

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

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

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

AUTOR

BONIFACIO ROJAS, JUNIOR JUAN

ORCID: 0000-0002-2788-4550

ASESOR

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE – PERÚ

2020

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

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

RODAS TRUJILLO, KAREM JUSTHIM

ORCID: 0000-0002-8873-8725

JURADO EVALUADOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Jorge Luis Diaz Ortega

Presidente

Mgr. Teodoro Walter Ramírez Romero

Miembro

Mgr. Karem Justhim Rodas Trujillo

Miembro

Mgr. Liz Elva Zevallos Escobar

Asesor

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 en animales de experimentación. Para el estudio, se empleó extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims recolectadas en el centro poblado Santa Clemencia, evaluándose mediante el ensayo de toxicidad aguda en *Mus musculus* var. *albinus*. Previo al ensayo, las cortezas del fruto de las *Passifloras* fueron secadas, pulverizadas, maceradas, filtradas, concentradas y liofilizadas. Para el ensayo, los animales estuvieron con suministro de agua y comida, separados en dos grupos de cuatro: grupo control, al cual se le administró agua destilada y un grupo experimental, al cual se le administró extracto etanólico liofilizado de la corteza de *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 14 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, ocurrencia de secreciones y excreciones, cambios en el paso, postura, respuesta a la manipulación, consumo de alimentos y agua, obteniendo como resultado estar en los rangos correspondientes a su especie. Las determinaciones bioquímicas sanguíneas realizadas en los días 0 y 15 de la investigación a ambos grupos no presentaron variaciones significativas. Finalmente, la observación macroscópica realizada a los órganos 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: *Mus musculus*, *Passiflora edulis* Sims, Toxicidad aguda

ABSTRACT

The research aims to determine the acute oral toxicity of the bark of the fruit of the *Passiflora edulis* Sims (passion fruit) in experimental animals. For the study, lyophilized ethanolic extract from the bark of the fruit of *Passiflora edulis* Sims collected in the town of Santa Clemencia was used, being evaluated by the acute toxicity test for 14 days in *Mus musculus* var. *albinus* with an average weight of 30 grams. Prior to the test, the barks of the fruit of the *Passifloras* were dried, pulverized, macerated, filtered and concentrated. The animals used in the test were with food and water supply, separated into two groups of four: control group, which was administered vehicle (distilled water) and experimental group, which was administered lyophilized ethanol extract from the cortex. of *P. edulis* Sims in a single dose of 2 g/kg, orally, with an evaluation time of 14 days. During the test, on days 0, 7 and 14 the animals were weighed, which did not show an important variation. Clinical signs were evaluated such as: changes in skin and fur, eyes, occurrence of secretions and excretions, changes in passage, posture and response to manipulation, as well as food and water consumption, resulting in being in the ranges corresponding to their species. The blood biochemical determinations performed on days 0 and 15 of the investigation to both groups did not show significant variations. Finally, the macroscopic observation made to the organs on day 15 did not demonstrate significant toxicity to the test substance, concluding that the bark of the fruit of the spice used does not present toxicity

Keywords: *Mus musculus*, *Passiflora edulis* Sims, Acute toxicity

ÍNDICE

JURADO	iii
JURADO EVALUADOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	iv
AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	5
2.1. Antecedentes	5
2.2. Bases teóricas	6
III. HIPÓTESIS	24
IV. METODOLOGÍA	25
4.1. Diseño de la investigación.....	25
4.2. Población y muestra	26
4.3. Definición y operacionalización de variables	28
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	29
4.5. Plan de análisis	31
4.6. Matriz de consistencia	32
4.7. Principios éticos	35
V. RESULTADOS	36
5.1. Resultados de la investigación	36
5.2. Análisis de resultados	42
VI. CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Evaluación de los signos clínicos correspondiente a la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo experimental tras la administración oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims a dosis única de 2 g/kg	36
Tabla 2 Variaciones de los parámetros bioquímicos sanguíneos (bilirrubina, albúmina, TGO y TGP) evaluados en la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> pertenecientes al grupo control y experimental antes de la administración	39
Tabla 3 Variaciones de los parámetros bioquímicos sanguíneos (bilirrubina, albúmina, TGO y TGP) evaluados en la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> pertenecientes al grupo control y experimental después de la administración	40
Tabla 4 Determinación de signos de toxicidad tras la observación macroscópica de órganos internos de la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo control y experimental en el día 15 de la investigación.....	41
Tabla 5 Promedio de los pesos corporales de la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo control administrados con agua destilada en los días 0, 7 y 14 de la investigación.....	55
Tabla 6 Promedio de los pesos corporales de la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo experimental administrados con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims a una dosis de 2 g/kg en los días 0, 7 y 14 de la investigación.....	55
Tabla 7 Resultados de análisis Anova para Bilirrubina perteneciente al día 0, antes de la administración.....	57
Tabla 8 Resultados de análisis Anova para Bilirrubina perteneciente al día 15, después de la administración.....	57
Tabla 9 Resultados de análisis Anova para Albumina perteneciente al día 0, antes de la administración.....	58
Tabla 10 Resultados de análisis Anova para Albumina perteneciente al día 15, después de la administración.....	58
Tabla 11 Resultados de análisis Anova para TGO perteneciente al día 0, antes de la administración.....	59
Tabla 12 Resultados de análisis Anova para TGO perteneciente al día 15, después de la administración.....	59
Tabla 13 Resultados de análisis Anova para TGP perteneciente al día 0, antes de la administración.....	60
Tabla 14 Resultados de análisis Anova para TGP perteneciente al día 15, después de la administración	60

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control durante la investigación 37

Gráfico 2 Comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental durante la investigación. 38

I. INTRODUCCIÓN

El inicio de la medicina tradicional se abre paso por el uso de las plantas medicinales y por la participación del hombre, quién basado en sus conocimientos, al verse en contacto con la naturaleza, y su posterior experiencia por el consumo accidental o voluntaria de ciertas especies vegetales, genera un sistema de creencias y prácticas que van transmitiéndose de generación en generación. En las poblaciones del Perú, el uso de plantas medicinales constituye un papel importante en su historia, debido a que forma parte de su cultura y por ser la vía única en la elaboración de numerosos remedios para combatir enfermedades o síndromes, empleando para tal fin raíces, tallos, hojas y frutos ⁽¹⁾.

