

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



**Toxicidad oral aguda del extracto etanólico del fruto de
Aguaymanto liofilizado (*Physalis peruviana L.*) en Ratones
(*Mus musculus*)**

TESIS

Para optar el Título Profesional de

MÉDICO VETERINARIO

Presentada por el Bachiller

RONALD JESÚS ROMERO REYES

Asesores

Dr. GIUSSEPE MARTÍN REYNA COTRINA

M. Cs. RAÚL ALBERTO BARRANTES HEREDIA

**CAJAMARCA- PERÚ
2018**



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Cajamarca, siendo las nueve horas del primero de agosto del dos mil dieciocho, se reunieron en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Veterinarias “César Bazán Vásquez” de la Universidad Nacional de Cajamarca, los integrantes del Jurado Calificador, designados por el Consejo de Facultad, con el objeto de evaluar la sustentación de Tesis titulada: **“TOXICIDAD ORAL AGUDA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DEL FRUTO DEL AGUAYMANTO (*Physalis peruviana* L.) LIOFILIZADO EN RATONES (*Mus musculus*)”**, asesorada por los docentes: Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina y M.Cs. Raúl Alberto Barrantes Heredia, presentada por el Bachiller en Medicina Veterinaria: **RONALD JESÚS ROMERO REYES**.

Acto seguido el Presidente del Jurado procedió a dar por iniciada la sustentación, y para los efectos del caso se invitó al sustentante a exponer su trabajo.

Concluida la exposición de la Tesis, los miembros del Jurado Calificador formularon las preguntas que consideraron convenientes, relacionadas con el trabajo presentado; asimismo, el Presidente invitó al público asistente a formular preguntas concernientes al tema.

Después de realizar la calificación de acuerdo a las pautas de evaluación señaladas en el Reglamento de Tesis, el Jurado Calificador acordó: **APROBAR** la sustentación de Tesis para optar el Título Profesional de **MÉDICO VETERINARIO**, con el Calificativo Final obtenido de **DIECISÉIS (16)**.

Siendo las once horas del mismo día, el Presidente del Jurado Calificador dio por concluido el proceso de sustentación.


M.Cs. M.V. JORGE EDUARDO BURGA LEÓN
PRESIDENTE


M.Cs. M.V. JORGE LUIS PORTAL TORRES
SECRETARIO


Mg. M.V. CRISANTO JUAN VILLANUEVA DE LA CRUZ
VOCAL


Dr. GIUSSEPE MARTÍN REYNA COTRINA
ASESOR


M.Cs. M.V. RAÚL ALBERTO BARRANTES HEREDIA
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres Sabina y Estanislao.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien. Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante pero más que nada, por su amor.

A mis hermanos.

A mis hermanos, Alberto, Javier, Keli, Lucy, Yulissa, gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida.

RONALD

AGRADECIMIENTO

Ha sido un año lleno de esfuerzos y sacrificios, cerrada esta etapa, me queda agradecer principalmente a Dios por permitirme llegar a esta instancia del camino, en donde me vuelvo un profesional.

Agradezco todo su amor y su fidelidad y espero nunca soltarme de su mano.

A mis asesores de tesis, por la orientación y apoyo en la realización de dicho trabajo y su amistad que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto.

A mis padres, por ser los co-autores de todo este proceso y por hacerme realidad mi sueño de estudiar Medicina Veterinaria, una carrera que me llena de orgullo y refleja lo que tiene mi corazón, la convicción de la justicia, la igualdad, y la lucha por los animales.

A mi familia, hermanos, cuñados, tíos, primos y sobrinos por darme el aliento necesario en todo momento.

A Ella pues, siendo la mayor motivación en mi vida encaminada al éxito, fue el ingrediente perfecto para poder lograr y alcanzar esta dichosa y muy merecida victoria, el poder haber culminado esta tesis con éxito, y poder disfrutar del privilegio de ser agradecido, ser grato con esa persona que se preocupó por mí en cada momento y siempre quiso lo mejor para mi porvenir.

Agradezco de todo corazón las enseñanzas por todos y cada uno de mis maestros a lo largo de estos 5 años. De todos me llevo algo en especial y sé que lo aprendido jamás olvidare.

RONALD

RESUMEN

El aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) es una planta de gran distribución en Perú, se ha demostrado científicamente efectos hipoglucémicos y antioxidantes, sin embargo, no cuenta con estudios de toxicidad. El objetivo de la presente investigación fue determinar la toxicidad oral aguda del extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana L.* en modelos animales a dosis de 50, 300 y 2000 mg/kg. Se emplearon ratones *Mus musculus* hembras y machos, divididos en grupos de 3 animales de cada sexo por cada grupo experimental. El peso corporal fue similar en los grupos experimentales y grupo control. A la necropsia no se manifestaron signos anatomopatológicos que evidencien efectos tóxicos, no hubo diferencias significativas en los pesos de los órganos hígado, corazón y riñón. La administración de 50, 300 y 2000 mg/kg del extracto etanólico de *Physalis peruviana L.* no produce signos de toxicidad oral aguda en ratones machos ni hembras, por lo tanto, se concluye que las dosis mencionadas son inocuas, por lo que se garantiza un amplio margen de seguridad.

Palabras clave: *Physalis peruviana L.*, toxicidad, ratón.

ABSTRACT

Aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) is a plant of great distribution in Peru, hypoglycemic and antioxidant effects have been scientifically proven, however, it does not have toxicity studies. The objective of the present investigation was to determine the acute oral toxicity of the ethanolic extract of the fruit of *Physalis peruviana L.* in animal models at doses of 50, 300 and 2000 mg/kg. Male and female *Mus musculus* mice were used, divided into groups of 3 animals of each sex for each experimental group. Body weight was similar in the experimental groups and control group. Necropsy showed no anatomopathological signs evidencing toxic effects, there were no significant differences in the weights of the liver, heart and kidney organs. The administration of 50, 300 and 2000 mg/kg of the ethanolic extract of *Physalis peruviana L.* does not produce signs of acute oral toxicity in male or female mice, therefore, it is concluded that the mentioned doses are harmless, so it is guaranteed a wide margin of safety.

