales

Fuente: Elaboración propia (2025)

5.6 Prueba de toxicidad de las hojas de *Terminalia catappa*.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad subaguda con una duración de 28 días, con el objetivo de evaluar los posibles efectos adversos asociados a la administración de una única dosis oral alta (500 mg/kg de peso corporal) del extracto etanólico de hojas de *Terminalia catappa*. Esta evaluación se centró en identificar signos clínicos de toxicidad, así como alteraciones hematológicas, bioquímicas sanguíneas y morfológicas en los órganos de los animales de experimentación.

5.6.1 Administración de sustancia.

Para la evaluación toxicológica, se conformaron dos grupos, cada uno integrado por cinco ratones previamente identificados. Al grupo tratamiento se le administró la dosis única más alta del extracto etanólico de hojas de *Terminalia catappa* (500 mg/kg de peso corporal), mientras que el grupo control recibió agua destilada, ambos por la misma vía de administración.

La sustancia fue administrada por vía oral, mediante el uso de una cánula intragástrica, sin necesidad de anestesiarse a los animales (Figura. 6). El volumen administrado fue ajustado en función del peso corporal de cada ratón, siguiendo la relación estándar de 1 ml por cada 100 gramos de peso.



Figura. 6 administración de las sustancias de ensayo.

Fuente: Elaboración propia (2025)

5.6.2 Examen clínico.

El examen clínico consistió en la verificación de la apariencia del ratón, observando los parámetros siguientes: condición del pelaje, alteraciones en la piel (enrojecimiento o palidez evidente), apariencia de las membranas mucosas, secreciones oculares anormales, salivación, evaluación de su reacción a estímulos como tacto o ruido y actividad normal, deshidratación evidente y diarrea. Previa a la administración diaria del extracto fueron evaluados los parámetros antes descritos para comprobar la evolución de cada uno de los individuos en estudio, garantizando su salud y su bienestar.

5.6.3 Observaciones clínicas y peso corporal.

Después de administrar las dosis a cada uno de los individuos se mantuvo una observación durante las primeras cuatro horas, especialmente durante los primeros 30 minutos; posteriormente se hicieron visitas a diario para observar los efectos de la dosis hasta completar los 28 días. Así mismo, se registró el peso corporal una vez por semana, mientras que los parámetros de toxicidad fueron reportados diariamente con base a la descripción de los signos que suelen presentarse.

5.6.4 Exámenes hematológicos y química sanguínea.

Al finalizar los 28 días de administración se tomaron muestras sanguíneas del plexo ocular de cada uno de los animales para realizar los análisis de los exámenes hematológicos y de química sanguínea (bilirrubina y creatinina).

5.6.5 Sacrificio y Necropsias

Al finalizar el estudio de toxicidad, los animales fueron sacrificados por medio de la técnica eutanásica de dislocación cervical para posteriormente practicarles necropsia y realizar la extracción de los siguientes órganos: hígado, corazón, pulmones, bazo, riñones, estómago e intestinos los cuales fueron examinados de manera macroscópica.

También, se realizaron observaciones de apariencia, superficie (lisa, áspera, granular, arrugada), consistencia (firme, quebradizo y esponjoso) y color (homogéneo, manchado), su tamaño (cm) y su respectivo peso (g), con el fin de observar las posibles presencias o ausencias de lesiones en ello. Todo ello fue registrado en la hoja de observaciones post mortem.

5.7 Actividad hipoglucemiante.

1. Determinación de peso corporal.

Se registró el peso corporal expresado en gramos de los diferentes grupos de ratones antes de la inducción a la sobrecarga de glucosa, para ello se utilizó una balanza debidamente calibrada.

2. Determinación de la glucemia.

Para la determinación de los niveles de glucosa en sangre de los animales del ensayo descrito a continuación se utilizó un kit comercial de tiras reactivas y glucómetro de la marca Easy Touch. Las muestras de sangre se obtuvieron cortando la punta de la cola hasta la obtención de una gota homogénea aplicada sobre la tira reactivas y que luego se colocaron en el glucómetro para su medición, los valores obtenidos se anotaron en una hoja de datos.

Para este ensayo también se determinó la glucemia basal con el objetivo de determinar el estado normoglucémico de los animales antes de la realización de la prueba y poder contar con un parámetro de comparación. Con este fin, se les privó de alimento y se les colocó sobre una rejilla de piso metálica durante 12 horas de ayuno.

3. Inducción a la sobrecarga de glucosa.

Se utilizaron un total de 30 individuos, distribuidos en 6 grupos de 5 ratones cada uno, consecuentemente se les suministraron los tratamientos de la siguiente manera: grupo 1 y 2: agua destilada; Grupo 3 (GLI): Glibenclamida a dosis de 20 mg/kg; grupos 4, 5 y 6 (Tratamientos): 150, 250 y 500 mg/kg. de la sustancia de ensayo (extracto etanólico) respectivamente (Cuadro 2).

30 minutos después de administrado el tratamiento anterior, se les administró a todos los grupos con excepción del grupo 1, una solución de glucosa en concentración de 3500 mg/kg. Posteriormente se determinó los niveles de glucemia a los 30, 60 y 90 min.

Cuadro 2. Clasificación de grupos según sustancia de ensayo

Grupo	Tratamiento Sustancias de ensayo
1	Agua destilada
2	Agua destilada + Sobrecarga de glucosa (SCG)
3	Glibenclamida 20 mg/kg + SCG
4	Extracto etanólico 150 mg/kg + SCG
5	Extracto etanólico 250 mg/kg + SCG
6	Extracto etanólico 500 mg/kg + SCG

Fuente: Elaboración propia (2005)

5.8 Análisis Estadístico

Todos los datos obtenidos en las distintas pruebas biológicas fueron sometidos a un análisis estadístico utilizando el software SPSS versión 21.0. Previamente, se aplicó una prueba de normalidad para verificar la distribución de los datos. Para la prueba de hipótesis, se empleó un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido de la prueba post hoc de Tukey para realizar comparaciones múltiples entre los grupos experimentales.

Se consideraron estadísticamente significativas aquellas diferencias entre grupos que presentaron un valor de $p < 0.05$. Los resultados se expresaron como media \pm error estándar de la media (EEM).

6. RESULTADOS

6.1. Toxicidad

Durante la administración de la dosis alta del extracto no se observaron signos de toxicidad como cambios en la apariencia del pelo, variaciones de peso, ojos o trastornos en la actividad motora. El comportamiento fue normal observándose una buena respuesta a los estímulos.

Los resultados del peso corporal mostraron, en general, un aumento a lo largo del estudio (ver Cuadro 3). Esta tendencia constante se mantuvo durante todo el periodo de investigación. Al finalizar, el grupo tratamiento presentó un menor aumento porcentual en peso corporal en comparación con el grupo control. Específicamente, el grupo control alcanzó una ganancia de 33.32%, mientras que el grupo tratamiento aumentó solo un 21.3%.