La medicina tradicional, el cual hace uso de plantas medicinales debido a los efectos positivos producidos en los seres humanos, es la base para el progreso de la medicina moderna, por el gran potencial de principios activos que pueden encontrarse y que genera la atención de la industria farmacéutica. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos aplicados en Perú, la investigación a una gran parte de la flora sigue permaneciendo desconocida a causa de múltiples circunstancias; entre ellos: la falta de incentivos para la investigación, una limitada difusión de información sobre las especies vegetales investigadas y la diversa geografía que puede complicar el acceso a ciertas especies ⁽²⁾.

No obstante, los distintos pisos ecológicos y microclimas presentes en el Perú juegan un rol importante, y es que brindan la capacidad de 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 o fruta de la pasión, miembro de la familia de las dicotiledóneas *Passifloraceae*, con un peso promedio de 230g, globosa, con base y ápice redondeados; tiene una corteza o cáscara amarillenta, lisa, dura y cerosa; casi la tercera parte del fruto se encuentra compuesto de agua, es alto en vitamina C, provitamina A y minerales; los cuales, son muy aprovechables por el ser humano, favoreciendo a un cuerpo saludable y a un sistema inmunológico fuerte ⁽³⁾.

La importancia de esta especie se centra en la utilidad dentro de la medicina tradicional para combatir distintas enfermedades debido a los efectos beneficiosos que presenta, tales como: propiedades relajantes o calmante natural, ansiolíticas, antibacterianas, así como en la inhibición de procesos inflamatorios o fiebres. Pero, así como los principios activos atribuidos a la especie 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 aducir que son inocuas y seguras ⁽⁴⁾.

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, 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 liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims?

Teniendo como objetivo general

- Determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims (maracuyá) a dosis única de 2 g/kg sobre *Mus musculus* var. *albinus*.

Y como objetivos específicos:

- Evaluar los signos clínicos correspondientes a la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental, después de la administración por vía oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.
- Valorar el comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental con respecto al grupo control durante la investigación.

- Evaluar la variación de los parámetros bioquímicos sanguíneos (bilirrubina, albumina, TGO y TGP) realizados en la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control y experimental, antes y después de la administración de vehículo (agua destilada) y extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims de acuerdo al grupo establecido.
- Determinar signos de toxicidad según observación a nivel macroscópico de órganos internos de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control y experimental 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** ⁽⁵⁾. 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 demuestran un efecto no tóxico visible de los extractos.

Chávez ⁽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 ⁽⁷⁾ 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, tuvo 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

Se define plantas medicinales a aquellas que contienen principios activos distribuidos en uno o más órganos; principalmente en semilla, raíz, hojas, flores o fruto, que pueden ser empleados con un fin terapéutico para producir efectos curativos en las enfermedades o como precursor para la elaboración de medicamentos que ejerzan una acción farmacológica en el ser humano o seres vivos ⁽⁸⁾.

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⁽⁹⁾.

2.1.1.1.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 ⁽¹⁰⁾.

2.1.1.2. 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 ⁽⁵⁾.

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 ⁽¹¹⁾.

2.1.1.3. Formas de consumo y preparación

- **Infusión:** se vierte agua en ebullición sobre la sección elegida de la planta, se tapa y se deja reposar entre 5 a 10 minutos para una óptima absorción de los principios medicamentosos de la planta.
- **Decocción:** en agua caliente a punto de ebullición se deja hervir la sección de la planta deseada por un tiempo entre 5 – 10 minutos. Se apaga el fuego y se deja en maceración por 15 minutos. Beber en caliente.
- **Maceración:** Se extrae la sustancia medicinal de la planta, dejándola en un líquido frío o caliente, vino, aceite o alcohol, variando el tiempo del proceso, según el tipo de planta.

- Tinturas: Se elaboran dejando macerar la planta seca y triturada en alcohol por un lapso de 2 a 3 días a temperatura ambiente. Se consumen muy diluidas en agua.
- Gotas orales: Sustancias medicinales de la planta diluidas en líquido (agua o mezclas hidroalcohólicas). Usos más frecuentes colirio para los ojos, antibióticos.
- Jarabes: son soluciones duraderas en el tiempo al estar concentradas de azúcares con jugos u otras partes de la planta. Se dosifican a cucharadas.
- Zumos: Se trituran las plantas frescas o parte de ellas, triturándolas y filtrando el líquido resultante.
- Baños: Consiste en la inmersión del cuerpo total o parcial, a la que se incorpora preparados de plantas (infusión o decocción). Usándose relajantes sedantes, tónicos o emolientes
- Polvos: recomendado en secciones duras de la planta como raíz, cortezas o semilla; dejándolas secar para ser trituradas posteriormente en un mortero. Son consumidas junto a los alimentos o directamente ⁽¹⁰⁾.

2.1.1.4. 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.
- Estimulan acciones de protección y regulación de las funciones del organismo, presentando menores efectos secundarios, lo que permite tratamientos más prolongados.
- Sirven de complemento a los tratamientos con medicamentos convencionales.
- No genera altos gastos económicos, ni de mucho tiempo para su preparación.
- No se requiere de conocimientos ni de ninguna habilidad especial para ser aplicadas.
- Su eficacia ha resuelto, durante la historia, en numerosos casos de problemas de salud ⁽¹²⁾.

2.1.1.5.Reacciones adversas de las plantas medicinales

Los principios activos presentes en toda planta medicinal, son tanto responsables de brindar los efectos terapéuticos como efectos adversos que pueden manifestarse al no manejar dosis correctas. No obstante, por lo general, la toxicidad no es una característica propia en las plantas

medicinales, al existir excepciones que provienen del resultado adaptativo al medio, pudiendo desarrollar elementos tóxicos. Por esta razón, un aumento incontrolable de consultas médicas se relaciona al inadecuado consumo de plantas medicinales, por el desconocimiento de las personas con los beneficios y riesgos, incurriendo en efectos indeseables por automedicación.

Actualmente, a pesar del desarrollo alcanzado en la síntesis química, no se pone en duda que las plantas medicinales posean una gran importancia; aun cuando, se necesite promover las investigaciones y estudios en el campo de la medicina natural para lograr cambios beneficiosos para la salud, pero la creencia errónea que se tiene al decir que son inocuas y seguras por ser naturales, por tanto, que no producirán efectos adversos, no es totalmente cierta.

