

# INVESTIGACIONES ORIGINALES

## Fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa* y efecto del infuso sobre la Glicemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia experimental.

Phytoconstituents of *Glandulosa psoralea* leaves and effect of infuso on glicemia in *Rattus rattus* var. albinus with experimental hiperglicemia.

GUTIÉRREZ RAMOS, Miriam<sup>1</sup>; ALVA BAZÁN, Salomón<sup>2</sup>

### RESUMEN

En el presente trabajo se ha determinado los fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea Glandulosa* y su efecto hipoglicemiante en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia experimental. Para la determinación de los fitoconstituyentes se utilizó la marcha fitoquímica de Olga Lock adaptada por Hugo casanova H. Encontrándose los siguientes fitoconstituyentes: fenoles, flavonoides y taninos. Para comprobar el efecto hipoglicemiante del infuso de hojas de *Psoralea glandulosa* se utilizó 24 animales de experimentación los que se dividieron en cuatro grupos. Al grupo I se les administró una sobrecarga de glucosa a la dosis de 2.5 g por Kg.p.c. determinándoles su glicemia basal y a intervalos de 30, 60,90 y 120 minutos; al grupo II se le administró junto a la sobrecarga de glucosa el infuso a la dosis de 160 mg/Kg, siguiendo los mismos pasos del primer grupo. Al grupo III se realizo la medición de absorción intestinal con intestino de cada rata al que se le colocó glucosa y se midio sucesivamente los tiempos previo basal y luego 30, 60, 90, 120 minutos; al grupo IV tambien se realizó la medición de absorción intestinal pero colocando infuso y glucosa luego se realizó como el grupo anterior. Se empleó el método enzimático de glucosa en sangre, encontrándose que el infuso a la dosis de 160 mg/kg ejerce efecto hipoglicemiante teniendo en cuenta el nivel de significancia ( $p < 0.05$ ). Por lo que se concluye que el infuso de las hojas de *Psoralea Glandulosa* tiene efecto hipoglicemiante.

**Palabras clave:** *Psoralea glandulosa*, hiperglicemia, fitoconstituyentes, glicemia.

### ABSTRACT

At the present study we determined the phitoconstituent *Psoralea glandulosa* leaves and its hipoglicemic effect in *Rattus rattus* var albinus. Determination of the phitoconstituent was used the March Phitochemistry Olga Lock adapated by Casanova. Being the following fitoconstitutives: phenoles, flavonoids, tanins. To check the hipoglicemic effect of the leaves infuse of *Psoralea glandulosa* 24 animals was distributed in four groups. Group I they were administered solutio of glucose for oral way to the doses of 2.5 g/kg.c.w. and dertermine the glicemi respectively by diferent time: 30, 60, 90, 120 minutes In the second group they were administered infuse by 160 mg/dL. and glucose solution and repeat the same method as first group. The group III determinate intestinal absortion with glucose solution and infuse with glucose then determinated the glucose value. Enzymatic method was used for the determinations of glucose,being that the infuse to the dose 160 mg/dL of c.w. it exercises hipoglicemic effect,being statistically this value significant ( $P < 0.05$ ). We conclude that the infuse of leaves of *Psoralea glandulosa* has hipoglicemic effect.

**Key Words:** *Psoralea glandulosa*, hiperglicemia, fitoconstituyentes, glicemia.

<sup>1</sup> Docente Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica

<sup>2</sup> Docente Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica

Correspondencia: [revistamedica@ucv.edu.pe](mailto:revistamedica@ucv.edu.pe) Escuela de Medicina Universidad César Vallejo. Telf. 485000 - 5096. Trujillo-Perú.

