



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFECTO DEL EXTRACTO ACUOSO DE LAS HOJAS
DE *Psidium guajava* (guayaba) SOBRE LA
HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN *Rattus rattus var.*
*albinus***

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

AUTORA

LAVADO FONSECA, ROSA ISABEL

ORCID: 0000-0001-7951-9427

ASESOR

LEAL VERA, CÉSAR ALFREDO

ORCID: 0000-0003-4125-3381

TRUJILLO – PERÚ

2020

EQUIPO DE TRABAJO

AUTORA

Lavado Fonseca, Rosa Isabel

ORCID: 0000-0001-7951-9427

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Estudiante de pregrado
Trujillo, Perú.

ASESOR

Leal Vera, César Alfredo

ORCID: 0000-0003-4125-3381

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Facultad de Ciencias de
la Salud. Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica. Trujillo, Perú.

JURADO

Díaz Ortega, Jorge Luis

ORCID: 0000-0002-6154-8913

Arteaga Revilla, Nilda María

ORCID: 0000-0002-7897-8151

Amaya Lau, Luisa Olivia

ORCID: 0000-0002-6374-8732

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

Miembro

Mgtr. César Alfredo Leal Vera

Asesor

AGRADECIMIENTO

A Dios

*Por brindarme fortaleza en
poder realizar el presente
trabajo de investigación.*

A mis padres

*Por el apoyo económico y sus
enseñanzas que permitieron
la culminación de este
trabajo de investigación.*

A mi Asesor

*Por su conocimiento
compartido para la
realización del trabajo
de investigación.*

DEDICATORIA

A mis padres Miguel y Amalia

*Por su apoyo y comprensión en
los momentos difíciles, y sobre
todo por su amor incondicional.*

A mi hermano Cristian

*Quien me ayuda y motiva a
salir adelante y poder
cumplir con mis objetivos.*

RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue, de tipo experimental, corte longitudinal y nivel explicativo, tuvo como objetivo determinar el efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*. Se utilizaron 24 especímenes que fueron conformados en 4 grupos denominados: grupo blanco, solo recibieron agua y alimento *ad libitum*; grupo control, se le administró aloxano 100 mg/Kg; grupos experimentales 1 y 2, se les administró aloxano 100mg/Kg pc más post-tratamiento del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* a concentración de 300 mg/Kg pc y 600 mg/Kg pc respectivamente, durante 14 días. De acuerdo a esto se encontró que en el grupo experimental 1, los valores de glucemia pasaron de 470.33 mg/dL \pm 100.66 (día inicial) a 269.83 mg/dL \pm 52.15 después del tratamiento con el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* en dosis a 300 mg/Kg. De igual manera en el grupo experimental 2, los valores de glucemia pasaron de 490.17 mg/dL \pm 74.42 (día inicial) a 178.33 mg/dL \pm 42.17 después del tratamiento con el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* en dosis a 600 mg/Kg, con un valor p de 0.000, existiendo diferencia estadísticamente significativa. Concluyendo que el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* disminuye la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

Palabras clave: Aloxano, hiperglucemia, *Psidium guajava*.

ABSTRACT

The present research work was experimental, longitudinal cut and explanatory level, its objective was to determine the effect of the aqueous extract of the leaves of *Psidium guajava* (guava) on the hyperglycemia induced in *Rattus rattus var. albinus*. 24 specimens were used that were conformed into 4 groups called: white group, they only received water and food *ad libitum*; control group, 100 mg/Kg alloxane was administered; experimental groups 1 and 2, were administered alloxane 100mg/Kg pc plus post-treatment of the aqueous extract of *Psidium guajava* leaves at a concentration of 300 mg/Kg pc and 600 mg/Kg pc respectively, for 14 days. According to this, it was found that in experimental group 1, the glycemc values went from 470.33 mg/dL \pm 100.66 (initial day) to 269.83 mg/dL \pm 52.15 after treatment with the aqueous extract of *Psidium guajava* leaves in dose at 300 mg/Kg. Similarly, in experimental group 2, the glycemc values went from 490.17 mg/dL \pm 74.42 (initial day) to 178.33 mg/dL \pm 42.17 after treatment with the aqueous extract of *Psidium guajava* leaves at a dose of 600 mg/Kg, with a p value of 0.000, with a statistically significant difference. Concluding that the aqueous extract of the leaves of *Psidium guajava* reduces the hyperglycemia induced in *Rattus rattus var. albinus*.

Key words: Aloxane, hyperglycemia, *Psidium guajava*.

CONTENIDO

EQUIPO DE TRABAJO	ii
JURADO EVALUADOR DE TESIS	iii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT	vi
CONTENIDO.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	5
2.1 Antecedentes.....	5
2.2 Bases teóricas.....	9
III. HIPÓTESIS	15
IV. METODOLOGÍA.....	16
4.1. Diseño de la investigación.....	16
4.2 Población y muestra	17
4.3 Definición y operacionalización de variables	19
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	20
4.5 Plan de análisis.....	22
4.6 Matriz de consistencia.....	23
4.7 Principios éticos	24
V. RESULTADOS.....	25
5.1 Resultados.....	25
5.2 Análisis de resultados	27
VI. CONCLUSIONES	29
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	29
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	30
ANEXOS.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evaluación de la glucemia antes y después de la administración del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* a dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus* 25

Tabla 2. Comparación los valores de glucemia de los grupos experimentales 1 y 2 con dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg respectivamente, sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*26

I. INTRODUCCIÓN

Las plantas desde el punto de vista medicinal han sido utilizadas desde tiempos inmemorables para el alivio de dolencias, malestares, etc. Las plantas contienen diferentes metabolitos activos que pueden ser de utilidad para la salud de los seres vivos, estos metabolitos son productos de reacciones químicas presentes en las plantas. En la actualidad se han aislado más de 12 000 metabolitos en el mundo, inherentes de la planta, que son parte de sus diferentes mecanismos de defensa ante microorganismos, cambio de temperatura, insectos, etc ⁽¹⁾.

Dentro de esta biodiversidad de flora existente en nuestro país, se destacan las propiedades de *Psidium guajava* (guayaba). Esta planta pertenece a la familia de las *Myrtaceae*, cuyo origen data en América tropical. Y que a través del tiempo ha sido domesticado y llevado a diferentes partes del mundo con climas secos, cálidos y semicálidos ⁽²⁾.

Es un arbusto perenne que mide de 3 a 10 metros de altura y hasta 60 cm de diámetro, está cubierto mayormente por corteza, muchas veces de color verde o marrón claro, presenta amplias ramas, flores con pétalos blancos, frutos amarillos rosáceos comestibles que poseen muchas semillas y hojas verdes elípticas de 4 a 12 cm de largo con nervaduras prominentes al reverso de la hoja ^(3,4).

Las hojas contienen aceites esenciales con metabolitos secundarios como alfa pineno, mentol, acetato de terpenilo, cineol, beta-bisabolol y cariofileno. También cuenta con flavonoides donde el principal y con más abundancia es la quercetina en sus diversos isómeros, de igual manera, ácido gálico, kaempferol, saponinas, clorofila, ácido guajanoico, catequinas y epicatequinas, etc ^(5,6).

