

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**TOXICIDAD AGUDA ORAL DEL EXTRACTO ETANÓLICO
DE LA CORTEZA DEL FRUTO *Passiflora edulis* Sims SOBRE
Mus musculus var. *albinus***

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO
ACADÉMICO DE BACHILLER EN FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

AUTOR

BONIFACIO ROJAS, JUNIOR JUAN

ORCID: 0000-0002-2788-4550

ASESOR

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE – PERÚ

2019

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Bonifacio Rojas, Junior Juan

ORCID: 0000-0002-2788-4550

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de Pregrado, Chimbote,
Perú

ASESOR

Zevallos Escobar, Liz Elva

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de La Salud,
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote, Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

VASQUEZ CORALES, EDISON

ORCID: 0000-0001-9059-6394

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a mi profesora Liz Zevallos Escobar por sus enseñanzas, dirección, sugerencias y apoyo incondicional con sus valiosos conocimientos en la ejecución de esta investigación.

A todos los profesores de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, quienes me brindaron sus conocimientos y experiencias.

A la dirección y personas que forman parte de la Administración de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica, por su ayuda importante y colaboración en todos estos años de estudio.

A mis compañeros que demostraron su amistad y preocupación en todo momento y a todas aquellas personas que de una u otra manera colaboraron en la realización de este trabajo.

DEDICATORIA

En primer lugar, a Dios, por ser el motor de vida y guiarme por el buen camino, brindándome las fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban.

A mis padres Isaac y Marleny, por el apoyo incondicional, por su entrega y sacrificio para sacarme adelante. Por darme todo lo que soy como persona, valores, principios, carácter, empeño, perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos.

A mi hermana Yosi, por su estímulo permanente que me ha impulsado a culminar mi carrera profesional con éxito.

A mis profesores que, en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas.

RESUMEN

La investigación tiene como objetivo determinar la toxicidad aguda oral de la corteza del fruto de la *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) en animales de experimentación. Para el estudio, se empleó extracto etanólico al 7.5% de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims recolectadas en el distrito de Chimbote, evaluándose mediante el ensayo de toxicidad aguda durante 14 días en *Mus musculus* albinos machos con un peso promedio de 30 gramos. Previo al ensayo, las cortezas del fruto de las Passifloras fueron secadas, pulverizadas, maceradas, filtradas y concentradas. Los animales usados en el ensayo estuvieron con suministro de agua y comida ilimitada, separados en dos grupos de cuatro: grupo control, al cual se le administró vehículo (agua destilada) y grupo experimental, al cual se le administró extracto etanólico de la corteza de la *P. edulis* Sims en dosis única de 2 g/kg, por vía oral, con un tiempo de evaluación de 14 días. Durante el ensayo, en los días 0, 7 y 15 se procedió al pesaje de los animales, los cuales no presentaron una variación importante. Se evaluaron los signos clínicos tales como: cambios en la piel y pelaje, ojos, ocurrencia de secreciones y excreciones, cambios en el paso, postura y respuesta a la manipulación, así como el consumo de alimentos y agua, obteniendo como resultado estar en los rangos correspondientes a su especie. La observación macroscópica realizado a los órganos (pulmón, estómago e hígado) en el día 15 no demostró toxicidad significativa a la sustancia de prueba, concluyendo que la corteza del fruto de la especie empleada no presenta toxicidad.

Palabras claves: Toxicidad aguda, *Passiflora edulis* Sims, Extracto, *Mus musculus*

ABSTRACT

The objective of this research is to determine the acute toxicity of the bark of the fruit of *Passiflora edulis* Sims (passion fruit) in experimental animals. For the study, Ethanolic extract was used to 7.5% of the bark of the fruit of *P. Edulis* Sims collected in the district of Chimbote, evaluated by the trial of acute toxicity for 14 days in *Mus musculus* male albinos with an average weight of 30 grams. Prior to the assay, the rinds of the fruit of the Passiflora were dried, pulverized, macerated, filtered and concentrated. The animals used in the trial were supplied with unlimited water and food, separated into two groups of four: control group, which was administered vehicle (distilled water) and treated group, which was administered ethanolic extract of the bark of *P. Edulis* Sims in doses of 2 g/kg at a single dose, by mouth, with an evaluation time of 14 days. During the rehearsal on days 1, 7 and 15 the animals were weighed, which did not show significant variation. Clinical signs were evaluated, such as: changes in the skin and fur, eyes, occurrence of secretions and excretions, changes in gait, posture and response to manipulation, as well as food consumption and the result of being in the ranks corresponding to their species. The macroscopic observation made to the organs (lung, stomach and liver) on day 15 did not show significant toxicity to the test substance, concluding that the bark of the fruit of the spice used does not present toxicity.

Keywords: acute toxicity, *Passiflora edulis* Sims, extract, *Mus musculus*

ÍNDICE

JURADO	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. REVISIÓN DE LITERATURA	14
2.1. Antecedentes	14
2.2. Bases teóricas	15
III. HIPÓTESIS	31
IV. METODOLOGÍA	31
4.1. Tipo de investigación	31
4.2. Nivel de la investigación de la tesis	31
4.3. Diseño de la investigación.....	32
4.4. Población y muestra	34
4.5. Definición y operaciones de variables.....	35
4.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	35
V. RESULTADOS	36
5.1. Resultados	36
5.2. Análisis de resultados.....	40
VI. CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Evaluación de los signos clínicos por 14 días correspondiente a los ratones de la especie <i>Mus musculus</i> del grupo experimental tras la administración oral del extracto etanólico de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims a una dosis de 2 g/kg.	36
Tabla 2 Examen macroscópico de órganos internos de los animales de experimentación y control en el día 15 de la investigación.	39
Tabla 3 Promedio de los pesos de los ratones de la especie <i>Mus musculus</i> del grupo experimental en los días 0, 7 y 15 administrados con extracto etanólico de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims a una dosis de 2 g/kg.	51
Tabla 4 Promedio de los pesos de los ratones de la especie <i>Mus musculus</i> del grupo control en los días 0, 7 y 15 administrados con agua destilada.	51

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Promedio de los pesos de los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo experimental en los días 0, 7 y 15 administrados con extracto etanólico de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis de 2 g/kg. 37

Gráfico 2 Promedio de los pesos de los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo control en los días 0, 7 y 15 administrados con agua destilada. 38

I. INTRODUCCIÓN

El ser humano en la tierra ha permitido el comienzo de la utilización de plantas medicinales por el íntimo contacto con la naturaleza, llegando a perfeccionar la medicina natural a partir de la experiencia acumulada por la ingesta accidental o voluntaria de algunas especies vegetales, adaptándose de esta forma en el uso de plantas originarias de su zona y pudiendo identificar sus beneficios medicinales y tóxicas ⁽¹⁾.

En las poblaciones de nuestro Perú, el uso de plantas medicinales constituye un papel importante en su historia, debido a que forma parte de su cultura y ser la única vía para la elaboración de diversos remedios para combatir enfermedades o síndromes. En la actualidad, se generan estudios de raíces, tallos, hojas y frutos, basándose en las sustancias que componen a la misma y que pueden ser de carácter simple como alcaloides, o de carácter complejo como resinas o aceites esenciales. ⁽²⁾.