Cuadro 3. Variación de los valores promedios de peso corporal (g) en grupos experimentales

Grupo	Inicio	Final	Aumento (%)	P valor
Control	24.08 ± 1.42	28.93 ± 1.50	21.30 ± 4.19	
Tratamiento	22.33 ± 1.36	28.33 ± 0.88	33.32 ± 6.48	0.163

Nota: Media ± Error Estándar de la Media

g= gramos

Prueba T student para muestras independientes (* Valor de $p < 0.05$)

Exámenes sanguíneos

En el Cuadro 4 se presentan los resultados obtenidos de los análisis hematológicos realizados en los grupos: Control agua destilada (C) y Tratamiento extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa* en dosis de 500 mg/kg (T) algunos parámetros hematológicos muestran diferencia significativa al comparar los dos grupos como en Hematocrito (0.02), Plaquetas (0.01), Neutrófilos (0.00), Linfocitos (0.00) y Eosinófilos (0.00).

Cuadro 4. Exámenes hematológicos y química sanguínea en los ratones experimentales para el estudio toxicológico de 28 días

	PARÁMETRO	GRUPO	MEDIA	±	E.E.M	P VALOR
GLÓBULOS ROJOS	Glóbulos rojos (10e6/μL)	Control	83.66	±	16.62	0.14
		Tratamiento	94.00	±	20.28	
	Hematocrito (%)	Control	43.00	±	0.73	0.02*
		Tratamiento	48.00	±	1.23	
	Hemoglobina (mg/dl)	Control	16.57	±	0.71	0.23
		Tratamiento	16.20	±	1.22	
PLAQUETAS	Plaquetas (10e3/μL)	Control	88.33	±	67.61	0.01*
		Tratamiento	64.66	±	27.28	
GLÓBULOS BLANCOS	Glóbulos blancos (10e3/μL)	Control	43.66	±	517.47	0.67
		Tratamiento	39.00	±	602.77	
	Neutrófilos (10e3/μL)	Control	13.66	±	0.88	0.00*
		Tratamiento	63.00	±	2.52	
	Linfocitos (10e3/μL)	Control	81.66	±	0.88	0.00*
		Tratamiento	31.33	±	2.19	
Monocitos (10e3/μL)	Control	2.70	±	0.35	0.72	
	Tratamiento	2.33	±	0.88		
Eosinófilos (10e3/μL)	Control	2.23	±	0.09	0.00*	
	Tratamiento	3.33	±	0.06		

BIOQUÍMICAS

BIOQUÍMICAS	Creatinina mg/dL	Control	2.36	±	0.75	0.23
		Tratamiento	0.49	±	0.06	
	Bilirrubina µmol/L	Control	2.36	±	0.47	0.05
		Tratamiento	0.35	±	0.03	

Nota: E.E.M Error Estándar de la Media

Prueba T student para muestras independientes, * Valor de $p < 0.05$

En cuanto a la Bioquímica sanguínea los resultados de Creatinina (0.23) y Bilirrubina (0.05) no presentaron diferencias significativas entre el grupo control comparado y el tratamiento.

Peso de órganos.

Al realizar la necropsia no se encontraron alteraciones macroscópicas en los órganos (corazón, hígado, estómago entre otros) excepto en los pulmones, el grupo tratamiento tenía una apariencia similar a las del grupo control en cuanto a superficie, consistencia, color, tamaño y peso. Respecto a los pesos de órganos se reportaron diferencias estadísticamente significativas únicamente en los pulmones (0.01) (Cuadro 5).

Cuadro 5. Valores promedio de los pesos de órganos en gramos de los ratones experimentales en prueba toxicológica de 28 días

Órgano	Grupos	Media	±	E.E.M	Sig.
Hígado	Control	1.66	±	0.18	0.21
	Tratamiento	2.21	±	0.38	
Corazón	Control	0.17	±	0.01	0.19
	Tratamiento	0.15	±	0.01	
Pulmones	Control	0.16	±	0.02	0.01*
	Tratamiento	0.30	±	0.03	
Bazo	Control	0.12	±	0.13	0.11
	Tratamiento	0.18	±	0.37	

Riñón derecho	Control	0.23	±	0.02	0.43
	Tratamiento	0.26	±	0.03	
Riñón izquierdo	Control	0.21	±	0.03	0.46
	Tratamiento	0.23	±	0.01	
Estómago	Control	0.74	±	0.18	0.84
	Tratamiento	0.69	±	0.11	
Intestino Delgado	Control	1.28	±	0.04	0.17
	Tratamiento	1.59	±	0.22	
Intestino Grueso	Control	0.29	±	0.07	0.47
	Tratamiento	0.90	±	0.14	

Nota: E.E.M Error Estándar de la Media

Prueba T student para muestras independientes, * Valor de $p < 0.05$

2. Actividad hipoglucemiante.

En el Cuadro 6 y Figura 5 se presentan los resultados de la actividad hipoglucemiante; en primer lugar, se puede observar que las medias basales posterior al periodo de ayuno oscilan entre 78.2 a 92 mg/dl., apreciándose que no existen diferencias significativas entre los grupos experimentales.

Treinta minutos después de la administración de la glucosa, se realizaron nuevas tomas de sangre para medir los niveles de glucosa. En el grupo que no recibió sobrecarga de glucosa (grupo normoglucémico), la glucosa presentó una media de 120 mg/dL, manteniéndose estable. En cambio, en los demás grupos que sí recibieron la sobrecarga, los niveles de glucosa aumentaron significativamente, presentando las siguientes medias: grupo control con agua destilada y glucosa (244.17 mg/dL), grupo tratado con Glibenclamida (238.17 mg/dL), extracto etanólico a 150 mg/kg (258.6 mg/dL), 250 mg/kg (289.60 mg/dL) y 500 mg/kg (250.6 mg/dL). Estos valores mostraron diferencias significativas con respecto al grupo normoglucémico.

Sesenta minutos después de la administración de la sobrecarga de glucosa se realizó otra vez la evaluación de la sangre, obteniéndose los siguientes valores: el grupo que no se le administró sobrecarga de glucosa la media fue de 102 mg/dL, mientras que los grupos que contenían; agua destilada y glucosa (198.27 mg/dL), Glibenclamida (136.17 mg/dL), y los extracto de 150, 250 y 500 mg/kg (189.6, 191.6 y 220.4 mg/dL) respectivamente. Se puede observar en este tiempo que el grupo administrado con Glibenclamida comenzó a disminuir considerablemente los niveles de glucosa.

A los noventa minutos después de la administración de la sobrecarga de glucosa, se tomaron nuevamente muestras de sangre para medir los niveles de glucosa en los ratones. El grupo sin sobrecarga mostró una media de 114.33 mg/dL, mientras que el grupo tratado con glucosa y agua destilada presentó una media de 153.67 mg/dL. El grupo administrado con glucosa y Glibenclamida mostró una reducción significativa en sus niveles, con un promedio de 95.67 mg/dL, siendo el nivel más bajo registrado entre todos los grupos.

Por otra parte, los grupos tratados con extracto etanólico en dosis de 150, 250 y 500 mg/kg presentaron valores promedio de 156.8, 132.4 y 142.2 mg/dL, respectivamente. Aunque el grupo con la dosis de 250 mg/kg mostró el valor más bajo entre los extractos, para determinar si existe una tendencia real a la reducción de glucosa, sería necesario realizar un análisis comparativo entre esta medición y la anterior, así como evaluar la significancia estadística de las diferencias observadas.