Key words: *Physalis peruviana L.*, toxicity, mouse.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.1. OBJETIVO GENERAL	3
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.2.1. Aspectos botánicos de la <i>Physalis peruviana</i> L.....	5
2.2.1.1. Familia Solanaceae.....	5
2.2.1.2. Genero <i>Physalis</i>	5
2.2.1.3. Clasificación Científica.....	6
2.2.1.4. Nombres comunes	6
2.2.1.5. Descripción morfológica y características botánicas	7
2.2.1.6. Hábitat.....	8
2.2.1.7 Uso etnobotánico y ancestral de la <i>Physalis peruviana</i> L.....	9
2.2.2 Composición química y actividad farmacológica del género <i>Physalis</i>	11
2.2.3. Métodos extractivos a partir de la <i>Physalis peruviana</i> L.	12
2.2.3.1. Proceso de extracción	12
2.2.4. Mus musculus	14
2.2.4.1. Información taxonómica	14
2.2.4.2. Descripción de la especie	14
2.3. Marco Conceptual	15
2.3.1. Toxicidad aguda.....	15
2.3.2. Toxicidad subaguda	15
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1. Ubicación.....	16
3.2. Materiales.....	17
3.2.1. Material Biológico.....	17
3.2.1.1. Animales de experimentación.....	17
3.2.1.2. Frutos de <i>Physalis peruviana</i> L.....	17
3.2.2. Material de Campo y de laboratorio.....	17
3.2.3. Material Químico y Fármacos.....	17
3.2.4. Equipos y Dispositivos	18
3.2.5. Material de Escritorio.....	18
3.3. Métodos.....	18
3.3.1. Tipo y diseño de estudio.....	18

3.3.1.1. Selección de los ratones	19
3.3.2. Recolección de los frutos de <i>Physalis peruviana L.</i>	20
3.3.3. Obtención del extracto etanólico del fruto de Aguaymanto (<i>Physalis peruviana L.</i>)	20
3.3.3.1. Selección y procesamiento del fruto de Aguaymanto	20
3.3.3.3. Maceración del fruto de aguaymanto (<i>Physalis peruviana L.</i>)	23
3.3.4. Administración del extracto etanólico de <i>Physalis peruviana L.</i>	23
3.3.5. Técnicas, instrumentos y fuentes de recolección de datos	24
3.3.5. Análisis estadístico	25
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	26
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.....	29
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	30
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS.....	31
ANEXO.....	36

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

En el Perú, se cultiva abundante *Physalis peruviana L.* (aguaymanto, uchuva o ushun) esta planta pertenece a la familia Solanaceae, es un fruto silvestre oriundo del Perú y es parte de la medicina tradicional. Está compuesto de carbohidratos (19,6 g/100 g) como fructosa, sacarosa y polisacáridos (celulosa, almidón, hemicelulosa y pectina); proteínas (0,05-0,3 g/100 g), lípidos (0,15- 0,2 g/100 g), fósforo, calcio, hierro, potasio, ácido ascórbico, -caroteno, provitamina A y complejos de vitamina B. Es importante resaltar a la pectina, principal fibra dietética (4,9 g/100 g), pues se ha demostrado que su consumo presenta beneficios para la salud, posee propiedades anticancerígenas y contribuye a disminuir los niveles de glucosa y colesterol en sangre, sin afectar el colesterol HDL, o los triglicéridos (Zhang *et al.*, 2013, Puente *et al.*, 2011, Campos *et al.*, 2011, Ramadan and Mörsel, 2003).

El aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) es una planta nativa peruana cuyo cultivo se ha extendido a toda América y gran parte de África, donde se cultiva comercialmente. Además de su uso alimenticio se ha comprobado su efecto antioxidante y utilizado en diversos tratamientos como terapia alternativa, además se resalta su utilidad en el tratamiento de hiperglucemia, hipercolesterolemia entre otros; sin embargo, aunque se han llevado a cabo varios estudios farmacológicos del extracto de *Physalis peruviana L.*, aún no se ha determinado si existen efectos adversos sistémicos y no hay evidencia experimental sobre su toxicidad y sobre la dosificación.

El presente trabajo tiene por finalidad generar un conocimiento práctico en la utilización y valoración del extracto etanólico de *Physalis peruviana L.* De ahí la importancia de realizar estudios preclínicos con el propósito de detectar posibles efectos tóxicos post administración. Por lo tanto, en el presente estudio,

planeamos evaluar la toxicidad oral agua del extracto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) con la hipótesis de que su consumo no provoca toxicidad.

1. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. OBJETIVO GENERAL

-) Evaluar la Toxicidad oral aguda del extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) con el método experimental de dosis única en ratones (*Mus musculus*), Cajamarca -2017.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-) Determinar la toxicidad oral aguda del extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) por sexo en ratones (*Mus musculus*).
-) Determinar el porcentaje de mortalidad en ratones (*Mus musculus*) dosificados con 50, 300 y 2000 mg/kg de extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*).
-) Establecer la relación entre las variaciones del peso de los ratones (*Mus musculus*), dosificados con 50, 300 y 2000 mg/kg de extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

La *Physalis peruviana L.* conocida como capulí, ha sido usado como una buena fuente de provitamina A, minerales, vitamina C y complejo B compleja. La fruta contiene 15% de sólidos solubles (principalmente azúcares) y su alto nivel de fructosa hace que sea muy útil para personas con diabetes. El nivel de fósforo es muy alto y su alto contenido de fibra dietética permite que la pectina de fruta actúe como un regulador intestinal (Ramadan and Mörsel, 2003). Posee una serie de compuestos entre ellos los witanólidos (lactonas esteroideas) compuestos químicos reconocidos por sus propiedades citotóxicas contra diferentes tipos de cáncer entre ellos el cáncer de mamas. (Lan *et al.*, 2009)

Estudios realizados por algunos investigadores reportan propiedades antioxidantes antitumorales, hepatoprotectoras, inmunomoduladoras y antibacteriales, presencia en extractos y fracciones del cáliz de compuestos con actividad antiinflamatoria como el Pp-D28-LF (Wu *et al.*, 2006), y un efecto antiproliferativo sobre células cancerígenas pulmonares. Otras investigaciones, indican que el consumo de aguaymanto reduce los niveles de glucosa en sangre a los 90 y 120 minutos postprandial en adultos jóvenes, causando un gran efecto hipoglicémico después de ese periodo (Rodríguez and Rodríguez, 2007). A pesar de los estudios antes mencionados aún no existe una investigación relacionada con los efectos nocivos del aguaymanto usada a altas dosis.