Esta planta es utilizada en diversas patologías, incluyendo aquellas donde prevalece las alteraciones metabólicas, entre ellas: diabetes mellitus, dislipidemias, etc. Estudios realizados en china detallan que posee acción antimicrobiana, antibacteriana, anticancerígena, antiinflamatoria, analgésica, laxativa y espasmolítico. La infusión de las hojas y corteza es utilizada en caso de disentería, dispepsia y náuseas, también se describe que *Psidium guajava* posee gran acción en actividades biológicas como antioxidante^(7,8).

Entre las patologías que más aquejan a nivel mundial, el síndrome de diabetes mellitus es la patología con mayor índice de mortalidad en pacientes adultos, sobre todo en los sistemas de salud de América Latina con alrededor de 570 millones de habitantes, donde se presenta una prevalencia del 9.2% en adultos, con edades que oscilan entre los 20 y 80 años⁽⁹⁾.

En el Perú, el instituto nacional de salud (INS) detallo mediante un estudio realizado que la prevalencia de diabetes mellitus es de 2.8 % en personas que superan los 20 años, sobre todo en costa y sierra, donde el estilo de vida que llevan los habitantes es muy acelerado, conllevando al consumo de alimentos hipercalóricos y cuadros de estrés prolongado⁽¹⁰⁾.

En esta patología el proceso fisiopatológico es iniciado años atrás, antes de su aparición clínica y es caracterizada por que los niveles de glucosa en sangre están elevados por encima de los 100 mg/dL, este incremento en la glucemia se debe a la resistencia que presenta la célula a la acción de la insulina y la deficiente secreción de esta hormona. Siendo la obesidad, el sedentarismo, el factor hereditario, entre otros los principales desencadenantes de esta enfermedad^(11, 12).

En la actualidad no se cuenta con estudios que identifiquen y señalen marcadores específicos que permitan una detección de esta patología en etapas tempranas donde aún el paciente presenta normoglucemia, solo después de la hiperglucemia es posible detectar en el paciente este síndrome y esto como consecuencia del consumo elevado de carbohidratos que llegan a ser tóxicos para las células beta ⁽¹³⁾.

La diabetes mellitus cuenta con tratamiento farmacológico, donde la administración de antidiabéticos es sola o en combinación. Entre los principales grupos farmacológicos se resaltan: sulfonilureas que estimulan la secreción de insulina, biguanidas que disminuyen la insulinoresistencia y el análogo de insulina que asemejan el efecto de la insulina endógena ⁽¹³⁾.

En el que hacer médico y farmacéutico, se prescriben y dispensan diversos fármacos en el control de la glucemia, de mediana o gran actividad antidiabética, esto debido a que en un paciente con diabetes mellitus del tipo 1 y tipo 2 debe mantener controlados los niveles de glucosa para evitar consecuencias como: nefropatías, retinopatías y pie diabético. Sin embargo, es también conocido sus efectos adversos, ejemplo de esto las sulfonilureas, que pueden llevar a la descompensación del paciente por una hipoglucemia marcada ⁽¹⁴⁾.

Estas terapias farmacológicas, suelen fracasar precisamente por las molestias o RAMs que pueden ocasionar en el paciente, llevándolo al abandono de la terapia. Por ello en la actualidad se busca opciones de tratamiento en medicina alternativa, a base de plantas medicinales, cuyo uso es muchas veces tradicional pero menos contraproducente que el farmacológico ⁽¹⁵⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), describe y reconoce los beneficios y utilización de los diferentes productos naturales en tratamientos de diversas

enfermedades como: diabetes mellitus, hiperlipemias, trastornos renales, prostáticos, úlceras gástricas entre otros. Sin embargo, la falta de conocimiento para su adecuado procesamiento, dosificación y uso, conllevarían a problemas en la salud del paciente o simplemente no contribuir con la terapia y recuperación del paciente ⁽¹⁵⁾.

En este estudio se presenta una alternativa natural de tratamiento en diabetes mellitus tipo 2, basado en estudios científicos donde se le atribuye un efecto hipoglucemiante, sin embargo, son pocos los estudios que ratifican este efecto y por ello es necesario la realización de más trabajos de investigación acerca de esta planta.

Por lo anteriormente mencionado el presente estudio plantea el siguiente problema:
¿Cuál es el efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var albinus*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la glucemia antes y después de la administración del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* a dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.
2. Comparar los valores de glucemia de los grupos experimentales 1 y 2 con dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg respectivamente, sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Antecedentes

Pazmiño, en el 2015 en Ecuador buscó demostrar el efecto hipoglucemiante del infuso de las hojas de *Psidium guajava* y establecer la dosis con la cual se lograría la disminución de la glucemia, para ello trabajó con 9 grupos de experimentación de 5 especímenes cada uno. Luego procedió a la toma de glucosa basal en todos los grupos. G1 y G2 fueron blanco y control respectivamente, G3 fue tratado con metformina, G4, 5 y 6 fueron tratados con el infuso de *Psidium guajava*. Administrando en dosis de 25, 50 y 100mg/Kg/día respectivamente, y los grupos 7, 8 y 9 tratados con el extracto hidroalcohólico en las mismas dosis usadas en el infuso. Siendo la dosis más importante la de 25mg/Kg/día del infuso de *Psidium guajava*, con la que se encontró resultados estadísticamente significativos. Concluyendo que el infuso de las hojas de *Psidium guajava* si presentan efecto hipoglucemiante ⁽¹⁶⁾.

Inocente et al, en el 2015 en Perú realizó un proyecto de investigación que tuvo como objetivo evaluar la actividad antidiabética del extracto acuoso y etanólico de las hojas de *Psidium guajava*, induciendo diabetes en ratas albinas con aloxano, en concentración de 100 mg/Kg. Luego procedió a administrar el extracto acuoso en dosis de 200 y 250 mg/Kg, y el extracto etanólico a dosis de 250 y 500 mg/Kg, ambos en dosis única. Luego procedió a la determinación de la glucemia a las 2, 4 y 24 horas, obteniendo como resultado que *Psidium guajava* logró disminuir la glucosa en sangre en ambos extractos, sin embargo, fue el extracto acuoso a mayor dosis (250 mg/Kg) con la que se obtuvo un resultado más potente que con el extracto etanólico. Evidenciando una glucemia de 86.67 mg/dL después de las 6 horas de administración.

El extracto etanólico logro la disminución de la glucemia en dosis de 500 mg/Kg. Concluyendo que el extracto acuoso de *Psidium guajava* presenta un efecto más potente que el extracto etanólico en el tratamiento de la diabetes mellitus. Siendo la dosis la mayor dosis (250 mg/Kg) con la que se obtuvo mayor efecto ⁽¹⁷⁾.

Avalos, en el 2016 en Trujillo realizó un proyecto de investigación sobre el efecto hipoglucemiante del extracto de guayaba en ratas albinas, estuvo conformado por 5 grupos de experimentación que contenían 5 rata albinas, donde el grupo 1 diabético se le administró el extracto a dosis de 100 mg/Kg/día, grupo 2 diabético a dosis de 150/Kg/día, grupo 3 diabético a dosis de 250 mg/Kg/día y el grupo 4 no recibió ningún tratamiento. Luego se midió glucemia y hemoglobina glicosilada a los 30, 60, 90 días, encontrándose como resultado que la guayaba es efectivo en dosis de 250 mg/Kg/día. Concluyendo que el extracto de guayaba es efectivo como hipoglucemiante ⁽¹⁸⁾.