Un análisis más completo que considere el descenso relativo de glucosa entre las mediciones a los 30 y 90 minutos podría proporcionar una mejor comprensión del efecto del extracto en cada dosis.

Cuadro 6. Valores promedio de glucosa en la prueba de sobrecarga en los grupos experimentales y el tiempo del efecto glucemiante en los ratones experimentales

GRUPO	BASAL	30 MIN.	60 MIN.	90 MIN.
	Media+ error de media (Valor de P)	Media+ error de media (Valor de P)	Media+ error de media (Valor de P)	Media+ error de media (Valor de P)
H2O d(a) blanco	84.83± 5.25 (1.00)	120.00±9.50 (0.00) *	102.00±7.87 (0.01) *	92.33±7.51 (0.06)
H2O + SCG (Control -)	87.00±4.87 (0.98)	244.17±6.30 (0.00)	198.27±6.30 (0.51)	153.67±5.43 (0.72)
GLI + SCG (Control +)	89.67±4.41 (0.99)	238.17±13.38 (1.00)	136.17±13.38 (0.04)*	95.67±5.98 (0.02)*

EETc_150 mg/kg + SCG	92.00±5.40 (0.99)	258.60±26.37 (0.98)	189.60±26.37 (0.99)	156.80±14.40 (1.00)
EETc_250 mg/kg + SCG	78.20±7.70 (0.98)	289.60±17.52 (0.29)	191.60±17.52 (1.00)	132.40±9.19 (0.65)
EETc_500 mg/kg + SCG	80.20±5.88 (0.95)	250.60±12.54 (1.00)	220.40±12.54 (0.89)	142.20±15.27 (0.96)

Nota: **SCG:** Sobrecarga de Glucosa (3500 mg/kg de peso corporal), **GLI:** Glibenclamida (20 mg/kg de peso corporal), **EETc:** Extracto Etanólico de *T. catappa* Prueba de ANOVA/ Tukey *p<0.05

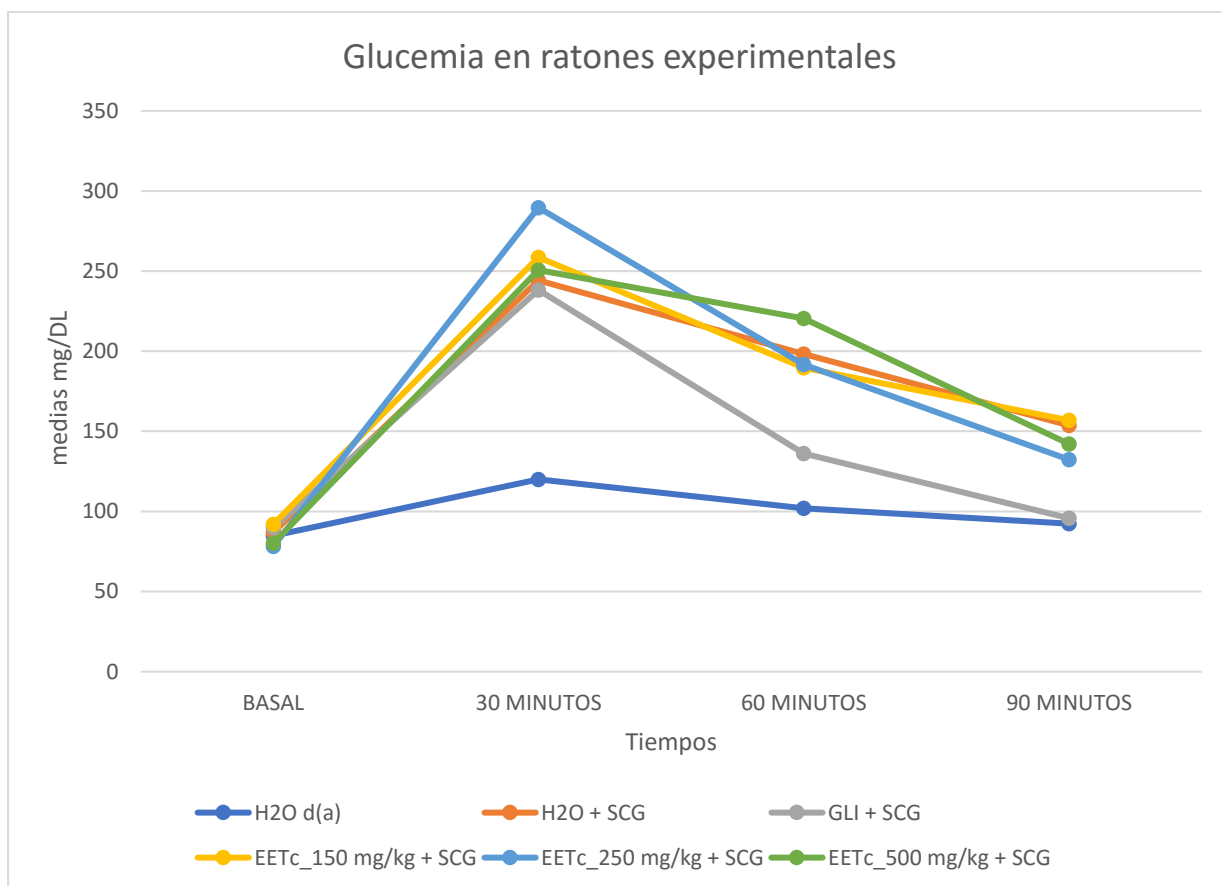


Figura. 7 prueba efecto hipoglicemiante de *T. catappa*.

Nota: **H2O d(a)**: (agua destilada), **Agua + SCG**: (Agua destilada y Sobrecarga de Glucosa), **Gli + SCG**: (Glibenclamida y Sobrecarga de Glucosa), **EETc_150 mg/kg + SCG**: (Extracto Etanólico de *T. catappa* y Sobrecarga de Glucosa), **EETc_250 mg/kg + SCG**: (Extracto Etanólico de *T. catappa* y sobrecarga de glucosa), **EETc_500 mg/kg + SCG**: (Extracto Etanólico de *T. catappa* y sobrecarga de glucosa).

7. DISCUSIÓN

Tomando en consideración la composición fitoquímica de *Terminalia catappa* reportada en otros estudios, se puede considerar a dicha planta como un potencial recurso para la salud, siendo de gran valor etnobotánico, farmacológico y para la industria. En el estudio realizado por Gutiérrez & Herrera (2022) a partir de la caracterización fitoquímica cualitativa de las diferentes partes de *T. catappa* se logró identificar los tres grandes grupos de compuestos secundarios de la planta, donde sobresalen con mayor frecuencia los compuestos nitrogenados (alcaloides) y compuestos fenólicos (taninos y flavonoides), en ese sentido, en este estudio se verificó con diferentes pruebas si dicha planta posee un efecto hipoglucemiante. No sin antes realizar un estudio de toxicidad por 28 días para asegurar que no existan efectos secundarios.