## INTRODUCCIÓN

El hombre desde que apareció sobre la tierra ha utilizado no sólo lo que la naturaleza le brinda, sino también lo ha ido deteriorando y destruyendo paulatinamente; muchas especies de plantas y animales van desapareciendo aún sin ser conocidas e investigadas por el hombre en su totalidad.(1,2)

La historia del uso de plantas medicinales se remonta a los albores de la civilización humana, pero a pesar de ello aún no se han investigado la mayoría de las especies vegetales y es que para el hombre de todas las culturas ha sido material imprescindible en su constante lucha contra las diferentes enfermedades.(2, 3)

El empleo de Plantas Medicinales en el Perú es una práctica popular de gran arraigo desde la época prehispánica. En la actualidad el empleo de estas plantas está muy difundido sobre todo en las zonas suburbanas y rurales de la costa en toda la sierra y selva peruana. Los conocimientos sobre propiedades terapéuticas de muchos vegetales fueron transmitidos por los aborígenes a través del tiempo, sentando las bases de la medicina empírica que se ha mantenido hasta la actualidad y que aún los conocimientos científicos del presente siglo pudieran prescindir de ello. (4,5,6)

Los tratamientos con plantas medicinales gozan cada vez más del interés de los profesionales de la salud por diferentes razones, entre estas, los escasos recursos de los servicios de salud en zonas rurales y urbanas marginales, elevados costos de los fármacos que la población no puede adquirir, elevada demanda de la población y comprobación científica de la efectividad de muchas plantas.(7,8)

El valor curativo que presenta cada planta se debe a la presencia de determinados Fitoconstituyentes que se encuentran en forma compleja y heterogénea. (7,8,9) Contribuyendo a que cada especie sea utilizada para el tratamiento de una o varias enfermedades siendo una de ellas la Diabetes.(8)

La Diabetes que es una enfermedad que causa hiperglicemia, alterando el normal funcionamiento del organismo; constituyendo un factor de riesgo de enfermedades coronarias, renales y ceguera.(10,11,12)

Dicha enfermedad está relacionada con aspectos genéticos, exceso de hormonas propias del estrés; en forma secundaria por la administración de fármacos, estado gestacional u otras enfermedades relacionadas al páncreas, como disminución de la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans, pero esta puede deberse a diferentes anormalidades, es un síndrome de múltiples causas como disminución del número de receptores de insulina o disminución

de la insulina por pancreatectomía. (11,13)

El diagnóstico de dicha enfermedad puede establecerse mediante asociación de síntomas clásicos, valores de hiperglicemia o por criterios de diagnóstico específico en pacientes asintomático (prueba de tolerancia a la glucosa (14).

El tratamiento de esta enfermedad es prolongado, tedioso y costoso, relacionándose con una dieta controlada, control de la glicemia, administración de insulina o de fármacos hipoglicemiantes, por ese motivo se recurre a otras formas de tratamiento de la Diabetes siendo una de ellas el empleo de plantas medicinales como alternativa ventajosa, natural. (14, 15)

Dentro de la gran extensión de plantas que nos provee la flora peruana encontramos que hay un número indeterminado de plantas a las que se les atribuye efecto hipoglicemiante(16,17,18,19), entre ellas contamos con la especie *Psoralea glandulosa* la cual es utilizada como antiácido, antilflatulento e hipoglicemiante (2,20,21)

Es así que debido a que la información sobre el estudio del efecto hipoglicemiante no es completa; es por ello nuestro interés de desarrollar una Investigación dentro de los parámetros científicos, con la finalidad de contribuir con una alternativa de terapia eficiente, a bajo costo, por lo cual enunciamos el siguiente problema:

¿Cuáles son los fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa*?

¿Cuál es el efecto del infuso de las hojas de *Psoralea glandulosa* sobre la glicemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia experimental?

Para lo cual postulamos lo siguiente:

Los fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea Glandulosa* son flavonoides, taninos, xantonas, cumarinas.

El infuso de las hojas de *Psoralea Glandulosa* presenta efecto hipoglicemiante sobre la glicemia en *Rattus rattus* var albinus con hiperglicemia experimental.

Para contrastar la hipótesis formulada se procedió a determinar cualitativamente los fitoconstituyentes presentes en la muestra por medio de la marcha fitoquímica de Olga Lock de Ugaz modificada por Casanova, luego el ensayo de su efecto se realizó siguiendo un diseño clásico.

Los objetivos que se persiguen en el presente trabajo de investigación son los siguientes:

1. Identificar los fitoconstituyentes presentes en las hojas de *Psoralea glandulosa*
2. Determinar el efecto del infuso de las hojas de *Psoralea glandulosa* sobre la hiperglicemia experimental en *Rattus rattus* var. albinus.