La medicina tradicional, el cual hace uso de plantas medicinales debido a los efectos positivos que producen en los seres humanos, es la base para el progreso de la medicina moderna por el gran potencial de principios activos que pueden encontrarse, siendo en su mayoría, principios activos no identificados y mucho menos evaluados dentro de un ámbito médico; el cual, es un suceso que atrae la atención de la industria farmacéutica para la elaboración de nuevos medicamentos.

En el Perú, debido a su ubicación geográfica, presenta diversos pisos ecológicos y microclimas, lo que le permite poseer una gran biodiversidad en recursos naturales, identificándose de esta forma un buen número de especies con actividad terapéutica. Ejemplo de ello y como elemento de investigación, es el fruto de *Passiflora edulis* Sims, conocida por su nombre común como maracuyá, perteneciente a la familia de las Passifloras y poseyendo más de 400 variedades conocidas. Presenta diversas propiedades nutricionales y es empleado como fuente medicinal, la cual se basa en las propiedades calmantes (efecto depresor en el sistema nervioso) de la passiflorina o maracuyina, producto natural encontrado también en sus hojas; además de otros componentes presentes en la corteza (cáscara) del fruto, como la pectina, que es rica en fibra soluble ^(3, 4).

La importancia de esta especie se centra en la utilidad para combatir distintas enfermedades y trastornos mentales, diurético, gastrointestinales, hepático, usada también como tranquilizante, sedante y calmante en personas que presentan diversas afecciones y que recurren a terapias alternativas. Pero, así como los principios activos atribuidos al fruto le brindan propiedades terapéuticas, también puede existir la capacidad de ocasionar intoxicaciones y un sin número de reacciones adversas que pueden manifestarse si se utilizan por períodos prolongados o en dosis altas por el hecho de ser naturales y al aducir que son inocuas y seguras ^(5, 6).

La realización del estudio toxicológico del fruto de *P. edulis* Sims tiene como finalidad respaldar su utilización y detectar posibles cuadros de toxicidad ocasionada por su uso, en específico, su corteza o cáscara, el cual es consumido

comúnmente en extractos, jugos o por cocción, para el beneficio de la población al garantizar su eficacia y seguridad. Por tanto, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Presentará toxicidad aguda oral el extracto etanólico de la corteza del fruto de la *Passiflora edulis* Sims?

Teniendo como objetivo general

- Determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de la corteza del fruto *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) sobre *Mus musculus* var. *albinus*.

Y como objetivos específicos:

- Evaluar los signos clínicos correspondientes a los animales de experimentación después de la administración por vía oral del extracto etanólico de la corteza del fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) a una dosis de 2 g/kg.
- Determinar los promedios del peso corporal de los animales de experimentación y de control en los días 0, 7 y 15 de la investigación.
- Examinar a nivel macroscópico los órganos internos de los animales de experimentación y control en el día 15 de la investigación.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

Un estudio realizado en Ecuador durante el año 2017 buscó evaluar la toxicidad aguda de los extractos etanólicos de hojas de *Passiflora ligularis* y *Passiflora mixta*, el cual fue desarrollado en la escuela superior Politécnica de Chimborazo en el Laboratorio de Productos Naturales y Bioterio de la Facultad de Ciencias por el autor **Roman** ⁽⁷⁾. El material biológico utilizado fueron ratas albinas de la especie *Rattus norvegicus* adultas, a los cuales se les administró los extractos a dosis única por 14 días, realizando evaluaciones de signos tóxicos; antes y después del ensayo, valorando indicadores hematológicos (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y bioquímica clínica (alanino amino transferasa ALT o TGP, aspartato amino transferasa AST o TGO, bilirrubina, creatinina, urea). Se obtuvo como resultado la no mortalidad ni alteraciones clínicas o hematológicas que demuestren un efecto tóxico visible de los extractos.

Sánchez ⁽⁶⁾ en su estudio realizado en el año 2017, se propuso como objetivo evaluar la toxicológica aguda de los extractos etanólicos de hojas de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis* sobre *Rattus norvegicus* por vía oral. La investigación se realizó en la escuela superior Politécnica de Chimborazo en el Laboratorio de Productos Naturales y Bioterio de la Facultad de Ciencias en Ecuador. Se hicieron ensayos de química sanguínea y biometría hemática; posterior se realizó necropsia y examen histopatológico de órganos (corazón, riñón, hígado, cerebro, pulmón). En los resultados hematológicos existió un ligero

aumento en valores de glóbulos blancos, y reducción de glóbulos rojos con respecto a los valores basales antes de la administración. En los valores de bioquímica clínica se produjo un aumento en valores de TGO, TGP y urea; el análisis histopatológico de órganos no demostró toxicidad significativa imputable a la sustancia de prueba.

Rojas y Díaz ⁽⁸⁾ en su estudio de evaluación de la toxicidad del extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá), el cual fue realizado en el Instituto de Investigaciones Clínicas e Instituto de Patología y en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en el año 2009, tuvieron como objetivo determinar la toxicidad oral a dosis repetidas del extracto metanólico de las hojas de *Passiflora edulis* en ratas albinas. Los resultados finales no mostraron mortalidad ni alteraciones clínicas o hematológicas en los animales de experimentación.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Plantas medicinales

Plantas medicinales son todas aquellas que presentan principios activos distribuidos principalmente en la semilla, la raíz, las hojas, las flores o el fruto; los cuales, a dosis precisas pueden producir efectos beneficiosos frente a las enfermedades. El estudio de estos componentes se enfoca en las sustancias que desempeñan una acción farmacológica sobre el ser humano o seres vivos ⁽⁹⁾.

Por lo tanto, son un recurso fundamental para las comunidades campesinas e indígenas de nuestro país, debido a que poseen una variedad de estos principios que determinarán la aplicación que finalmente ésta tendrá. Destacando, además, que el poder curativo de las plantas medicinales depende principalmente del hábitat, su forma de preparación y recolección (10).

2.2.1.1.Principios activos

Los principios activos son sustancias que se encuentran en las distintas partes u órganos de las plantas y que alteran o modifican el funcionamiento de órganos y sistemas del cuerpo humano y animal. Los principios activos pueden aparecer en toda la planta, generalmente en las raíces y en la corteza presentan los niveles más altos. Las flores, semillas o frutos, son partes que contienen varios de los principios activos. Estos varían a lo largo de una misma especie y en una misma planta de acuerdo a factores como época del año, características del suelo, etc. también son importantes los estímulos químicos a que es sometida la planta en los niveles de ciertos componentes.

Los análisis bioquímicos son los que han podido determinar cuáles son los componentes principales de las plantas medicinales, es decir los principios activos. Estos se clasifican, según su estructura química, en grupos:

- Productos resultantes del metabolismo primario (procesos químicos que intervienen en forma directa en la supervivencia, crecimiento y reproducción): Glúcidos, lípidos, derivados de aminoácidos.
- Productos derivados del metabolismo secundario (no son esenciales para el metabolismo, sino que son sintetizadas como defensa, adaptación, etc.): son los más importantes como principios activos.
 - Heterósidos. Antraquinónicos, Cardiotónicos, Cianogénicos, Cumarínicos.
 - Fenólicos, Flavónicos, Ranunculósidos, Saponósidos, Sulfurados
 - Polifenoles. Ácidos fenólicos; Cumarinas; Flavonoides; Lignanos; Taninos; Quinonas.
 - Terpenoides. Aceites esenciales; Iridoides; Lactonas; Diterpenos; Saponinas.
 - Alcaloides. Atropina, cocaína, codeína, emetina, escopolamina, esparteína, hiosciamina, etc.
- Otros principios activos. Mucílagos y gomas ⁽¹¹⁾.