Según Zeinsteger et al. (2003), los principales síntomas de toxicidad se caracterizan por una locomoción errónea, convulsiones, actitudes anormales o la muerte, observados en animales de experimentación expuestos a compuestos potencialmente tóxicos bajo condiciones controladas de laboratorio. Estos efectos fueron reportados específicamente en modelos murinos (ratones) utilizados para estudios toxicológicos agudos, donde se evaluaban los efectos adversos tras la administración de diferentes sustancias químicas o extractos en dosis elevadas.

De acuerdo con este marco de referencia, en la presente investigación los resultados de los exámenes clínicos relacionados con la toxicidad del extracto de hojas de *Terminalia catappa* muestran que, incluso a una dosis alta de 500 mg/kg, los ratones de experimentación no presentaron alteraciones visibles. No se observaron cambios en su apariencia general, como pérdida de pelaje, enrojecimiento o palidez de la piel, secreciones anormales en ojos o mucosas, ni alteraciones en la reacción a estímulos. Por lo tanto, las observaciones realizadas permiten concluir que ninguno de los animales en experimentación presentó síntomas de toxicidad asociados a la administración del extracto.

Infante et al. (1998), mencionan que después de la inoculación de sustancias tóxicas se producen pérdidas de peso con relación al grado de toxicidad, esto en consecuencia de la movilización de las reservas energéticas del individuo para enfrentar la actividad metabólica incrementada que acompaña los procesos de detoxificación. Tomando en cuenta lo anterior y al analizar los resultados obtenidos del peso corporal de los ratones experimentales se comprobó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo tratamiento, puesto que la tendencia al aumento del peso corporal fue constante durante el estudio. Con respecto a la ganancia de peso observada en el grupo tratamiento, Acuña et al. (2005) sugieren que esta podría estar relacionada con la presencia de diversas sustancias químicas en las plantas, tales como alcaloides, esteroides, taninos, glucósidos, alcoholes y quinonas, de los cuales *T. catappa* posee

alcaloides y taninos de manera abundante en las hojas como lo indican Gutiérrez & Herrera (2022) quienes en su estudio expanden información fitoquímica preliminar. Mientras que Pordomingo et al. (2003), también mencionan que los taninos son sustancias que estimulan el aumento de peso, así como también León et. al. (1999), en un estudio toxicológico agudo oral de *Eucalyptus saligna* mencionan que el aumento de peso en los animales del grupo tratamiento de dicha investigación puede relacionarse con las sustancias químicas de la planta. Por lo que se podría considerar que estas pueden ser algunas de las razones por las que el grupo tratamiento logró mayor aumento de peso respecto al grupo control en esta investigación.

Morales (2018), considera que el hemograma es el procedimiento más común a nivel de laboratorio con requerimientos mínimos de equipo y de mayor importancia, ya que la información obtenida proporciona una idea muy confiable del estado general de la salud del animal, al mismo tiempo es indicativo del alcance y profundidad de un daño. Además, los resultados alcanzados pueden ser correlacionados con los posibles daños sobre un órgano en específico. Dentro de los indicadores hematológicos analizados se observaron diferencias significativas en los valores de hematocrito, plaquetas, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos al comparar ambos grupos. Estos resultados tienen similitud al estudio realizado por Isaza et al. (2005), quienes mencionan que el hematocrito en todas las mediciones realizadas se encontró un poco por encima del valor normal de referencia, lo cual puede ser atribuido al malestar que se ocasiona a los animales al suministrarles el extracto y el agua destilada, con la consecuente liberación de corticosteroides que provocan contracción esplénica y aumento leve del hematocrito, también afirman que las variaciones en los indicadores hematológicos pueden deberse a estrés, que puede obedecer a causas físicas, emocionales o inducidas por otros factores, estrés, cambio hormonales, la edad entre otros.

En los valores de la química sanguínea donde se evaluaron los parámetros bilirrubina y creatinina no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratamiento. Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos por Leal (2020), quien obtuvo datos que están dentro de los rangos normales de los perfiles bioquímicos, indicando que los animales del estudio no presentaron desórdenes hepáticos y tampoco renales que afecten estos perfiles bioquímicos.

Para el ensayo de toxicidad también se analizaron los índices de peso relativo de los diferentes órganos entre los que se evaluaron estaban: hígado, corazón, pulmones, bazo, riñones, estómago, intestinos, donde únicamente se encontraron diferencias significativas en los pulmones, donde se observa un cambio en el tamaño comparado con el grupo control. López (2004), menciona que el estrés es uno de los factores externos más frecuentes que inhiben los mecanismos de defensa en los pulmones, por lo tanto, se considera que un aumento en el peso de este órgano pudo haber sido provocado por el estrés causado en la manipulación.

Según Yusuf et. al (2021), el mecanismo de acción de los antioxidantes es similar al de la insulina en los tejidos periféricos, mediante la estimulación del proceso de regeneración o la liberación de la síntesis de insulina pancreática a partir de las células existentes. Esto aumenta la tasa de eliminación de glucosa de la circulación al aumentar la filtración y la excreción renal, y mejora el metabolismo y la integración de los depósitos de grasa, un proceso que implica la síntesis de insulina por el páncreas. Varias investigaciones han demostrado que los fitoquímicos tienen el potencial de disminuir los niveles de glucosa en sangre, se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la diabetes mellitus. En uno de estos estudios, se reiteró que las plantas medicinales desempeñan un papel fundamental en los sectores de la salud a través del manejo de diferentes enfermedades infecciosas debido a sus amplias fuentes de fitoquímicos bioactivos.

Para estudiar el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *T. catappa* se siguió un modelo con animales hiperglucémicos a diferencia de la mayoría de estudios donde se utilizan reactivos como; el Aloxano o la Estreptozotocina que suelen causar un daño en el páncreas para provocar un modelo animal con diabetes, en esta oportunidad se realizó un ensayo de sobrecarga de glucosa para elevar los niveles de azúcar en la sangre sin causar daños al organismo y permitir de cierto modo evaluar la actividad hipoglucemiante de cada uno de los tratamientos administrados, con el fin de observar los cambios en la glucemia a lo largo del ensayo. Gómez (2013), en su investigación también realizó un ensayo sobre el efecto ante una sobrecarga de glucosa, donde una hora después de administrado el tratamiento se les proporcionó una solución de glucosa y luego se determinaron los niveles de glucemia a los 30, 60 y 120 min. Este método fue usado por Hernández (2015), donde se siguió un esquema de inducción de hiperglucemia con la aplicación subcutánea de glucosa al inicio del ensayo y a los 60 minutos y también fue usado por Avendaño (2010) quien realizó el ensayo en roedores de laboratorio con hiperglucemia transitoria que consistió en administrar una sobrecarga de glucosa después de la administración de los tratamientos con el fin de evaluar el comportamiento de los mismos dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 4 horas.

El extracto y las fracciones de hojas de *Terminalia catappa* pueden reducir el nivel elevado de glucosa en sangre de una manera significativa. Esta capacidad posiblemente se deba a la presencia de fitoquímicos antioxidantes. Los compuestos presentes en las hojas de *Terminalia catappa* son fundamentalmente taninos hidrolizables como: punicalagina, punicalina, ácido chebulágico y otros Hernández et al. (2003) que actúan como captadores de radicales libres.

