

EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL EXTRACTO ACUOSO ÁCIDO ATOMIZADO DE *Stevia rebaudiana* BERTONI EN RATAS ALBINAS

Hypoglycemic effect of a tablet produced from the atomized extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni in albino rats

Mercedes Yance¹, Marco Aronés^{1,2}, Emilio Ramírez¹, Juan Paniagua^{1,2}, Fritz Choquesillo³, Américo Castro³

¹Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. ²Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF), Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. ³Instituto de Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

RESUMEN

La *Stevia rebaudiana* Bertoni es una especie con propiedades edulcorantes, y utilizada como un producto alternativo al azúcar y los endulzantes artificiales. El objetivo de la investigación fue evaluar la acción hipoglicémica de una tableta elaborada con el extracto atomizado de hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni. El efecto hipoglicémico se determinó utilizando el test de tolerancia oral a la glucosa, para el cual se usaron ratas macho, cepa holtzman, con peso promedio de 210 ± 10 g, divididas en 5 grupos de 6 individuos cada uno, aplicándose a cada grupo un tratamiento diferente. Se evaluó la variación de los niveles de glucosa en función del tiempo, se calculó el área bajo la curva (AUC) de los diferentes tratamientos. La tableta elaborada a base del extracto atomizado de *Stevia* presentó un AUC de $210,68 \pm 57$, similar al de insulina que tiene un AUC de $247,43 \pm 24,2$. De las comparaciones múltiples de las medias de las AUC, utilizando la prueba de Duncan al 95% de nivel de confianza, se determinó que el AUC de los tratamientos con insulina, normoglicémicos, *stevia* y glibenclamida son estadísticamente similares ($p < 0,05$), aunque existe mayor similitud estadística entre el tratamiento con glibenclamida y el que emplea hiperglicémicos ($p < 0,05$). Se concluyó que el extracto atomizado de hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni incorporado en tabletas, posee efecto hipoglicémico.

Palabras clave: tableta, extracto atomizado, *Stevia rebaudiana* Bertoni, efecto hipoglicémico.

SUMMARY

Stevia rebaudiana Bertoni is a species with sweetening properties, and a product used as alternative to sugar and artificial sweeteners. The objective of the research was to evaluate the hypoglycemic effect of a tablet made with the atomized extract of leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni. The hypoglycemic effect was determined using the glucose tolerance test, for which it was used 05 male rats, holtzman strain, average weight 210 ± 10 g, divided in 5 groups with 6 specimens each, applying to each group a different treatment. The change in glucose levels versus time were evaluated, the area under the curve (AUC) of the different treatments was calculated. The tablet produced from the atomized *stevia* extract showed an AUC of $210,68 \pm 57$, similar to insulin with an AUC of $247,43 \pm 24,2$. From multiple comparisons of mean AUC, using the Duncan test at 95% confidence level, it was determined that the AUC(s) of insulin therapy, normoglycemic, *stevia* and glibenclamide are statistically similar ($p < 0,05$) although treatment with glyburide is statistically similar to hyperglycemic group ($p < 0,05$). It was concluded that the tablet produced from atomized leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni extract has hypoglycemic effect.

Keywords: Tablet, atomized extract, *Stevia rebaudiana* Bertoni, hypoglycemic effect.

INTRODUCCIÓN

La *stevia* es un género de planta con poder edulcorante, la cual es utilizada como un producto alternativo al azúcar y a los endulzantes artificiales. Es un pequeño arbusto originario de la flora sudamericana que crece espontáneamente en el hábitat semiárido de las laderas montañosas de Paraguay y en las zonas adyacentes de Brasil. Esta planta no tiene calorías y posee efectos beneficiosos en la absorción de la grasa y la presión arterial. Contiene carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales, por lo que hoy en día, en países como Japón abarca el 41% de los edulcorantes consumidos. El sabor dulce de la planta se debe a un glucósido llamado esteviósido, además de otros compuestos como glucosa y rebaudiósido⁽¹⁾.