2.2.1.2. Uso racional de las plantas medicinales

Comprenden una serie de estrategias que tiene como finalidad de promover la utilización segura, eficaz y eficiente a través de la reglamentación, la investigación para una buena contribución potencial

en el uso racional de plantas medicinales dirigida al bienestar y la atención de salud a las personas ⁽⁷⁾.

En la actualidad, el interés por el uso de las plantas medicinales se ha incrementado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más del 80 % de la población mundial principalmente de países en vías de desarrollo, utiliza la medicina tradicional como parte de su atención primaria de salud y que gran parte de los tratamientos tradicionales comprenden el uso de extractos de plantas o sus principios activos. Por lo que la validación de la no toxicidad de las plantas medicinales resulta de gran valía, ya que representa la seguridad de la población que las consume ⁽¹²⁾.

2.2.1.3. Formas de consumo

Las formas de consumo de las plantas con propiedades medicinales son en forma de:

- Esencias florales: Concentran la esencia de la planta, trabajando sobre los estados energéticos o emocionales y su capacidad de aliviar.
- Extractos: Solución alcohólica (o con glicerina vegetal) que permite extraer las propiedades de las plantas.
- Gotas: Sustancias medicinales de la planta diluidas en líquido. Usos más frecuentes colirio para los ojos, antibióticos.

- **Infusión:** Producto del contacto de agua hirviendo sobre la parte de la planta elegida, normalmente seca, dejándola en reposo por unos minutos, diez a quince minutos aproximadamente.
- **Maceración:** Extracción de la sustancia medicinal de la planta al dejárla en íntimo contacto con líquidos fríos o calientes, vino, aceite o alcohol, variando el tiempo del proceso, según el tipo de planta.
- **Ungüentos:** Preparados a base de sustancias extraídas de las plantas, más algunas sustancias grasas (aceite, vaselina, lanolina) ⁽⁹⁾.

2.2.1.4. Beneficios de las plantas medicinales

Las plantas medicinales en combinación con sus principios activos constituyen una acción sinérgica, potenciando su acción y haciéndolas más completas y duraderas que el principio o principios activos aislados.

Por lo tanto, las plantas medicinales son beneficiosas porque:

- Son accesibles en cuanto a su recolección y uso.
- Desempeñan una acción global sobre el organismo debido a la actividad que realizan sus principios activos.

- Presenta un efecto más duradero, aun cuando este sea lento en comparación con los medicamentos convencionales.
- Inducen acciones de regulación y protección de las funciones del organismo, presentando menores efectos secundarios, lo que permite tratamientos más prolongados.
- Usados como una opción complementaria a los tratamientos con medicamentos convencionales.
- No genera altos gastos económicos, ni de mucho tiempo para su preparación.
- Para su aplicación no requiere de conocimientos ni de ninguna habilidad especial.
- Su eficacia, durante la historia, ha resuelto numerosos casos de problemas de salud ⁽¹³⁾.

2.2.1.5.Reacciones adversas de las plantas medicinales

Los principios activos contenidos en las plantas medicinales, son los responsables de las propiedades terapéuticas que se les atribuyen, pero también lo son de las intoxicaciones y reacciones adversas que pueden aparecer si son empleados en dosis inadecuadas o por períodos largos.

En la actualidad, la causa de muchas consultas médicas e ingresos a hospitales, corresponden al efecto indeseable provocado por el consumo inadecuado de plantas medicinales, desconociéndose incluso, que estas sean las responsables de tal efecto. La falta de información

actualizada y objetiva sobre los posibles riesgos y beneficios que puede provocar el uso de las plantas medicinales, es una de las causas principales de que la población se automedique con ellas, al manifestar inocuidad y seguridad por el hecho de ser naturales.

En vista de esta situación, es necesario promover las investigaciones y estudios de fármaco vigilancia en el campo de la medicina natural, ya que se debe tener total precaución a la hora de consumir estos productos vegetales, más aún, cuando son consumidos junto a fármacos para tratar diferentes enfermedades, por lo que no se puede conseguir la respuesta esperada y producir complicaciones ⁽¹⁴⁾.

2.2.2. Pasifloras

La familia Passifloraceae cuenta con 18 géneros y alrededor de 630 especies distribuidos a través del Neo trópico. Las características generales son que poseen estructura liana herbácea o leñosa, raramente arbustiva o arborescente, con hojas simples y alternas.

Las especies de pasifloras poseen una morfología específica lo que las hacen fácilmente identificables y catalogadas:

- La mayoría de las plantas son trepadoras que pueden tener tallos muy largos y flexibles. Pueden alcanzar los 40 metros de tallo enroscado.

- Poseen hojas lobuladas, algunas presentan hasta 3 lóbulos, de color verde oscuro con brillo en la parte delantera.
- Las flores presentan unos colores muy llamativos como rojo, amarillo, algunas de color blanco brillante, las formas son diversas, por lo general presentando 5 sépalos.
- Desde tiempos antiguos se utilizaban las hojas, flores y cascaras de frutos como calmante, el cual ayuda a la relajación y sedación ⁽⁷⁾.

2.2.2.1. *Passiflora edulis* Sims (maracuyá)

a) División taxonómica:

Clase: Equisetopsida

Subclase: Magnoliidae

Super Orden: Rosanae

Orden: Malpighiales

Familia: Passifloraceae

Género: *Passiflora*

Especie: *Passiflora edulis* Sims

Nombre Común: “maracuyá”

b) Distribución y hábitat

Es una especie nativa de regiones tropicales y subtropicales de Centro y Sudamérica, se cultivan comercialmente en Colombia, México, Brasil, Ecuador y Perú principalmente.

c) Características botánicas

Es una planta trepadora perenne que puede llegar a medir hasta nueve metros de longitud, tallo ligeramente ondulado o cilíndrico, rígido y leñoso, se adhiere a soportes a través de zarcillos espirales características de pasifloras. Las hojas son de color verde oscuro trilobuladas alternas con márgenes finamente dentados. Las flores son de gran viscosidad y se presentan solitarias a lo largo de nuevos brotes, normalmente es blanca con tintes que van desde el rojo hasta azul pálido.

d) Composición fotoquímica

La composición química de jugo del fruto de *P. edulis* muestra mayor cantidad de flavonoide y alcaloides y en mediana cantidad saponinas de tipo esteroideal y quinonas.

En extractos etanólicos de hojas de *P. edulis* se encuentran mayormente cumarinas y en mediana cantidad saponinas

triterpenoides y taninos catéquicos. Compuestos fenólicos, flavonoides, esteroides, aceites y terpenoides.

Otra investigación en extracto alcohólico de hojas de *P. edulis* indica alcaloides y flavonoides como compuestos mayoritarios, seguido de quinonas, compuestos lactónicos, compuestos fenólicos, resinas de azúcares y de baja presencia triterpenos, resinas y antocianinas.

Estudios más avanzados en hojas de *P. edulis* confirman la presencia de compuestos como vitexina, isovitexina, orientina e isoorientina mediante análisis HPLC-PDA ⁽¹⁵⁾.