En la toma de las muestras basales de la glucosa evaluadas en los ratones no hubo cambios significativos debido a que previo a esto no se les administró ninguna sustancia, ya que todos fueron sometidos a 12 horas de ayuno, esto similar a la investigación realizada por

Gómez (2013), quien sometió a los ratones a 10 horas de ayuno y posterior a eso se determinó el valor basal de la glucemia obteniendo resultados similares.

En la segunda toma de muestra, realizada 30 minutos después de la administración de la glucosa, los valores obtenidos evidenciaron un aumento en los niveles de glucemia en todos los grupos experimentales: glucosa, glibenclamida, extracto a 150 mg/kg, extracto a 250 mg/kg y extracto a 500 mg/kg. La única excepción fue el grupo al cual no se le administró la sobrecarga de glucosa, el cual no presentó dicho aumento. Las diferencias entre este grupo y los demás fueron estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos muestran cierta similitud con los reportados por Gómez (2013), quien atribuye el incremento de la glucemia, posterior a la administración oral de glucosa, a la respuesta fisiológica normal del organismo ante la sobrecarga de carbohidratos, especialmente en ausencia de agentes hipoglucemiantes de acción inmediata. Según este autor, esta respuesta es esperada en estudios de tolerancia a la glucosa, y sirve como punto de comparación para evaluar el efecto de distintos tratamientos sobre el metabolismo de la glucosa.

Pasados los 60 minutos los datos mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo tratado con Glibenclamida, ya que los valores de glucemia comenzaron a reducir en este grupo, mientras que para el grupo tratado con agua destilada y los grupos suministrados con la sustancia de ensayo siguieron manteniendo hiperglucemia. Durante este período se identificaron diversos factores que pudieron alterar los mecanismos de regulación de la glucosa. Uno de los más relevantes fue el estrés, cuya relación con el control metabólico y las variaciones en los niveles de glucosa ha sido ampliamente estudiada, encontrándose una asociación significativa entre ambos, como señalan Peyrot et al. (1999). En este sentido, la manipulación de los animales durante la toma de muestras probablemente generó un episodio de estrés agudo, lo que pudo haber desencadenado un aumento transitorio en los niveles de glucosa. Un factor por el cual el extracto de la hoja no presentó un comportamiento similar al grupo tratado con Glibenclamida puede ser por los compuestos activos del extracto que pueden degradarse en el sistema digestivo antes de llegar a la sangre o a diferencia de la insulina o los medicamentos hipoglucemiantes (como la metformina), los extractos de hojas suelen actuar de manera más lenta e impredecible.

La insulina es una hormona clave en la regulación del metabolismo, actuando en varios órganos para facilitar el almacenamiento y uso de la glucosa. Su acción principal ocurre en el hígado de la siguiente manera: Inhibe la gluconeogénesis (producción de glucosa), luego estimula la glucogénesis (almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno), para de nuevo promover la síntesis de lípidos y proteínas, reduciendo la liberación de glucosa al torrente sanguíneo y favorece su almacenamiento o uso por las células, manteniendo el equilibrio energético del cuerpo la insulina actúa principalmente activando su receptor

en la membrana celular, lo que desencadena señales intracelulares que facilitan la entrada de glucosa, su almacenamiento y el equilibrio metabólico del cuerpo.

El mecanismo de acción de la insulina es un proceso complejo que permite la captación y utilización de la glucosa en diferentes tejidos del cuerpo. La insulina se libera por el páncreas en respuesta a la presencia de glucosa en la sangre luego se une a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, este receptor es una tirosina quinasa, que se activa al unirse la insulina luego se da la activación de vías de señalización intracelular, después la insulina facilita la absorción de la glucosa, inhibe la producción hepática de esta, luego estimula la conversión de glucosa en glucógeno en los hepatocitos y miocitos.

También estos resultados se pueden atribuir a que el fármaco Glibenclamida posee un mecanismo de acción directo sobre células beta funcionales provocando la estimulación de la producción de la insulina por medio del bloqueo de canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), además de una disminución en la glucogenólisis hepática como lo describen Schmitz et al. (2003), produciendo una reducción considerable en los niveles de glucosa.

Además de lo anterior y tomando en cuenta que el organismo de los animales ha desarrollado una serie de mecanismos homeostáticos que le permiten tener los valores de concentración de glucosa en sangre en un margen fisiológico estable donde participan algunos órganos como el hígado, páncreas, tejido muscular entre otros (Obradors & Palacios 2005), los datos muestran que el efecto del extracto de *T. catappa* en las diferentes concentraciones no lograron una estimulación a nivel pancreático de las células beta para la producción de insulina, ni efecto sobre la capacidad de estos tejidos para una mayor captación de glucosa y tampoco detiene la producción de glucosa en el hígado.

Transcurridos 90 minutos de iniciada la prueba, el grupo al que se le administró glucosa junto con glibenclamida logró una reducción significativa de los niveles de glucemia, restableciendo los valores a su estado basal. En contraste, los demás grupos experimentales mantuvieron niveles elevados de glucosa en sangre durante el transcurso del experimento. Únicamente en el grupo tratado con una concentración de 250 mg/kg del extracto etanólico de *Terminalia catappa* se observó una ligera disminución de la glucemia, lo que podría haber sugerido cierta similitud con el grupo control. Sin embargo, los análisis estadísticos revelaron diferencias significativas entre ambos grupos, descartando dicha posibilidad.

Estos resultados confirman que el grupo tratado con glibenclamida presentó una disminución marcada en los niveles de glucemia a partir de los 60 minutos, lo cual respalda su eficacia farmacológica, tal como ha sido reportado por Rebatta (2021).

A partir de la interpretación de los datos, se concluye científicamente que el extracto etanólico de *Terminalia catappa* no presentó una actividad hipoglucemiante significativa en ninguna de las concentraciones utilizadas. No se evidenció una disminución

estadísticamente relevante en los niveles de glucosa en comparación con el grupo control. Estos hallazgos sugieren que, bajo las condiciones experimentales empleadas, el extracto no ejerce un efecto reductor sobre la glucemia.

8. CONCLUSIONES

La sobrecarga de glucosa en ratones es un modelo experimental ampliamente utilizado para estudiar las bases fisiopatológicas de la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos. A pesar de sus limitaciones, este modelo ha sido fundamental para la identificación de mecanismos moleculares, el desarrollo de nuevos fármacos y la evaluación de estrategias preventivas y terapéuticas. A medida que la investigación biomédica progresa, el uso de modelos de sobrecarga de glucosa seguirá siendo esencial para profundizar en la comprensión y tratamiento de enfermedades metabólicas en humanos.

En el presente estudio, la evaluación de toxicidad por dosis repetida durante 28 días del extracto etanólico de *Terminalia catappa*, administrado por vía oral en ratones, no mostró signos evidentes de toxicidad ni alteraciones significativas en el peso corporal. En términos generales, los órganos analizados presentaron características macroscópicas similares entre los grupos evaluados, en cuanto a color, tamaño, consistencia, peso y superficie, con excepción de los pulmones, que mostraron una ligera variación que requiere análisis complementario.