La *stevia* en su forma natural es 15 veces más dulce que el azúcar de mesa (súcrosa) y el extracto es de 100 a 300 veces más dulce aún. Algo importante de recalcar es que se ha descubierto que no afecta los niveles de azúcar sanguíneo, por el contrario, posee propiedades hipoglucémicas, las cuales mejoran la tolerancia a la

glucosa. Por este motivo se recomienda su uso a pacientes diabéticos⁽²⁾.

La diabetes mellitus es un problema de salud pública importante que afecta a gran parte de la población mundial y nacional. En las Américas se las cifras y proyecciones respecto al número de personas con diabetes mellitus son de 35 millones en el año 2000, de 40 millones el 2005 y se espera que alcancen a los 63 millones para el año 2025⁽³⁾.

En ese sentido, se planteó el objetivo de elaborar una tableta a base del extracto atomizado de hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni, para evaluar su efecto hipoglicémico en ratas albinas, utilizando el método del test de tolerancia oral a la glucosa^(4,5).

MATERIAL Y MÉTODOS

Material biológico. Las hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni, fueron recolectadas del bosque húmedo tropical de la comunidad de Palestina Baja, del distrito de Kimbiri, Provincia de La Convención, Departamento de Cusco.

Se emplearon 30 ratas albinas, de 200 ± 10 g de peso, adquiridas del Bioterio de la Universidad Nacional



Figura 1. Atomización del extracto atomizado de *Stevia rebaudiana*.



Figura 2. Tabletas elaboradas a base de extracto atomizado de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Agraria La Molina, alojados y aclimatados en jaulas individuales a temperatura ambiental entre

23 a 25°C y una humedad relativa menor a 70%.

Obtención del extracto atomizado. Un kilo de hojas fueron desecadas y reducidas en molino de cuchillas con malla de 1 cm aproximadamente; luego se sometió a lixiviación utilizando 20 litros de solución de ácido cítrico al 10% en agua destilada a temperatura ambiente. La solución enfriada a 2°C se filtró por membranas de 0,1-0,2 mm. El extracto se concentró por evaporación, en rotavapor industrial, a menos de 45°C, hasta obtener un 10% de sólidos totales.

La solución concentrada, mezclada con maltodextrina como vehículo, se secó utilizando atomizador Spray Driver B290 (figura 1) a temperatura de entrada 170 a 180°C, temperatura de salida 77 a 83°C, aspirador de 100%, porcentaje de bomba de 15 a 30% y flujo de muestra de 3-4 cm³/min.

Para la obtención del extracto atomizado se siguió el procedimiento descrito por Razo (6).

Evaluación de los parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado

Se evaluaron las características organolépticas, identificación fitoquímica (Miranda M. y Cuéllar A.) (7), solubilidad, pH, humedad y cenizas totales.

Formulación de las tabletas

Método de elaboración de las tabletas. Se cernió celulosa microcristalina (PH-101), carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio y extracto atomizado, por un tamiz de 0,4 mm de luz. Se mezcló en mezclados en "V" por 10 minutos, se adicionó el lubricante y se tamizó pasó por tamiz de diámetro 0,4 mm. Se llevó nuevamente a mezclador en "V" por 10 minutos. Se realizó la compresión en tableteadora monopunzón, con un parámetro de 60 golpes por minuto (8).

Controles. Se midió el tamaño, y la uniformidad de peso –se pesaron 10 tabletas haciendo uso de la balanza analítica y desintegración–.

Valoración de los niveles de esteviosido en la tableta. Se tomaron en cuenta las directrices de la USP (9) empleando la metodología analítica sugerida por Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (10). Se utilizó equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) marca DIONEX ULTIMATE 3000. La solución estándar se preparó utilizando 50 mg de estándar disolviendo y enrasando con agua-acetonitrilo (7:3) a 50 mL. La solución de muestra se preparó utilizando 50-100 mg de muestra disolviendo y enrasando con agua-acetonitrilo (7:3) a 50 mL. Los parámetros fueron: longitud de onda de 210 nm; volumen de inyección de 5 µl de solución estándar y de muestra; columna C18 (longitud: 250 mm; diámetro interior: 4,6 mm y tamaño de partícula 5 µm); temperatura 40°C; fase móvil de acetonitrilo y buffer de fosfato de sodio 10 mmol/L (pH 2,8) en proporción 32:68 y flujo de 1 mL/min.