Jiao et al, en el 2017 en China realizó un estudio que tuvo como objetivo evaluar los efectos antidiabéticos y antihiperlipidémicos, estableciendo los mecanismos relativos de los polisacáridos presentes en la guayaba. Para ello instauró diabetes mellitus tipo 2 en ratas de experimentación, luego realizó la caracterización de los monosacáridos que componen los polisacáridos. Mediante la utilización de HPLC, denominándolos GP1, GP2, GP3 y GP4. Estos monosacáridos presentaron buena absorción y consecuentemente disminuyeron de manera eficiente los niveles de glucosa en ayunas en los especímenes. De igual manera presentaron menor tolerancia a la glucosa oral y mayor sensibilidad a la insulina. También se les realizó observaciones histopatológicas, sugiriendo que la guayaba podría aliviar lesiones presentes en los

islotos pancreáticos, de igual manera un análisis de transferencia western mostró que estos polisacáridos regulan la expresión genética del receptor de insulina y su transportador Glut 4. Concluyendo que la especie vegetal *Psidium guajava*, puede ser beneficiosa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ⁽¹⁹⁾.

Díaz et al, en el 2019 en Perú evaluó la efectividad de la hoja de guayaba en polvo sobre los niveles de glucemia en ratas inducidas a diabetes mellitus tipo 2 con estreptozotocina, teniendo un enfoque cuantitativo y de diseño experimental. En este estudio utilizaron 40 especímenes los cuales estuvieron distribuidos en 3 grupos (control no diabético, experimental 2 y 3), luego procedió a la inducción de la diabetes 2 con estreptozotocina a dosis de (50 mg/kg) hasta niveles estables. Finalmente, se administró mediante sonda orogástrica el polvo en suspensión de las hojas de guayaba en dosis de 500 mg/Kg y 1000 mg/Kg en los grupos experimentales 2 y 3 respectivamente por un periodo de 3 semanas, finalizando este periodo los grupos experimentales mostraron una disminución de su glucemia de manera significativa y de igual manera una reducción en su peso corporal. Concluyendo finalmente que la dosis de 1000 mg/Kg de las hojas de guayaba en polvo. Presenta mayor disminución de la glucemia luego de su administración ⁽²⁰⁾.

Luo et al, en el 2019 en China realizó un estudio que tuvo como objetivo aislar los polisacáridos presentes en las hojas de guayaba y evaluar su actividad antioxidante in vitro y efectos antidiabéticos en ratones con diabetes inducidos con estreptozotocina, obteniendo como resultado que los polisacáridos mostraron buena capacidad de eliminación de radicales libres como OH, DPPH y ABTS, de igual manera disminuyó

significativamente la glucemia en ayunas, triglicéridos y colesterol total, y aumento la actividad antioxidante en los ratones diabéticos, mejorando de esta manera el daño en órganos como hígado, riñón y páncreas. Concluyendo finalmente que los polisacáridos presentes en las hojas de guayaba presentan una acción potencial como antioxidante y antidiabética que pueden ser usados en la medicina complementaria ⁽²¹⁾.

2.2 Bases teóricas

Hiper glucemia

La hiper glucemia está definida como los niveles altos de glucosa en sangre que puede presentar un individuo, y que podrían ser asintomáticos en algunas personas o sintomáticos en otras a partir de 180 mg/dL de glucosa en sangre, esto a causa de presentar una patología que afecta a nivel mundial como es la diabetes mellitus. La diabetes mellitus es una enfermedad que precisa niveles de glucosa elevados en sangre, producto de un desorden metabólico como insulinoresistencia, producción insuficiente de insulina o ausencia total de la misma ⁽²²⁾.

Fisiopatología de la diabetes mellitus

Es un síndrome que tiene como característica principal la alteración del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas de manera crónica, esto se debe a la falta de secreción de insulina o disminución de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona.

El efecto esencial de este síndrome se debe a que la glucosa no es absorbida ni utilizada de manera correcta por las células, teniendo como resultado el incremento de la glucemia incluso en ayuno y aumento de la utilización de proteínas y grasas que inician en el paciente síntomas característicos como polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, este síndrome trae consigo complicaciones a nivel ocular, vascular, renal y neuropático, que son los principales indicadores de mortalidad en estos pacientes ⁽²³⁾.

Tipos

▪ Diabetes mellitus tipo I

Denominada anteriormente diabetes insulino dependiente, está caracterizada por la deficiencia absoluta del páncreas para producir insulina como producto de la destrucción de sus células beta de manera autoinmunitaria, es por ello que el paciente

se aplica diariamente esta hormona, este trastorno se puede instaurar durante la infancia o incluso en la adultez, la obesidad no es un signo característico en este tipo de diabetes, sin embargo presentan un alto riesgo de presentar complicaciones vasculares y coma diabético producto de la cetoacidosis ⁽²⁴⁾.

▪ **Diabetes mellitus tipo II**

Mal denominada anteriormente como no insulino dependiente, se caracteriza por la presencia de hiperglucemia como consecuencia de secreción ineficiente de insulina o resistencia a la misma, que es ejercida por las células, impidiendo así la interiorización de la glucosa, en estos pacientes la hiperglucemia puede ser controlada solo por antidiabéticos orales conjuntamente con estilos de vida saludable o en casos necesarios la suplementación con insulina, su instauración es en la edad adulta. Sin embargo, hoy en día debido a alimentos hipercalóricos introducidos en la dieta de bebés y niños esta enfermedad se está predisponiendo desde edades tempranas ⁽²⁴⁾.

La obesidad mórbida, sedentarismo y desórdenes en estilos de vida, son las principales causas de esta patología y al igual que la diabetes tipo 1 pueden presentar complicaciones vasculares y coma diabético, pero con menor frecuencia ⁽²⁴⁾.

▪ **Diabetes gestacional**

Se presenta en mujeres adultas gestantes cuya intensidad es variable, este trastorno es detectado en el tercer trimestre de embarazo como consecuencia de posibles desequilibrios hormonales, lo cual puede llevar a complicaciones durante el parto e incrementar posibilidades de padecer diabetes mellitus tipo 2 en la gestante en un futuro ⁽²⁴⁾.

Tratamiento farmacológico

Es la administración de fármacos para diversas enfermedades.

- **Metformina:** Es el fármaco oral más utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y por lo general se acepta como tratamiento de primera línea para este trastorno. La metformina es eficaz como monoterapia o en combinación con cualquier otro tipo de fármaco para la diabetes mellitus tipo 2 ⁽²⁵⁾.
- **Sulfonilureas:** Son medicamentos hipoglucemiantes cuyo mecanismo de acción principal es la liberación de insulina preformada, presenta una acción antidiabética más potente que puede llevar a cuadros de descompensación ⁽²⁵⁾.
- **Agonistas de los receptores de la GLP-1:** Se encargan de la activación de los receptores GLP-1 y estos a su vez están encargados de la producción de insulina propiciando de esta manera la disminución de glucemia ⁽²⁵⁾.