Por otro lado, los resultados obtenidos indican que el extracto etanólico de las hojas de *Terminalia catappa* no produjo un efecto hipoglucemiante significativo en los ratones de experimentación. No obstante, se recomienda realizar investigaciones adicionales que incluyan modelos más específicos y sensibles para la inducción de diabetes, como aquellos basados en aloxano o estreptozotocina (STZ), con el fin de evaluar de manera más precisa la posible actividad hipoglucemiante y dilucidar los mecanismos de acción involucrados.

9. RECOMENDACIONES

- Realizar futuros estudios empleando modelos de diabetes inducida más precisos, como los basados en Aloxano o estreptozotocina (STZ), con el fin de obtener resultados más representativos sobre la actividad hipoglucemiante de *Terminalia catappa*.
- Incorporar análisis histopatológicos en investigaciones posteriores, con el objetivo de evaluar posibles daños celulares en órganos específicos tras la administración del extracto.
- Realizar estudios fitoquímicos tanto cualitativos como cuantitativos que permitan identificar y caracterizar los metabolitos presentes en *Terminalia catappa*, con el objetivo de establecer una relación entre su composición química y su actividad biológica
- Se propone que futuras investigaciones evalúen otros tipos de extractos de *Terminalia catappa* para comparar su actividad biológica y perfil fitoquímico. Esto permitiría determinar qué extracto concentra mejor los compuestos responsables de la acción hipoglucemiante y optimizar el aprovechamiento terapéutico de la planta

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acuña, C., Alva, G., Blas, L., Bustamante, K., López, E., Ludeña, K. (2005). Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.
- Avendaño, C. J. (2010). Evaluación de los efectos fisiológicos y bioquímicos de una dextrana en roedores de laboratorio (Tesis para título de Magíster en Ciencias Farmacéuticas). Universidad Nacional de Colombia. <https://bfrpositorio.unal.edu.co/server/api/core/bitstreams/6f70e23e-f21d-4805-9b3e-d86cc2c82b7c/content>
- Aranda, J., Villacrés, J., Mego, R. (2016). efecto hipoglicemiante de los extractos de *tabebuia obscura* (tahuari oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. *Revista Peruana de Medicina Integrativa*, 1(1), 19-24. <https://rpmi.pe/index.php/rpmi/article/view/685>
- Balvín, J. I., & Huamán, K.Y. (2021). Cuantificación de betalainas y actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de pulpa y de cáscara de *Hylocereus monacanthus* (pitahaya roja), (Tesis de Licenciatura). Universidad Privada Norbert Wiener, Perú. <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/6256>
- Banderas, T. R. (2006). Mecanismos de acción hipoglucemiante de extractos obtenidos de plantas antidiabéticas (Tesis de Maestría). Universidad Autónoma Metropolitana, México. <https://doi.org/10.24275/uami.jd472w71f>
- Carrión, M. E., & Chavesta, V. L. (2019). Formulación, caracterización y evaluación organoléptica de un filtrante a partir de las hojas de *Terminalia catappa* (Almendro). (Tesis de Ingeniería). Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú. <https://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/4427>
- Chiara, L.M. (2022). Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Cucumis sativus* L. (pepinillo) y hojas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) en ratones albinos diabéticos (Tesis de Licenciatura). Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Perú. <https://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/6636>
- García, Y. N., & Ortega, D. L. (2019). Actividad hipoglicemiante y evaluación de la capacidad del extracto etanólico de la semilla de *Persea americana* mil “palto” para reducir el daño histológico en células β pancreáticas (Tesis de Químico Farmacéutico). Universidad Norbert Wiener, Perú. <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/3214>

- Galicia, V. B., & Nolasco, D. E. (2006). Determinación de taninos en corteza y hojas de *Tamarindus indica* (tamarindo), *Terminalia catappa* (almendro), *Spondias purpurea* (jocote), (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional de El Salvador. <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/5037/1/16100371.pdf>
- Gómez, L. J. (2013). Actividad hipoglucemiante de hojas de *Hamelia patens* “Chichipince” en ratones de cepa NIH (Tesis de Licenciatura). Universidad de El Salvador. <https://repositorio.ues.edu.sv/items/120a5a9b-9e36-461e-aeeb-c2ea4fbb8de0>
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
- Gutiérrez, K. M., & Herrera, M. (2022). Caracterización fitoquímica preliminar de los extractos etanólicos de hoja, fruto verde y maduro de *Terminalia catappa* L. (Almendro) en Panamá. *La Granja. Revista de Ciencias de la Vida*, vol. (36), núm. 2. <https://doi.org/10.17163/lgr.n36.2022.01>
- Hernández Ángel, M., García Bacallao, L., Rojo Domínguez, D. M., & Olivares Padilla, D. (2003). Almendro de la India: potencial biológico valioso. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 22(1),
- Hernández, O. E. (2015). Evaluación del efecto hipoglucemiante del extracto etanólico CPAA-MX (Compuesto de plantas con actividad antidiabética de la ciudad de Mexico) en un modelo de ratones CD1 (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000730300>
- Infante, B., Rodríguez, S., Pérez, P., Gonzales, P., Muños, E., Marrero, O., Fariñas, M. (1998). Toxicología de VA-DIFTET por aplicación ha dosis única en ratones. *Rev. Toxicol*, Vol.15(2), 59-63. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8098392>
- Isaza, G., C, Arango., Buritica, O., Marulanda, H. (2005). Determinación de la toxicidad subcrónica de la *Zebrina péndula* en ratones. *Biosalud*, Vol. 14, 67 - 77
- Kalofoutis, C., Piperi, C., Kalofoutis, A., Harris, F., Phonix, D., Singh, J. (2006). Type II Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors: Current therapeutic approaches. *CLINICAL CARDIOLOGY* Vol. 12 No 1 pp.28.

- Kilkenny, C., Browne, W.J., Cuthill, I.C., Emerson, M., Altman, D.G (2010) Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
- Leal Quintero, M. A. (2020). Determinación de valores hematológicos y bioquímicos en ratas Wistar macho (Tesis para título de Médico Veterinario). Universidad Industrial de Santander. <https://repositorio.udes.edu.co/entities/publication/28757099-68f1-462a-8be5-d406a504e7a2>
- León, M., Alfonso, I., Molina, J., Cadenas, J., & Gómez, C. (1999). Toxicología aguda oral del *Eucalyptus saligna* SM por el método de las clases. Instituto Superior de Ciencias Médicas “Dr. Carlos J. Finlay”. *Rev. Cubana Plant Med*, 3(2), 87-90. <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v4n2/pla09299.pdf>
- Lima, G. R., Praxedes, I. R., Dutra, M. R., Taveira, N. Z., Falcao, H., Barbosa, J. M., Silveira, S. G., Lopes, A., Tavares, J., Batista, L. M. (2012). Bioactivities of the Genus *Combretum* (Combretaceae). *Molecules* 2012, 17(8), 9142-9206. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6268318/>
- Lisson, R. (1999). Glibenclamida en Diabetes Mellitus. *Rev Farmacol Terap*, Vol. 6(1-2). https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rft/v06_n1-2/pdf/a08v6n1-2.pdf
- López, A. (2004). *Patología del sistema respiratorio* (Informe técnico). Atlantic Veterinary College. <https://es.slideshare.net/slideshow/ett-patologia-sistema-respiratorio/39148853>
- López, G. A. (2012). Extracción y Caracterización del Colorante del Fruto Almendra de la India (*Terminalia catappa*), (Tesis de Ingeniería). Universidad Autónoma Agraria, México. <http://repositorio.uaaan.mx:8080/bitstream/handle/123456789/492/62120s.pdf?sequence=1>
- Hernández, L. J. (2016). Actividad hipoglucemiante de hoja de chaya (*Cnidoscolus chayamansa*) (Tesis). Instituto Politécnico Nacional. <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/25547>
- Mejía, V. M. (2015). Determinación de la actividad hipoglicemiante de las hojas de *Rubus urticifolius* Poir. (Mora silvestre) y las hojas de *Rubus rosaefolius* Sm. (Frambuesa silvestre) en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. <https://core.ac.uk/reader/35291690>