2.2.2.2. Características del fruto de *P. edulis* Sims

El fruto es caracterizado por presentar en su composición química hidratos de carbono, ácidos orgánicos y vitaminas; aportando 46 calorías en solo 100 g de porción. En cuanto a sus necesidades ambientales, el maracuyá amarillo se desarrolla en altitudes que van desde los 300 a 1000 metros sobre el nivel del mar. Requiere suelos sueltos o arenosos, profundos de alto contenido de materia orgánica, cuyo pH se encuentre en 5.5 a 6.8. Complementando los anteriores requerimientos con un buen drenaje natural o dado por la pendiente del terreno; de lo contrario, el drenaje se debe asistir con obras donde el escurrimiento de agua sea permitido ^(16, 17).

El fruto del maracuyá presenta forma redondeada-ovoide con un diámetro de 4-8 cm y de 6-10 cm de largo; en su estado maduro la corteza puede presentar una coloración morada o amarilla de consistencia dura, con característica quebradiza, lisa y cerosa, de unos 3 mm de espesor; conserva un mesocarpio inferior carnosos y duro, formado por una serie de 5 capas de células. El endocarpio es de color blanco y la pulpa amarillo brillante, ácida, aromática y de sabor agridulce; contiene de 200 a 300 semillas de color negro, rodeada por una membrana mucilaginosa, conteniendo un jugo aromático en el cual se encuentran vitaminas y otros nutrientes. El fruto alcanza su madurez después de 60-70 días de haber sido polinizado y es clasificado como no climatérico, es decir, que con la concentración de azúcares que se colecta llega a su madurez total, cambiando únicamente el color de la cáscara ⁽¹⁸⁾.

2.2.2.3. Usos de la especie *P. edulis* Sims

Gracias a su forma y color, la mayoría de las especies de *Passiflora* presentan un interés ornamental. Un interés farmacéutico, debido a las propiedades sedantes, antiespasmódicas, antibacterianas e insecticidas. Pero son aún más apreciadas por sus frutos comestibles, que se consumen al natural o en preparados como jugos. Además, presentan interés en el ámbito industrial, debido al uso de las pectinas extraídas de la corteza en el sector alimenticio ⁽¹⁹⁾.

A partir de la información etnofarmacológica, los Passiflora se han utilizado ampliamente en la terapéutica tradicional de diversos países. *P. edullis* (maracuyá) es empleado como medicina tradicional, por ejemplo, en Portugal, el fruto es empleado en el tratamiento del carcinoma gástrico y como estimulante digestivo; en la India, las hojas frescas son consumidas como extracto en caliente para el tratamiento de disentería e hipertensión, así como para el alivio de la constipación; en Sudamérica, las hojas y flores son preparadas en infusión como sedante, así como para el tratamiento del insomnio e hipertensión, además como relajante muscular, diurético, para el alivio de dolores estomacales, tumores intestinales y fiebre ⁽²⁰⁾.

En el sector alimenticio, las pectinas extraídas de la corteza del *P. edulis* (maracuyá) son empleadas como agente gelificante y conservante. El uso de pectinas en las jaleas de frutas tradicionales es una de las aplicaciones industriales, como en el caso de mermeladas, postres, bocadillos, yogures, helados, etc. También se emplea las pectinas en la elaboración de flanes, actuando como espesantes; así como de coberturas en rellenos de repostería. Además, poseen una gran capacidad para estabilizar emulsiones, suspensiones y espumas. Esta característica resulta de gran utilidad en la producción de bebidas frutales concentradas ⁽¹⁷⁾.

2.2.3. Toxicidad

2.2.3.1. Toxicología:

La toxicología es el estudio de los venenos o, en una definición más precisa, la identificación y cuantificación de los efectos adversos asociados a la exposición a agentes físicos, sustancias químicas y otras situaciones. En ese sentido, la toxicología es tributaria, en materia de información, diseños de la investigación y métodos, de la mayoría de las ciencias biológicas básicas y disciplinas médicas, de la epidemiología y de determinadas esferas de la química y la física ⁽²¹⁾.

2.2.3.2. Toxicidad

Se define como "el estudio cualitativo y cuantitativo de los efectos deletéreos ocasionados por agentes químicos o físicos sobre la estructura y función de los sistemas vivos y la aplicación de estos estudios para la evaluación de la seguridad y la prevención de daños al hombre y a las formas de vida útiles".

El término cualitativo antes mencionado se refiere al tipo de órgano diana afectado, en comparación con otras sustancias conocidas, mientras que el término cuantitativo se refiere a la relación dosis-respuesta ⁽⁷⁾.

2.2.3.3.Tóxico

Un tóxico es una sustancia que puede producir una acción mortal en el organismo; el cual, puede manifestarse como una enfermedad clínica, trastornos funcionales o alteraciones biológicas críticas, es decir, predictivas de una alteración de la salud si persisten o se repiten (22).

2.2.3.4.Dosis

La dosis es la cantidad absoluta de sustancia que ingresa al organismo (mg, g, ml). Existe distintos tipos de dosis:

- Dosis de exposición: Cantidad de xenobiótico detectada en el ambiente.
- Dosis absorbida: La cantidad real de la dosis de exposición que ingresa en el organismo.
- Dosis administrada: La cantidad administrada (puede ser oral o por otras vías).
- Dosis total: La suma de las distintas dosis recibidas por un organismo (6).

2.2.3.5. Tipos de dosis

El rango de dosis necesario para producir un daño en un organismo vivo es muy amplio. Un parámetro toxicológico utilizado es la Dosis Letal 50, la cual se define como la dosis agudamente letal para el 50% de los animales a quienes la sustancia en cuestión fue administrada bajo condiciones de laboratorio controlada. Un nivel "subíndice 0" significa que la dosis no fue letal para ninguno de los animales y un nivel "subíndice 100" significaría que la dosis fue letal para el 100% de los animales. Las unidades de DL_{50} son mg/kg, que significa miligramos de la sustancia por kilogramo de peso corporal del animal. Mientras menor la DL_{50} , menor son los miligramos de la sustancia por kilogramo de peso corporal que es requerido para matar a los animales, y mayor es la toxicidad aguda. Viceversa, mientras mayor la DL_{50} , menor es la toxicidad aguda. DL_{50} y toxicidad aguda están inversamente relacionadas ⁽²³⁾.

2.2.3.6. Tipos de toxicidad

Los tipos de toxicidad están en relacionados a la dosis-tiempo, distinguiéndose toxicidad aguda de la crónica. Esta última, hace referencia a la habilidad de una sustancia para inducir daño sistémico como resultado de varias exposiciones repetidas durante un periodo prolongado de tiempo, en niveles relativamente bajos ^(22, 23).

Mientras que la toxicidad aguda, se centra en las experiencias en que los efectos perjudiciales de dichas sustancias son estimados a través de la respuesta de los organismos por exposición a un rango de concentraciones de la sustancia estudiada durante cortos periodos, con el fin de informar de la toxicidad relativa de las sustancias y de la sensibilidad de las especies, pudiéndose comparar o calibrar con las observaciones en el medio real; además, son rápidos, repetibles y fácilmente interpretables ⁽²⁴⁾.

2.2.3.7. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD)

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico provee metodología clara y precisa para realizar evaluaciones toxicológicas, para ello publicó las directrices 401, 414, 415, 416, 443, 420, 421, 423, 425; donde se aborda el procedimiento a seguir para determinar si una sustancia es tóxica, como clasificarla según su grado de toxicidad y el uso ético de animales de experimentación; en la presente investigación nos centraremos en la directriz 423 ⁽⁶⁾.