El porcentaje del esteviosido en la muestra se calculó a partir de la fórmula:

$$\%X = \left(\frac{W_s}{W} \right) \cdot \left(\frac{f_x \cdot A_x}{A_s} \right) \cdot 100$$

Donde:

%x = Porcentaje del esteviosido

A = Área del pico

X = Solución muestra

f_x = Relación del peso de la fórmula de X para el peso de la fórmula de esteviosido: 1.00 (esteviosido).

W = Cantidad (mg).

s = Esteviosido

Evaluación de la actividad hipoglucemiante

Se utilizó el test de tolerancia oral a la glucosa, según CYTED 1995 y Arroyo 2012 (4,5).

El nivel de glucosa se midió utilizando el glucómetro digital, para lo cual se tomó la muestra de sangre de la cola usando una lanceta.

Las tabletas, la insulina y la glibenclamida, por separado, se disolvieron en agua destilada y se administraron inmediatamente después de la glucosa por vía oral, a excepción de la insulina que se administró por vía subcutánea.

Paralelamente al tratamiento se administró glucosa por vía intraperitoneal en dosis de 200 mg/kg. Las mediciones de glucosa se hicieron antes de iniciar los tratamientos y a diferentes tiempos después de la administración de glucosa.

Se graficaron los niveles de glucosa a diferentes tiempos y se calculó el área bajo la curva de niveles plasmáticos en función del tiempo, utilizando el método de los trapecios.

$$A = \frac{1}{2} (f_{(a)} + f_{(b)}) \cdot (b - a)$$

Tabla 1. Aleatorización de las ratas en distintos grupos de tratamiento.

Grupos	Tratamiento	Dosis
1	Suero fisiológico	2 ml/Kg
2	Glucosa	2000 mg/Kg
3	Glucosa + Glibenclamida (Glib.)	50 mg/kg
4	Glucosa + Insulina	4 UI/Kg
5	Glucosa +Tableta de stevia	100 mg/Kg

Diseño experimental

Alcance de investigación. Experimental⁽¹¹⁾.

Diseño de investigación. Diseño con pos prueba únicamente y grupo control .

$$RG_1 \times O_1$$

$$RG_2 - O_2$$

R: Asignación al azar o aleatoria

G: Grupos de ratas.

X: Tratamiento, estímulo o condición experimental.

O: Medición experimental: Área bajo la curva.

Análisis de datos

La comparación de los promedios del AUC de los diferentes tratamientos fueron comparados a través del análisis de varianza (ANOVA) al 95% de nivel de confianza y la prueba de comparaciones múltiples de Duncan.

RESULTADOS

Los resultados se muestran en las tablas 2-6 y en las figuras 3-5.

DISCUSIÓN

La tabla 2 muestra un porcentaje de rendimiento de 12,5%, es decir de 1 kg de corteza se obtiene 125,6 g de extracto atomizado, resultado menor al obtenido por Razo⁽⁶⁾. Esta variación podría ser debida al lugar de procedencia de la planta, ya que esta suele cultivarse a temperaturas entre los 23 y 25°C con humedad relativa menor a 70%, crece entre los 500 y 1600 de altitud y su hábitat es en zonas con mucha luz solar, pero poco caliente.

Respecto a las características, el extracto presenta olor dulce, sabor dulce y aspecto polvo fino homogéneo, específicos para los extractos atomizados de stevia, mientras que el color beige difiere de los obtenidos por Razo⁽⁶⁾, debido al proceso de ultrafiltración que él utilizó. El extracto atomizado es muy soluble en agua, poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en cloroformo. El extracto tiene un pH igual a 5,70, ligeramente ácido, y humedad de 3,57%, menor a la obtenida por Razo⁽⁶⁾, pero dentro de las especificaciones, pues un exceso de humedad puede provocar crecimiento microbiano o hidrólisis de algunos metabolitos, como manifiestan Miranda⁽⁷⁾ y Sharapin⁽⁸⁾. Presenta cenizas totales igual a 4,66%, mayor a la obtenida por Razo⁽⁶⁾, posiblemente debido a materias extrañas –principalmente suelo y arena– que se adhieren a superficie de las hojas.