Fitoterapia

Rama de la ciencia encargada del estudio y utilización de especies vegetales con fines terapéuticos. Esta práctica ha sido realizada desde tiempos antiguos en las primeras civilizaciones, donde se apostaba por el uso de las plantas para el alivio de sus dolencias, malestares, etc y fue plasmadas en pinturas rupestres encontradas a lo largo de la historia ⁽²⁶⁾.

Esta disciplina surge como consecuencia de la recopilación histórica de datos, usos populares y en la actualidad respaldada a través de bases científicas donde se realiza la identificación de los metabolitos secundarios encargados de realizar la actividad terapéutica ⁽²⁶⁾.

Descripción de *Psidium guajava* ⁽²⁷⁾.

Nombre científico	<i>Psidium guajava</i> .
Nombre común	Guayaba, guayabo.
Familia	Myrtaceae
Clase	Magnoliopsida

Descripción botánica

Psidium guajava es un árbol pequeño de la familia Myrtaceae que mide de 3 a 10 metros de altura con un diámetro aproximado de 60 cm. Las hojas son elípticas a ovaladas y presentan un color verde pardusco, miden aproximadamente 13 cm de largo y 6 cm de ancho, esta especie es muy ramificada, presenta ramas gruesas y sus flores tienen un olor agradable, su fruto es ovoide con un exterior amarillento y un interior rosado pulposo en la cual se encuentran las semillas ⁽²⁸⁾.

Ubicación geográfica

Esta planta ha sido distribuida en Centroamérica, México, Brasil, Perú, Ecuador, Costa Rica, etc., encontrándose en la actualidad en 50 países con climas tropicales. Su origen principal aún no está totalmente definido, pero debe ser oriunda de Mesoamérica, su distribución a nivel mundial ha estado a cargo de diferentes aves e insectos con migraciones consecutivas, de igual manera el hombre en tiempos antiguos se encargó de distribuirlo como fuente alimenticia ⁽²⁸⁾.

Componentes de *Psidium guajava*

Presentan aceites esenciales con aromas, y gran cantidad de fibra y Vit C, también cuenta con propiedad astringente, contiene taninos, saponinas, compuestos fenólicos, flavonoides, triterpenos y esteroides ⁽²⁹⁾.

Las hojas de la guayaba presentan metabolitos secundarios tales como: flavonoides, taninos, alcaloides, terpenoides, etc., que es de gran importancia por probables efectos hipoglucemiantes ⁽²⁹⁾.

Los flavonoides previamente identificados en las hojas de *Psidium guajava* son: Quercetina, quercitrina, galactosil quercetina, guajaverina, genciobiosil quercetina, glucosil quercetina, rutinosil quercetina, morina, lixopiranosil morina y L-arabinosil morina ^(29,30).

Mecanismo de acción antidiabético de las hojas de *Psidium guajava*

Las hojas de *Psidium guajava* presentan abundantes compuestos fenólicos que cumplen funciones de importancia en el mecanismo antidiabético, entre ellos encontramos: ácido gálico, naringenina, miricetina, kaempferol, quercetina, catequinas y epicatequinas ^(8,31).

- **Naringenina, kaempferol y ácido gálico:** Estos metabolitos tienen la capacidad de ayudar a disminuir los niveles de glucosa en sangre después de una alimentación, al inhibir la enzima α -glucosidasa presentes a nivel intestinal ^(8,31).
- **Quercetina:** Es el metabolito que se encuentra en mayor proporción en las hojas de *Psidium guajava* alrededor del 45%, este compuesto polifenol que pertenece a los flavonoides, ejerce un mecanismo de inhibición del tipo no competitivo sobre la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) ⁽³²⁾.
- **Naringenina, catequinas, epicatequinas y quercetina:** Estos compuestos fenólicos también cumplen funciones antioxidantes y protectores de las células beta y de esta manera se mejora la capacidad de secreción de la insulina ^(31,32).

Hiperglucemia inducida con aloxano

Es un compuesto heterocíclico con estructura pirimidínica, después de ser absorbido por el organismo, se dirigen a las células beta del páncreas donde se acumulan y causan un efecto tóxico al generar radicales libres en el ADN de los islotes pancreáticos, finalmente estas especies reactivas de oxígeno destruyen las células beta ocasionando de esta manera la hiperglucemia ⁽¹⁶⁾.

III. HIPÓTESIS

H^1 : El extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) si presenta efecto al disminuir la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

H^0 : El extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) no presenta efecto al no disminuir la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación

El presente trabajo de investigación fue del tipo experimental, corte longitudinal y nivel explicativo, para lo cual los animales de experimentación fueron distribuidos de la siguiente manera.

Grupo blanco

Estuvieron conformados por 6 especímenes de *Rattus rattus var. albinus*, que fueron escogidos aleatoriamente y cuyos pesos promedios fueron de 250 a 300 g, solo recibieron alimentación adecuada.

Grupo control

Estuvieron conformados por 6 especímenes de *Rattus rattus var. albinus*, que fueron escogidos aleatoriamente y cuyos pesos promedios fueron de 250 a 300 g, se les administró aloxano vía intraperitoneal (VIP), a una concentración de 100 mg/Kg pc hasta lograr hiperglucemia estable.

Grupo experimental 1

Estuvieron conformados por 6 especímenes de *Rattus rattus var. albinus*, que fueron escogidos aleatoriamente y cuyos pesos promedios fueron de 250 a 300 g, se les administró aloxano vía intraperitoneal (VIP), a una concentración de 100 mg/Kg pc, una vez lograda la estabilidad de la enfermedad se procedió a administrar el extracto acuoso a dosis de 300 mg/Kg pc una vez al día por 14 días.

Grupo experimental 2

Estuvieron conformados por 6 especímenes de *Rattus rattus var. albinus*, que fueron escogidos aleatoriamente y cuyos pesos promedios fueron de 250 a 300 g, se les administró aloxano vía intraperitoneal (VIP), a una concentración de 100 mg/Kg pc,

una vez lograda la estabilidad de la enfermedad se procedió a administrar el extracto acuoso a dosis de 600 mg/Kg pc una vez al día por 14 días.

4.2 Población y muestra

1. Población biológica

Estuvo conformado por los especímenes de *Rattus rattus var. albinus* machos, de 2 a 3 meses de edad teniendo como pesos promedios de 250 a 300 g procedentes del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia - Lima.

2. Muestras biológica

Estuvo conformado por 24 especímenes de *Rattus rattus var. albinus* machos, cuyos pesos promedios fueron de 250 a 300 g, que fueron divididos en 4 grupos de 6 especímenes cada uno escogidos aleatoriamente; grupo blanco, grupo control, grupo experimental 1 y grupo experimental 2. Fueron aclimatadas durante 4 semanas en jaulas metálicas con viruta de madera, cambiándose a diario para la salud de los animales de experimentación y cumpliendo con condiciones estándares como luz, humedad, temperatura, etc., para evitar posibles efectos de estrés, y recibiendo alimentación balanceada según indicaciones del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia - Lima.