2.2.3.8. Directrices OECD 423 (ENSAYO DE PRODUCTOS QUÍMICOS, Toxicidad Oral Aguda; método de la Clase Tóxica Aguda)

Esta directriz crea acuerdos sobre valores de corte de la DL₅₀ armonizados para la clasificación de las sustancias que difieren de los

límites recomendados en la directriz OECD 401 (Acute Oral Toxicity), considera suficiente las pruebas en un solo sexo (usualmente hembras). Este procedimiento es reproducible, utiliza pocos animales y es capaz de clasificar sustancias de manera similar a los otros métodos de ensayo de toxicidad aguda (OECD 420-425).

El método utiliza dosis predefinidas y los resultados permiten clasificar una sustancia de acuerdo con el Sistema Mundialmente Armonizado para la clasificación de sustancias químicas, los animales moribundos, o los animales que presenten signos de sufrimiento severo y duradero serán sacrificados humanamente, el método no pretende el cálculo de una DL_{50} precisa, pero si la permite ⁽⁶⁾.

III. HIPÓTESIS

El extracto etanólico de la corteza del fruto de *Passiflora edulis* no presenta toxicidad aguda oral al ser consumido en dosis altas.

IV. METODOLOGÍA

4.1. El tipo de investigación

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de tipo experimental, ya que permitirá analizar el efecto producido por la variable (concentración del extracto etanólico).

4.2. Nivel de la investigación de las tesis.

El nivel de investigación es de enfoque cuantitativo, por tanto, permite la enumeración y medición a través de las matemáticas, la misma que debe ser sometida a los criterios de la confiabilidad y validez; busca reproducir numéricamente las relaciones entre los objetivos y fenómenos y, por lo general se la relaciona con los diseños denominados tradicionales o convencionales, por ello, el análisis cuantitativo de contenido es condición indispensable para la valoración cuantitativa.

4.3. Diseño de la investigación

El presente estudio desarrollará los siguientes procedimientos que se seguirán para resolver nuestra pregunta de investigación.

4.3.1. Material biológico

Se realizó un estudio de tipo experimental, en el que se empleó ratones machos, con un peso promedio de 30g, con alimento y agua, a una temperatura promedio de 22°C, con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas y albergados en su respectiva jaula; teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) ⁽⁸⁾.

4.3.2. Obtención del extracto metanólico

Los frutos de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) fueron recolectados en el Distrito de Chimbote, Provincia de Santa, Departamento de Ancash, Perú. La corteza del fruto se desecó a 38°C en una estufa, en el laboratorio de farmacología y fitoquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ULADECH católica. El material seco y pulverizado de la corteza se maceró en alcohol de 80° por 7 días a temperatura ambiente. Finalmente, se filtró a través de papel filtro y se concentró a sequedad en un rotavapor ⁽⁸⁾.

4.3.3. Obtención del extracto semisólido

El producto proveniente del rotavapor fue almacenado y refrigerado hasta su utilización.

4.3.4. Determinación de la toxicidad aguda

La evaluación de la toxicidad aguda a dosis única se realizó según lo estipulado en el ensayo 423 de las directrices de la OECD (Organization for Economic Cooperation and Development). Se emplearon 8 ratones (machos); los animales fueron sometidos a un período de aclimatación y ayuno por 24 horas. El día antes del inicio del ensayo se conformaron los dos grupos con 4 ratones cada uno: control y experimental. Un grupo de control, al cual se le administró vehículo (agua destilada), y otro grupo

experimental, al cual se le administró extracto etanólico de la corteza de *P. edulis* Sims, en dosis de 2 g/kg, por única vez, vía oral, con un tiempo de evaluación por 14 días.

Se realizó observaciones clínicas diarias a los animales, las mismas que incluyeron fundamentalmente cambios en la piel y pelaje, ojos, ocurrencia de secreciones y excreciones, cambios en el paso, postura y respuesta a la manipulación, consumo de alimentos y agua. En la segunda semana de expuesto, se les evaluó la reactividad sensorial a los diferentes tipos de estímulos (ejem. estímulo auditivo y visual), la fuerza de agarre y la actividad motora.

Los animales fueron pesados al inicio del estudio y a los días 7 y 15. Al finalizar el estudio, se promedió el peso de los animales por los días establecidos y grupo, para observar cómo se comportó este parámetro durante el ensayo. Además, se realizó en el día 15 un examen a nivel macroscópico de los órganos internos (pulmón, estomago e hígado) luego de sacrificar a los animales previamente tratados con una sobredosis de Diazepam en ampolla ⁽⁸⁾.

4.4.Población y muestra

Población vegetal: Conjunto de frutos de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá)

Muestra vegetal: Se empleó aproximadamente 1 Kg de corteza, secadas a 38°C por 24 horas en estufa, posteriormente trituradas generándose un polvillo de aproximadamente 100 g que fueron utilizados para la obtención del extracto etanólico.

Criterios de inclusión.

- Frutos en buen estado vegetativo de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá)

4.5. Definición y operaciones de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Variable	Concentración del extracto etanólico de la corteza del fruto <i>Passiflora edulis</i> Sims	Inducción de la toxicidad oral	Toxicidad agua

4.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se utilizó la observación directa y otras características que se observen en la evaluación de la toxicidad agua oral. Los datos obtenidos fueron registrados en tablas y gráficas.

V. RESULTADOS

5.1.Resultados

Tabla 1

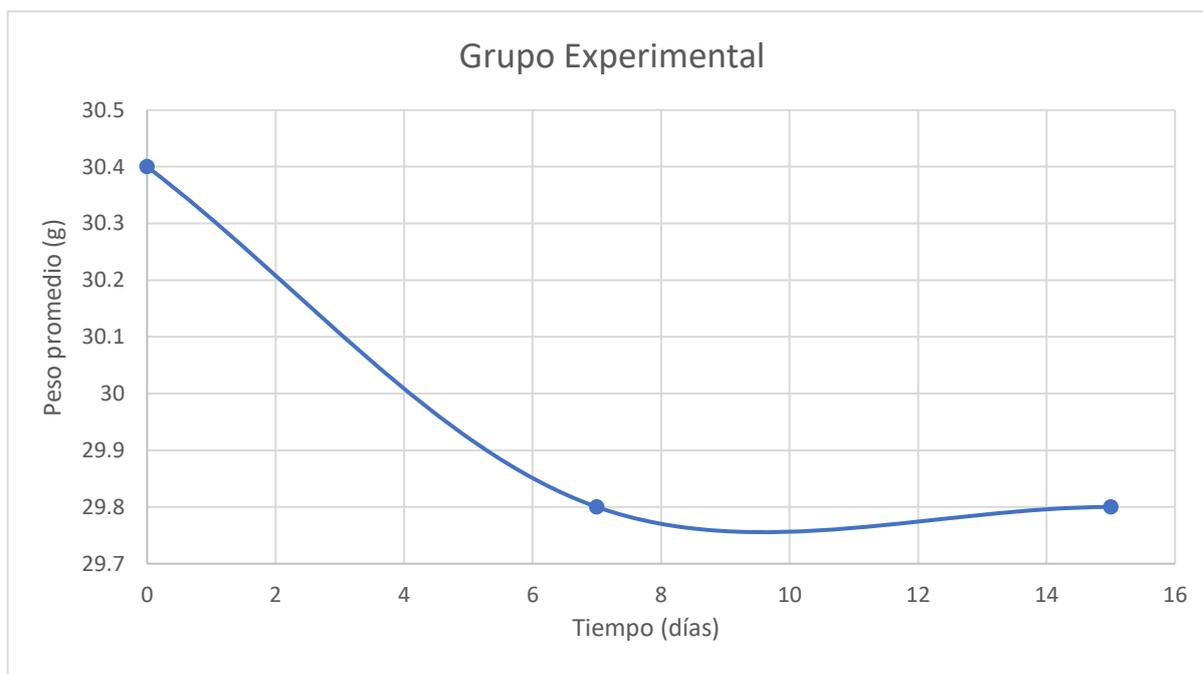
Evaluación de los signos clínicos por 14 días correspondiente a los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo experimental tras la administración oral del extracto etanólico de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis de 2 g/kg.