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado fueron flavonoides, fenoles, taninos, triterpenos y esteroides (tabla 3), lo que corrobora los hallazgos de Bravo⁽¹²⁾. Esto demuestra que en el proceso de secado por atomización no se pierden dichos

Tabla 2. Parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Parámetros	Ensayos	Resultados
Organoléptico	Color	Beige
	Olor	Dulce
	Sabor	Dulce
	Aspecto	Polvo fino homogéneo
Solubilidad	Agua	Muy soluble
	Metanol	Poco soluble
	Cloroformo	Insoluble
pH	E.A. al 5%	5,7
Humedad	Gravimétrico	3,57%
Cenizas	Gravimétrico	4,66%
Rendimiento		12,50%

E.A.: Extracto atomizado

Tabla 3. Parámetros fisicoquímicos del extracto atomizado de las hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Metabolito	Ensayos	Resultados	Obs.
Flavonoides	Shinoda	+	Fase amilca anaranjado
Fenoles y/o taninos	Cloruro férrico	+++	Azul verdoso
Triterpenos y/o esteroides	Liebermann - Burchad	+++	Verde oscuro

(+) Escasa; (++) Buena; (+++) Excelente

Tabla 4. Formulación de una tableta elaborada a base de extracto atomizado de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Principios y excipientes	%
E.A. de <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni	48,89
Celulosa microcristalina (PH-101)	48,22
Carboximetil celulosa sódica	1,89
Dióxido de silicio	0,76
Esterato de magnesio	0,24

E.A.: Extracto atomizado

Tabla 5. Controles realizados a la tableta elaborada con del extracto atomizado de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Controles	Parámetro
Diámetro (mm)	8,05
Altura (mm)	5,46
Uniformidad de peso (mg)	205,02
Desintegración (min)	14,97

Tabla 3. Valoración de los niveles de esteviósido presentes en la tableta de *Stevia rebaudiana* Bertoni.

	TR	Área	ES	C/tab
Estándar	8,87	16,06		
Muestra	9,04	0,329	2,33	4,77

TR: Tiempo de retención (min)

ES: esteviósidos (%) C: concentración (mg) Tab: Tableta

metabolitos, responsables del efecto farmacológico, específicamente los diterpenos, que muchos estudios reportan como responsables del efecto hipoglucémico.

Trillo⁽¹³⁾, manifiesta que un estudio de formulación debe ir precedido del conocimiento de determinadas propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo y de la influencia de los excipientes y el proceso tecnológico sobre estos, para conseguir las tres cualidades fundamentales del medicamento que son la estabilidad, seguridad y eficacia. Asimismo, González *et al*⁽¹⁴⁾, expresan que la elaboración de un comprimido por el método de la compresión directa presenta algunos inconvenientes potenciales, como la tendencia a la dureza