2.2. Base teórica

2.2.1. Aspectos botánicos de la *Physalis peruviana* L.

2.2.1.1. Familia Solanaceae

Dentro de las angiospermas las Solanaceae es una de las familias ampliamente distribuidas con cerca de 4000 especies, las regiones tropicales son las que presentan mayor riqueza taxonómica, encontrándose cerca de 40 a 50 géneros que son endémicos propios de la zona (Douglas, 2011).

2.2.1.2. Genero *Physalis*

Se ha demostrado que algunas plantas medicinales pueden optimizar el metabolismo de la glucosa y la condición integral de los diabéticos, no solo por sus efectos hipoglicemiantes sino también al mejorar el perfil lipídico, el estado antioxidante y la función capilar. A nivel mundial se han reportado más de 400 productos botánicos para la diabetes (Yeh *et al.*, 2002).

El género *Physalis* se ha utilizado como hierba medicinal para tratar el cáncer, la leucemia, malaria, asma, hepatitis, dermatitis y el reumatismo (Wu *et al.*, 2005). La medicina tradicional en el Perú no ha sido desarrollada del todo y posee numerosas plantas con propiedades, que en su mayoría no han sido estudiadas científicamente (Díaz, 2004). El género *Physalis* tiene un aproximado de 120 especies, su nombre proviene de del griego "Physsa" que significa cáliz o cápsula y tiene relación directa con la forma en que los cálices rodean o envuelven al fruto. Se conoce cerca de 12 especies para el género *Physalis* con valor etnobotánico, nutracéutico y medicinal. Como fuente alimentaria destaca los frutos de *P. philadelphica*, *P. peruviana*, *P. grisea*, *P. chenopodifolia*, *P. coztomatl* y *P. angulata*. Con interés farmacológico y terapéutico destaca *P. alkekengi*, *P. alkekengi* var. *franchetii*, *P. angulata*, *P. Ixocarpa*, *P. lanifolia*, *P. mínima*, *Physalis peruviana* L.P. *phyladelphia*, *P. pubescens* y *P. viscosa*, por su alto contenido en esteroides denominados vitaesteróides de tipo vitanólidos,

vitafisalinas, acnistinas, ixocarpalactonas, perulactonas y fisalinas. (Douglas, 2011)

La Physalis peruviana L., es originaria del Perú, Colombia es el primer productor mundial, seguido por Sudáfrica. Se cultiva de manera significativa en Zimbabwe, Kenia, Ecuador, Perú, Bolivia y México (Calvo, 2009). Se desarrolla entre los 1500 a 3000 msnm. Es una planta perenne y arbustiva que normalmente crece hasta una altura de 1 a 1,5m y su fruto globoso es una baya que contiene de 100 a 300 semillas (Rodas, 1996). La *Physalis peruviana L.* es una buena fuente de provitamina A (3.000 IU de caroteno por 100 g). También es rica en vitamina C, posee algunas del complejo vitamínico B y además contiene proteína (0.3%) y fósforo (55%). Se la utiliza empíricamente para tratar enfermedades como la diabetes, cáncer, hepatitis, asma, malaria y dermatitis (Pardo *et al.*, 2004, Soares *et al.*, 2003, Wu and Lin, 2004, Zavala *et al.*, 2006).

2.2.1.3. Clasificación Científica

) REINO:	Plantae
) SUB REINO:	Traqueobionta (plantas vasculares)
) DIVISIÓN:	Embriophyta
) CLASE:	Dicotyledoneae
) SUBCLASE:	Methachlamydeae
) ORDEN:	Tubiflorales
) FAMILIA:	<i>Solanales</i>
) GÉNERO:	<i>Physalis</i>
) ESPECIE:	<i>peruviana</i>
) NOMBRE :	<i>Physalis peruviana L.</i> (Dostert <i>et al.</i> , 2011)

2.2.1.4. Nombres comunes

Sudamérica: Uvilla, Chapuca, Awei llamantu, Capulí, Ruru chinchi chinchi, Uchuva, Alquenque, Buchuvba, Guachuvo vejigón, Guchuba, Guchero, Tomate, Vegigón, Aguaymanto, Copa capolí, Agua y mate, Bolsa de amor,

Cereza del Perú, Cuchuva, Miltomate, Motobobo, Embolsado, Sacabuche, Cereza de judas, Yuyo de hojas, Cereza de invierno, Cereza de la tierra, Tomate de cáscara, Aguaymato, Tomate de bolsa, Huevo de sapo, Topotopo (Fröde and Medeiros, 2007).

Inglés: Golden berry, Cape gooseberry (grosella del Cabo), peruvian grandcherry (cereza del Perú), grauncherry. (Toapanta, 2011)

2.2.1.5. Descripción morfológica y características botánicas

Physalis peruviana L., es una hierba perenne, 45 – 90 (300) cm de alto, con un tallo erecto poco ramificado, cilíndrico y densamente pubescente, herbácea que puede llegar a medir hasta un metro de alto, que prefiere los rastrojos y lugares más o menos sombreados. Sus hojas son alternas, pecioladas, pubescentes y cilíndricas, que van desde la base del tallo hasta el ápice. Sus frutos son globosos u ovoides, que miden hasta 3 cm de diámetro y un peso de 4-10 g, cubiertos por un cáliz que los protege de insectos, aves, patógenos y condiciones climáticas extremas (Bernal and Correa, 1998).