- Morales, D.A. (2018). Toxicidad subaguda del extracto acuoso de hojas de chichipince *Hamelia patens* Jacq (Rubiaceae) en ratones cepa NIH de laboratorio (Tesis de Licenciatura). Universidad de El Salvador. <https://repositorio.ues.edu.sv/server/api/core/bitstreams/314af05d-311f-484a-b4ea-dbf74fc6af49/content>
- Nakamura, C. E., Demarini, N. C., Whu, D. Y., Arroyo, J., & Condorhuaman, Y. M. (2018). Actividades hipoglucemiante y antioxidante del fruto de *Morinda Citrifolia* en ratas con diabetes mellitus inducida por Alozano. *Ciencia e Investigación*, 21(1), 3-10. <https://core.ac.uk/download/pdf/304895974.pdf>
- Obradors, M. J., & Palacios, E. P. (2005). Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.
- Olgado, J. I., & López, C. R. (2019). Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Lepechinia meyenii* (pacha salvia) en ratas inducidas a hiperglucemia (Tesis de Químico Farmacéutico). Universidad inca Garcilaso de la Vega, Perú. <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/4158>
- Paiz, R.C. (2007). Efecto hipoglucemiante de *Opuntia joconostle* Web. en ratas diabéticas (Tesis de Maestría). Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México. <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/1812/MCA1EHO00701.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- Peyrot, M., McMurry, J. F., & Kruger, D. (1999). A Biopsychosocial Model of Glycemic Control in Diabetes: Stress, Coping and Regimen Adherence. *Journal of Health and Social Behavior*, vol. 40(2), 141-158. <https://doi.org/10.2307/2676370>
- Pordomingo, A., Volpi, L. G., Orienti., & Welsh, R. (2003). Efecto del agregado de taninos en dietas de distinto nivel energético en vaquillonas para carne. https://www.produccion-animal.com.ar/informacion_tecnica/manejo_del_alimento/46-agragado_tanino.pdf
- Rambiritch, V., Maharaj, B., Naidoo, P. (2014). Glibenclamida en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada: un estudio prospectivo, unicéntrico, abierto, de 12 semanas de duración y con aumento de dosis. *Clínica Pharmacol*, 4(6), 63-9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3983009/>
- Rebatta, B.C. (2021). Efecto hipoglucémico del extracto de *Allium cepa* “cebolla regional”, en diabetes experimental, Iquitos – 2020 (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional de la Amazonía Peruana.

<https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/items/87b42e10-80e6-4a17-b775-152358d1262e>

- Riquett, D. J., & Solórzano, E.R. (2013). Actividad hipoglucemiante de *Chamaedorea tepejilote* Liebm. (pacaya). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, vol.18(1), 27-33. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962013000100005&script=sci_arttext
- Strayer, D.A., Schub T. (2009). La diabetes mellitus tipo 1. Editorial Pravikoff D. Fuente Guía de Enfermería CINAHL, Sistemas de Información Cinahl, (Glendale, California) pág. 2
- Schmitz, A., Shiue, C.Y., Feng, Q., Shiue, G.G., Deng, S., Pourdehnad, M.T., Schirmacher, R., Vatamaniuk, M., Doliba, N., Matschinsky, F., Wolf, B., Rösch, F., Naji, A., & Alavi, A.A. (2003). Synthesis and evaluation of fluorine-18 labeled glyburide analogs as beta-cell imaging agents. *Nucl Med Biol*, 31(4), 483-91. [10.1016/j.nucmedbio.2003.12.003](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2003.12.003)
- Yusuf, M., Sujana, D., Hasyim, D., Shafirany, M., Sulastri, L., Arfania, M., Frianto, D., Farhamzah., Kusumawat, A., & Yuniarsih, N. (2021). Antidiabetic Activity of Extract and Fractions of *Castanopsis costata* Leaves on Alloxan-induced Diabetic Mice. *Pharmacognosy Journal*, vol. (13), 1589-1593. [10.5530/pj.2021.13.204](https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.204)
- Zeinsteger, P., Romero, A., Teibler, P., Montenegro, M., Ríos, E., Ciotti, E.M., & Acosta, O. (2003). Toxicity of volatile compounds of *senecio grisebachii* baker (margarita) flowers, in mice. *Revista de Investigaciones Agropecuarias*, vol. 32 (2), 125-135. <http://repositorio.unne.edu.ar/handle/123456789/52240>

ANEXOS

Anexo 1.

Formato de registro semanal de peso corporal en estudio de toxicidad de 28 días

Fuente: Procedimiento Normalizado de Trabajo. PROC-NT-018. 2010. Efecto Hipoglucemiante Laboratorio de Experimentación Animal CENSALUD

LABORATORIO DE EXPERIMENTACION ANIMAL
CENTRO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO EN SALUD
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

HOJA DE REGISTRO DE PESO CORPORAL

DESCRIPCION GENERAL

SUSTANCIA DE ENSAYO: _____ CONCENTRACION O DOSIS: _____ VIA DE ADMINISTRACION: _____

ESPECIE: _____ CEPA: _____ FECHA DE INICIO: _____

GRUPO	ANIMAL	PESO INICIAL	SEM 1	SEM 2	SEM 3	SEM 4	PESO FINAL	AUMENTO PORCENTUAL
	1							
	2							
	3							
	4							
	5							
	6							
PROMEDIO								

RESPONSABLE DE LA PRUEBA: _____

Anexo 2.