SIGNOS CLÍNICOS	EVALUACIÓN	OBSERVACIÓN
Semana 1		
Cambios en piel y pelaje	-	No se evidenciaron durante los 14 días de evaluación
Cambios en los ojos	-	
Ocurrencia de secreciones y excreciones anormales	-	
Cambios en el paso y postura	+	Perduraron por 30 minutos tras la administración oral del extracto etanólico
Respuesta a la manipulación	-	Solo tras la administración oral del extracto etanólico
Consumo de alimento y agua	+	Normales a partir de las 4 horas tras la administración del extracto etanólico
Semana 2		
Reactividad sensorial	+	Respuesta normal a la evaluación
Fuerza de agarre	+	
Actividad motora	+	
(+) se evidenció (-) no se evidenció		

Fuente: Datos propios de la investigación

Gráfico 1

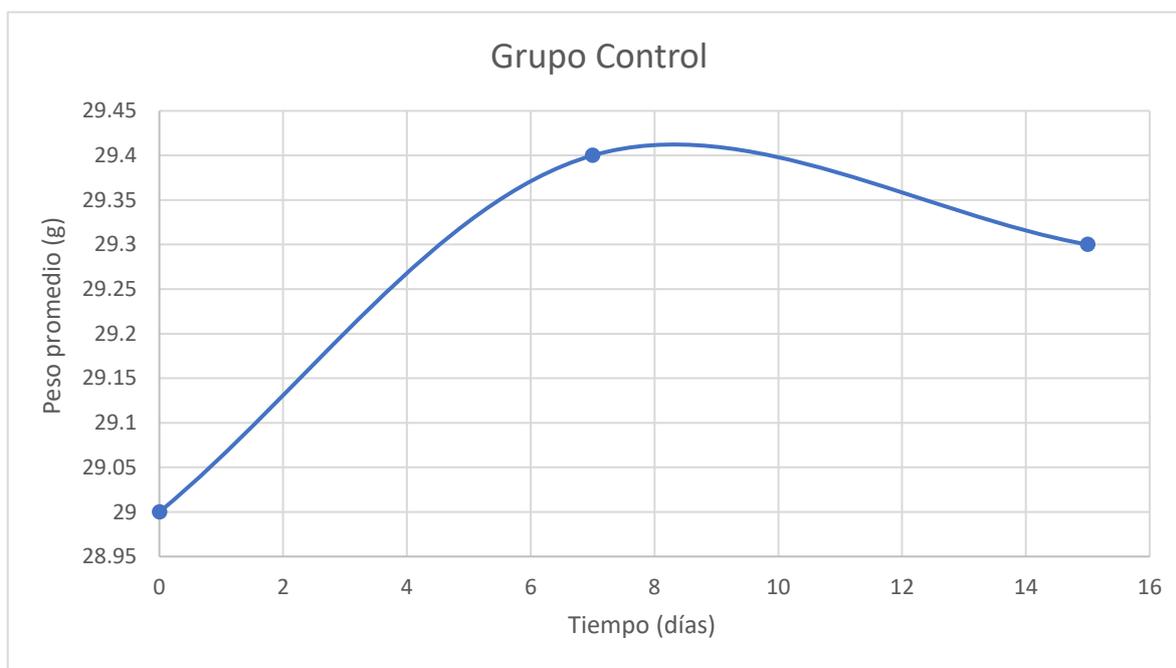
Promedio de los pesos de los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo experimental en los días 0, 7 y 15 administrados con extracto etanólico de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis de 2 g/kg.



Fuente: Datos propios de la investigación (Tabla 3)

Gráfico 2

Promedio de los pesos de los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo control en los días 0, 7 y 15 administrados con agua destilada.



Fuente: Datos propios de la investigación (Tabla 4)

Tabla 2

Examen macroscópico de órganos internos de los ratones del grupo experimental y control en el día 15 de la investigación.

EXAMEN MACROSCÓPICO		
Animal	Grupo experimental (<i>P. edulis</i> 2 g/kg)	Grupo control (agua destilada)
PULMÓN		
1	n	n
2	n	n
3	n	n
4	n	n
ESTÓMAGO		
1	n	n
2	n	n
3	n	n
4	n	n
HÍGADO		
1	n	n
2	n	n
3	n	n
4	n	n
n = normal		

Fuente: Datos propios de la investigación

5.2. Análisis de resultados

5.2.1. Análisis de los signos clínicos observados durante los 14 días después de la administración del extracto.

Durante los primeros 30 minutos, los animales mostraron un estado de somnolencia e inmovilización, recuperando progresivamente su movimiento y finalmente su actividad después de la administración por vía oral del extracto al 7.5% de la corteza del fruto de *P. edulis* a una dosis de 2g/kg de peso. Durante el periodo de observación, se analizaron los siguientes parámetros: cambios en la piel y pelaje, ojos, ocurrencia de secreciones y excreciones, cambios en el paso, postura y respuesta a la manipulación, así como el consumo de alimentos y agua, los cuales se normalizaron desde el segundo día.

Todos los parámetros evaluados mostraron como resultado, mantenerse dentro de los rangos correspondientes a su especie, como se describe en la **Tabla 1**, teniendo un 100 % de supervivencia.

A partir de los resultados expuestos, al ser comparados con los obtenidos por los autores **Chávez** ⁽⁶⁾ y **Román** ⁽⁷⁾, mantienen una cercana similitud, debido a que ambos autores exponen que, durante las primeras horas los animales presentaron sedación, somnolencia, falta de movilidad y disminución de apetito al término de la administración de las *Passifloras* en concentraciones de 2000 mg/Kg.

Además, mencionan que al segundo día la movilidad aumentó, el consumo de agua sobrepasó el promedio de los días de aclimatación, incrementó el apetito con respecto al día de administración, manteniendo una ligera somnolencia; siendo esta última percepción no identificada en la evaluación realizada a los animales de experimentación en esta investigación. Finalmente, refieren que, desde el segundo al quinto día, los promedios de consumo de agua y alimentos se estabilizaron desapareciendo totalmente la sedación y somnolencia; a partir del día 6 los parámetros de consumo de agua y bebida se normalizaron. Siendo estos datos, concluyentes para los autores, que las *Passifloras* en concentraciones de 2 g/kg no son tóxicas, al no registrarse síntomas asociados a la dosis administrada ni muerte de ningún animal.

5.2.2. Análisis de los promedios del peso corporal de los animales de experimentación y control

Los promedios de los pesos obtenidos de los animales de experimentación y de control, fueron resultado del pesaje realizado en los días 0, 7 y 15 de la investigación. En el análisis de los promedios de peso del grupo de los animales de experimentación, se percibió una ligera caída comprendida entre el día 0 al día 7, para posteriormente, mantenerse constante hasta el día 15 (**Figura 1**). Situación contraria en el grupo de los animales de control, en el que se observó un ligero aumento comprendido desde el día 0 al día 7, para posteriormente observarse una ligera caída en el día 15. (**Figura 2**).