Fig. 1. Planta de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.) (Hurtado, 2015).



Fig. 2. Fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.) (Ecograins, 2014).

La raíz principal alcanza una profundidad de 50 - 80 cm. La mayoría de las raíces son fibrosas y se desarrollan a una profundidad de 10 - 15 cm. A grandes elevaciones el sistema radicular es superficial. Tiene flores acampanadas de color amarillo, pequeñas, axilares y hermafroditas, el pedúnculo floral es de 10-13 mm de largo; el cáliz es anchamente campanulado, en floración 15 - 18 mm de largo y pubescente en la cara exterior, en fructificación es acrescente, de color verde a beige, ovoide, con 5 - 10 nervios sobresalientes y algo rojizos, 8 - 10 mm de largo y 3 mm de ancho, laxamente pubescente en la cara exterior. Las flores se disponen verticalmente erectas o algo inclinadas. La corola es amarilla, con cinco máculas púrpuras, en la garganta de tubo de la corola, 1 - 1,8 cm de largo y 1,2 - 2 cm de ancho, con un anillo denso de tricomas debajo de las máculas. Los filamentos y anteras son de color azules a púrpuras y las anteras de 2,5 - 3 mm de largo. El ovario es verde con un anillo o disco en base, estilo púrpura con estigma claviforme. Las bayas maduras son amarillas a anaranjadas, 1 - 2 cm de longitud y 1 - 1.5 cm ancho (diámetro) y pesan 4 - 10 g. Los frutos contienen 100 - 200 semillas amarillas, de 1,25 - 2,5 mm de diámetro. (Dostert *et al.*, 2012)

2.2.1.6. Hábitat

Physalis peruviana L., es originaria de los andes Sudamericanos, se encuentra en estado silvestre o asilvestrado en los pisos altitudinales

intermedios en zonas tropicales y subtropicales entre los 1500 y 3000 msnm. En Ecuador prefieren zonas con alturas entre 1800 y 2800 msnm, en la región interandina, aunque también se desarrollan bien a nivel del mar 72 msnm (Toapanta, 2011, Dostert *et al.*, 2012).

2.2.1.7 Uso etnobotánico y ancestral de la *Physalis peruviana* L.

Popularmente los frutos han sido utilizados en el tratamiento y prevención de pterigios, expectorante, diurético y vermífugo, hipoglucemiante, albuminuria, dolor de amígdalas y de oído, y para tratar la tosferina. En infusión las flores han sido utilizadas para el tratamiento de la tos rebelde. A las hojas se les atribuyen propiedades diuréticas, antiséptico, cicatrizante de heridas, antiespasmódicas, antiasmáticas y se emplean solas en el tratamiento de la litiasis renal, la gota, la tuberculosis y la depresión (Fröde and Medeiros, 2007, Bernal and Correa, 1998).

Los frutos además se usan frescos o secos, como pomadas o cataplasma las hojas y tallo en combinación, son usados para el alivio de contusiones, torceduras y dislocaciones óseas. Además, las hojas y frutos son utilizadas para tratar las afecciones digestivas, bilis, inflamación del estómago, calvicie, caspa, presión arterial alta, diabetes y vista (Bernal and Correa, 1998).

A las maceraciones alcohólicas de la planta entera se les atribuye las propiedades diuréticas, antilitiásico y antipirético. Para lograr un buen proceso extractivo y mediante el cual nos permita obtener extractos de calidad y garantizar que en ellos se encuentren uniformemente aislados todos los principios activos de drogas vegetales. La elección del solvente apropiado es importante para solubilizar los principios activos, el solvente permitirá la transferencia de principios activos presentes en la droga. Una vez obtenido el extracto líquido se puede concentrar para eliminar la mayor o menor cantidad de solvente. Para que la extracción se lleve a cabo correctamente hay que tener en cuenta diversos factores (Osorio, 2009).

Del fruto del *Aguaymanto* se puede obtener aceites esenciales ricos en carotenoides (fuente excelente de pro vitamina A, 3000 unidades de caroteno por 100g), en vitamina C (El ácido ascórbico presente en el fruto de *Aguaymanto* está alrededor de 28,55 mg/100g), vitamina E y en fitosteroles, tiene trazas de vitamina B, pocas proteínas (0,3%) y una cantidad excepcional de fósforo (55%). El ácido ascórbico es requerido para el crecimiento y reparación de tejidos en todo el cuerpo, es necesario para la formación de colágeno, el tejido cicatricial, los ligamentos, los tendones y los vasos sanguíneos. El ácido ascórbico es un antioxidante, por lo tanto, es un nutriente que actúa bloqueando parte del daño causado por los radicales libres (RL) (Encina, 2006, Noucetta, 2017).

Al *Aguaymanto*, se le atribuyen propiedades que van desde reforzar el nervio óptico y aliviar dolores de garganta. Se recomienda el consumo en pacientes diabéticos tipo I y II, ayuda a la próstata, es buen diurético, disminuye los niveles de colesterol en sangre. Por su contenido de flavonoides se le utiliza como tranquilizante natural, cura el cáncer, asma, sinusitis, hepatitis, dermatitis y malaria, a su vez actúa en aparato digestivo estómago, colon y del intestino, ayuda a eliminar la albúmina de los riñones, reconstituye el nervio óptico, limpia las cataratas, controla la diabetes, la artritis incipiente y alivia eficazmente las afecciones de la garganta y combate el stress (Noucetta, 2017, Zavala *et al.*, 2006).

Otros de los compuestos presentes en el aguaymanto, como los polifenoles tienen propiedades antihepatotóxicas, antiinflamatorias, antidiarreicas, antiúlceras, antivirales, antialérgicas y vasodilatadoras. Se ha determinado que inhiben la replicación del virus de la inmunodeficiencia Humana (HIV) y del virus simplex humano (HSV), inhiben las glucosil transferasas del *Streptococcus mutans* causante de la caries dental, inhiben la autooxidación del ascorbato, también inhiben efectos citotóxicos, la promoción del crecimiento tumoral y la enzima xantina mono-amina oxidasa. La actividad antioxidante de los fenoles es el origen de funciones biológicas tales como la antimutagénica, anticancerígena y antienvjecimiento (Paladino and Zuritz, 2014).

La mayoría de los antioxidantes naturales, en especial los flavonoides, muestran una amplia gama de efectos biológicos, incluyendo antibacteriano, antiviral, antiinflamatorio, antitrombótico y acciones vasodilatadoras antialérgicas (Velioglu *et al.*, 1998).

2.2.2 Composición química y actividad farmacológica del género *Physalis*

Estudios fitoquímicos realizados al género *physalis* reportan la existencia de varios compuestos activos con actividad farmacológica: flavonoides, alcaloides, triterpenos, ceramidas, fenilpropanoides, glicosidos, vitaminas (α , β y d-tocoferol, vitamina K1, β -Caroteno y calisteginas), ácidos grasos y diferentes esteroides (Douglas, 2011).

Múltiples investigaciones realizadas desde 1930 hasta el 2010, identifican a los compuestos citados anteriormente, pero los que despiertan mayor interés son los witaesteroides, un grupo de lactonas esteroidales productoras de ergostano (Fröde and Medeiros, 2007).

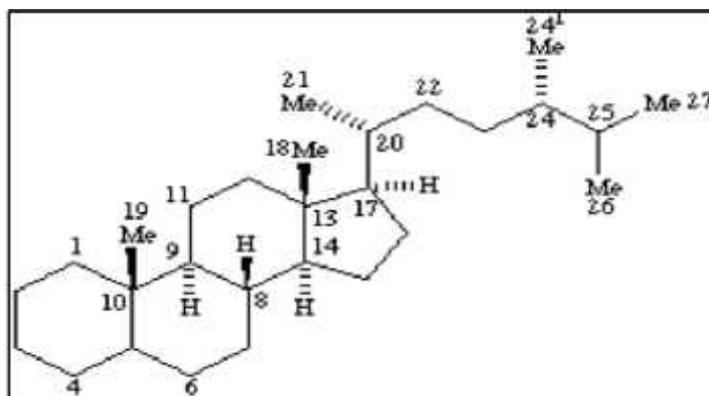


Fig. 3. Estructura química del ergostano (Fröde and Medeiros, 2007).

En el ergostano, el carbono 26 se encuentra oxidado formando una δ -lactona, razón por la cual los witaesteroides tienen la capacidad de generar múltiples compuestos entre los que destacan los witanólidos, vitafisalininas, acnistinas, ixocarpalactonas, perulactonas e fisalininas. La mayoría de estos compuestos se encuentran en forma más explícita en especies de la familia solanaceae (Douglas, 2011).

Diversos estudios reportados demuestran que la *Physalis peruviana L.*, presenta principalmente actividad antiinflamatoria, diurética, antioxidante, antidiabética, hipoglicemiante, anticancerígena (citotóxica). Esta última asociada directamente a witanólidos, compuestos muy comunes en esta planta (Fröde and Medeiros, 2007).

Tabla 1. Composición nutricional por cada 1000 gramos de pulpa de aguaymanto (Floréz *et al.*, 2000).

Factor nutricional	Contenido
Calorías	54,00
Agua (g)	79,60
Proteína (g)	1,10
Grasa (g)	0,40
Carbohidratos (g)	13,10
Fibra (g)	4,80
Ceniza (g)	1,00
Calcio (mg)	7,00
Fósforo (mg)	38,00
Hierro (mg)	1,20
Vitamina A (U.I.)	648,00
Tiamina (mg)	0,18
Riboflavina (mg)	0,03

2.2.3. Métodos extractivos a partir de la *Physalis peruviana L.*

2.2.3.1. Proceso de extracción

Se extraen los componentes químicos deseados para su posterior separación y caracterización, el funcionamiento básico para un proceso extractivo en plantas incluye los siguientes pasos (Escalona, 2011):

-) Pre-lavado
-) Secado y molienda para obtener una muestra homogénea.
-) Selección del solvente: apolares (n-hexano, cloroformo etc.), medianamente polares (alcoholes, acetato de etilo, diclorometano etc.) y polares (agua).
-) Elección del método de extracción: Maceración, percolación, extractor Soxhlet, sublimación, extracción asistida por microondas, por destilación a vapor, entre otros (Escalona, 2011).

Tabla 2. Disolventes utilizados para la extracción del componente activo (Tiwari, 2011).

DISOLVENTE	COMPUESTO QUÍMICO AISLADO O EXTRAÍDO
Agua	Antocianinas, almidón, taninos, saponinas, terpenoides, polipeptidos y lectinas.
Etanol	Taninos, polifenoles, poliacetilenos, flavonoles, terpenoides, esteroides y alcaloides.
Metanol	Antocianinas, terpenoides, saponinas, taninos, xantoxilina, totarol, quasinoles, lactonas, flavonas, fenoles y polifenoles.
Cloroformo	Terpenos y flavonoides.
Éter	Alcaloides, terpenos, cumarinas y ácidos grasos.
Acetona	Fenoles y flavonoles.

Para lograr un buen proceso extractivo y mediante, el cual permite obtener extractos de calidad y garantizar que en ellos se encuentren uniformemente aislados todos los principios activos de drogas vegetales. La elección del solvente apropiado es importante para solubilizar los principios activos, el solvente permitirá la transferencia de principios activos presentes en la droga. Una vez obtenido el extracto líquido se puede concentrar para

eliminar la mayor o menor cantidad de solvente. Para que la extracción se lleve a cabo correctamente hay que tener en cuenta diversos factores:

-) Características de la droga.
-) Finalidad del extracto.
-) Naturaleza del solvente.
-) El aumento de temperatura aumenta la solubilidad de principios activos.
-) favoreciendo la extracción y/o degradación de los mismos.
-) Tiempo de contacto entre la droga y el disolvente: Característica de la droga vegetal (dureza, grado de división) y de la naturaleza de los principios activos (volátiles, hidrolizables, oxidables, entre otros) (Osorio, 2009).

2.2.4. *Mus musculus*

2.2.4.1. Información taxonómica

-) Reino: ANIMALIA
-) Phylum: CHORDATA
-) Clase: MAMMALIA
-) Orden: RODENTIA
-) Familia: MURIDAE
-) Nombre científico: *Mus musculus*
-) Nombre común: Ratón casero

2.2.4.2. Descripción de la especie

El ratón casero es una especie de roedor pequeño, que no rebasa los 21 cm de largo total y se caracteriza por poseer una cola aparentemente desnuda, pero con vellosidades finas. El color puede variar mucho, desde el gris claro hasta el café o negro y combinaciones de los anteriores. Generalmente es café claro o negro en las partes superiores del cuerpo y claro o blanco ventralmente; la cola es más clara por debajo. Las formas comensales tienden a tener cola más larga y pelaje más oscuro que las formas salvajes. Los pies posteriores son en general angostos y los dedos externos tienden a ser más cortos. Las hembras tienen 10 o 12 mamas. Al

igual que el resto de los roedores, posee cuatro incisivos, dos superiores y dos inferiores, carece de caninos y premolares anteriores, lo que ocasiona que haya un espacio vacío. Sus incisivos tienen una muesca y crecen durante toda su vida a partir de la base, que va sustituyendo la porción desgastada por la actividad de cortar y roer materiales duros. La parte exterior del diente es más dura y carece de nervio, salvo en la base (Nowak, 1991). Fórmula dental: I (1/1), C (0,0), P (0/0), M (3/3) (Redford and Eisenberg, 1992). Su distribución es cosmopolita (Nowak, 1991).

2.3. Marco Conceptual

2.3.1. Toxicidad aguda

Tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales (Bermúdez *et al.*, 2007).

2.3.2. Toxicidad subaguda

En estos test, la administración del fármaco se lleva a cabo diariamente durante periodos que oscilan entre 15 días y 4 semanas. Las principales administraciones sanitarias requieren, antes de autorizar la administración de una dosis única de la sustancia al ser humano, que se hayan realizado estudios de toxicidad subaguda en dos especies animales, una de las cuales deberá ser no roedora. En ambas especies, se suelen utilizar entre 4 y 5 dosis de sustancia (vehículo, dosis baja, media - dosis alta o vehículo - dosis baja -dosis media baja - dosis media alta - dosis alta) (Fröde and Medeiros, 2007).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo (UNT) y en la Universidad Nacional de Cajamarca; en la UNT se realizó la extracción etanólica del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*), una vez obtenido y estabilizado el extracto fue enviado a la Universidad Nacional de Cajamarca para la dosificación de los ratones los cuales permanecieron en el ambiente 2F-105, en el Laboratorio de Patología Clínica de la Facultad de Ciencias Veterinarias; en la ciudad de Cajamarca.

Cajamarca presenta las siguientes características meteorológicas y demográficas:

) Superficie	:	3 541 782 Km ²
) Población	:	1 529 755 hab
) Densidad	:	43,7 hab/km ²
) Altitud	:	2750 msnm
) La Latitud de Cajamarca	:	7° 9' 8"
) La longitud de Cajamarca	:	78° 29' 29"
) Temperatura máxima promedio *	:	22,1 °C
) Temperatura media anual*	:	14,9 °C
) Temperatura mínima promedio *	:	8,2 °C
) Precipitación pluvial anual*	:	537 mm
) Humedad relativa media anual*	:	64,5 %
) Humedad mínima promedio *	:	36,7%
) Humedad máxima promedio *	:	87,7 %

*Fuente: Servicio Nacional de Meteorológico e Hidrología SENAMHI, (2017)

3.2. Materiales

3.2.1. Material Biológico

3.2.1.1. Animales de experimentación

Se emplearon 18 ratones *Mus musculus*, 12 machos y 6 hembras, según el modelo recomendado por World Health Organization (2004), que fueron adquiridos del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (ubicado en Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos), de 30-40 g de peso y 3 meses de edad en promedio, todos se mantuvieron con alimentación balanceada y en las mismas condiciones ambientales en el Laboratorio de Patología Clínica ubicado en el ambiente 2F-105 de la Facultad de Ciencias Veterinarias.

3.2.1.2. Frutos de *Physalis peruviana L.*

Se utilizó 2 kg de fruto maduro silvestre de *Physalis peruviana L.*, que fue recogido de las inmediaciones de la ex hacienda la Colpa, la cual se ubica a 11 km de la ciudad de Cajamarca.

3.2.2. Material de Campo y de laboratorio

-) Mandil
-) Guantes
-) Regla
-) Libro de apuntes
-) Caja de conservación
-) Bolsas "Open Field"

3.2.3. Material Químico y Fármacos

-) Agua destilada
-) Pote de plástico capacidad 100 g
-) Alcohol etílico 70°
-) Cloruro de sodio 0,9%
-) Dimetilsulfóxido (DMSO)
-) Jeringas de 1mL
-) Diazepam 0,25 mg/mL

3.2.4. Equipos y Dispositivos

-) Equipo Liofilizador Labconco®
-) Bomba de vacío GAST MODEL N° 0211-V45M- G218C.
-) Balanza analítica
-) Balanza triple brazo
-) Refrigeradora
-) Instrumental de disección
-) Cámara fotográfica digital
-) Rotavapor R-300®
-) Ultracongeladora Thermo Scientific™

3.2.5. Material de Escritorio

-) Cuaderno de notas
-) Laptop
-) Papel bond
-) Lápiz marcador

3.3. Métodos

3.3.1. Tipo y diseño de estudio

Es un estudio biológico experimental “in vitro”, el cual se realizó en la Facultad de Ciencias Veterinarias siguiendo el protocolo establecido de “Prueba de las dosis fijas” de acuerdo con la guía 420 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, 2001, Whorld Health Organization, 2004), se tomó en cuenta las directrices para la evaluación de la toxicidad de las hierbas medicinales, porque son los más adecuados para productos de plantas medicinales de acuerdo a las recomendaciones de Whorld Health Organization (2004) (Anexo 3).

3.3.1.1. Selección de los ratones

Se emplearon doce ratones machos y seis hembras (*Mus musculus*).

Fueron adquiridos en el Bioterio del Instituto Nacional de Salud, de 30-40 g de peso y 3 meses de edad en promedio.

Todos se mantuvieron con alimentación balanceada y en las mismas condiciones ambientales.

Estos 18 ratones fueron divididos aleatoriamente en tres grupos (tratamiento y control: 1, 2 y 3), de 6 animales cada uno.

Tabla 3. Distribución y selección de los ratones por sexo de acuerdo a dosis a suministrar mg/kg

Número	Tratamiento	Control	Dosis
Grupo 1	3	3	50 mg/Kg
Grupo 2	3	3	300 mg/Kg
Grupo 3	3	3	2000 mg/Kg
Total de ratones	9	9	

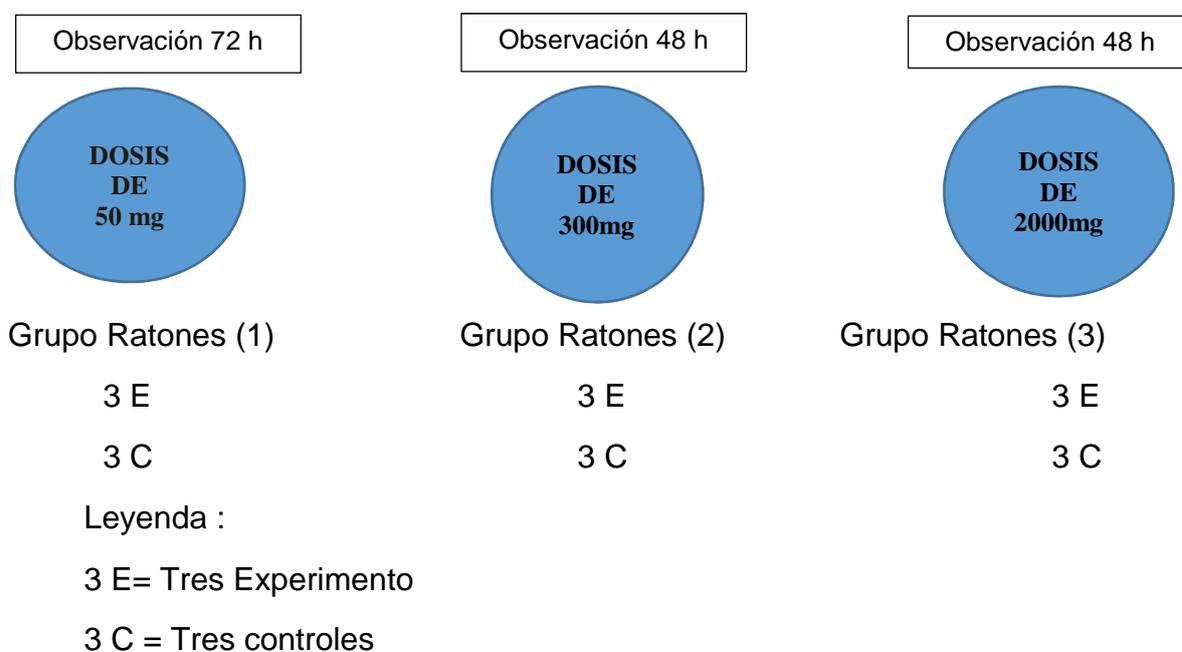


Fig. 4. Procedimiento de la administración del extracto etanólico del fruto de aguaymanto liofilizado

3.3.2. Recolección de los frutos de *Physalis peruviana* L.

Los frutos de *Physalis peruviana* L., fueron recolectados en las inmediaciones de la ex Hacienda La Colpa localizado a 11 km de la ciudad de Cajamarca, distrito de Cajamarca. La Colpa tiene las siguientes coordenadas 06°48'08 S, 78°15'07 W, UT-5. La recolección de la especie fue directa, seleccionando el fruto maduro (cuando madura el fruto toma un color naranja) en el campo y seleccionando a aquellos que estén en buenas condiciones. La selección consiste en revisar externamente y luego se abre el cáliz con cuidado hasta ver completamente el fruto para comprobar su integridad, teniendo en cuenta algunas lesiones muy pequeñas que pueda presentar en la unión con el pedúnculo, se separó la fruta apta de consistencia dura y firme, descartando las frutas descompuestas, enfermas o con manchas (problemas fitosanitarios) o con daño severo, ya sea de tipo mecánico, físico o por plagas, según Espinoza (2009). Una vez recogidos los frutos fueron colocados en bolsas auto sellantes (Bolsas Open Field) y remitidas al Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, para la extracción del extracto etanólico y estabilización.

3.3.3. Obtención del extracto etanólico del fruto de Aguaymanto (*Physalis peruviana* L.)

3.3.3.1. Selección y procesamiento del fruto de Aguaymanto

En el Laboratorio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNT, se seleccionaron aquellos frutos de *Physalis peruviana* L. (Aguaymanto) que se encontraron en buen estado, descartándose los que presentan signos de alteración o deterioro, como picaduras, oscurecimiento o rupturas.

Posteriormente, fueron lavados con agua corriente y luego con agua destilada para finalmente secar la superficie con papel toalla, a continuación, se trituró mediante el empleo de un mortero de porcelana (Fig. 5).

3.3.3.2. Liofilización

La liofilización, deshidrocongelación o criodesecación, sirvió para deshidratar el fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*), mediante la congelación de este y reduciendo la presión circulante para permitir que el agua congelada en el material se sublime directamente desde la fase sólida a la fase gaseosa, sin pasar por el estado líquido, preservando la estructura molecular de la sustancia liofilizada, evita las pérdidas nutricionales y organolépticas (Ramírez-Navas, 2011), luego de la liofilización del fruto se aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) se obtiene un polvo fino seco.