## MATERIAL Y METODO

### A. MATERIAL

#### 1. Material biológico:

- a. **Material botánico:** Se emplearon hojas de *Psoralea glandulosa* adquiridas en el Mercado Mayorista-Trujillo (Figura N° 1).
- b. **Animales de experimentación:** Se utilizaron 24 *Rattus rattus* var. *albinus*, aparentemente sanos con un peso aproximado de 190-230 gramos, machos (Figura N° 2).

### 2. MATERIAL Y EQUIPO DE LABORATORIO:

**2.1. MATERIAL DE VIDRIO:** El de uso común en el Laboratorio.

**2.2. EQUIPOS:** Baño Maria MEMMERT, Baño de órgano aislado, Balanza analítica digital OHAUS, Centrífuga para microhematocrito HEREAUS CHRIST, Espectrofotómetro, Refrigeradora COLDEX

#### 2.3. MATERIAL QUIMICO:

**2.3.1 Reactivos:** Para marcha fotoquímica; Kit de glucosa enzimática Wiener, Glucosa, Solución Tyrode glucosado, Etanol, HCl, Cloroformo.

**2.4. OTROS:** Algodón, Alcohol, Bisturí No 21, Franela, Gradillas, Jeringa de 3 mil. y de tuberculina, Micropipeta de 10 ul., Molino de granos, Sonda gástrica, Papel de filtro Wathman No 1, Plastilina, Tubos capilares no heparinizados, Trampa para ratas.

### B. METODO:

**1. Recolección e identificación de la muestra:** Se adquirió en el mercado Mayorista – Trujillo y se llevó una muestra al Herbarium Truxillensis (HUT) (Trujillo), para su identificación y clasificación respectiva.

**2. Secado de la muestra:** Luego de identificada la muestra se procedió a secar al medio ambiente por unos días y seguidamente se trituró.

**3. Identificación de los fitoconstituyentes:** Se siguió la marcha fitoquímica de Olga Lock (7) modificada.

**4. Preparación del infuso:** Se preparó el infuso pesando aproximadamente 12 gramos de muestra y

se le colocó 200 ml. de agua hirviendo, dejándose por unos minutos (10 minutos) en contacto y luego se filtró.(20)

**5. Actividad Hipoglicemiante:** A todos los animales de experimentación se les alimentó con una dieta balanceada; determinándoseles su glicemia previamente en ayunas por el método enzimático(22). Seguidamente se le dividió en grupos procediéndose de la siguiente manera:

#### Grupo I:

##### Administración de sobre carga de glucosa

Los animales (06) previamente pesados se les administró solución de glucosa por vía oral a la dosis de 2.5 g. por Kg.p.c. (1g. glucosa/1ml solución) (23) determinándoseles su glicemia a los 30, 60, 90,120 minutos.

#### Grupo II

##### Administración del infuso

Los animales (06) previamente pesados y en ayunas se les administró el infuso por vía oral a la dosis de 160 mg por Kg.p.c.(20) y posteriormente se les administró solución de glucosa con similar dosis del grupo I y se les determinó su glicemia a los 30, 60, 90,120 minutos.

#### Grupo III:

##### Determinación de la concentración de glucosa a nivel intestinal (24)

Se procedió a sacrificar el animal de experimentación (06) extrayéndole una porción del Intestino el cual, se lavó con solución de cloruro de sodio tamponada con bicarbonato. Colocándosele luego en el equipo de baño de órgano aislado con solución Tyrode glucosado y se determinó los niveles de glucosa en intervalos de 30, 60, 90,120 minutos.

#### Grupo IV:

##### Determinación de la concentración de glucosa a



Figura N° 1. Plantas de *Psoralea glandulosa*

**nivel intestinal post administración del infuso**

Se procedió a sacrificar el animal de experimentación (06) extrayéndole una porción del Intestino el cual, se lavó con solución de cloruro de sodio tamponada con bicarbonato. Colocándosele luego en el equipo de baño de órgano aislado con solución Tyrode y el infuso,

posteriormente se añadió glucosa y se determinó los niveles de glucosa en intervalos de 30, 60, 90, 120 minutos.

**6. Análisis estadístico:** Los datos obtenidos se sometieron a métodos estadísticos de comparación de medias, análisis de varianza para dar más confiabilidad a los resultados (25).

**RESULTADOS**

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación son presentados en los cuadros y figuras que han obtenido en el presente trabajo se

muestran en los cuadros y figuras que a continuación se mostrarán.