En comparativa con los resultados obtenidos por los autores **Chávez** ⁽⁶⁾ y **Roman** ⁽⁷⁾, en el cual exponen que, los promedios de los pesos de cada grupo (blanco, vehículo, *P. edulis* 300 mg/kg, *P. quadrangularis* 300 mg/Kg, *P. edulis* 2000 mg/Kg y *P. quadrangularis* 2000 mg/Kg) en los días 0, 7 y 15, evidencian que el promedio de variación de los pesos en los animales del grupo experimentación no es significativo para un daño tóxico.

Fundamentándose la aplicación de esta variable, por ser un indicador importante y característico dentro de la valoración toxicológica aguda de una sustancia, pues está involucrado en una serie de cambios orgánicos en diferentes etapas de la vida. Es por ello que una variación en su valor sugiere algún efecto adverso de drogas o químicos y se considera significativa si hay una disminución de más de 10% del peso corporal inicial ⁽⁸⁾.

5.2.3. Análisis del examen macroscópico de órganos internos de los animales de experimentación y control en el día quince.

Tras los 14 días de evaluación, se procedió a observar después de la necropsia, la presencia de algún tipo de alteración microscópica a los órganos (pulmón, estómago e hígado), concluyendo esta evaluación con ningún tipo de anomalía en el grupo de animales de experimentación respecto a su forma, peso y color frente al grupo control (**Tabla 4**).

Estos resultados, en comparativa con los obtenidos por el autor **Chávez** ⁽⁶⁾, el cual manifiesta no haber observado daños existentes en los órganos

cerebro, pulmones, riñones, hígado y corazón, al presentar una coloración característica y ausencia de patologías macroscópicas; confirmando la no existencia de toxicidad aguda debido a la administración del extracto etanólico de las hojas de *Passifloras edulis*.

Tomando en consideración los resultados obtenidos en la evaluación de la toxicidad aguda oral (dosis única) de *Passiflora edulis*, se determina que la dosis letal media (DL₅₀) estimada para el extracto etanólico de la corteza del fruto, supera ampliamente la dosis correspondiente a los 2 000 mg/kg de peso, que según las normativas de la Comunidad Europea para la clasificación de la toxicidad aguda oral es considerada no clasificado, es decir, no tóxico ⁽⁸⁾.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico de la corteza del fruto *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) administrado por vía oral sobre los animales de experimentación *Mus musculus* albinos no presentó evidencia representativa de toxicidad.
2. Los signos clínicos observados durante el tiempo de evaluación a los animales de experimentación tras la administración oral del extracto etanólico del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis de 2 g/kg, no registró sintomatologías asociadas a la dosis administrada, obteniéndose un 100% de supervivencia.
3. La determinación de los promedios del peso corporal de los animales de experimentación obtenidos en los días 0, 7 y 15 de evaluación, tras la administración oral del extracto etanólico del fruto de *P. edulis* Sims, no manifestaron ninguna variación significativa el cual pueda determinar la existencia de un cuadro tóxico en contraste con los animales de control.
4. El examen a nivel macroscópico de los órganos internos de los animales de experimentación en comparativa con los de control, arrojó resultados normales respecto a su forma, peso y color; confirmando la no existencia de toxicidad aguda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz J. Más de 100 plantas medicinales [Libro electrónico]. España: Imprenta Pérez Galdós, S.L.U.; c2007 [Consultado: 13 de junio de 2017]. 258 p. Disponible en: <http://www.fitoterapia.net/archivos/200712/100pm-2.pdf?1>
2. Quevedo Y. Plantas medicinales: Un estudio de caso etnobotánico en la localidad de Ocoatepec, Municipio de Cuernavaca, Morelos [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias; 2015. [Consultado 13 junio 2017]. Disponible en: <https://docplayer.es/69000188-Universidad-nacional-autonoma-de-mexico-faculta-de-ciencias.html>
3. Quintero K. Niveles de Harina de Cáscara de Maracuyá (*Passiflora edulis*) en Elaboración de yogur natural al. Finca Experimental La María, Mocache-Ecuador 2013 [Tesis]. Quevedo: Universidad Técnica Estatal de Quevedo, Facultad de Ciencias Pecuarias; 2013. [Consultado 13 de junio de 2017]. Disponible en: <http://repositorio.uteq.edu.ec/bitstream/43000/320/1/T-UTEQ-0003.pdf>
4. Tapia W. Evaluación de tres programas de fertilización foliar complementaria luego del trasplante en el cultivo de maracuyá (*Passiflora edulis*) Var. Flavicarpa. Valencia, Los Rios [Tesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de ciencias agrícolas; 2013. [Consultado 19 junio 2017]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1022/1/T-UCE-0004-22.pdf>

5. Pozo G. Uso de las plantas medicinales en la comunidad del Cantón Yucumbi durante el periodo julio - diciembre 2011 [Tesis]. Loja: Universidad Técnica Particular de Loja, Área de Biología; 2014. [Consultado 13 de junio de 2017]. Disponible en: http://dspace.utpl.edu.ec/bitstream/123456789/6523/3/Pozo_Esparza_Gladys_Maria.pdf

6. Chávez L. Evaluación toxicológica aguda de los extractos etanólicos de hojas de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis* sobre *Rattus norvegicus* por vía oral [Tesis]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2017 [Consultado 19 junio 2017]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6370/1/56T00687.PDF>

7. Roman B. Evaluación toxicológica aguda de los extractos etanólicos de hojas de *Passiflora ligularis* y *Passiflora mixta* sobre *Rattus norvegicus* por vía oral [Tesis]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2017 [Consultado 20 mayo 2019] <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6369/1/56T00686.PDF>

8. Rojas J, Díaz D. Evaluación de la toxicidad del extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá), en ratas. AFM [Revista en línea] 2009 [Consultado 22 de junio de 2017]; 70(3): 175-80. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v70n3/a04v70n3.pdf>

9. Pozo G. Uso de las plantas medicinales en la comunidad del Cantón Yacuambi durante el periodo Julio - Diciembre 2011 [Tesis]. Loja: Universidad Técnica Particular de Loja, Área de Biología; 2014. [Consultado 24 mayo 2019]. Disponible en: http://dspace.utpl.edu.ec/bitstream/123456789/6523/3/Pozo_Esparza_Gladys_Maria.pdf

10. Campos A. Uso de plantas medicinales como analgésico-antiinflamatorio en la Parroquia Salasaca. [Tesis]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud; 2018. [Consultado 24 mayo 2019]. Disponible en: <http://repo.uta.edu.ec/bitstream/123456789/27760/1/Campos%20Arroba%20Adriana%20Elizabeth%281%29.pdf>

11. Gomez B. Uso de plantas medicinales en agentes tradicionales para tratar síntomas asociados a gastritis en Colcamar Amazonas, 2015 [Tesis]. Chachapoyas: Toribio Rodríguez De Mendoza de Amazonas, Facultad de Ciencias de la Salud; 2016. [Consultado 24 mayo 2019]. Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/914075/uso-de-plantas-medicinales-en-agentes-tradicionales-para-tratar_2N5eEul.pdf

12. Torres M, García E, Soto G, Aradillas C, Cubillas A. Evaluación de la toxicidad aguda *in vivo* del extracto etanólico y acuoso de *Calea urticifolia*. BC [Revista en línea] 2016 [Consultado 24 mayo 2019]; 94(1): 133-140. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bs/v94n1/2007-4476-bs-94-01-00133.pdf>