En vista a esta situación, se debe tener total precaución a la hora de consumir estos productos naturales, más aún, cuando son consumidos junto a fármacos para tratar diferentes enfermedades, teniendo como resultado respuestas no esperadas y complicaciones ⁽⁹⁾.

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 cascara de frutos como calmante, el cual ayuda a la relajación y sedación ⁽⁵⁾.

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 azucares 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 ⁽¹³⁾.

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 400 a 1100 metros sobre el nivel del mar. Requiere una temperatura entre 20 a 30°C, necesita una humedad relativa para el cultivo en torno del 60%, precisa suelos profundos ligeramente ácidos cuyo pH se encuentre entre 5,5 y 6,8. Complementando los anteriores requerimientos con un buen drenaje, preferiblemente ricos en materia orgánica e inclinado; de lo contrario, el drenaje se debe asistir con obras que permitan el escurrimiento de agua, de lo contrario, favorecerá a la incidencia de enfermedades fungosas causando la muerte del fruto ^(14, 15).

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; preserva un mesocarpio inferior carnoso 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 ⁽¹⁶⁾.

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

Debido a las propiedades presentes en la especie, su principal uso va dirigido al consumo masivo de la fruta como alimento, debido a su rica concentración minerales y vitaminas A, B y C o en preparados industriales, en provecho de las empresas, como mermeladas, helados, jugos, yogurt, dulces, entro otros.

Dado a su forma y color, poseen un interés ornamental; además, a través del aceite obtenido de las semillas, es usado para la elaboración de pinturas y barnices. El triturado de cáscaras y semillas son empleados por empresas agroindustriales para la alimentación de cerdos y pollos como dieta balanceada, debido que aportan fibra, proteína y grasa.

En el uso medicinal, los frutos y hojas son empleados por sus propiedades relajantes (sistema nervioso) de la maracuyina o Passiflorina, como relajante o calmante natural. Las hoja y flores, en la inhibición de la inflamación o fiebre, además ayuda en la disminución de la presión arterial y como agente antibacteriano. El fruto, ayuda a mejorar la digestión, gracias a la fibra presente en sus semillas ⁽¹⁷⁾.

2.2.3. Liofilización

2.2.3.1. Proceso de secado por liofilización

Liofilización es un método de secado donde se procede como primer paso el congelamiento del agua y luego su eliminación directa por sublimación con la aplicación de calor, desarrollándose el proceso en una cámara de vacío para reducir el punto de sublimación del hielo. Entre las ventajas de éste método sobre los métodos convencionales son que, el producto después de ser deshidratado puede ser almacenado a temperatura ambiente por largos periodos de tiempo sin perder sus características originales y también puede ser fácilmente rehidratado debido a la estructura porosa que se obtiene al sublimarse los cristales de hielo y que, por su bajo peso y reducción relativa en volumen causado por la eliminación del agua, los productos secados pueden ser económicamente transportados ⁽¹⁸⁾.

2.2.3.2. Etapas del proceso de liofilización

La base de liofilización consta de tres etapas: congelación, secado primario y secado secundario.

- a) Congelación: En esta etapa, el producto es sometido a bajas temperaturas para que el agua que contiene el producto pase a fase líquida a sólida buscando la redistribución del soluto y una

concentración relativa de la congelación parcial del agua con el fin de facilitar la etapa de secado.

- b) Secado primario: En el secado primario, el producto congelado se calienta bajo condiciones de vacío para retirar el agua por sublimación, manteniéndolo por debajo del punto eutéctico (temperatura máxima a la que puede producirse la mayor cristalización del solvente y soluto).

- c) Secado secundario: El secado secundario se realiza por evaporación del agua que no se sublima en la etapa primaria de secado, donde se eleva la temperatura de la matriz, para el inicio de esta etapa el producto debe contener menos del 3% del contenido de agua inicial ⁽¹⁹⁾.

2.2.4. Toxicidad

2.2.4.1. 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 ⁽²⁰⁾.

2.2.4.2.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 ⁽⁵⁾.

2.2.4.3.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 ⁽²¹⁾.

2.2.4.4.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⁾.

2.2.4.5.Parámetro toxicológico

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 DL₅₀ 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 ⁽²²⁾.

2.2.4.6. 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 ^(21, 22).

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 ⁽²³⁾.

2.2.4.7. 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⁾.

2.2.4.8. 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 DL₅₀ precisa, pero si la permite ⁽⁶⁾.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

El extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims no presenta toxicidad aguda oral al ser consumido en dosis alta.

Hipótesis alternativa

El extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims presenta toxicidad aguda oral al ser consumido en dosis alta.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación

La investigación corresponde a un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo básico, con un nivel explicativo, de diseño experimental (grupos: control y experimental).

G1 -----X1-----O1

G2 -----X2-----O1

Donde:

G1: Es el grupo control.

G2: Es el grupo experimental.

O1: Evidencia representativa de toxicidad sobre la especie *M. musculus* var. *albinus*.

X1: Tratamiento con agua destilada.

X2: Tratamiento con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.

4.2.Población y muestra

4.2.1. Recolección del material vegetal

La especie fue identificada en *Herbarium Truxillense* (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo, otorgándose una constancia para su respectiva determinación taxonómica del espécimen en estudio.

4.2.1.1.Población vegetal

Estuvo constituida por tallo, hojas, flor y fruto de *P. edulis* Sims (maracuyá), recolectadas en Lacramarca Baja (parcela 22) del centro poblado de Santa Clemencia, en la provincia del Santa.

4.2.1.2.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 liofilizado.

4.2.2. Recolección de la muestra biológica

4.2.2.1. Población biológica

Estuvo constituida por la especie *M. musculus* var. *albinus*.

4.2.2.2. Muestra biológica

Se empleó 8 ratones hembras de la especie *M. musculus* var. *albinus*, con un peso promedio de 36g, con alimento y agua, a una temperatura promedio de 22°C, con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas, albergados en sus respectivas jaulas.

4.3. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Variable dependiente: Toxicidad aguda	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".	Signos clínicos	Cambios en piel y pelaje, ojos, paso y postura, ocurrencia de secreciones y excreciones anormales, respuesta a la manipulación, consumo de alimentos y agua, reactividad sensorial, fuerza de agarre y actividad motora.
		Comportamiento del peso corporal	Gramos (g.)
		Parámetros bioquímicos sanguíneos	Bilirrubina (mg/dL), Albumina (g/dL), TGO (U/L) y TGP (U/L)
		Observación macroscópica	Tamaño y coloración característica
Variable independiente: extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims	Un extracto etanólico liofilizado es una solución alcohólica que logra una concentración alta de ciertos principios activos de la planta. Se obtiene al macerar la planta desecada y triturada en alcohol, a temperatura ambiente por días. Luego, se procede a liofilizar el cual elimina agua de la materia orgánica mediante congelación y deshidratación por sublimación al vacío.	Dosis única	Dosis máxima (2 g/kg.)

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.4.1. Obtención y elaboración del extracto etanólico

El estudio se realizó en el laboratorio de Farmacología y fitoquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad ULADECH católica, empleándose frutos en óptimo estado de desarrollo de *P. edulis* Sims (maracuyá). Para el proceso de secado, se obtuvo solo la corteza del fruto despojada de la pulpa, posteriormente se quebraron en pequeños trozos para luego ser llevado a una estufa marca Binder FD115, sometida a una temperatura de 38°C. El material seco obtenido fue pulverizado en una licuadora de la marca Oster® hasta la obtención de finas partículas.

Para la elaboración del extracto etanólico se trabajó con el producto resultante del paso anterior; el cual, fue macerado en alcohol 80° a temperatura ambiental en un frasco ámbar por 7 días. Finalmente, se filtró a través de papel filtro y se concentró a sequedad en un rotavapor a 50°C. El producto proveniente del rotavapor fue almacenado y refrigerado hasta su utilización ⁽⁷⁾.

4.4.2. Obtención del extracto etanólico liofilizado

El extracto semisólido proveniente del rotavapor fue posteriormente liofilizado a través del equipo liofilizador LABCONCO modelo 7400030, el cual estuvo a cargo del laboratorio de investigación. El producto final fue

conservado en un frasco cubierto de papel metálico en refrigeración hasta su uso.

4.4.3. Determinación de la toxicidad aguda

La evaluación de la toxicidad aguda a dosis única se desarrolló bajo lo estipulado en el ensayo 423 de las directrices de la OECD (Organization for Economic Cooperation and Development). Se emplearon 8 ratones de la especie *M. musculus* var. *albinus*, los cuales fueron sometidos a un período de adaptación y ayuno por 24 horas. Días previos se conformaron dos grupos con 4 ratones cada uno: grupo control (G1), al cual se le administró agua destilada (X1); y un grupo experimental (G2), al cual se le administró 2g/kg de extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims (X2), por vía oral a través de una sonda nasogástrica y a dosis única, con un tiempo de evaluación por 14 días.

Se efectuaron observaciones clínicas diarias a los animales, incluyendo principalmente alteraciones en la piel, ojos y pelaje; ocurrencia de secreciones y excreciones, alteraciones en el paso, postura y respuesta a la manipulación, consumo de alimentos y agua. En la segunda semana de exposición, se valoró la reactividad sensorial a los diferentes tipos de estímulos (ejem. estímulo visual y auditivo), actividad motora y fuerza de agarre.

En los días 0, 7 y 14, los animales fueron sometidos a pesaje para la obtención del promedio del peso corporal de cada uno de ellos por los días y grupos establecidos, para observar el comportamiento de este parámetro durante la investigación. Además, se realizaron evaluaciones bioquímicas sanguíneas (TGO, TGP, bilirrubina y albumina) en los días 0 y 15 de la investigación, tanto al grupo experimental como control, empleando para ello pruebas bioquímicas del laboratorio Wiener lab. La obtención de las muestras se realizó por corte perpendicular de la cola, previamente desinfectada con alcohol 70° y anestesiada localmente con gel de lidocaína, inmediatamente se recolectó la muestra sanguínea en capilares para ser posteriormente centrifugadas, y con la ayuda de una micropipeta, se extrajo el suero sanguíneo que fue recolectado en viales forrados de papel metálico y conservados en refrigeración para su posterior lectura.

Finalmente, se realizó en el día 15 una observación a nivel macroscópico de los órganos internos (pulmón, estómago e hígado) a los animales del grupo control y experimental, luego de ser sacrificados previamente con un tratamiento de sobredosis de Diazepam en ampolla ⁽⁷⁾.

4.5. Plan de análisis

Los datos de las mediciones de peso corporal fueron expresados como media aritmética. Las evaluaciones bioquímicas sanguíneas como media aritmética \pm desviación estándar y sometidos a análisis de varianza (Anova) de un factor.

4.6. Matriz de consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	TIPO DE INVESTIGACIÓN	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
Toxicidad aguda oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto <i>Passiflora edulis</i> Sims (maracuyá) sobre <i>Mus musculus</i> var. <i>albinus</i>	¿Presentará toxicidad aguda oral el extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>Passiflora edulis</i> Sims?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto <i>P. edulis</i> Sims (maracuyá) a dosis única de 2 g/kg. sobre <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los signos clínicos correspondientes a la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo experimental, después de la administración por vía 	<p>Hipótesis nula:</p> <p>El extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims no presenta toxicidad aguda oral al ser consumido en dosis alta.</p> <p>Hipótesis alternativa</p> <p>El extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims presenta</p>	<p>Toxicidad aguda.</p> <p>Extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims</p>	Corresponde a un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo básico, con un nivel explicativo, de diseño experimental	<ol style="list-style-type: none"> 1. Material biológico experimental 2. Obtención del extracto etanólico liofilizado. 3. Determinación de la toxicidad aguda 	<p>Conjunto de frutos de <i>P. edulis</i> Sims</p> <p>Muestra vegetal: Se emplearán aproximadamente 1 Kg de corteza.</p>

		<p>oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de <i>P. edulis</i> Sims a dosis única de 2 g/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar el comportamiento del peso corporal de la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo experimental con respecto al grupo control durante la investigación. • Evaluar la variación de los parámetros bioquímicos sanguíneos (bilirrubina, albumina, TGO y TGP) realizados en la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo control y experimental, antes y después de la administración de vehículo (agua destilada) 	<p>toxicidad aguda oral al ser consumido en dosis alta.</p>				
--	--	--	---	--	--	--	--

		<p>y extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto <i>P. edulis</i> Sims de acuerdo al grupo establecido.</p> <ul style="list-style-type: none">• Determinar signos de toxicidad según observación a nivel macroscópico de órganos internos de la especie <i>M. musculus</i> var. <i>albinus</i> del grupo control y experimental en el día 15 de la investigación					
--	--	---	--	--	--	--	--

4.7.Principios éticos

Toda actividad de investigación experimental que se realiza en la Universidad ULADECH católica se guía por el siguiente principio:

4.7.1. Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad

Las investigaciones que involucran el medio ambiente, plantas y animales, deben tomar medidas para evitar daños. Las investigaciones deben respetar la dignidad de los animales y el cuidado del medio ambiente incluido las plantas, por encima de los fines científicos; para ello, deben tomar medidas para evitar daños y planificar acciones para disminuir los efectos adversos y maximizar los beneficios ⁽²⁴⁾.

V. RESULTADOS

5.1. Resultados de la investigación

Tabla 1. Evaluación de los signos clínicos correspondiente a la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental tras la administración oral del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.

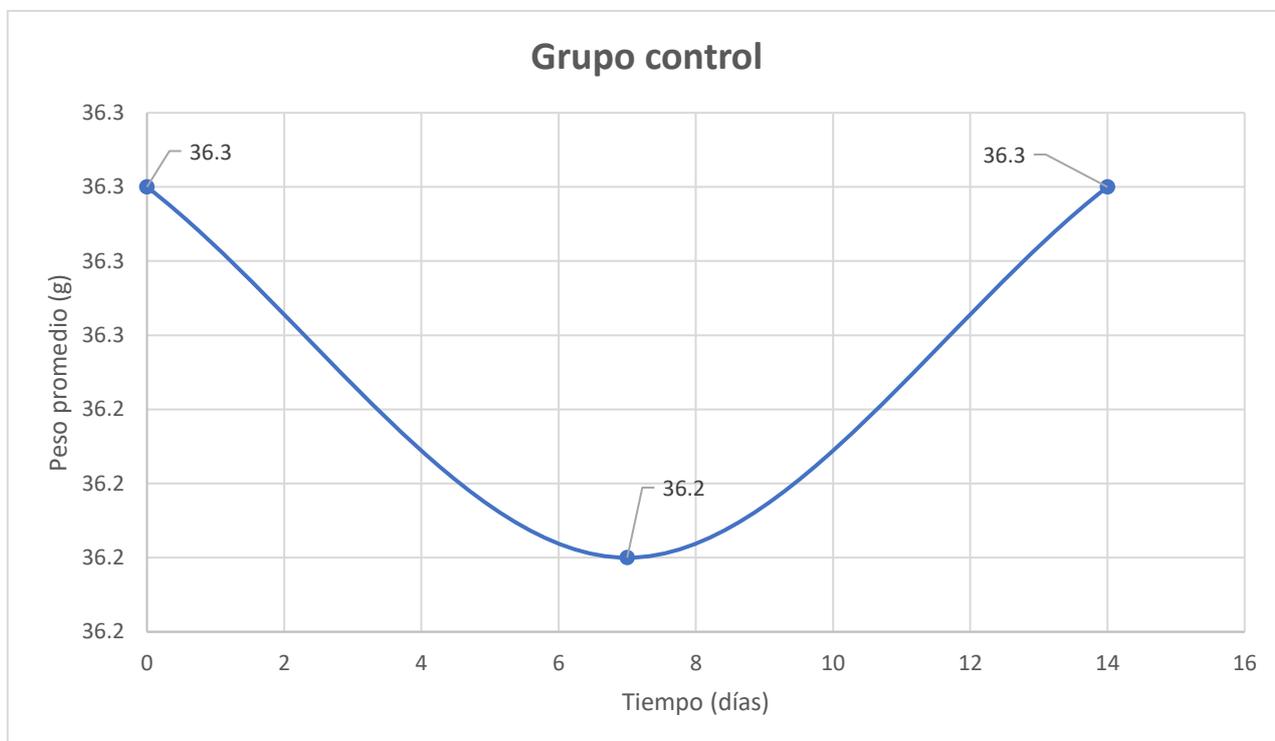
SIGNOS CLÍNICOS	EVALUACIÓN	OBSERVACIÓN
Semana 1		
Cambios en piel y pelaje	-	No se evidenciaron durante los 14 días de evaluación
Cambios en los ojos	-	
Ocurrencia de secreciones y excreciones anormales	-	
Cambios en el paso y postura	+	Inmovilización posterior a la administración del extracto
Respuesta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

Leyenda:

Signos clínicos correspondiente a la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental conformado por 4 animales.

Fuente: Datos propios de la investigación

Gráfico 1. Comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control durante la investigación.

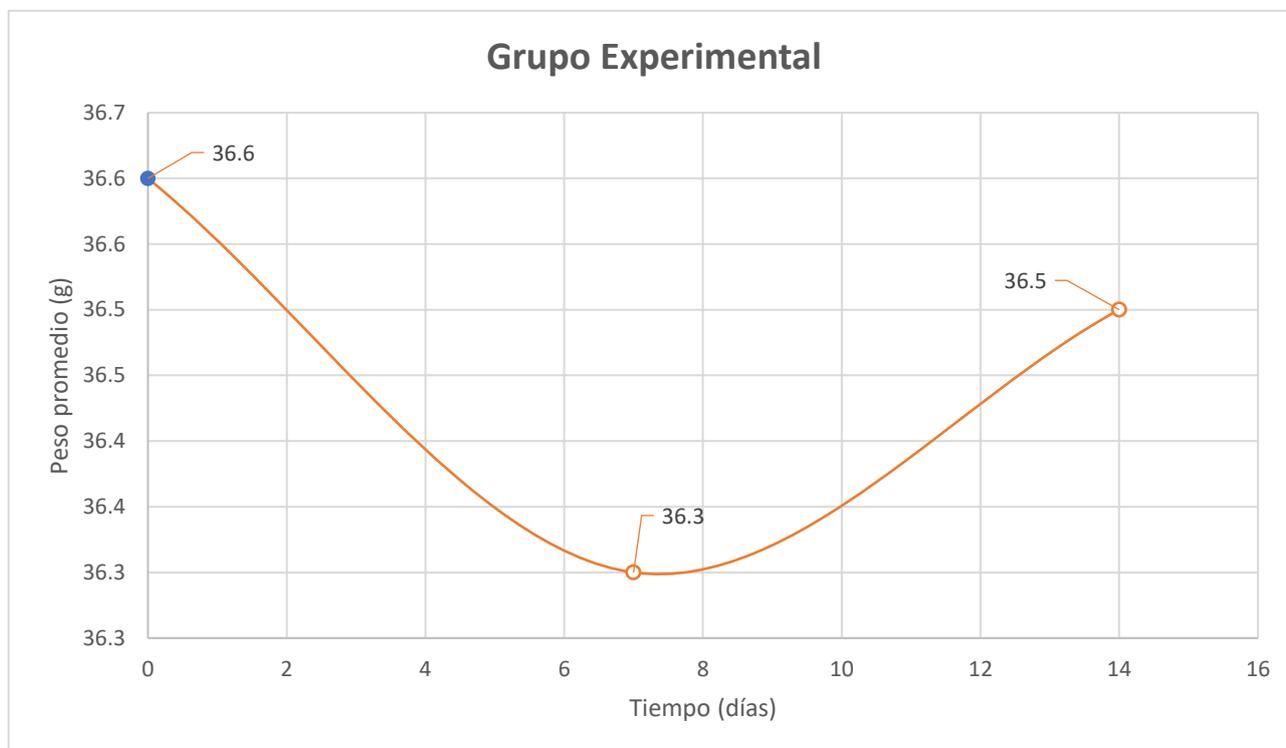


Leyenda:

Grupo control: conformado por 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* administrados por vía oral con agua destilada.

Fuente: Datos propios de la investigación

Gráfico 2. Comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental durante la investigación.



Leyenda:

Grupo experimental: conformado por 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* administrados con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 2. Variaciones de los parámetros bioquímicos sanguíneos (bilirrubina, albúmina, TGO y TGP) evaluados en la especie *M. musculus* var. *albinus* pertenecientes al grupo control y experimental antes de la administración.

Parámetros bioquímicos sanguíneos	Antes de la administración (día 0)				p*
	Intervalo		Promedio ± DE		
	Grupo Control	Grupo Experimental	Grupo Control	Grupo Experimental	
Bilirrubina (mg/dL)	0.043-0.075	0.047-0.071	0.055±0.01	0.060±0.01	0.583
Albumina (g/dL)	0.98-1.51	1.15-1.67	1.25±0.20	1.33±0.20	0.625
TGO (U/L)	30.8-33.3	30.5-34.8	32.0±0.94	32.5±1.55	0.723
TGP (U/L)	26.3-29.6	26.5-29.8	28.3±1.28	28.3±1.29	0.982

Leyenda:

Grupo control: 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* sin ser administrados por vía oral con agua destilada.

Grupo experimental: 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* sin ser administrados por vía oral con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.

p: probabilidad.

***:** Sin cambios significativos $p > 0.05$ (nivel de significancia).

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 3. Variaciones de los parámetros bioquímicos sanguíneos (bilirrubina, albúmina, TGO y TGP) evaluados en la especie *M. musculus* var. *albinus* pertenecientes al grupo control y experimental después de la administración.

Parámetros bioquímicos sanguíneos	Después de la administración (día 15)				<i>p</i> *
	Intervalo		Promedio ± DE		
	Grupo control	Grupo Experimental	Grupo control	Grupo Experimental	
Bilirrubina (mg/dL)	0.046-0.073	0.043-0.061	0.060±0.01	0.055±0.01	0.494
Albumina (g/dL)	1.26-1.73	1.25-1.69	1.53±0.18	1.50±0.16	0.836
TGO (U/L)	31.5-32.2	31.1-33.2	31.9±0.29	32.4±0.80	0.327
TGP (U/L)	25.8-29.5	26.1-28.7	27.9±1.45	27.3±1.09	0.588

Leyenda:

Grupo control: 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* administrados por vía oral con agua destilada.

Grupo experimental: 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* administrados por vía oral con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.

***p*:** probabilidad.

*****: Sin cambios significativos $p > 0.05$ (nivel de significancia).

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 4. Determinación de signos de toxicidad tras la observación macroscópica de órganos internos de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control y experimental en el día 15 de la investigación.

Grupos evaluados	Observación macroscópica: signos de toxicidad					
	Pulmón		Estómago		Hígado	
	Tamaño	Coloración	Tamaño	Coloración	Tamaño	Coloración
Grupo control	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno
Grupo experimental	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno

Leyenda:

Grupo control: 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* administrados por vía oral con agua destilada.

Grupo experimental: 4 animales de la especie *M. musculus* var. *albinus* administrados por vía oral con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg.

Fuente: Datos propios de la investigación

5.2. Análisis de resultados

5.2.1. Análisis de los signos clínicos observados en la especie *M. musculus* var. *albinus* después de la administración del extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a dosis única de 2g/kg.

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 liofilizado 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: alteraciones en piel, ojos y pelaje; ocurrencia de excreciones y secreciones, alteraciones en la postura, paso 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 **Román** ⁽⁵⁾ y **Chávez** ⁽⁶⁾, 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 del comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental respecto al grupo control.

Los promedios del peso corporal obtenidos en los días 0, 7 y 14 de la investigación del grupo experimental, muestran una ligera caída comprendida entre el día 0 al 7, para posteriormente percibirse un ligero aumento en el día 14 (**Figura 2**). Situación algo similar en el grupo de los animales del grupo control, en el que se observó una ligera caída comprendida desde el día 0 al día 7, para posteriormente observarse un

ligero aumento en el día 14 (**Figura 1**). Viéndose en ambos casos, que estas variaciones en los promedios no fueron significativas y que, además, con una posible tendencia al aumento.

En comparativa con los resultados obtenidos por los autores **Roman** ⁽⁵⁾ y **Chávez** ⁽⁶⁾, 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, evidenciaron que el promedio de variación de los pesos en los animales de experimentación no fue 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. Por ello, una variación en su valor, sugiere algún efecto adverso de drogas o químicos, considerándose significativo si hay una disminución de más de 10% del peso corporal inicial ⁽⁷⁾.

5.2.3. Análisis de la variación de los parámetros bioquímicos sanguíneos

Los exámenes bioquímicos sanguíneos son de gran valor a largo plazo en ensayos toxicológicos, ya que permiten identificar la profundidad y alcance del daño. Además, los resultados pueden correlacionarse con posibles daños sobre un órgano en específico; por lo tanto, los parámetros bioquímicos sanguíneos de bilirrubina, albumina, TGO y TGP fueron realizados con el

objetivo de indagar en el funcionamiento hepático de los animales empleados en esta investigación ⁽⁷⁾.

Dentro de los parámetros bioquímicos sanguíneos evaluados, no se mostraron cambios importantes en los valores obtenidos en la comparativa del grupo experimental, sometidos a extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims a dosis única de 2 g/kg versus el grupo control, sometidos a agua destilada; tanto en el día 0, antes de la administración (**Tabla 2**), como en el día 15, luego de la administración (**Tabla 3**) de ambas sustancias de acuerdo al grupo establecido, al encontrarse estos valores dentro del rango establecido por el grupo control. Además, estos resultados fueron contrastados con los valores *p* obtenidos para ambos casos (antes y después de la administración), los cuales se ubicaron en un punto mayor al nivel de significancia (0.05) empleado para el análisis Anova, el cual corrobora que no hubo presencia de una variación estadística significativa.

En comparativa con los resultados obtenidos por los autores **Román** ⁽⁵⁾ y **Chávez** ⁽⁶⁾ respecto al parámetro de bilirrubina, ambos casos muestran una diferencia significativa entre los grupos a los que se les administró extracto etanólico de hojas de las Passifloras con el grupo control y vehículo en el día 15 después de la administración. Ambos autores afirman que, este aumento podría deberse a la presencia de saponinas triterpenoidales en las hojas de las Pasifloras, las cuales tienen una estructura química similar a las hormas esteroideas, siendo una de las hormonas de mayor semejanza el

estrógeno, la cual presenta efecto hepatotóxico y alteración funcional del hígado. Concluyendo finalmente el autor **Chávez** ⁽⁶⁾, que hubo ausencia de toxicidad hepática, pues si bien se presentó una variación significativa en este parámetro, estos no sobrepasaron los valores normales establecidos para la especie *Rattus norvegicus*.

Con respecto a los resultados obtenidos en los parámetros de TGO y TGP por los autores **Román** ⁽⁵⁾ y **Chávez** ⁽⁶⁾, ambos muestran la existencia de una diferenciación significativa en el test de Anova entre los grupos a los que se les administró extracto etanólico de hojas de las Passifloras con grupo control y vehículo en el día 15 después de la administración. Concluyendo finalmente ambos autores que, la elevación de las enzimas con frecuencia no demuestra daño hepático sino una “tolerancia adaptativa”, permitiendo retornar a los valores normales, debido a la gran capacidad de la auto regeneración del hígado, y que, para determinar toxicidad, estos valores deben aumentar en un 300% con respecto a los límites superiores del valor referencial normal.

5.2.4. Análisis de la observación macroscópico de órganos internos de los animales de experimentación y control.

Tras los 14 días de evaluación, en el día 15, se procedió a observar después de la necropsia, la presencia de algún tipo de alteración macroscópica a los órganos (pulmón, estómago e hígado), concluyendo esta evaluación con

ningún tipo de anomalía en el grupo de animales de experimentación respecto al tamaño y color característico 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 *P. edulis*.

Tomando en consideración los resultados obtenidos en la evaluación de la toxicidad aguda oral de *P. edulis*, se determina que la dosis letal media (DL₅₀) evaluado para el extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto, supera ampliamente la dosis correspondiente a los 2 g/kg de peso, es decir, se considera no tóxico ⁽⁷⁾.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto *P. edulis* Sims administrado por vía oral sobre la especie de experimentación *M. musculus* var. *albinus* no presentó evidencia representativa de toxicidad.
2. Los signos clínicos observados durante el tiempo de evaluación a la especie de experimentación tras la administración oral del extracto etanólico liofilizado del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis única de 2 g/kg, no registró sintomatologías asociadas a la dosis administrada, obteniéndose un 100% de supervivencia.
3. El comportamiento del peso corporal de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental no manifestó ninguna variación significativa con respecto al grupo control, lo cual determina que no hubo existencia de un cuadro tóxico.
4. Tras la obtención de los parámetros bioquímicos sanguíneos evaluados a la especie *M. musculus* var. *albinus*, estos no mostraron variaciones importantes en los valores obtenidos en comparativa del grupo experimental versus el grupo control; tanto en el día 0, antes de la administración, como en el día 15, después de la administración.
5. La observación macroscópica de los órganos internos de los animales de experimentación en comparativa con los de control en el día 15 de la investigación, no arrojó signos tóxicos evidentes respecto a su tamaño y color característico, confirmando la no existencia de toxicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallegos M. Las plantas medicinales: usos y efectos en el estado de salud de la población rural de Babahoyo – Ecuador – 2015 [Tesis]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina; 2017. [Consultado 15 noviembre 2020]. Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880037/las-plantas-medicinales-usos-y-efectos-en-el-estado-de-salud-de_iHP5e7s.pdf
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 mayo 2019]. Disponible en: <https://docplayer.es/69000188-Universidad-nacional-autonoma-de-mexico-faculta-de-ciencias.html>
3. Camavilca J, Gamarra M. Efecto de la adición de pulpa maracuyá (*Passiflora edulis*) y tumbo (*Passiflora mollissima*) en gomas, sobre sus características sensoriales y vida útil [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Unión, Facultad de Ingeniería y Arquitectura; 2019. [Consultado 13 noviembre 2020]. Disponible en: https://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/UPEU/1718/Juan%20Tesis_Lienciatura_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Jalixto S; Salas C. Actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Passiflora edulis* Sims “maracuyá” [Tesis]. Lima: Universidad Norbert Wiener, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2019.

- [Consultado 13 noviembre 2020]. Disponible en:
<http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2767/TESIS%20Jalixto%20Sonia%20-%20Salas%20Cristina.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. 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 9 junio 2019]
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6369/1/56T00686.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 2019]. Disponible en:
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6370/1/56T00687.PDF>
 7. 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 junio 2019]; 70(3): 175-80. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v70n3/a04v70n3.pdf>
 8. Condori Y, Tunque M. Plantas medicinales usadas durante el puerperio en las comunidades del distrito de Palca a 3650 m.s.n.m. Huancavelica – 2017 [Tesis]. Huancavelica: Universidad Nacional de Huancavelica, Escuela profesional de Obstetricia; 2018. [Consultado 13 noviembre 2020]. Disponible en:

http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/915622/plantas-medicinales-usadas-durante-el-puerperio-en-las-comunida_dKgK8d8.pdf

9. 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>
10. 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
11. 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>
12. 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>

13. 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. [Consultado 24 mayo 2019]. Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/6425/1/56T00701.pdf>
14. 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 julio 2019]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/7384/1/TESIS%20DE%20GRADO.pdf>
15. Matamoros G, Sánchez M. Estudio del *Passiflora edulis* (Maracuyá) y sus propuestas en la gastronomía [Tesis]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ingeniería Química; 2016. [Consultado 15 noviembre 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/20600/1/TESIS%20Gs.%20183%20-%20Estudio%20Maracuy%C3%A1%20prop%20gastron.pdf>
16. Zavaleta B. Manejo agronómico del maracuyá amarillo *Passiflora edulis* Var. Flavivarpa en Conache, Laredo – Trujillo [Tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Escuela Académica Profesional de Agronomía; 2016. [Consultado 15 noviembre 2020]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3130/ZAVALETA%20C>

[ASTRO%2C%20Benjam%C3%ADn%20Gustavo.pdf?sequence=1&isAllowed=](http://ASTRO%2C%20Benjam%C3%ADn%20Gustavo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

[y](#)

17. Rivadeneira E. Aprovechamiento de la semilla de maracuyá (*Passiflora edulis*) para la formulación de productos cosméticos [Tesis]. Ecuador: Universidad de las Américas, Facultad de Ingeniería y Ciencias Aplicadas; 2019. [Consultado 15 noviembre 2020]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/11807/1/UDLA-EC-TIAG-2019-39.pdf>
18. Barreto H. Liofilización un método de secado para alimentos [Libro electrónico]. Lima: Instituto Interamericano de Ciencias Agrícolas de la OEA; 1966. [Consultado 12 de julio 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/y2CU7T>
19. Vargas D. Efecto de la liofilización sobre propiedades fisicoquímicas y vida útil de cocona (*Solanum Sessiliflorum* Dunal) en polvo [Tesis]. Palmira: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Administración e Ingeniería; 2015 [Consultado el 12 de julio de 2017]. Disponible en: http://bdigital.unal.edu.co/48709/1/Diana_Patricia_Vargas_Mu%C3%B1oz.pdf
20. 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>
21. 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>

22. 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>
23. 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>
24. Uladech.edu.pe [Internet]. Chimbote: Comité Institucional de Ética en Investigación; 2019 [actualizado 16 agosto 2019; citado 20 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2019/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v002.pdf>

Anexo 1

Tablas referenciales aplicadas en las gráficas 1 y 2

Tabla 5.

Promedio de los pesos corporales de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control administrados con agua destilada en los días 0, 7 y 14 de la investigación

Grupo control	Tiempo (días)		
	0	7	14
Ratón 1	35.5	35.6	35.6
Ratón 2	36.2	36.4	36.3
Ratón 3	36.5	36.3	36.5
Ratón 4	36.8	36.5	36.6
PROMEDIO	36.3	36.2	36.3

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 6.

Promedio de los pesos corporales de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo experimental administrados con extracto etanólico liofilizado de la corteza del fruto de *P. edulis* Sims a una dosis de 2 g/kg en los días 0, 7 y 14 de la investigación.

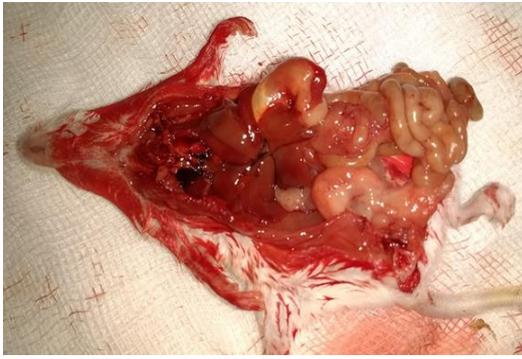
Grupo experimental	Tiempo (días)		
	0	7	14
Ratón 1	36.8	36.5	36.7
Ratón 2	35.7	35.2	35.2
Ratón 3	37.4	37.1	37.3
Ratón 4	36.6	36.5	36.6
PROMEDIO	36.6	36.3	36.5

Fuente: Datos propios de la investigación

Anexo 2

Evidencias fotográficas

Necropsia de la especie *M. musculus* var. *albinus* del grupo control y experimental en el día 15 de la investigación.

	Animal de control (agua destilada)	Animal de experimentación (<i>P. edulis</i> 2 g/kg)
Órganos evaluados		
Pulmon		
Estómago		
Hígado		

Fuente: Datos propios de la investigación

Anexo 3

Análisis ANOVA para bilirrubina, albumina, TGO y TGP

Tabla 7.

Resultados de análisis Anova para Bilirrubina perteneciente al día 0, antes de la administración

	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00005	1	0.00005	0.337	0.583	5.987
Dentro de los grupos	0.0008915	6	0.000148583			
Total	0.0009415	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 8.

Resultados de análisis Anova para Bilirrubina perteneciente al día 15, después de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00005	1	0.00005	0.531	0.494	5.987
Dentro de los grupos	0.0005655	6	0.00009425			
Total	0.0006155	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 9.

Resultados de análisis Anova para Albumina perteneciente al día 0, antes de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.01445	1	0.01445	0.266	0.625	5.987
Dentro de los grupos	0.32635	6	0.054391667			
Total	0.3408	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 10.

Resultados de análisis Anova para Albumina perteneciente al día 15, después de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.0018	1	0.0018	0.047	0.836	5.987
Dentro de los grupos	0.23135	6	0.038558333			
Total	0.23315	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 11.

Resultados de análisis Anova para TGO perteneciente al día 0, antes de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.245	1	0.245	0.138	0.723	5.987
Dentro de los grupos	10.67	6	1.778333333			
Total	10.915	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 12.

Resultados de análisis Anova para TGO perteneciente al día 15, después de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.55125	1	0.55125	1.138	0.327	5.987
Dentro de los grupos	2.9075	6	0.484583333			
Total	3.45875	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 13.

Resultados de análisis Anova para TGP perteneciente al día 0, antes de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00125	1	0.00125	0.001	0.982	5.987
Dentro de los grupos	13.1675	6	2.194583333			
Total	13.16875	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 14.

Resultados de análisis Anova para TGP perteneciente al día 15, después de la administración

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.72	1	0.72	0.327	0.588	5.987
Dentro de los grupos	13.2	6	2.2			
Total	13.92	7				

Fuente: Datos propios de la investigación

Anexo 4

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.