3. Muestra vegetal

Se recolectaron hojas frescas de *Psidium guajava* (guayaba) del Distrito de Moche, Departamento La Libertad, Perú. Se tuvo en cuenta que las hojas de *Psidium guajava* estén sanas, sin presencia de manchas y picaduras de insectos. La selección de las hojas se hizo de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) deben estar sanas y frescas.
- Las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) deben estar sin presencia de manchas y sin picaduras por insectos.

Criterios de exclusión

- Las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) en mal estado.
- Las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) con manchas y picaduras de insectos.

4.3 Definición y operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DISEÑO OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
<p>DEPENDIENTE Efecto sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p>Capacidad de mejora de las hojas de <i>Psidium guajava</i> en medida de glucosa en el plasma sanguíneo.</p>	<p>Se realizó mediante la medición de glucemia.</p>	<p>Glucemia expresada en mg/dL.</p>	<p>Variable cuantitativa de razón.</p>
<p>INDEPENDIENTE Extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba)</p>	<p>Extracto preparado mediante hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba).</p>	<p>Producto obtenido a través del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> empleado en dos dosis de 300mg/Kg pc y 600mg/Kg pc.</p>	<p>Grupo blanco, solo comida y agua. Grupo control, 100 mg/Kg de aloxano. Grupo experimental 1, 300mg/Kg del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i>. Grupo experimental 2, 600mg/Kg del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i>.</p>	<p>Variable cualitativa nominal.</p>

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Recolección de las hojas de *Psidium guajava*

Se recolectaron hojas de *Psidium guajava* (guayaba), en el Distrito de Moche, Departamento La Libertad, Perú, procedentes de plantas arbustivas sin presencia de manchas, ni picaduras de insectos. Se procedió a retirar el polvo y otras partículas con abundante agua corriente y se enjuagaron con agua destilada para su posterior utilización.

Para la realización taxonómica de la planta se recolectó el tallo, las hojas y flores de *Psidium guajava*, luego se secó a temperatura ambiente para finalmente su identificación en el Herbarium Truxillense.

Peso y selección de *Rattus rattus var albinus*

Se trabajó con 24 especímenes de *Rattus rattus var. albinus* machos de 2 a 3 meses de edad, cuyos pesos variaron entre 250 y 300 g y fueron divididos aleatoriamente en grupo blanco, grupo control, grupo experimental 1 a dosis de 300 mg/Kg pc, grupo experimental 2 a dosis de 600 mg/Kg pc, los cuales fueron pesados y marcados con violeta de genciana para determinación de cada grupo de trabajo. Los pesos obtenidos fueron registrados en un cuaderno de apuntes y en base a ello fue sacada la dosis de aloxano (100mg/Kg pc) y del extracto acuoso (300mg/kg y 600mg/Kg) para cada animal de experimentación.

Preparación del extracto acuoso de *Psidium guajava*

Las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) fueron lavadas con abundante agua corriente para retirar el polvo y diferentes partículas presentes en las hojas, luego se enjuagó con agua destilada y se procedió a secar las hojas en una estufa (Thermo Scientific) a 40°C por 4 días. El producto de la desecación se trituroó en un molino (marca corona) hasta

obtención de polvo fino, del polvo obtenido se procedió a pesar 30 g y se le adicionó 200 mL de agua destilada llevándose a decocción durante 30 minutos, luego se filtró con papel whatman N°4. El filtrado obtenido se llevó a una estufa a 60 °C durante dos días, obteniendo 9.2 g de extracto puro de *Psidium guajava*, los cuales fueron diluidos en una fiola de 25 ml. Finalmente se procedió a realizar el cálculo de las dosis (300 mg/Kg y 600 mg/Kg) teniendo como referencia que el extracto acuoso de *Psidium guajava* tuvo una concentración del 37% ⁽¹⁷⁾.

Inducción de la hiperglucemia experimental con aloxano.

El grupo control, grupo experimental 1 y grupo experimental 2 fueron puestos en ayuno durante 12 horas, luego se midió la glucemia basal de los especímenes y se procedió a la inducción de la hiperglucemia con aloxano a una concentración de 100 mg/Kg pc a través de vía intraperitoneal (VIP), después de 24 horas comenzaron a tener hiperglucemia (hiperglucemia se considera > 180 mg/dL) ⁽³³⁾.

Administración del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava*.

Después de la inducción con aloxano, a los grupos experimentales 1 y 2 se les administró el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* mediante sonda orogástrica N°4 en las mañanas de 8 a 9 am una vez al día durante 14 días, el grupo experimental 1 recibió una dosis de 300 mg/Kg de pc y el grupo experimental 2 recibió una dosis de 600 mg/Kg pc

Medición de la glucemia

La medición de la glucemia se realizó antes y después de la inducción y administración del extracto haciendo una pequeña incisión en el ápice de la cola hasta obtener una gota homogénea y aplicar directamente sobre la tira reactiva del glucómetro ACCU-CHEK (Performa nano).

4.5 Plan de análisis

Los resultados obtenidos fueron presentados en tablas, sometidos a la prueba de análisis de varianza (ANOVA) y a la prueba Tukey para variables cuantitativas, con un nivel de confianza del 95%.

4.6 Matriz de consistencia

Título de la investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo de investigación y diseño	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
<p>Efecto del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i></p>	<p>¿Cuál es el efecto del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>?</p>	<p>Objetivo General Determinar el efecto del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Objetivos Específicos Evaluar la glucemia antes y después de la administración del extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> a dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Comparar los valores de glucemia de los grupos experimentales 1 y 2 con dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg respectivamente, sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p>Hipótesis Alternativa (H¹) El extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba) si presenta efecto al disminuir la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Hipótesis Nula (H⁰) El extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba) no presenta efecto al no disminuir la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	<p>El presente trabajo de investigación fue del tipo experimental, corte longitudinal y nivel explicativo</p>	<p>Dependiente Efecto sobre la hiperglucemia inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Independiente Extracto acuoso de las hojas de <i>Psidium guajava</i> (guayaba)</p>	<p>Producto obtenido mediante la desecación de las hojas de <i>Psidium guajava</i>, luego puestas a decocción.</p>	<p>Grupo Experimental 1 300mg/Kg pc.</p> <p>Grupo Experimental 2 600mg/Kg pc.</p> <p>Variable dependiente cuantitativa de razón.</p> <p>Variable independiente cualitativa nominal.</p>	<p>Prueba de análisis de varianza (anova) y Tukey para variables cuantitativas</p>

4.7 Principios éticos

La siguiente investigación se realizó cumpliendo los principios éticos estipulados en el código de ética para la investigación versión 002 aprobado por el consejo universitario de Uladech.

Protección de los animales: Según lo establecido la especie animal debe ser el medio y no el fin, para ellos se debe minimizar en lo posible los daños que podrían sufrir y buscar su pronta recuperación ⁽³⁴⁾.

Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad: El investigador debe conocer los riesgos y beneficios potenciales de la investigación, los cuales afectarían directamente a plantas, medioambiente y biodiversidad ⁽³⁴⁾.

Justicia: El investigador debe tratar equitativamente a los participantes de la investigación, brindándoles el derecho al acceso de sus resultados, de igual manera debe evitar en la medida de lo posible la presencia de sesgos o conocimientos limitados que propicien una práctica injusta ⁽³⁴⁾.

Integridad científica: El investigador no debe presentar conflictos de interés los cuales podrían afectar el curso del estudio o la comunicación de sus resultados ⁽³⁴⁾.

V. RESULTADOS

5.1 Resultados

Tabla 1. Evaluación de la glucemia antes y después de la administración del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* a dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

Grupos N=6	Glucemia INICIAL mg/dL	Glucemia FINAL (14 avo día) mg/dL	Significancia P
	X ± DS	X ± DS	
Blanco (SSF)	92.17 ± 5.23	93.67 ± 5.35	
Control (aloxano)	493.67 ± 59.97	473 ± 54.15	
Aloxano + E.A <i>Psidium guajava</i> (300 mg/Kg)	470.33 ± 100.66	269.83 ± 52.15	0.00
Aloxano + E.A <i>Psidium guajava</i> (600 mg/Kg)	490.17 ± 74.42	178.33 ± 42.17	

*ANOVA (P<0.05)

Leyenda:

SSF : solución salina fisiológica

X : promedio

DS : desviación estándar

E.A : extracto acuoso

Tabla 2. Comparación los valores de glucemia de los grupos experimentales 1 y 2 con dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg respectivamente, sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

Grupos	N	Nivel de glucemia (mg/dL)			
		Sub conjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Blanco (SSF)	6	93.67			
Exp. 2 (Aloxano + E.A <i>Psidium guajava</i> 600 mg/Kg)	6		178,33		
Exp. 1 (Aloxano + E.A <i>Psidium guajava</i> 300 mg/Kg)	6			269,83	
Control (Aloxano)	6				473,00

*Prueba Post - hoc (Tukey)

Leyenda:

SSF : solución salina fisiológica

E.A : extracto acuoso

5.2 Análisis de resultados

En la tabla 1, se evaluó la glucemia inicial y a los 14 días en los grupos de experimentación mediante la prueba estadística ANOVA. El grupo blanco y el grupo control, los valores de glucemia presentaron mínimas variaciones. Sin embargo, en el grupo experimental 1, los valores de glucemia pasaron de 470.33 mg/dL \pm 100.66 (día inicial) a 269.83 mg/dL \pm 52.15 después del tratamiento con el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* en dosis a 300 mg/Kg durante 14 días. De igual manera en el grupo experimental 2, los valores de glucemia pasaron de 490.17 mg/dL \pm 74.42 (día inicial) a 178.33 mg/dL \pm 42.17 después del tratamiento con el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* en dosis a 600 mg/Kg durante 14 días, con un valor p de 0.000, existiendo diferencia estadísticamente significativa, por lo que se acepta la hipótesis alternativa de la investigación, afirmando que el extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* disminuye la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*, contrastando este resultado con lo obtenido por Pazmiño, quien comparó el efecto normoglucemiante del infuso versus el extracto etanólico de las hojas de guayaba en ratas de experimentación con diabetes inducida. Trabajo con dosis de 25-50-100 mg/Kg en el extracto etanólico y 25 mg/Kg en el infuso, concluyendo que el infuso de las hojas de guayaba redujo los niveles de glucemia, incluso siendo comparable con el efecto obtenido con metformina ⁽¹⁶⁾.

Esta disminución presentada por las hojas de *Psidium guajava*, se debería a la presencia abundante de compuestos fenólicos que cumplen más de una función en el efecto antidiabético. Metabolitos como naringenina, kaempferol y ácido gálico, tienen la capacidad de ayudar a disminuir los niveles de glucosa en sangre al inhibir la enzima α -glucosidasa presente a nivel intestinal, retrasando de esta manera la degradación de

la glucosa y su posterior absorción. De igual manera, la quercetina que se encuentra en un 45% en las hojas *Psidium guajava*, ejerce un mecanismo de inhibición del tipo no competitivo sobre la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) responsable de la activación de procesos de gluconeogénesis por estimulación de enzimas propias de este proceso a través del cortisol, promoviendo a su vez la señalización de los receptores Glut 4 hacia la membrana celular, para favorecer el ingreso de la glucosa. Finalmente, metabolitos como naringenina, catequinas, epicatequinas y quercetina también cumplen funciones antioxidantes y protectores de las células beta en los islotes pancreáticos, al disminuir el estrés oxidativo causado por niveles altos de glucemia y de esta manera se mejora la capacidad de secreción de la insulina ^(8, 20, 32).

En la tabla 2, se comparó los valores de glucemia de los grupos experimentales 1 y 2 con dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg en el día 14 de la experimentación, mediante la utilización de la prueba estadística Tukey. Observando que el grupo experimental 2 en dosis de 600 mg/Kg, presentó una mejor disminución de la glucemia que el grupo experimental 1 con dosis de 300 mg/Kg, y sus promedios de glucemia se asemejaron más al grupo blanco, determinando así que la dosis con mayor efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* fue de 600 mg/Kg. Coincidiendo con lo descrito por Inocente et al, quien evaluó el efecto hipoglucemiante de los extractos acuoso y etanólico de *Psidium guajava* en ratas de diabéticas inducidas por aloxano, trabajó con dosis de 200 mg/Kg y 250mg/Kg (extracto acuoso) y 250 y 500mg/Kg (extracto etanólico). Concluyendo que el extracto acuoso de las hojas de guayaba presenta una significativa actividad antidiabética, siendo mucho más potente que el extracto etanólico y con la mayor dosis de 250mg/kg ⁽¹⁷⁾.

VI. CONCLUSIONES

- El extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) si presenta efecto sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus* al disminuir los niveles de glucosa en sangre, con dosis de 300 mg/Kg y 600 mg/Kg durante 14 días, y podría ser considerado como terapia alternativa en diabetes mellitus tipo 2.
- Realizada la comparación de los valores de glucemia de los grupos experimentales 1 y 2, se determinó que la dosis con mayor efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* fue de 600 mg/Kg sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

- Incrementar un grupo experimental que se le administre metformina para comparar efectos.
- Administrar el extracto durante más tiempo e incrementar la dosis monitorizando efectos tóxicos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Ministerio de agricultura. Aprovechamiento de la Biodiversidad Agrícola en Sistemas de Costa. Perú: Proyecto de Investigación y Extensión Agrícola; 2015.
2. Vargas Bosmediano L. Evaluación de los macrocomponentes y su capacidad antioxidante de *Psidium guajava* L. (guayaba). [Tesis pregrado]. Perú: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2018. [Citado 07 mayo 2020]. Disponible en: http://repositorio.unapikitos.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/5364/Laly_Tesis_Titulo_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Bandera Fernández E, Pérez Pelea L. Mejoramiento genético de guayabo (*Psidium guajava*) Cultivos tropicales. Instituto Nacional de Ciencias Agrícolas la Habana [Internet]. 2015 [Citado 07 mayo del 2020]; 39 (1): 96-110. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1932/193243640009.pdf>
4. Burgos W. Cuantificación de taninos en la hoja de *Psidium guajava* L. guayaba, procedente del jardín botánico “Rosa Elena de los Ríos Martínez” de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo. [Tesis pregrado]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2015. [Citado 07 mayo 2020]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1530/Burgos%20Vargas%20Walter%20Fernando.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Choque Infanzón A. Actividad antiinflamatoria y antioxidante in vitro de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Psidium guajava* L (guayaba) Ayacucho 2017. [Tesis pregrado]. Perú: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2013. [Citado el 07 de mayo del 2020]. Disponible en: http://209.45.73.22/bitstream/handle/UNSCH/2726/TESIS%20Far494_Cho.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Ortiz Fernández W, Aguilera Torres Y, Jorge Rodríguez M, Guzmán Mayancha D, Cobo Salinas H, Bravo Sánchez L. Desarrollo y Validación de Técnicas