13. Chuan M. Plantas medicinales de uso tradicional en el centro poblado San Isidro, distrito de José Sabogal, San Marcos – Cajamarca [Tesis]. Cajamarca: Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2018. [Consultado 24 mayo 2019]. Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/614/FYB-007-2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Ochoa A, González Y, Viso F. Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos. MEDISAN [Revista en línea] 2006 [Consultado 24 mayo 2019]; 10(4). Disponible en: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:PXpZ3pEcvDUJ:bvs.sl.d.cu/revistas/san/vol10_04_06/san12406.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=pe
15. Niquinga D. Determinación de la dosis efectiva para actividad ansiolítica del extracto etanólico de hojas de *Passiflora edulis* y *Passiflora quadrangularis* en ratones *Mus musculus* mediante administración oral [Tesis]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias; 2017. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6425/1/56T00701.pdf>
16. Pereira V. Estudio a la aplicación de tres frecuencias y dos dosis de N-P-K más una fórmula de fertilizante foliar en el cultivo de maracuyá [Tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Agrarias; 2015 [Consultado 11 de julio de 2017]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/7384/1/TESIS%20DE%20GRADO.pdf>

17. Escobedo G. Valoración de la cáscara de maracuyá (*Passiflora edulis* F. flavicarpa Deg.) como sub producto para obtener pectina usando como agente hidrolizante ácido cítrico [Tesis]. Chiclayo: Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Facultad de Ingeniería; 2013. [Consultado 11 de julio de 2017]. Disponible en: http://tesis.usat.edu.pe/bitstream/usat/491/1/TL_Escobedo_Soberon_GilbertoMartin.pdf
18. Tapia W. Evaluación de tres programas de fertilización foliar complementaria luego del trasplante en el cultivo de maracuyá (*Passiflora edulis*) Var. Flavicarpa. Valencia, Los Rios [Tesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de ciencias agrícolas; 2013. [Consultado 19 junio 2017]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1022/1/T-UCE-0004-22.pdf>
19. Posada P. Estudios del comportamiento fisiológico de la semilla del maracuyá (*P. edulis* f. flavicarpa Degener), la granadilla (*P. ligularis* Juss.) y la gulupa (*P. edulis* f. *edulis* Sims) y zonificación agroecológica como estrategia para una Agricultura eco-eficiente y de conservación [Tesis Magistral]. Palmira: Universidad Nacional de Colombia, Escuela de posgrados; 2012 [Consultado 11 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/12696/1/7510003.2013.pdf>

20. Villena C, Arroyo J. Cisneros B, Espinoza E, Varas R, Fernández B. Efecto del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sims “maracuyá” en el nivel glicemia de ratas normales. CPED [Revista en línea] 2013 [Consultado 11 de julio de 2017]; 4(1):69-76. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/conocim.desarro/v4n1/a4.pdf>
21. Roldán E. Introducción a la toxicología [Libro electrónico]. México: UNAM, FES Zaragoza; 2016. [Consultado 24 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/publicaciones/libros/cbiologicas/libros/Toxico-ago18.pdf>
22. Lauwerys R. Toxicología industrial e intoxicaciones profesionales [Libro electrónico]. Barcelona: Masson, S.A.; 1994. [citado el 12 de julio de 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/ohYcMS>
23. Román C. Determinación de la DL50 y de toxicidad retardada a siete días del extracto de *Allium Ampeloprasum* en ratones [Tesis]. Valdivia: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias; 2000 [Consultado 22 de julio de 2017]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2000/fvr758d/doc/fvr758d.pdf>
24. Sarabia R. Toxicidad y acumulación de cadmio en poblaciones de diferentes especies de *Artemia* [Tesis]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de Ciencias Biológicas; 2002 [Consultado 8 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/9485/TesisRaquel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Anexo 1

Tablas referenciales aplicadas en las gráficas 1 y 2

Tabla 3

Promedio de los pesos de los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo experimental en los días 0, 7 y 15 administrados con extracto etanólico de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis de 2 g/kg.

Grupo experimental	Tiempo (días)		
	0	7	15
Ratón 1	28	28.5	29
Ratón 2	30.5	30.5	30
Ratón 3	32	30	29.5
Ratón 4	31	30	30.5
PROMEDIO	30.4	29.8	29.8

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 4

Promedio de los pesos de los ratones de la especie *Mus musculus* del grupo control en los días 0, 7 y 15 administrados con agua destilada.

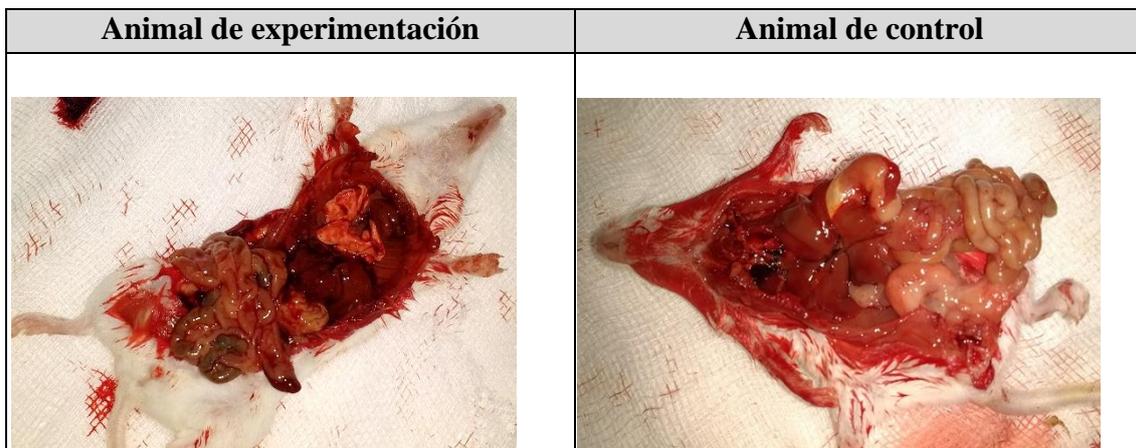
Grupo control	Tiempo (días)		
	0	7	15
Ratón 1	29	30	29.5
Ratón 2	28	29	29
Ratón 3	30	29	29.5
Ratón 4	29	29.5	29
PROMEDIO	29.0	29.4	29.3

Fuente: Datos propios de la investigación

Anexo 2

Evidencias fotográficas

Necropsia de los ratones del grupo experimental y control luego de los 14 días de evaluación.



Fuente: Datos propios de la investigación

Anexo 3

Características taxonómicas de la especie

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.
- Super Orden: Rosanae
- Orden: Malpighiales
- Familia: Passifloraceae
- Género: ***Passiflora***
- Especie: ***P. edulis*** Sims
- Nombre común: "maracuyá"

Muestra alcanzada a este despacho por JUNIOR JUAN BONIFACIO ROJAS, identificado con DNI: 71814555, con domicilio legal en San Miguel Mz. D Lote 13 Chimbote. Estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (ULADECH), cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis, para optar el grado de Bachiller en Farmacia y Bioquímica, titulado: Toxicidad aguda oral del extracto etanólico de la corteza del fruto ***Passiflora edulis*** "maracuyá"

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

Trujillo, 17 de junio del 2019




Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

Fuente: Herbarium Truxillense (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo.