



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

TOXICIDAD AGUDA ORAL DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE HOJAS DE *Aloysia citriodora palau*
“CEDRON” en *Rattus rattus* Var. *Albinus*

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO

AUTORA

GIL PADILLA, JUDITH MILAGROS

ORCID: 0000-0002-4522-7140

ASESOR

VASQUEZ CORALES, EDISON

ORCID ID: 0000-0001-9059-6394

CHIMBOTE– PERU

2022

EQUIPO DE TRABAJO

AUTORA

Gil Padilla, Judith Milagros

ORCID: 0000-0002-4522-7140

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

ASESOR Vásquez Corales,

Edison ORCID: 0000-0001-

9059-6394

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

JURADO

Rodas Trujillo, Karem Justhin

ORCID: 0000-0002-8873-8725

Claudio Delgado, Alfredo Bernard

ORCID: 0000-0002-1152-5617

Matos Inga, Matilde Anais

ORCID: 0000-0002-3999-8491

HOJA DE FIRMA DEL JURADO Y ASESOR

Mgtr. Karem Justhin, Rodas Trujillo
Presidente

Mgtr. Alfredo Bernard Claudio Delgado
Miembro

Mgtr. Matilde Anais Matos Inga
Miembro

Dr. Edison Vásquez Corales
Asesor

AGRADECIMIENTO

A Dios;

Por haberme brindado sabiduría, por ser mi fortaleza y por poner en mí la vocación de servir a mi prójimo a través de mi carrera profesional.

A mi familia;

Mi mayor inspiración; agradecerles por brindarme la oportunidad de formarme profesionalmente, por ser la base de mi formación, y por los valores inculcados que hoy rigen mi vida.

A mí casa de estudios;

Mi alma mater Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote y a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por formarme como un profesional competente, con capital humano y con sólidos principios éticos.

A mi Asesor;

Dr. Vásquez Corales, Edison por sus invaluable orientaciones para el logro del presente.

A mis amigos y compañeros de estudio;

Ya que con su compañerismo y apoyo moral estos años de estudio de vivencia compartida me permitieron descubrir, conocer y desarrollar destrezas y habilidades que contribuyen en mi formación como profesional.

DEDICATORIA

A mis padres, Justo Gil C y Clemencia Padilla E; por ser mi más grande inspiración y mi más grande ejemplo, por darme el mejor regalo, mi educación profesional; dedico también todo este esfuerzo a mis queridos hermanos y sobrinas por su apoyo absoluto e incondicional. Es para ustedes cada esfuerzo dedicado en esta investigación por el apoyo que me brindaron durante estos años de estudio, apoyo que les sabré retribuir cada día de mi vida.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de tipo experimental. La toxicidad aguda oral nos permite observar los efectos adversos que pueden aparecer en un corto tiempo, posterior a la administración de la dosis única o a múltiples dosis administradas en un tiempo de 24 horas. El objetivo del estudio fue, determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), para demostrar la toxicidad aguda por vía oral se consideraron 8 ratas hembras con un peso promedio de 200g cada una, dividido en dos grupos (Grupo control y grupo experimental), a uno de los grupos se le administro el extracto etanólico a una dosis única de 2000 mg/kg a través de una vía previo ayuno. Los resultados obtenidos fueron, en el peso promedio del grupo experimental no se observó variación en el peso corporal, en cuanto a las observaciones clínicas se evidencio somnolencia leve en las ratas. Así mismo en los exámenes bioquímicos de glucosa con un valor de 117.5 1 mg/ dL teniendo como valor de referencia (90- 130 mg/ dL) y de colesterol 117.60 1 mg/ dL (160- 220 mg/ dL) estando dentro de los valores normales, con respecto al examen de triglicéridos se obtuvo un valor más de lo normal 304.8 mg/ dL (123 – 186 mg/ dL) y de los exámenes de proteínas y albumina se obtuvieron resultados bajos según el valor normal. En conclusión, el extracto etanólico de las hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en el estudio experimental, no presentó efectos tóxicos en *Rattus rattus*, a dosis máxima de 2000 mg/Kg al no manifestarse alteraciones clínicas significativas a comparación del grupo control negativo.

Palabras clave: *Aloysia citriodora palau*, *Rattus rattus*, toxicidad aguda oral.

ABSTRACT

This research work corresponds to an experimental study. Acute oral toxicity allows us to observe the adverse effects that may appear in a short time, after the administration of a single dose or after multiple doses administered within 24 hours. The objective of the study was to determine the acute oral toxicity of the ethanolic extract of leaves of *Aloysia citriodora palau* (cedrón). To demonstrate the acute oral toxicity, 8 female rats with an average weight of 200g each were considered, divided into two groups. (Control group and experimental group), one of the groups was administered the ethanolic extract at a single dose of 2000 mg/kg through a route prior to fasting. The results obtained were, in the average weight of the experimental group, no variation in body weight was observed, in terms of clinical observations, mild drowsiness was evidenced in the rats. Likewise, in the biochemical tests of glucose with a value of 117.5 1 mg/ dL having as a reference value (90-130 mg/ dL) and cholesterol 117.60 1 mg/ dL (160- 220 mg/ dL) being within the normal values, with respect to the triglycerides test, a value more than normal was obtained 304.8 mg/ dL (123 - 186 mg/ dL) and the protein and albumin tests showed low results according to the normal value. In conclusion, the ethanolic extract of the leaves of *Aloysia citriodora palau* (cedrón), in the experimental study, did not present toxic effects in *Rattus rattus*, at a maximum dose of 2000 mg/Kg, since no significant clinical alterations were manifested compared to the negative control group.

Keywords: *Aloysia citriodora palau*, *Rattus rattus* , acute oral toxicity.

CONTENIDO

EQUIPO DE TRABAJO	ii
HOJA DE FIRMA DEL JURADO Y ASESOR	iii
AGRADECIMIENTO	iv
DEDICATORIA	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
CONTENIDO	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
III. HIPÓTESIS	13
IV. METODOLOGÍA	14
4.1 Diseño de la investigación	14
4.2 Población y muestra	16
4.3 Definición y operacionalización de las variables y los indicadores.....	17
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	18
4.5 Plan de análisis	18
4.6 Matriz de consistencia.....	19
4.7 Principios éticos	21
V. RESULTADOS	22
5.1 Resultados	22
5.2 Análisis de resultados.....	25
VI. CONCLUSIONES	29
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Promedio de pesos de *Rattus rattus* var. *Albinus* durante la experimentación, para la determinación de la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en los días 1, 7 Y 14.

Tabla 2. Signos observados durante el estudio de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en *Rattus rattus* Var. *albinus* a dosis única (2000 mg/kg).

Tabla 3. Promedio de los exámenes bioquímicos realizados a los especímenes, una vez culminada los 14 días de experimentación de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón). en *Rattus rattus* var. *Albinus*

I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación proviene de la línea de investigación “plantas medicinales y productos naturales con potencial efecto terapéutico.

A nivel mundial, aproximadamente el 80% de las personas consumen las medicinas tradicionales herbolarias para tener una buena atención primaria en su salud. El uso de plantas medicinales lo consumen mayor mente en países subdesarrollados, esto puede ser un factor muy importante que nos conducen a consumir las plantas medicinales estas pueden ser de fácil acceso las burocracias en las atenciones de nuestra salud y los elevados costos de la industria farmacéutica, esto ocasiona una automedicación desmedida de plantas medicinales por lo cual desconocen sus efectos adversos, toxicológicos y dosis. ⁽¹⁾

Las plantas medicinales hoy en días no tienen estudios científicos y no se conoce si son seguras y eficaces por lo que, como toda forma farmacéutica, deben ser utilizadas con mucho cuidado, ya que posiblemente pueden aparecer cuadros tóxicos derivados del consumo de plantas, pueden tener propiedades curativas y por diferentes causas pueden transformarse en factores de una intoxicación. El conocimiento de las hierbas curativas muchas veces es limitado, lo que hace necesario informar y alertar sobre su correcta administración y prescripción. ⁽²⁾

El Perú no tiene un registro de muchas especies en estudio. A pesar de su biodiversidad en plantas, los principales estudios solo se limitan al campo de la botánica y la fotoquímica. Sin embargo, en su mayoría aún no se han realizado estudios de actividad biológica (farmacología) y de toxicidad; A pesar de la gran utilización de estas plantas por

la población, pocas de estas han sido estudiadas siguiendo métodos científicos validados y atendiendo a normas éticas establecidas internacionalmente, ya que, si bien el uso popular es un indicador importante, no es garantía de la actividad terapéutica y de su inocuidad. ⁽³⁾

Hoy en día contamos con Más de 4 millones de plantas medicinales que han sido reconocidas a nivel mundial. Por razones desconocidas menos del 3 000 pueden causar más del 95 % de intoxicación estas pueden ser por accidente o intencionalmente ya que por no saber estas pueden ser tóxicas para su organismo. Los que consumen accidentalmente son en un 80-85 % y los que más pueden sufrir son los niños de 5 años y los que toman intencionalmente son un 15-20 % de todas las intoxicaciones. ⁽⁴⁾

Los principios tóxicos de las plantas medicinales se pueden encontrar en las hojas, brotes y semillas, aunque también estos efectos se pueden encontrar en las plantas viejas. Esta propiedad en el momento de ser utilizada puede desarrollarse produciendo efectos tóxicos a la sociedad antes de la conclusión de la investigación de sus propiedades. La utilización de las plantas medicinales debe elaborarse en base a una actividad que se desea investigar. ⁽⁵⁾

Aloysia citriodora “Cedrón”, es una planta que se cultiva en América del sur, particularmente del Perú, se cultiva por ser de uso medicinal en climas templados y fríos. Su distribución de sus hojas suelen ser un vértice de tres, donde posee su mayor concentración de aceites esenciales. Etnofarmacológicamente tiene diferentes usos en la medicina alternativa para curar enfermedades gastrointestinales, del sistema nervioso y de la piel. ⁽⁶⁾

En el presente trabajo de investigación se planteó el siguiente problema de investigación: ¿Tendrá efecto toxico agudo oral el extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* “cedrón” en *rattus rattus* var? *albinus*? Para resolver la pregunta de investigación se planteó como objetivo general determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* “cedrón” en *rattus rattus* var. *albinus*; así mismo se plantearon tres objetivos específicos; determinar el peso promedio de *Rattus rattus* var. *albinus* durante la experimentación de la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* “cedrón” en los días 1, 7 y 14; Observar los signos presentados durante el estudio de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en *Rattus rattus* Var. *Albinus*.. Y finalmente evaluar el promedio de los exámenes, bioquímicos después de la administración del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* “cedrón” en *Rattus rattus* var. *albinus*

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón). en *Rattus rattus* var. *Albinus*.

Objetivos específicos

- Determinar el peso promedio de *Rattus rattus* var. *Albinus* durante la experimentación de la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón) en los días 1, 7 y 14.
- Observar los signos presentados durante el estudio de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en *Rattus rattus* Var. *Albinus*.
- Evaluar el promedio de los exámenes bioquímicos, después de la administración del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón) *Rattus rattus* var. *Albinus*.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Antecedentes

Ricco et al ⁽⁷⁾ en su investigación publicada el 2011, analizaron las infusiones realizadas a partir de las hojas de *Aloysia citrodora Palau* (cedrón) conocida vulgarmente como “cedrón”, establecieron el grado de influencia del desarrollo foliar de polifenoles. Como parte de su metodología emplearon solo las hojas jóvenes y adultas de la planta; como resultados se encontró que el extracto acuoso de las hojas posee fenoles, taninos, flavonoides y ácidos hidroxicinámicos totales. Así mismo, se encontró una diferencia significativa mayor entre las concentraciones de polifenoles en las hojas jóvenes, por lo que concluyeron que, sus actividades biológicas se deben a fenoles, taninos, flavonoides y ácidos hidroxicinámicos totales que las hojas de *Aloysia citrodora Palau* (cedrón) posee.

Rojas et al. ⁽⁸⁾ En su investigación publicada el 2015 analizaron la toxicidad del aceite esencial de *Aloysia triphylla* y la actividad del citral contra *Trypanosoma cruzi* en ratones. Estudio experimental. Los animales destinados a los siguientes grupos: infectados y no analizados a todos los grupos (G1), con citral en dosis de 50, 150 y 300 mg/kg/día (G2, G3 y G4), infectados y analizados con benznidazol 100 mg/kg (G5) y no infectados y no analizados (G6). Fue orientada personalmente cada 2 días. Entre los días 14, 21 y 28 post infección, 5 ratones de cada grupo fueron sacrificados y sus corazones fueron analizados histopatológicamente: La dosis mínima de 2 000 mg/kg no provocó síntomas ni signos de toxicidad. La parasitemia fue disminuida significativamente con la dosis de 300 mg/kg en los siguientes días 16° 18° y 20° post infección ($p < 0,05$). El número de nidos de

amastigotes y de infiltrados inflamatorios en corazón fueron reducidos en 67,7% y 51,7%, correspondiente a los, con 300 mg/kg en el día 28°. Conclusión el aceite esencial de *Aloysia triphylla* es determinado como no tóxico.

Panchi et al ⁽⁹⁾ En su investigación publicada el 2020 determinó el perfil fitoquímico de los extractos alcohólicos, etéreo y acuoso de *Aloysia citrodora paláu* (*cedrón*), como parte de su metodología sometieron a un proceso de secado a 40° C las hojas y tallos de la planta para luego obtener el polvo fino para realizar los extractos. Como resultados obtuvieron compuestos químicos presentes en *Aloysia citrodora paláu* (*cedrón*) tales como grasas, triterpenos y esteroides, catequinas, saponinas, mucílagos y compuestos fenólicos.

Ragone et al ⁽¹⁰⁾ en su investigación realizada en el 2010 titulada Efectos sedantes y cardiovasculares de *Aloysia citrodora Palau* (*cedrón*), en ratones y ratas. Como parte de su metodología prepararon un extracto acuoso hirviendo 30g de hojas secas en 200 ml de agua destilada después de la filtración se liofilizó. Los resultados demostraron que el extracto acuoso administrado de 1 a 10mg/kg fue sedante en ratones en campo abierto, por otro lado, en ratas normotensas se administró de 1 a 30 mg/ kg induciendo a una hipotensión transitoria. Respecto a un efecto sobre los receptores α -adrenérgicos, el extracto bloqueó de manera no competitiva la contracción de la fenilefrina en los vasos deferentes concluyendo que, la sedación que causa el extracto acuoso de las hojas de *Aloysia citrodora Palau* (*cedrón*) es similar a las benzodiazepinas, el inotropismo negativo y el efecto antiespasmódico justifican preclínicamente su uso popular para los calambres abdominales y como coadyuvante para la ansiedad.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Toxicología experimental

La determinación de la toxicidad (conocida también como Toxicología Experimental) tienen como objetivo determinar el grado y el tipo de toxicidad ya sea aguda, crónica, neurotoxicidad, acción irritante de una cierta sustancia siguiendo algunos protocolos estandarizados, generalmente para cumplir 22 requisitos legales para poder registrar, comercializar y utilizarlo posteriormente. ⁽¹¹⁾

2.2.2 Plantas tóxicas

Hoy en día muchas plantas no han sido demostradas como tóxicas, aunque las que las tienen estudios si han demostrado que tienen efectos tóxicos muy leves, hay una variedad de plantas que están presentes en la naturaleza y por medio de un reporte internacional, el consumo de estas produce entre un 1 a 2 % de todas las intoxicaciones, mayormente son accidentes ya que la población lo consume sin saberlo por vía oral y el sexo masculino son los más afectados. en 85 % de estos casos afectan a los niños, mayormente a las menores de 6 años, las muertes por consumir estos vegetales tóxicos representan un 0.2% de muertes en intoxicaciones agudas. ⁽¹²⁾

2.2.3. Toxicidad

Estudia y detalla, el campo de dosis, incidencia, dureza, reversibilidad y ocasionalmente, los mecanismos de los efectos tóxicos que ocasionan los cuerpos extraños. La toxicología debe estudiar diferentes tipos de efectos que causan daños al organismo y en los sistemas que evolucionan a los seres humanos, además, la magnitud del daño en función de la exposición de los organismos vivos a dichos agentes.⁽¹³⁾

Las especies vegetales al ser una fuente muy interesante de sustancias con actividades biológicas, deben ser investigadas para poder ser utilizadas con eficacia y seguridad. Al utilizar los extractos, de sus aceites esenciales, como las compresas, infusiones, etc., lo utilizan para dolores comunes, también algunas veces lo usan para auto medicarse. Las personas lo utilizan indiscriminadamente por lo que ellos no saben que las plantas tienen efectos secundarios y que no se necesita de una dosis exacta para consumirlo.⁽¹⁴⁾

2.2.4. Tipos de toxicidad

Toxicidad aguda oral

Nos permite observar el efecto adverso que pueden aparecer en un tiempo corto, posterior a la administración de la dosis única o a múltiples dosis administradas en un tiempo de 24 horas. Es muy importante indicar que los diferentes ensayos de toxicidad aguda no son un sinónimo de mortalidad de los animales expuestos al extracto o a las muestras en estudio.

(15)

Toxicidad crónica

Estos ensayos se realizan a largo plazo desde varios meses hasta de 1 a 2 años, para evaluar posibles efectos teratógenos, efectos carcinógenos. Estos efectos tienen una etapa de latencia y se manifiestan después de mucho tiempo. Los efectos tóxicos crónicos pueden resultar de una exposición simple severa o repetidas exposiciones a lo largo de una etapa. Los efectos crónicos pueden ser: neurológicos (dañar el SN), mutagénicos (daño al material genético que pueden ser transmitidos a futuras generaciones), cancerígenos (cáncer), Sistema Reprodutor y teratogénicos (daño al embrión /feto).⁽¹⁶⁾

2.2.5. Relación dosis – toxicidad

La dosis es el único factor que va determinar el grado de toxicidad de las sustancias; si una dosis suficiente ingresa al organismo o entra en contacto con los mecanismos biológicos, entonces los efectos tóxicos serán las consecuencias de que la capacidad de estos mecanismos biológicos para poder realizar una función, resulte seriamente dañada o destruida y provoque una enfermedad o también la muerte en el organismo.⁽¹⁷⁾

2.2.6. Toxicidad de las plantas medicinales

Todas las plantas contienen elementos químicos orgánicos que bajo ciertas circunstancias pueden ser tóxicos y causar algún trastorno a la salud del ser humano.⁽¹⁸⁾

2.2.7. Aloysia citriodora palau (cedrón).

Taxonomía. ⁽¹⁹⁾

Reino: plantae

División: Tracheophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Lámiales

Familia: Verbenaceae

Género: Aloysia

Especie: Aloysia citriodora

Descripción botánica

Es una planta que pertenece a la familia de las Verbenáceas es un arbusto perenne, que mide más de 3 m de altura. Sus hojas son simples, rugosas e insertadas en cada nudo, sus flores son pequeñas, blancas por fuera y violáceas por dentro. Sus cultivos pueden durar hasta 15 años, se ubican en lugares soleados o en semi sombra; se ha observado, que la concentración de sus aceites esenciales en las hojas aumenta con iluminación solar alta; y disminuye en las plantas que crecen bajo la sombra, el cedrón es una planta que tiene aromas, se cultiva y es exportada a otros países. ⁽⁶⁾

Composición química

Contiene; 1.8. Cineol, (12%), l-limoneno (37%), sesquiterpenos (40-45%), linalol (4-11%), lipiol, geranial (10%), neral (11%). Las hojas y flores contienen, ácidos fenólicos, cumarinas, flavonoides, taninos, flavones y alcaloides. ⁽²⁰⁾

Usos terapéuticos

El cedrón es una planta medicinal lo utilizan en distintos lugares como antiséptico, antiespasmódico, carminativo, detoxificante, diurética, digestivo, estimulante, vértigo. También lo utilizan para diferentes tipos de alteraciones nerviosas, especialmente para la ansiedad. ⁽²¹⁾

2.2.8. Taninos:

Se caracteriza por sus propiedades astringentes, ejerciendo efecto antiséptico ya antidiarreico. Los taninos al precipitar proteínas, estos, proporcionan un efecto antimicrobiano y antifúngico, además de se definen también como hemostáticos y a medida que se precipitan los taninos sirven como antídoto en casos de intoxicación, también en procesos de heridas y quemaduras e inflamaciones, ya que los taninos, forman una capa protectora en tejidos epiteliales lesionados, y debajo de esta capa, el proceso de curación ocurre de manera natural. ⁽²²⁾

2.2.9. Flavonoides:

Este metabolito secundario se representa por su toxicidad baja, y generalmente por su actividad en el sistema vascular con su acción vitamínica P, que demuestra un efecto protector de la pared vascular. Así mismo este consta de un efecto antioxidante, ya que este inhibe la peroxidación lipídica, demostrando así efectos antimutagenicos y a la vez cumplen la capacidad de inhibir ciertas enzimas, también se puede considerar la acción

antioxidante de los flavonoides que depende primordialmente de su capacidad de reducir metales y radicales libres. Por otro lado, este metabolito secundario ejerce otras acciones como: antiespasmódica, antiulcerosa, diurética, antiinflamatoria y gástrica ⁽²³⁾.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀)

El extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), no tiene toxicidad aguda oral en *Rattus rattus*. var. *Albinus* a dosis única (2000 mg/kg).

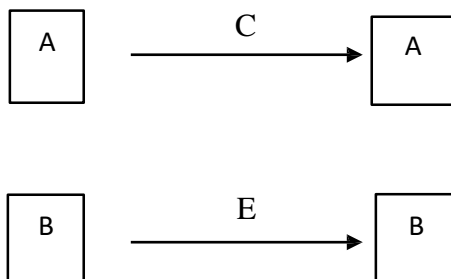
Hipótesis alternativa (H₁)

El extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), tiene toxicidad aguda oral en *Rattus rattus*. var. *Albinus* a dosis única (2000 mg/kg).

IV. METODOLOGÍA

4.1 Diseño de la investigación

El presente trabajo de investigación corresponde a un diseño experimental, con un enfoque cuantitativo.



Donde:

A: Grupo control

B: Experimental

Recolección e identificación taxonómica de la especie vegetal.

Se recolecto 2 Kg de las hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón) en el distrito de Conchucos Provincia de Pallasca, de la Región Ancash. Luego a través de un ejemplar completo de planta se llevó al Herbarium truxillense de la Universidad Nacional de Trujillo (UNT), para su identificación taxonómica.

Preparación de la muestra.

Selección: Las hojas recolectadas se llevaron al laboratorio de la facultad de ciencias de la salud de la universidad católica los Ángeles de Chimbote, donde se eliminó las sustancias extrañas y las hojas en mal estado.

Lavado: Se lavó las hojas con agua destilada y cantidad pequeña de alcohol de 96 grados.

Preparación del extracto etanólico.

Se pesó 2 kg de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón). Luego se secó en la estufa a 40 ° C, seguidamente se pulverizó obteniéndose 100 gr, se pasó a macerar con alcohol al 80% sobrepasando la muestra (aproximadamente 800ml), por 7 días con agitación diaria a temperatura ambiente. Por último, se filtró y se llevó al rotavapor por 45 min una vez obtenida la muestra se almacenó en un frasco.

Determinación de la toxicidad aguda oral por el método de clases tóxicas agudas

La toxicidad aguda oral se realizó según el método de las clases tóxicas agudas descrito en la Norma N° 423 de la OECD, (OECD Guideline for Testing of Chemical «Acute Oral Toxicity Acute Toxic Class Method»). Se inició con ayuno previo de 12 h. Se conformaron dos grupos (grupo control y el grupo experimental) cada grupo estaba conformado por cuatro ratas que fueron distribuidos aleatoriamente. Al grupo control se le administro agua destilada y al grupo experimental 0.3 ml del extracto de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón). Los animales estaban en observación diariamente con especial énfasis en la mucosa, piel, ojos, patrones de comportamiento, actividad motora, aparición de letargo, diarrea, salivación, sueño. La verificación de los animales se realizó una vez al día, con mayor frecuencia si se observaban alteraciones tóxicas. La duración de cada observación dependerá del tiempo que tardaron en aparecer y desaparecer los signos de toxicidad o muerte de los animales. Esto se realizó todos los días por un periodo de 14 días. De

acuerdo a los resultados obtenidos, el extracto etanólico *Aloysia citriodora palau* (cedrón) se clasificó según las clases de toxicidad ⁽²⁴⁾.

Se realizó determinaciones bioquímicas sanguíneas, al finalizar el tiempo de experimentación. La obtención de sangre se realizó por punción cardiaca, previo ayuno de 12 h de los animales. Se determinó glucosa, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales y albumina ⁽²⁵⁾.

4.2 Población y muestra

Material botánico

Muestra vegetal: Se utilizó aproximadamente 1kg de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), luego fueron secadas a 40°C por 24 horas en la estufa y luego fueron pulverizadas, se consiguió un polvillo de aproximadamente 100g que se utilizaron para el extracto etanólico.

Material biológico

Para evaluar la toxicidad aguda oral se utilizaron 8 ratas hembras. De 200 a 300 g de peso y fueron distribuidas aleatoriamente según los tratamientos que se administraron.

4.3 Definición y operacionalización de las variables y los indicadores

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
<p>Dependiente: Toxicidad aguda oral</p>	<p>La toxicidad aguda tiene por objetivo determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia.</p>	<p>- Peso -Análisis laboratorio. -Evaluación de signos clínicos.</p>	<p>- Peso (gr) - Glucosa (mg/dL) - Triglicéridos (mg/dL) -Proteínas totales (g/L) - Albumina (mg/dL) - Colesterol (mg/dL)</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>
<p>Independiente extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón).</p>	<p>Disolución de los principios activos de una planta en un determinado medio que actúa como disolvente.</p>	<p>Dosis única</p>	<p>2000 mg/kg de peso.</p>	<p>Variable cuantitativa de razón</p>

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas: Se utilizó la observación directa, medición, registro y otras características que se observen en la evaluación de la toxicidad aguda oral del extracto de hojas de *Aloysia citriodora palau* “cedrón”.

Instrumento: Los datos adquiridos fueron escritos en una ficha de recolección de datos.

4.5 Plan de análisis

El análisis se presentó a través de fichas de recolección de datos y tablas. Las tablas indican los promedios de los diferentes estudios que se realizaron en los animales de experimentación (*Rattus rattus* var *Albinus*) al evaluar la toxicidad aguda oral del extracto de las hojas de *Aloysia citriodora palau* “cedrón”.

4.6 Matriz de consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
Toxicidad aguda oral del extracto de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón) en <i>Rattus rattus</i> var <i>Albinus</i> .	¿Tendrá toxicidad aguda oral el extracto de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón) en <i>Rattus rattus</i> var <i>Albinus</i> ?	<p>Objetivo General: Determinar la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón). en <i>Rattus rattus</i> var. <i>Albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos Determinar el peso promedio de <i>Rattus rattus</i> var. <i>Albinus</i> durante la experimentación de la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón) en los días 1, 7 y 14.</p> <p>Observar los signos presentados durante el estudio de toxicidad aguda</p>	El extracto de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón) no tiene toxicidad aguda oral.	<p>Dependiente: Toxicidad aguda oral de extracto de las hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón).</p> <p>Independiente: Extracto de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón) .</p>	Aplicativo de diseño experimental	<p>Población vegetal: Conjunto de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón).</p> <p>Muestra animal: 8 ratas</p>

		<p>oral del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón), en <i>Rattus rattus</i> Var. <i>albinus</i></p> <p>Evaluar el promedio de los exámenes bioquímicos, después de la administración del extracto etanólico de hojas de <i>Aloysia citriodora palau</i> (cedrón) <i>Rattus rattus</i> var. <i>Albinus</i>.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

4.7 Principios éticos

Para el desarrollo del presente estudio se consideró los principios éticos basados en la Declaración de Helsinki en donde se promueve la recuperación del conocimiento tradicional sobre el uso de las plantas medicinales, no solo para preservar su legado cultural, sino también para registrar información relevante y demostrar científicamente sus efectos terapéuticos que servirán como nuevas fuentes de medicamentos y otros beneficios para la humanidad. Estos principios se encuentran presentados en el código de ética para la investigación 002 basados en los lineamientos y principios éticos presentados por la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote en donde se utilizó los principios del cuidado del medio ambiente y la biodiversidad ⁽²⁶⁾.

En el caso del manejo de animales de experimentación se realizará con respeto de su bienestar de acuerdo a los propósitos de la investigación, promoviendo su adecuada utilización y evitándoles sufrimiento innecesario. La finalidad es contribuir con la protección de la biodiversidad, puesto que es un bien común ⁽²⁷⁾.

V. RESULTADOS

5.1 Resultados

TABLA 1. Promedio de pesos de *rattus rattus*. var. *albinus* durante la experimentación, para la determinación de la toxicidad aguda oral del extracto etanolico de hojas de *aloyisia citriodora palau* (*cedron*), en los días 1, 7 y 14

GRUPOS	DIA 1	DIA 7	DIA 14
Grupo control Negativo	234.07 gr	231.35 gr	225.8 gr
Grupo experimental (2000 mg/kg)	245.35 gr	245.13 gr	247 gr

FUENTE: Datos propios de la investigación.

TABLA 2. Signos presentados durante el estudio de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en *Rattus rattus* Var. *albinus* a dosis única (2000 mg/kg).

Grupo	Número de animales	Muertos	Vivos	Observaciones
Control	4	0	4	No se evidencio ningún signo
Experimental	4	0	4	Se evidencio somnolencia en las 4 ratas a los 10 minutos posteriores de la administración del extracto. Durante los 14 días de tratamiento no se evidencio ningún signo

FUENTE: Datos propios de la investigación.

TABLA N° 03: Promedio de los exámenes bioquímicos realizados a los especímenes, una vez culminada los 14 días de experimentación de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *aloyisia citriodora palau* (cedrón), en *rattus rattus. var. albinus*

Pruebas bioquímicas	Glucosa mg/dL	Colesterol mg /dL	Trigliceridos mg /dL	Proteinas g/L	Albumina g/L
Grupo control (Blanco)	98 ± 100.7	60.8 ± 26.2	216.3 ± 108.0	5.7 ± 2.6	3.0 ± 0.4
Grupo experimental (2000mg/kg)	117.5 ± 37.3	117.6 ± 23.3	304.8 ± 51.0	5.9 ± 1.6	3.2 ± 0.9

FUENTE: Datos propios de la investigación.

5.2 Análisis de resultados

En la Tabla 1 se muestran los resultados del promedio de pesos de *Rattus rattus*, durante la experimentación, para la determinación de la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en los días 1, 7 y 14, en donde, se encontró que; hubo una variación estadísticamente significativa en el grupo control y experimental. En el análisis de los promedios de peso del grupo de los animales de experimentación del grupo control se percibió una ligera caída entre el día 7 al día 14. Situación contraria en el grupo experimental de los animales, en el que se observó un ligero aumento comprendido desde el día 7 al día 14, El peso corporal es un parámetro de gran valor en la evaluación toxicológica de una sustancia puesto que su disminución podría considerarse como un efecto de toxicidad al organismo debido a que inducen pérdidas hidroelectrolíticas en los ratones ⁽²⁸⁾.

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 ⁽²⁹⁾.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de las observaciones clínicas después de la administración en dosis única (2000 mg/kg), del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedron), en *Rattus rattus*, se obtuvo que; los Análisis de los signos clínicos observados durante los 14 días después de la administración del extracto en el Grupo experimental manifestaron un comportamiento con síntomas de somnolencia leve solo en el momento de recibir el tratamiento. Datos que concuerdan con los resultados obtenidos por Ragone et al ⁽¹⁰⁾ en su investigación realizada en el 2010 titulada Efectos

sedantes y cardiovasculares de *Aloysia citriodora Palau* (cedrón), en las ratas. En donde demostraron que el extracto acuoso de hojas de *Aloysia citriodora Palau* (cedrón) administrado de 1 a 10mg/kg causó sedación en las ratas similar a los benzodiazepinas. Los resultados están acordes con las propiedades sedantes informadas para esta planta sobre el sistema nervioso central, no ocurriendo muertes ni manifestaciones síntomas o indicativo de toxicidad. Sobre esta planta no se reporta información toxicológica, solo advertencias de no exceder su uso, según Rojas et al. ⁽⁸⁾ Por otro lado, todos los parámetros evaluados mostraron como resultado, mantenerse dentro de los rangos correspondientes a su especie. Pachi et ⁽⁹⁾ al en su investigación publicada el 2015 encontró que las plantas medicinales que se utilizan en los cuadros de insomnio y los trastornos de ansiedad aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) son Cedrón (*Aloysia Citriodora*), El Cedrón se utiliza ampliamente como sedante suave, con antecedentes de uso masivo en Argentina, Brasil y Uruguay como ansiolítico y contra el insomnio, propiedades que se le atribuyen luego de varias investigaciones.

En la **Tabla 3** se muestran los resultados del promedio de los exámenes bioquímicos realizados a los especímenes, una vez culminada los 14 días de experimentación de toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón). Se observó una diferencia significativa en los valores de glucosa, colesterol, triglicéridos y albúmina. En los resultados bioquímicos de glucosa del grupo control y experimental se encuentran dentro del rango normal 98.mg/dl y 117.5 mg/dl ya que el valor normal de la glucosa es de 90-130mg/dl. Mientras que en la prueba de colesterol los resultados del grupo control encuentran por debajo de rango normal 60.4mg/dl y el grupo experimental es de

117.5 mg/dl y los valores normales son de 160-220 mg/dl. En los resultados de triglicéridos se encuentran elevados 216.2 mg/ y 304.8 mg/dl y los valores normales es de 123- 186 mg/dl. En cuanto a las proteínas y albuminas los resultados se encontraron por debajo del rango normal esto puede deberse a problemas renales y hepáticas debido a su alimentación. Por otro lado, hubo diferencias estadísticas en el grupo experimentación al momento de realizar la comparación con los rangos normales, sobre todo en los resultados del estudio bioquímico de triglicéridos en donde los valores normales de éste deberían estar dentro del rango de 123-186mg /dL, sin embargo, el grupo control y sobre todo el grupo de experimentación tuvo una subida significativa a 304.8mg/dL. Así mismo, los niveles de glucosa también estuvieron un poco más elevados comparado al grupo control, sin embargo, no exceden los rangos normales de glucosa. Toda sustancia química que es incorporada al organismo vivo a determinada concentración produce en virtud de su estructura química a través de mecanismos fisicoquímicos y bioquímicos, alteraciones de la fisicoquímica celular, transitorias o permanentes, siempre incompatibles con la salud y en algunos casos con la vida. ⁽³⁰⁾ Por otro lado, Ricco et al ⁽⁷⁾ en su investigación encontraron que el extracto acuoso de las hojas de *Aloysia citriodora Palau* posee fenoles, taninos, flavonoides y ácidos hidroxicinámicos totales. Así mismo, se encontró una diferencia significativa mayor entre las concentraciones de polifenoles en las hojas jóvenes, por lo que concluyeron que, sus actividades biológicas se deben a fenoles, taninos, flavonoides y ácidos hidroxicinámicos totales. Así mismo, Panchi et al ⁽⁹⁾ en su investigación publicada el 2020 encontró que existen compuestos químicos presentes en *Aloysia citrodora paláu* (cedrón) tales como grasos, triterpenos y esteroides, catequinas, saponinas, mucílagos y compuestos fenólicos. La evaluación de la toxicidad aguda oral del extracto etanólico de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), en una dosis de 2000 mg /kg,

demonstró que no tiene efecto toxico ya que los animales no presentaron signos ni síntomas grave como se muestra en la tabla 2. En la inspección clínica podemos decir que en el grupo control no presentaron ningún signo ni síntoma en ninguno de los grupos, mientras que en el grupo experimental 1,2,3,4 presentaron somnolencia leve, por lo que podemos decir que el cedrón no tiene efecto toxico a una dosis de 2000mg/kg.

VI. CONCLUSIONES

- El extracto etanólico de hojas de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), no presentó tener efecto toxico en *Rattus rattus* var. *albinus*.
- Se determinó el peso promedio de *Rattus rattus* var. *albinus* indicando que el grupo experimental no manifestó ninguna variación significativa lo cual determina que no hubo existencia de un cuadro toxico.
- Se logró observar los signos presentados durante la evaluación de la toxicidad aguda oral en *Rattus rattus* var. *Albinus* después de la administración de la dosis única de *Aloysia citriodora palau* (cedrón), pues no se encontró variaciones significativas que demuestren un efecto toxico obteniéndose un 100% de supervivencia.
- Los valores encontrados en el estudio bioquímico en las muestras sanguíneas, muestran valores dentro del rango normal establecido para *Rattus rattus*, no mostraron datos que se relacione algún efecto de toxicidad, por lo que se le puede considerar no toxica.

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

- El presente estudio representa una base científica para futuros estudios acerca de la toxicidad aguda oral de *Aloysia citriodora palau* (cedrón); por lo que se recomienda tener cuidado con la ingesta de esta especie vegetal en concentraciones elevadas. Del mismo modo, se debe dar un uso responsable a todas las especies vegetales.
- Se recomienda efectuar estudios de toxicidad crónica, considerando el nivel sin efecto observable (NISEO) con otros animales de experimentación.
- Dado que existen numerosos antecedentes por intoxicación de plantas aparentemente medicinales, se recomienda a la autoridad pública sanitaria difundir medidas preventivas sobre este tipo de intoxicación, con el fin de evitar dichos problemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huamán C, Zedano D. Nivel de conocimiento sobre los efectos adversos de plantas medicinales en pobladores de asentamiento humano “San Fernando”- San Juan De Lurigancho-2020 [Tesis]. Lima: Universidad María Auxiliadora; 2021 [citado el 12 de mayo del 2021]. Disponible en:
<http://repositorio.uma.edu.pe/handle/UMA/388>
2. Paredes B, Zegarra J, Zanabria J, Cuadros F, Chavez J, Huanca P. Consumo de plantas medicinales de uso habitual y posible efecto adverso en la salud de la población, como resultado de la contaminación de las plantas. Arequipa, Perú. Avances en Ciencias e Ingeniería [Internet]. 2018 [Citado el 12 de mayo del 2021] 9(3): 13-22. Disponible en:
<https://www.executivebs.org/publishing.cl/aci/2018/Vol9/Nro3/2-ACI1315-18-full.pdf>
3. Saldaña L. Toxicidad aguda del extracto acuoso de hojas de Calathea lutea bijao en ratones albinos BALB/C [Tesis]. Iquitos: Universidad Nacional de Amazonía Peruana; 2019 [citado el 12 de mayo del 2021]. Disponible en:
<https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/6139>
4. Leiva L, Escobar R, Morales J, Sori Y, Escobar J. Intoxicaciones agudas por plantas tóxicas reportadas por Centro de Toxicología de Villa Clara en período 2008-2011. Rev Cubana Plant Med [Internet]. 2014 [citado el 12 de mayo del 2021] 19(4) Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962014000400011&script=sci_arttext&tlng=pt

5. Silvero A, Morínigo S, Meza A, Mongelós M, González A, Figueredo S. Toxicidad aguda de las hojas de *Xanthium spinosum* en ratones BALB/C. Rev. Perú. Med. Exp. Salud pública [Internet]. 2016 [Citado el 12 de mayo del 2021] 33(1). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000100015
6. Puglisevich B. Efecto antibacteriano y cicatrizante del aceite esencial de *Aloysia citriodora Palau* sobre *Staphylococcus aureus* ATCC25923 comparado con mupirocina en lesión dérmica con infección en *Cavia porcellus* [Tesis]. Trujillo: Universidad Cesar Vallejo; 2020 [citado el 12 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/42634>
7. Ricco R; Wagner M; Gurni A. Dinámica de polifenoles de "Cedrón" (*Aloysia citrodora Palau* Verbenaceae) en relación al desarrollo foliar [Internet]. 2011 [Citado el 12 de mayo del 2021]. 10(1): 67-74. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/856/85618182008.pdf>
8. Rojas J, Palacios O, Ortiz J, López L. Evaluación de la toxicidad del aceite esencial de *Aloysia triphylla* Britton (cedrón) y de la actividad anti-*Trypanosoma cruzi* del citral, in vivo. Rev. Fac. Med. [Internet]. 2015 [Citado el 12 de mayo del 2021] 76(2):129-134. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300004

9. Panchi P, Shulca C. Estudio del perfil Fitoquímico de los extractos alcohólicos, etéreo y acuoso del Cedrón (*aloesia citrodorapaláu*) [Tesis]. Ecuador, Latacunga: Universidad Técnica de Cotopaxi UTC; 2020. [Citado el 13 de mayo del 2021]. Disponible en:
<http://repositorio.utc.edu.ec/handle/27000/7005>

10. Ragone M, Sella M, Pastore A, Consolini A. Sedative and Cardiovascular Effects of *Aloysia citriodora* Palau, on Mice and Rats. *Latin American Journal of Pharmacy* [Internet]. 2010 [Citado el 27 may 2021] 29(1):79-86. Disponible en:
http://www.latamjpharm.org/trabajos/29/1/LAJOP_29_1_1_11_A6K2OA3P16.pdf

11. Arroyo J, Herrera O, Chávez R, Ventura E, Buendía J, Pacheco J, Palomino R. Efecto antitumoral in vitro del aceite esencial de *Piper aduncum* L. (matico) y su toxicidad oral en ratones. *An Fac med.* 2014;75(1):13-8. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v75n1/a03v75n1.pdf>

12. Macías B, Suarez M, Berenguer C, Pérez L. Intoxicaciones por plantas tóxicas atendidas desde un servicio de información toxicológica. *Scielo Analytics. Rev Cubana Plant Med.* 2009, v.14 n.2 Ciudad de la Habana. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000200006

13. Valdés C. Evaluación de la Toxicidad Aguda y Subcrónica del Extracto Acuoso de *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat (Flor de Manita) [Tesis]. México: Universidad Nacional Autónoma De México; 2012. [Citado el 13 de mayo del 2021]. Disponible en:

<https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/Tesis%20Completa%20Toxicidad%20Aguda.pdf>

14. Pérez S. toxicidad por administración continua (90 días) del extracto clorofórmico de calea urticifolia (juanislama) en ratones de laboratorio. [Tesis]. Salvador: Universidad del salvador; 2017. [Citado el 13 de mayo del 2021]. Disponible en:

<http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/13476/1/19201061.pdf>

15. Chávez L, Gutiérrez D. Estudio fitoquímico y evaluación de la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Tanacetum vulgare* L., ‘Palma real’[tesis]. Lima: Universidad Wiener.2013. [en línea]Disponible en

<http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/52/014%20EAP%20FARMACIA%20Y%20BIOQUIMICA%20%20ESTUDIO%20FITOQUIMICO%20PALMERA%20REAL%20%28%20CHAVEZ%20y%20GUTIERREZ%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

16. Machaca F. Efecto toxicológico del jincho jincho (*Heracium neoherrerae*), ALTAMISA (*Ambrosia arborescens*), diente de león (*Taraxacum officinale*), huirra huirra (*pseudognaphalium spicatum*) y mishico (*bidens andicola*) en ratas (Wistar). [Tesis]. Puno- Perú: Universidad Nacional Del Altiplano;2014. [Citado el 13 de mayo del 2021]. Disponible en:

http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/2654/Machacca_Condori_Fiorrela.pdf?sequence=1&isAllowed=y

17. Nuñez M. Efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda del extracto etanólico de *Acme//a oleracea* {L.} R.K. Jansen (Botoncillo) en ratones albinos[tesis]. Cusco: Universidad Nacional De San Antonio Abad Del Cusco.2011. [en línea]. Disponible en <http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/UNSAAC/1059/253T20110040.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Varela C. Plantas ornamentales tóxicas en Venezuela. *Bonplandia* 26(1). 2017. [Citado el 13 de mayo del 2021]. Disponible en: http://ibone.unne.edu.ar/objetos/up/documentos/bonplandia/public/26_1/15_34.pdf
19. Rudas D. Composición química, fraccionamiento y actividad in vitro del aceite esencial de *Aloysia citriodora* Palau (“Cedrón”) sobre las bacterias *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*. [tesis]. Peru: Universidad Peruana Cayetano Heredia. [En línea]: Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/3869/Composicion_RudasGonzales_Donny.pdf?sequence=2&isAllowed=y
20. Maquera J. Efecto de la concentración de hojas de cedrón (*Aloysia citrodora* Palau), GOMA xantán y jarabe de azúcar en las características sensoriales y reológicas de un licor A BASE de pisco puro de uva (*Vitis vinífera*) variedad negra criolla[tesis]. Perú: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann – Tacna [En línea]: Disponible en: http://repositorio.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/1840/922_2016_maquera_mamani_jf_fcag_alimentarias.pdf?sequence=1&isAllowed=y

21. López L. Flavonoides. Rev. Elsevier. 2002. [citado el 18 de mayo del 2020]. 21(4): 108-113. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-flavonoides-13028951>
22. Montero J, Albuquerque U, Araujo E, Cavalcanti E. Taninos: Uma Abordagem Da Química À Ecología. Rev. Scielo. 2005. [citado el 18 de mayo del 2020]. 28(5): 892-896. Disponible en:
<https://www.scielo.br/pdf/qn/v28n5/25920.pdf>
23. Paixao A, Mancebo B, Ibis A, Chong D, María L. Evaluación de la Toxicidad Aguda Oral del extracto etanólico de *Tephrosia vogelii* Hook (kalembe). Rev. Salud Anim., Vol. 39, No. 2 (enero-abril 2017). Disponible en
<http://scielo.sld.cu/pdf/rsa/v39n2/rsa02217.pdf>
24. Rojas J., Díaz D. Evaluación de la toxicidad del extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá), en ratas. [Internet]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009 [citado el 04 de Mayo del 2020]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v70n3/a04v70n3.pdf>
25. Cossio M, Gómez R, Pilco S, Lancho J, Arruda M. Propuesta de una ecuación lineal para valorar la velocidad de crecimiento somático a partir de la masa corporal de rata machos wistar. Rev. Scielo.2012. [citado el 26 de mayo del 2020].73 (2); 93 – 100. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n2/a03v73n2.pdf>
26. Manzini J. Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. Rev. Acta Bioethica [Internet] 2000 [Citado el 13 de mayo del 2021]; 6(2): 321-334. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010#:~:text=La%20Declaraci%C3%B3n%20de%20Helsinki%2C%20adoptada,c%C3%B3digo%20de%20N%C3%BCrenberg%20de%201947

27. Cossio M, Gómez R, Pilco S, Lancho J, Arruda M. Propuesta de una ecuación lineal para valorar la velocidad de crecimiento somático a partir de la masa corporal de rata machos wistar. Rev. Scielo.2012. [citado el 26 de mayo del 2020].73 (2); 93 – 100. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n2/a03v73n2.pdf>

28. Aular Y, Villamizar M, Pérez Y, Pérez V. Composición química y toxicidad aguda oral del aceite esencial de Lippia alba en ratones. Salus [Internet]. 2016 [citado 2021 Mayo 27]; 20(1):43-51. Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382016000100008&lng=es

29. Bonifacio J. Toxicidad aguda oral del extracto Etanólico de la corteza del fruto Passiflora edulis Sims SOBRE Mus musculus var. Albinus [Tesis]. Chimbote: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2020. [Citado el 13 de mayo del 2021]. Disponible en:

<http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/19732>

30. Buedo P, Giagante C. Utilización de plantas medicinales como alternativa a las benzodiazepinas: revisión bibliográfica. Archivos de medicina familiar y general [Internet]. 2015 [Consultado el 13 de mayo del 2021]. 12(2) Disponible en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-788727?lang=fr>

ANEXOS

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



Constancia N° 100 – 2018- HUT

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

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

- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae.
- Super Orden: Asterales
- Orden: Lamiales
- Familia: Verbenaceae
- Género: *Aloysia*
- Especie: *A. citriodora* Palau.
- Nombre común: "cedrón"

Muestra alcanzada a este despacho por JUDITH MILAGROS GIL PADILLA, identificada con DNI: 46211748, con domicilio Mz- 28, Lte. 10, AA-HH Las Delicias, Chimbote. Estudiante de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (ULADECH), cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto: Efecto ansiolítico del extracto de *Aloysia citriodora* "cedrón".

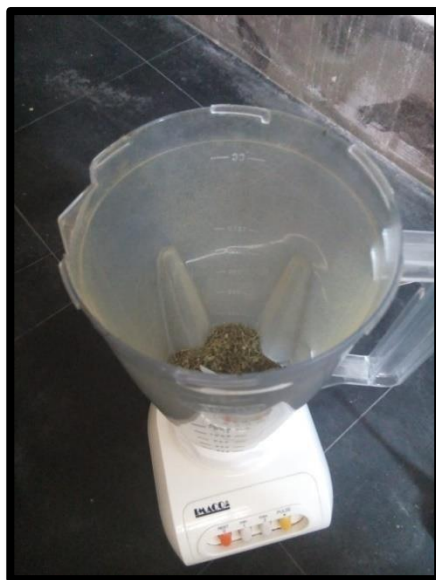
Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 23 de Octubre del 2018


Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

E-mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

Anexo 2: Recolección, selección, lavado, secado y pulverización de las hojas del (cedron).



Anexo 3: Experimentación