Espectrofotométricas para la Determinación de Flavonoides Totales, Basada en Quercetina, en las Hojas de *Psidium guajava* L. Rev. Amazónica Ciencia y Tecnología [Internet]. 2016 [Citado el 07 de mayo del 2020]; 5 (3): 1-13. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6067740>

7. Hidalgo R, Gómez M, Escalera D. Beneficios de la guayaba para la salud. Rev. Boliviana [Internet]. 2015 [citado 07 mayo del 2020]; 10(25): 1-7. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2075-61942015000300005&lng=es&nrm=iso
8. Vinayagan R, Jayachandran M, Man Chung S. Guava leaf inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via AMPK/ACC signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet]. 2018 [Citado el 07 de mayo del 2020]; 103(2018): 1012-1017. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.biopha.2018.04.127>
9. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia edición 2019 [Internet]. 1° Edición. Barcelona: Editorial Committee of the ALAD Magazine; 2019. [Citado el 07 de mayo del 2020]. Disponible en: http://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
10. Carillo R, Bernabé A. Diabetes Mellitus tipo 2 en Perú: Una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2019 [Citado el 07 de mayo del 2020]; 36(1): 1-10. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/4027/3239>
11. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Suiza: OPS; 2019 [Citado el 07 de mayo del 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6715:2012-diabetes&Itemid=39446&lang=es

12. 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. [Internet]. 1° Ed. Perú: MINSA; 2016. [Citado el 07 de mayo del 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
13. Mediavilla Bravo J. Diabetes Mellitus [Internet]. Vol 2. 1° Ed. Barcelona: Ediciones Médicas, S.L; 2015. [Citado el 07 de mayo del 2020]. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
14. Reyes Sanamé F, Pérez Álvarez M, Alfonso Figueredo E, Ramírez Estupiñan M. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo Científico Médico de Holguín [Internet]. 2016 [Citado el 08 de mayo del 2020]; 20 (1): 98-121. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v20n1/ccm09116.pdf>
15. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional [Internet]. Suiza: OMS; 2014 [Citado 08 mayo 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/978924350%206098_spa.pdf?sequence=1
16. Pazmiño Vinueza K. Comparación del efecto normoglucemiante de la infusión vs extracto etanólico de las hojas de guayaba (*Psidium guajava*) en ratas de experimentación con diabetes inducida [Tesis pregrado]. Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2015 [Citado el 09 de mayo del 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/9052>
17. Inocente Camones M, Guija Poma E, Zarzosa Norabuena E, Loja Herrera B, Ponce Pardo J. Efecto hipoglucemiante de los extractos acuoso y etanólico de *Psidium guajava* L. (Guayaba) en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Horiz. Med [Internet]. 2015 [Citado el 09 de mayo del 2020]; 15 (2): 41-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v15n2/a07v15n2.pdf>

18. Avalos Vigo J. Efecto Hipoglucemiante de la suplementación diaria con extracto de "*Pisidium guajava L.*" en *Rattus rattus var albinus* [Tesis de pregrado]. Perú: Escuela Profesional de Medicina; 2016 [Citado 09 mayo del 2020]. Disponible en: http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/543/avalos_vj.pdf?sequence=1&isAllowed=y
19. Jiao Y, Zhang M, Wang S, Yan C. Consumption of guava may have beneficial effects in type 2 diabetes: A bioactive perspective. *International journal of Biological Macromolecules* [Internet]. 2017 [Citado el 09 de mayo del 2020]; 101 (2017): 543- 552. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347786/>
20. Díaz Correa B, Chinchay Quito M. Efectividad del consumo de la hoja de guayaba sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas tipo 2 [Tesis de pregrado]. Perú: Universidad Peruana Unión; 2019 [Citado el 09 de mayo del 2020]. Disponible en: https://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/UPEU/1652/Betty_Tesis_Licenciatura_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y
21. Luo T, Peng B, Wei W, Tian X. Antioxidant and Anti-Diabetic Activities of Polysaccharides from Guava Leaves. *Molecules* [Internet]. 2019 [Citado 09 mayo 2020]; 24(7): 1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959759/>
22. Anticona Sayán M. Manejo adecuado de la hiperglucemia según esquemas de insulinización existentes en el servicio de emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2017 [Tesis posgrado]. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019 [Citado el 10 de mayo del 2020]; 12(1): 34-40. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/6647/Manejo_AnticonaSayan_Maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Pérez Días I. Diabetes Mellitus. *Gaceta Médica de México* [Internet]. 2016 [Citado el 12 de mayo del 2020]; 1(50): 50-55. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_050-055.pdf

24. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 12° Ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012.
25. Muñoz J, Molinera V, Borrás J, Iturralde A. Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. España: Conselleria Sanitat Universal i Salut Pública; 2018. [Citado el 12 de mayo del 2020]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/152919/188718/20180510_Pautas+para+el+tratamiento+farmacol%C3%B3gico+de+la+diabetes+mellitus+tipo+2.pdf
26. Echegaray Rodríguez J. Fitoterapia, Plantas Medicinales, Fórmulas Magistrales. Revista Española de Podología. 2015; 258-269.
27. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (Indecopi). Comisión Nacional contra la Biopiratería, *Psidium guajava*. Perú: Indecopi; 2019. [Citado el 12 de mayo del 2020]. Disponible en: <https://www.indecopi.gob.pe/documents/20791/3180041/guayaba+1.pdf/aeb2ab8d-f9a8-ff04-8464-bcc135c9ce56>
28. Suarez Salgado P. Efecto antimicrobiano de *Psidium guajava* (GUAYABA) sobre las cepas de *Streptococcus mutans*. ESTUDIO IN VITRO [Tesis de pregrado]. Ecuador: Universidad Central del Ecuador; 2017 [Citado el 12 de mayo del 2020]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/12848/1/T-UC-0015-797.pdf>
29. Ortega Pérez J, Madrigal Vera J. Evaluación de la actividad antimicrobiano del extracto alcohólico de la hoja de guayaba (*Psidium guajava*). [Tesis pregrado]. Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2018 [Citado 12 mayo 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/27926>
30. Radwan S, Khadrawy Y. Effect of *Psidium guajava* leaf extract, glibenclamida and their combination on rat model of diabetes induced by streptozotocin. The Egyptian

Journal of Hospital Medicine [Internet]. 2018 [Citado el 12 de mayo del 2020]; 72(6): 4610-4619. Disponible en: http://egyptianjournal.xyz/726_6.pdf

31. Figueroa Pérez M, Romero Gómez S, Ramos Gómez M, Reynoso Camacho R. Propiedades de los compuestos fenólicos para el control de la glucosa. México: Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos; 2016 [Citado el 10 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/23472970-Propiedades-de-los-compuestos-fenolicos-para-el-control-de-la-glucosa-biological-properties-of-phenolic-compounds-in-the-glucose-control.html>
32. Torres Piedra M, Ortiz Andrade R, Villalobos Molina R. A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin/nicotinamide induced diabetic rats: Quercetin as a potential antidiabetic agent acting via 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition. European Journal of Medicinal Chemistry [Internet]. 2010 [Citado el 10 agosto del 2020]; 45 (2010): 2606-2612. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.ejmech.2010.02.049>
33. Arroyo Acevedo J, Cisneros Hilario C. Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. 1 Ed. Perú: Publicaciones ASDIMOR S.A.C; 2012.
34. Universidad Católica los Ángeles de Chimbote. Código de ética para la investigación versión [Internet]. 2019. [Citado 10 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2019/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v002.pdf>

ANEXOS

ANEXO 01:

Guayaba (*Psidium guajava*).



FUENTE: Origen, características, propiedades, taxonomía y más.

Disponible en: <https://hablemosdeflores.com/guayaba/>

ANEXO 02

Ubicación geográfica del lugar de recolección de la muestra de *Psidium guajava*.



ANEXO 03

Prueba estadística ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	477861.46	3	159287.15	85.43	0.00
Intra-grupos	37291.5	20	1864.58		
Total	515152.96	23			

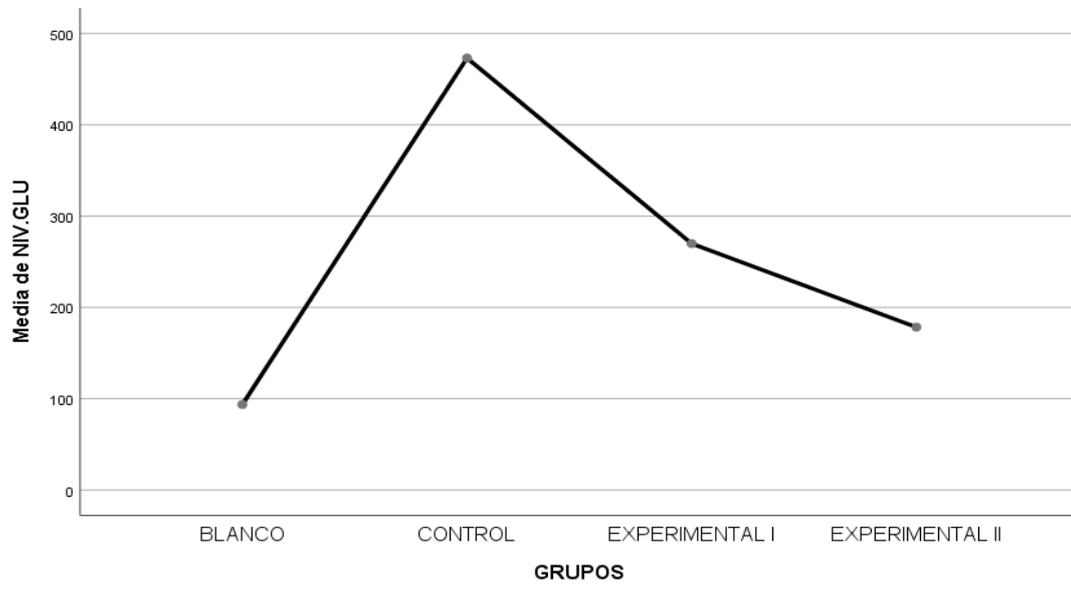
Prueba estadística Post Hoc – Tukey

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: NIVEL DE GLUCEMIA

	(I) GRUPOS	(J) GRUPOS	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.
HSD Tukey	BLANCO	CONTROL	-379,333*	24,930	,000
		EXPERIMENTAL I	-176,167*	24,930	,000
		EXPERIMENTAL II	-84,667*	24,930	,014
	CONTROL	BLANCO	379,333*	24,930	,000
		EXPERIMENTAL I	203,167*	24,930	,000
		EXPERIMENTAL II	294,667*	24,930	,000
	EXP 1	BLANCO	176,167*	24,930	,000
		CONTROL	-203,167*	24,930	,000
		EXPERIMENTAL II	91,500*	24,930	,008
	EXP 2	BLANCO	84,667*	24,930	,014
		CONTROL	-294,667*	24,930	,000
		EXPERIMENTAL I	-91,500*	24,930	,008

Gráficos de medias



ANEXO 04

Certificado de los animales de experimentación, otorgada por la Universidad Peruana Cayetano Heredia



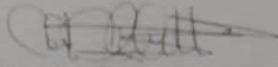
UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
Bioterio - Vicerrectorado de Investigación

CERTIFICADO

San Martín de Porres, 03 de mayo de 2019

Mediante la presente se certifica que las 30 ratas (*Rattus rattus* var. *albinus*), machos, adultos, adquiridas el 03 de mayo de 2019 por la Srta. Rosa Isabel Lavado Fonseca, están en perfecto estado sanitario y fisiológico, para ser utilizada en cualquier protocolo Biomédico.

Atentamente;



Dr. CHRISTIAN PITOT ALVAREZ
Jefe de Bioterio
LID - UPCH
C.M.V. 8988

Av. Honorio Delgado 430, Lima 31. Apartado postal 4314, Lima 100 Teléfono: (511) 319-0000
anexo: 2710 E-mail: Christian.pitot@upch.pe

ANEXO 05

CERTIFICACIÓN DE PLANTA

**Herbarium Truxillense (HUT)**
Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N° 121-2018-HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

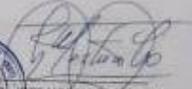
Da constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae
- Superorden: Rosanae
- Orden: Myrtales
- Familia: Myrtaceae
- Género: *Psidium*
- Especie: *P. guajava* L.
- Nombre común: "guayaba"

Muestra alcanzada a este despacho por Lavado Fonseca Rosa Isabel con ID: N° 121603, identificado con DNI N° 47746057, con domicilio legal Ramón Castilla Mz 4-LT-1ª "El Milagro"; estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote; cuya determinación taxonómica servirá para el proyecto tesis titulado: "Efecto del extracto acuoso de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) sobre la hiperglucemia inducida en *Rattus rattus var. albinus*"

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo 05 de agosto del 2018



DR. JOSÉ MONTENEGRO LEÓN
Director del Herbario HUT

cc. Herbario HUT

E-mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

ANEXO 06

Fig 1. Recolección de las hojas de *Psidium guajava* (guayaba) en el Distrito de Moche - La Libertad.



Fig 2. Pesado y marcado de los animales de experimentación



Fig 3. Fotografía de la inducción del aloxano para producir hiperglucemia y medición de glucosa.



Fig 4. Extracto acuoso de *Psidium guajava* (guayaba)



Fig 5. Inducción del extracto acuoso de *Psidium guajava* en dosis de 300 mg/Kg pc y 600 mg/Kg pc