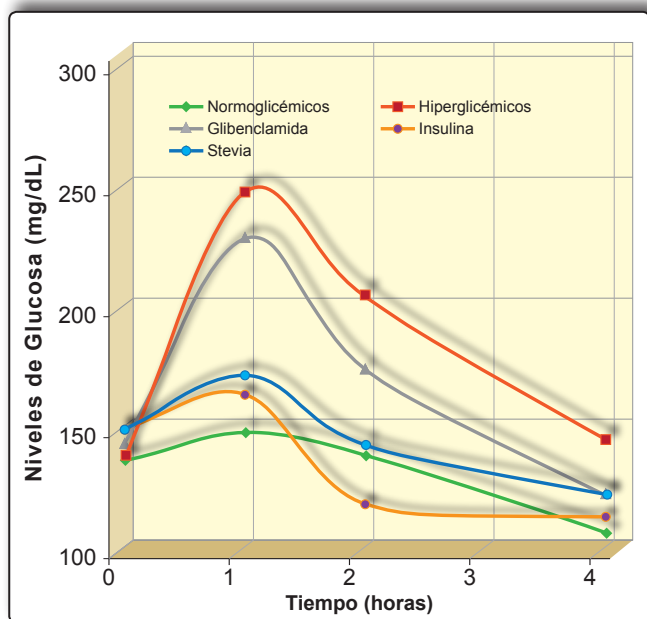


Figura 3. Variación de los niveles medios de glucosa de los tratamientos en función del tiempo.

elevada y a la adherencia, el tiempo de disgregación excesivo y problemas asociados al flujo irregular. En el presente estudio esta situación podría agravarse debido a la higroscopicidad inherente a los extractos atomizados y a la cantidad de extracto añadida. La medida utilizada para contrarrestar dichos problemas en la elaboración de tabletas a base del extracto atomizado *Stevia rebaudiana* Bertoni fue el empleo de coadyuvantes derivados de la celulosa en el proceso por compresión directa.

Para la elaboración de las tabletas se tomó como referencia la fórmula propuesta por González *et al* (14), cuya composición se presenta en la tabla 4.

Los controles realizados a las tabletas se presentan en la tabla 5, observándose que cumplen con los estándares permitidos, al presentar uniformidad en el diámetro y altura, ya que el rango de variación permitido es de $\pm 5\%$; asimismo, estas dimensiones físicas del material junto con las densidades de los excipientes determinarán el peso de la tableta, cuyo promedio fue de $205,02 \pm 1,22$ mg, cumpliendo con los estándares permitidos en lo referente a uniformidad de peso (8). La desintegración sirve como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote, el tiempo que tardó en desintegrarse fue de 14,97 minutos, que al igual que los controles anteriores cumplen con los estándares permitidos (15).

Para la valoración de los niveles de esteviosido en la tableta, se tomó como referencia la técnica establecida en la 73ª reunión del Comité de Expertos de la FAO/OMS en Aditivos Alimentarios (9). El contenido de esteviosido en cada una de ellas fue de 2,33%, con una concentración de 4,77 mg por tableta, tal como se puede observar en la tabla 6. Los niveles de esteviosido son muy bajos en comparación a los mencionados por Peña (3) y Jiménez *et al* (16), quienes manifiestan que existe una gran variabilidad para los contenidos de esteviosido y rebaudiósido A, observándose

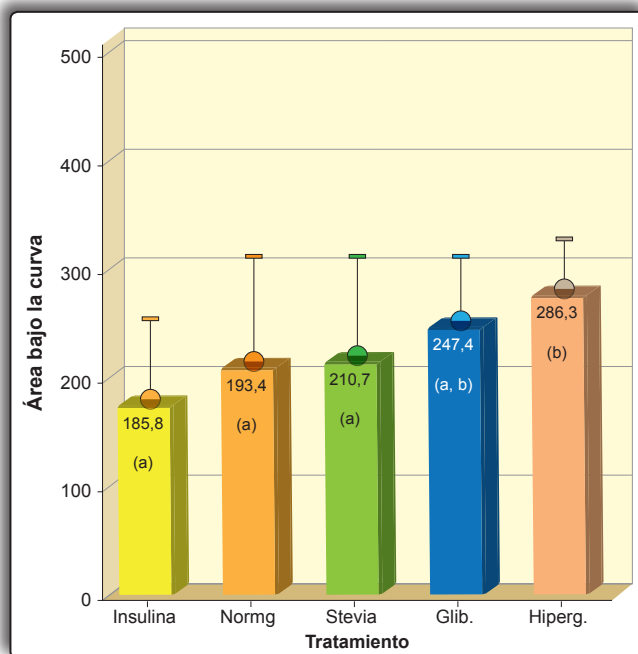


Figura 4. Área bajo la curva de niveles plasmáticos de glucosa de los distintos tratamientos.

valores de 0-21% para el primero, y 0 a 12% para el segundo. Dicha variabilidad se debe, como menciona Jiménez *et al* (16), a que estevia se reproduce sexualmente por fecundación cruzada (alógama), por lo que no debe extrañar la diversidad fenotípica y genotípica que se observa tanto en plantas que crecen espontáneamente, como en cultivos comerciales; ambas características son gobernadas por genes de herencia cuantitativa, por lo que es de esperar influencias de factores ambientales sobre los mismos (época de cosecha, pos cosecha, temperatura, humedad, etc.)