**Tabla N° 1.** Fitoconstituyentes de las hojas de la especie *Psoralea glandulosa*

METABOLITOS	ETANOLICO	ACUOSO
ALCALOIDES	-	-
CARDENOLIDOS	-	-
ESTEROIDES	-	-
FENOLES	-	+
FLAVONOIDES	+	+
LEUCOANTOCIANIDINAS	-	-
QUINONAS	-	-
SAPONINAS	-	-
TANINOS	+	+
XANTONAS	-	-

**LEYENDA:** POSITIVO + ; NEGATIVO -

**Tabla N° 2.** Niveles de glicemia promedio en *Rattus rattus* var. Albinus con sobrecarga de glucosa y con administración de infuso de hojas de *Psoralea glandulosa* más sobrecarga de glucosa.

Grupo de trabajo	N° de Animales	Glucosa Basal (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)				t	P
			30'	60'	90'	120'		
I	6	$\bar{x}$ : 102.33	$\bar{x}$ : 118.00	$\bar{x}$ : 131.17	$\bar{x}$ : 111.33	$\bar{x}$ : 96.50	$\bar{x}$ : 4.875	< 0.05
II	6	$\bar{x}$ : 96.67	$\bar{x}$ : 107.67	$\bar{x}$ : 93.83	$\bar{x}$ : 90.66	$\bar{x}$ : 85.83		

**Tabla N° 3.** Niveles de glucosa promedio en intestino de *Rattus rattus* var. albinus con glucosa y con infuso de de hojas de *Psoralea glandulosa* más sobrecarga de glucosa.

Grupo de trabajo	N° de Animales	Glucosa Basal (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)				t	p
			30'	60'	90'	120'		
I	6	$\bar{x}$ : 3.67	$\bar{x}$ : 22.33	$\bar{x}$ : 39.83	$\bar{x}$ : 49.83	$\bar{x}$ : 16.33	$\bar{x}$ : 8.63	< 0.05
II	6	$\bar{x}$ : 6.00	$\bar{x}$ : 15.17	$\bar{x}$ : 28.00	$\bar{x}$ : 16.5	$\bar{x}$ : 8.83		

## DISCUSIÓN

La riqueza de plantas y el conocimiento popular de su uso son recursos que no se han aprovechado a plenitud, por las condiciones sociales, culturales, políticas y económicas prevalecientes. Teniendo en cuenta que sobre las prácticas tradicionales de curación y agricultura se ha visto limitado porque la transmisión ha sido en forma oral, no existe una metodología que facilite la recuperación de las prácticas de curación y recursos terapéuticos empleados.(15)

Las plantas son consideradas un laboratorio biosintético, que elabora metabolitos primarios: carbohidratos, proteínas participando en la actividad celular de todo ser vivo además sintetiza ,otro tipo de compuestos como esteroides, poliosidos, flavonoides, cumarinas, taninos, etc. Considerados los metabolitos secundarios siendo los principios activos de la planta; dichos compuestos difieren por su carácter químico, estructura potencia y concentración, lo que producen ciertos efectos beneficiosos en el organismo. (1,2,21).

Una de las plantas que se le atribuye diferentes efectos terapéuticos es *Psoralea glandulosa* especie cuya distribución es amplia y se le conoce como planta medicinal. Se le denomina con el nombre de culen, cule, Kulen, gualgua siendo este término de uso frecuente en la mayoría de comunidades de la sierra de Perú Chile y Bolivia.(4,16, 20)

Dicha planta presenta como un arbusto de hojas olorosas, compuestas lanceoladas, presenta acciones medicinales en las afecciones digestivas, antihelmíntico, tónico, sudorífero. Y una controvertida propiedad del culen es la de actuar como antidiabética; dicha propiedad se le atribuye a toda la planta (20).