Formato para la medición de tamaño y características de la superficie de órganos

Fuente: Procedimiento Normalizado de Trabajo. PROC-NT-018. 2010. Efecto Hipoglucemiante Laboratorio de Experimentación Animal CENSALUD

LABORATORIO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

HOJA DE OBSERVACIONES POST MORTEM

DESCRIPCIÓN GENERAL

PROTOCOLO: _____ SUSTANCIA DE ENSAYO: _____

CONCENTRACIÓN O DOSIS: _____ VÍA DE ADMINISTRACIÓN: _____ GRUPO: CONTROL TRATAMIENTO CENTINELA

IDENTIFICACIÓN DEL ANIMAL

N° DE JAULA _____ N° DEL/LOS ANIMALES _____ SEXO: _____ ESPECIE: _____ CEPA: _____ PESO: _____

MUERTE: PROGRAMADA () NO PROGRAMADA () MÉTODO EUTANÁSICO: _____ FECHA DE NECROPSIA: _____

EXAMEN EXTERNO (EN CASO DE MUERTE NO PROGRAMADA)

CONDICIÓN CORPORAL BUENA REGULAR MALA OBSERVACIONES _____

LESIONES SI NO DESCRIPCIÓN _____

ÓRGANOS	SUPERFICIE					CONSISTENCIA					COLOR					TAMAÑO					PESO (g)				
	A1	A2	A3	A4	A5	A1	A2	A3	A4	A5	A1	A2	A3	A4	A5	A1	A2	A3	A4	A5	A1	A2	A3	A4	A5
HÍGADO																									
CORDAZÓN																									
PULMONES																									
BAZO																									
ESTÓMAGO																									
INTESTINO DELGADO																									
INTESTINO GRUESO																									
RIÑÓN DERECHO																									
RIÑÓN IZQUIERDO																									

SUPERFICIE: L. LISA, A. ÁSPERA. G. GRANULAR, AR. ARRUGADA

CONSISTENCIA: F. FIRME, Q. QUEBRADIZO, E. ESPONJOSO

COLOR: H. HOMOGÉNEO, M. MANCHADO

RESPONSABLE DEL EXAMEN: _____

Anexo 3. Formato de medición individual de la actividad hipoglucemiante en distintos intervalos de tiempo

Fuente: Procedimiento Normalizado de Trabajo. PROC-NT-018. 2010. Efecto Hipoglucemiante Laboratorio de Experimentación Animal CENSALUD

LABORATORIO DE EXPERIMENTACION ANIMAL

CENTRO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO EN SALUD

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

HOJA DE DATOS SOBRECARGA DE GLUCOSA

DESCRIPCION GENERAL

SUSTANCIA DE ENSAYO: _____ VIA DE ADMINISTRACION: _____

Nº DEL/LOS ANIMALES(ES): _____ SEXO: _____ ESPECIE: _____ CEPA: _____ EDAD: _____ FECHA: ____/____/____

CONCENTRACIÓN O DOSIS: CONTROL 1 [1]: _____ CONTROL 2[2]: _____ PATRON [3]: _____ TRATAMIENTO1 [4]: _____ TRATAMIENTO 2 [5]: _____ TRATAMIENTO 3 [6]: _____

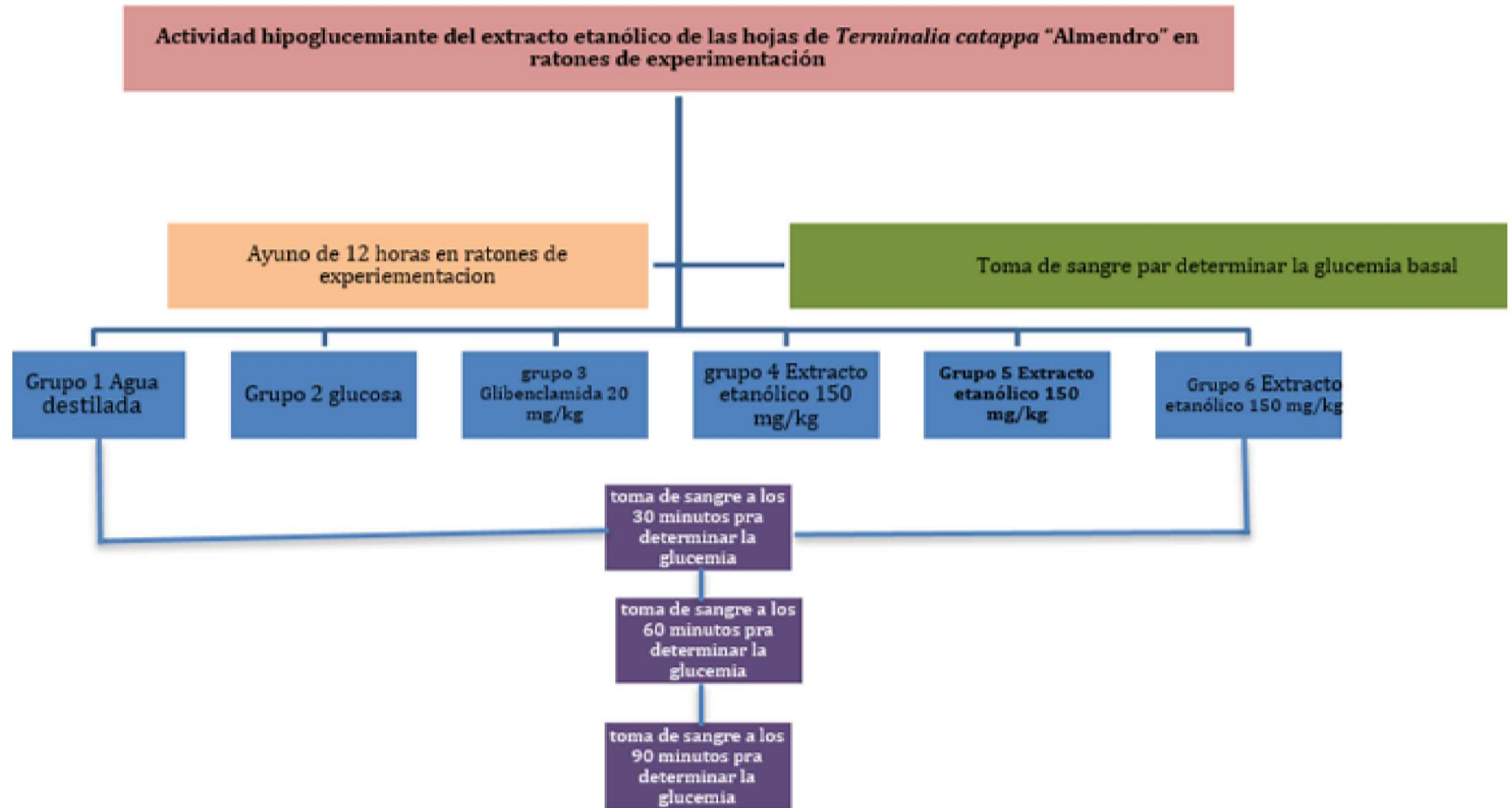
LAPSO DE TIEMPO (MIN):

30 60 90

Grupo 1	Ident. Animal	ValorGlucem Basal	Toma de valores de Glucemia			Grupo 3	Ident. Animal	ValorGlucem Basal	Toma de valores de Glucemia			Grupo 5	Ident. Animal	ValorGlucem Basal	Toma de valores de Glucemia			
			30 Min	60 Min	90 Min				30 Min	60 Min	90 Min				30 Min	60 Min	90 Min	
Control 1	A1					Patrón	A1					Tratamiento 2	A1					
	A2						A2						A2					
	A3						A3						A3					
	A4						A4						A4					
	A5						A5						A5					
	A6						A6						A6					
Grupo 2						Grupo 4						Grupo 6						
Control 2	A1					Tratamiento 1	A1					Tratamiento 3	A1					
	A2						A2						A2					
	A3						A3						A3					
	A4						A4						A4					
	A5						A5						A5					
	A6						A6						A6					

Anexo 4.

Diseño experimental para determinación de glucemia



Anexo 5.

Diseño experimental de la prueba toxicológica