Respecto a la tolerancia oral a la glucosa, la figura 3 muestra los niveles de glicemia en función del tiempo para los distintos tratamientos, donde podemos observar que la hiperglicemia (≥ 200 mg/dL) perdura por más de dos horas después de la ingesta de 2000 mg/Kg de glucosa por vía oral (grupo 2, hiperglicémicos). Asimismo se observa que la tableta elaborada a base del extracto atomizado de *Stevia rebaudiana* Bertoni, reduce los niveles de glicemia a las dos horas (142 ± 39 mg/dL) en comparación al control glibenclámda (173 ± 37 mg/dL).

Jeppesen *et al* (16) y Gregersen *et al* (17) determinaron el efecto antihiper glucémico de la *Stevia rebaudiana* Bertoni, utilizando el área bajo la curva (AUC) de los niveles de glicemia. Para determinar el área bajo la curva se utilizó el método de los trapecios, observando que la tableta elaborada a base del extracto atomizado de *Stevia rebaudiana* Bertoni presenta un AUC de $210,68 \pm 57$, menor al AUC del control glibenclámda que obtuvo un área de $247,43 \pm 33$.

Al realizar el análisis de varianza de las medias del AUC de los niveles glicemia en función del tiempo de los tratamientos, se determinó que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre diversos tratamientos. Seguidamente se realizaron comparaciones múltiples de las medias de las AUC utilizando la prueba de Duncan al 95% de

nivel de confianza, los resultados se muestran en la tabla 7, donde se puede observar que los AUC de los tratamientos con insulina, normoglicémicos, *Stevia rebaudiana* y glibenclámda son estadísticamente similares ($p < 0,05$), aunque el tratamiento con glibenclámda es estadísticamente similar en el grupo de los hiperglicémicos ($p < 0,05$).

Todos estos resultados nos conducen a afirmar que la tableta elaborada a base del extracto atomizado de hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni, podría ejercer actividad hipoglicémica estadísticamente significativa con el grupo tratado con insulina y glibenclámda. Esta afirmación es sustentada por la buenas características fisicoquímicas de la tableta, su menor tiempo de desintegración y la presencia de los esteviosido y rebaudiósido A en ella.

Muchos estudios reportaron disminución estadísticamente significativa de la acción hipoglicémica, atribuyendo este efecto principalmente al esteviosido, metabolito presente en la *Stevia rebaudiana* Bertoni como refieren Jeppesen *et al* ⁽¹⁷⁾ y Gregersen *et al* ⁽¹⁸⁾. El presente estudio refuerza tal hipótesis pues se ha demostrado que el extracto atomizado de *Stevia rebaudiana* Bertoni que contiene esteviosido y podría tener actividad hipoglicémica.

Jeppesen *et al* ⁽¹⁷⁾, investigaron profundamente al esteviosido como metabolito activo en el efecto hipoglicémico, para lo cual utilizaron líneas celulares beta INS-1 de islotes de Langerhans de ratón, describiendo el posible mecanismo de acción, a través de la estimulación de la secreción de insulina por acción directa en las células beta pancreáticas.