Por la poca información que se tiene sobre dicha especie se llevó a cabo la identificación de sus fitoconstituyentes teniendo como resultado la presencia de fenoles, flavonoides y taninos.(Tabla N° 1)

Es posible entonces que la presencia de dichos metabolitos secundarios encontrados sean los

responsables del efecto hipoglicemiante en combinación sinérgica o solo alguno de ellos como se ha reportado en algunos trabajos de investigación (5,6,7)

Los flavonoides. presentan un gran número de actividades farmacológicas entre ellas la de hipoglicemiante a través de un incremento en la salida de insulina, además en esta especie también se le atribuye el efecto hipoglicemiante a los taninos por tener acción astringente y por lo tanto al ser empleada las hojas en un preparado específicamente infuso el cual se administra por vía oral una de las formas que controle y evite la hiperglicemia al disminuir la absorción intestinal (16,20)

En el presente trabajo se han realizado diferentes pruebas una de ellas es la de someter al animal de experimentación a sobrecarga de glucosa encontrándose un incremento de los niveles de glicemia conforme pasa el tiempo hasta un valor máximo de 131 mg/dL a los 60 minutos y seguidamente disminuye a un valor de 96.50 mg/dL a los 120 minutos(Tabla N° 2, Grupo I) siendo estadísticamente significativo. Esta respuesta se debe a que en un primer momento la llegada de la sobrecarga de glucosa a sangre y seguidamente se activan los mecanismos de regulación que van a llevar a una distribución y utilización de la glucosa por diferentes procesos como: glicólisis, glucogénesis, vías de las pentosas, lipogénesis, activación de la liberación de insulina del páncreas.(26,27,28)

En el segundo grupo de trabajo (Tabla N° 2, Grupo II) se tiene los valores de glicemia diferentes al primer grupo debido a que se les administró infuso de las hojas de culen por vía oral a la dosis de 160mg/Kg y sobrecarga de glucosa hallando valores más elevados de 107.67 mg/dL a los 30 minutos y luego disminuyo a un valor de 85.83 mg/dL. Esta respuesta se debe a la presencia de los fitoconstituyentes que en forma sinérgica o aislada ejercen su efecto sobre la glicemia ya sea por la presencia principalmente flavonoides, taninos los que desde un primer instante activan los mecanismos de regulación con relación a la glicemia y evitan que se eleve.(20)

Otra prueba fue la de determinar si el efecto era a nivel de intestino por lo que se trabajo con dos grupo (Tabla N° 3, Grupos III y IV) extrayendo el intestino y colocando en solución Tyrode glucosado obteniéndose valores de 49.83 mg/dL a los 90 minutos y al grupo de Tyrode con infuso mas solución de glucosa un valor elevado de 28.00 mg/ dL a los 60 minutos lo que indicaría que una de las formas probables en que ejerce su



**Figura N° 2. Animales de experimentación empleados en la investigación**

acción los fitoconstituyentes presentes en el culen sean a nivel de la absorción intestinal; debido a que en el intestino el pasaje de glucosa podría alterarse por dichos fitoconstituyentes favoreciendo una disminución de glicemia, por modificación de los receptores de glucosa de la pared intestinal que son

los glut 1 y 5 (29,30)

Se realizó las comparaciones estadísticamente y se obtuvo diferencia significativa de los niveles de glucosa con relación a las diferentes pruebas realizadas por lo que el infuso de hojas ha de tener efecto hipoglicemiante.

## CONCLUSIONES

Después de realizado el presente trabajo de investigación podemos concluir:

1. Las hojas de la especie *Psoralea glandulosa* presenta los siguientes fitoconstituyentes: fenoles, flavonoides, taninos.
2. El infuso de las hojas de *Psoralea glandulosa* presenta efecto hipoglicemiante.

Entre las recomendaciones que podemos formular:

1. Dar mayor apoyo al estudio de plantas

2. Realizar comparaciones de las plantas de una misma especies de diferentes lugares.
3. Realizar también el análisis del terreno de donde proviene.
4. Promover una mayor implementación de equipos, reactivos, materiales de laboratorio para realizar un mejor estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldave A, Mostacero J. Botánica aplicada a la farmacia. Texto mimeografiado. UNT. Trujillo, Perú 1985.
2. Mostacero, J, Mejia F, Araujo E. Botánica II. 1ra. ed. Edit. Trujillo. Libertad. Trujillo, Perú. 1990. pp. 4, 154- 157
3. Sagrera J. Enciclopedia de medicina natural. 1ra. ed. Vol. III edit. Edires Zamora S.A. Colombia. 1991. pp. 401,415,416.
4. Angulo P. La medicina tradicional en el desarrollo de los medicamentos. 1ra. ed Edit. De Mar EIRL. Lima. Perú 1997. pp: 16.
5. Baudillo J. Guía de la flora medicinal. Edit. Aedos S.A. España. 1995. pp. 9,10.
6. Cabieses F. Apuntes de Medicina Tradicional. 1ra. ed. CONCYTEC Lima, 1998. pp. 1-8
7. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. 2da. ed. Edit. Pontificia. Universidad Católica Lima. Perú. 1994. pp. 312,325.
8. Kroeger A y Luna R. Atención Primaria de Salud. Principios y Métodos. Organización Panamericana de la Salud 2da. ed. Edit. Pax México. 1992. pp. 564.
9. Trease G. La Herboristeria en el Perú. I Congreso Internacional de Plantas Medicinales Tradicionales. Lima. Perú. 1998. pp. 55
10. White A, Handler P y Smith E. Principios de Bioquímica. 6ta ed. Edit. La Colina S.A. España. 1993. pp. 1339,1340.
11. Tutsh D, Boss N y Wandering G. Diccionario Médico 1ra. ed. Edit. Doyma 1993. pp. 505-506.
12. Herrera E. Elementos de Bioquímica. 1ra. ed. Edit. Interamericana S.A. de C.V. México D.F. 1993. pp. 343,943,945.
13. Berkow A. El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 8va. ed. Edit. Doyma. México D.F. 1989. pp. 1123- 1208
14. Prihoda A. Las Plantas Medicinales 1ra. ed. Edit. Susaeta Madrid 1990. pp. 7 – 14
15. Apuntes Primer Congreso Fito 2000. Curso Internacional Fitofarmacia, del 27 al 30 setiembre del 2000 Lima, Perú.
16. Hueda C y Estrada J. Estudio Fitoquímico del extracto acuoso de los frutos de *Cheilantus myriophylla* y su ensayo de la actividad hipoglicemiante en conejos con hiperglicemia experimental. Tesis Br. UNT. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Trujillo, Perú. 1998.
17. Villanueva A. y Rodriguez L. Identificación de los Fitoconstituyentes del extracto acuoso de *Gentianella gramminea chinchimali* y su ensayo hipoglicemiante en *Oryctolagus cuniculus* con diabetes experimental. Tesis. Br. UNT. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Trujillo. Perú. 1991.
18. Presanna G y col. Hipoglicemic effect of *Coccinia indica*: Mechanism of action. Planta Med. 59.
19. Torres E y Vásquez M. Determinación de los Fitoconstituyente de las hojas de *Ilex guayasa* y efecto de su extracto acuoso en hiperglicemia experimental en *Rattus rattus* var. *albinus*. Tesis. Br. UNT. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Trujillo, Perú. 1998.
20. Sánchez de Van Oordt R. Plantas Medicinales antidiabéticas. 1ª ed. Auspicio Sistema de Información Antonio Raimondi SICAR Lima, Perú. 2001 pp. 25 – 28
21. Bances M y col. Guía Moderna de Medicina Natural 1ra. ed. Edit. Asmidor Madrid. 1992 pp. 64.
22. Wiener Lab. Vademécum. Reactivos para Laboratorios Clínicos. Rosario, Argentina. 1993.
23. Sánchez F y col. Hipoglicemic activity of juniper berries. Plan. Med. 60 España. 1993 pp.197 – 200.
24. González A y col. Guía de Química Fisiológica 2001 Trujillo, Perú pp. 22 - 24.
25. Miller I y col. Probabilidad y Estadística para Ingenieros. 1ra. ed. Edit. Prentice Hall Hispanoamericana S.A. México 1992. pp.137, 208, 268.
26. Herrera E. Elementos de Bioquímica. 1ra. Ed. Edit. Interamericana México. 1993.346 - 351.
27. Roskoski R. Bioquímica. 1ra. ed. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana. México 1998. pp. 100 – 102.
28. Montgomery R y col. Bioquímica. 6ta. ed. Edit. Harcourt España 1998. pp. 184 – 186.
29. Villavicencio M. Bioquímica I. 2da ed. CONCYTEC Lima, Perú 1996. pp.258 – 260.
30. Murray R y col. Bioquímica 15 ed. Edit. Manual Moderno México 1999. pp. 754, 755.