CONCLUSIÓN

La tableta elaborada a base de extracto atomizado de hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni, posee acción hipoglicémica en ratas albinas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez J, Sáenz M. Obtención de un edulcorante natural proveniente de la stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni). [Internet]. Costa Rica: Universidad Earth; 2005 [Citado 12 Setiembre 2013]. Disponible en: <http://usi.earth.ac.cr/glas/sp/dpg/200533.pdf>
- Stevia Canadá. Learning From Ancient Wisdom. [Internet]. Canadá; 2005 [Citado 12 Setiembre 2013]. Disponible en: <http://www.steviacanada.com/>
- Peña N. La *Stevia rebaudiana* y su propiedad hipoglicémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 realizado en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés. Universidad Mayor de San Andrés. [Internet]. Bolivia; 2006 [Citado 12 de Setiembre del 2013]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.umsa.bo:8080/rddu/bitstream/123456789/520/1/TN954.pdf>
- Arroyo J, Cisneros C. Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. Lima: ASDIMOR S.A.C.; 2012.
- CYTED. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-1; Búsqueda de Principios Activos en Plantas de la Región; 1995.
- Razo E. Diseño de una planta piloto para la industrialización de stevia en la Comunidad Cueva de los Monos, Cantón Sacha, Provincia de Orellana. [Tesis]. Facultad de Ingeniería Química y Agroindustria de la Escuela Politécnica Nacional. Quito; 2011.
- Miranda M. Métodos de Análisis de Drogas y Extractos. La Habana: Instituto de Farmacia y Alimentos-Universidad de la Habana. 2002.
- Sharapin N. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Convenio Andrés Bello (CAB) y el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología; 2000.
- The Official Compendia of Standards USP 35 NF 30. The United States Pharmacopoeia. -The National Formulary. Maryland: Pharmacopeial Convention Inc.; 2012.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Compendium of Food Additive Specifications. [Internet]. Roma: FAO; 2010 [Citado 01 de Abril del 2014]; Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/013/i1782e/i1782e.pdf>
- Hernández R, Fernández C, Baptista L. Metodología de la Investigación Científica. 4ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Bravo A, Ale B, Rivera C, Huamán M, Delmás R, Rodríguez B *et al*. Caracterización Química de la *Stevia Rebaudiana*. Rev Per Quím Ing [Serie en internet]. 2009 [Citado 12 Setiembre 2013]; 12(2): 5-8. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bivirtual/publicaciones/ing_quimica/v12_n2/pdf/ao1v12.pdf
- Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzán S.A.; 1993.
- González G, Schmidt P. Obtención de comprimidos conteniendo extractos atomizados de Flor de la Pasión (*Passiflora incarnata* L.). Acta Farm Bonaerense [Serie en internet]. 1995 [Citado 01 Abril 2014]; 14 (3): 173-80. Disponible en: http://www.latamjpharm.org/resumenes/14/3/LAJOP_14_3_1_3.pdf
- Gennaro A. Remington Farmacia Tomo 2. 20ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2003.
- Jiménez T, Cabrera G, Álvarez E, Gómez F. Evaluación del contenido de esteviosido y rebaudiósido A en una población de *Stevia rebaudiana* Bertoni (kaâ heê) cultivada comercialmente. Mem Inst Investig Cienc Salud [Serie en internet]. 2010 [Citado 12 Setiembre 2013]; 6 (1): 47-53. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1812-95282010000100007&script=sci_arttext
- Jeppesen P, Gregersen S, Rolfsen S, Jepsen M, Colombo M, Agger A *et al*. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. Metabolism [Serie de internet]. 2003 [Citado 12 Setiembre 2013]; 52 (3): 372-378. Disponible en: [http://www.steviainfo.com/research_articles/Jeppesen%20et%20al%20\(2003\).pdf](http://www.steviainfo.com/research_articles/Jeppesen%20et%20al%20(2003).pdf)
- Gregersen S, Jeppesen P, Holst J, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. Metabolism [serie de internet]. 2004 [Citado 12 Setiembre 2013]; 53(1): 73-76. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002604950300387>

Manuscrito recibido el: 14/08/2015

Aceptado para su publicación el: 02/11/2015

Correspondencia:

Nombre: Fritz Fedor Choquesillo Peña
 Dirección: Jr. Puno 1002 Jardín Botánico - Lima
 e-mail: fritzchp@hotmail.com
 fchoquesillop@unmsm.edu.pe