Etapas del proceso de liofilización

-) Fase 1: Etapa conductiva. Se calienta la muestra, la velocidad de sublimación crece rápidamente hasta llegar a un máximo. El tiempo para agotar esta fase es relativamente corto; en ella se lleva a cabo la mayor parte de remoción de agua del producto (entre 75-90 %), siendo el mecanismo preponderante la transferencia de calor por conducción. Se realiza a -30°C el precongelamiento por 5 horas, y congelamiento a -20°C por 10 horas.
-) Fase 2: Primera etapa difusiva. Hay un descenso importante de la velocidad de sublimación debido a la formación de una capa porosa de material seco que opone resistencia creciente al flujo de calor y al vapor a medida que procede el secado. Se eleva la temperatura a 0°C por 10 horas.
-) Fase 3: Segunda etapa difusiva. La velocidad de sublimación continúa decreciendo de forma que se aproxima a cero. Esto debido a que el calor necesario para retirar el agua ligada es más alto que el calor de sublimación, se eleva la temperatura de 0°C a 15°C (Ramírez-Navas, 2011).

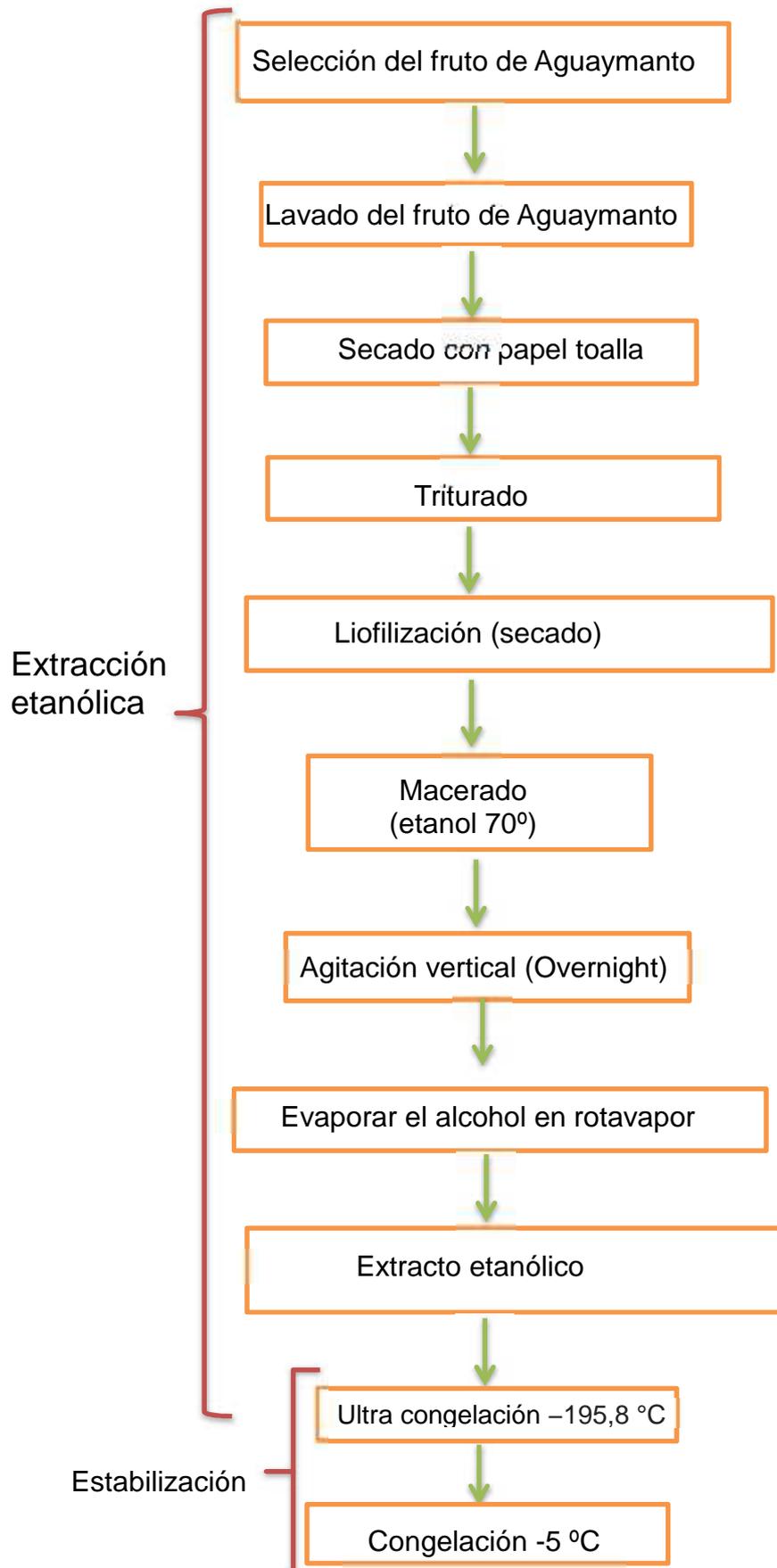


Fig. 5. Flujograma del proceso de extracción y estabilización del extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.)

3.3.3.3. Maceración del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*)

-) Maceración: Con la muestra particulada, luego de la separación del sumo, se preparó un macerado con etanol de 70^o, cada 5g de muestra se mezclaron con 100 mL de alcohol, llevándolo a agitación vertical overnight. Luego se rotavapora el solvente, obteniendo el extracto etanólico.
-) Estabilización: El extracto etanólico se ultra congeló en recipientes con tapa hasta su utilización.

3.3.4. Administración del extracto etanólico de *Physalis peruviana L.*

Se administró mediante sonda gástrica 50 mg/kg peso vivo de extracto etanólico de *Physalis peruviana L.* al Grupo 1, constituido por 3 ratones machos, al Grupo control constituido por 3 ratones machos, se le administró suero fisiológico, para ambos casos los ratones estuvieron en ayuno de 3-5 horas. Posteriormente, a las 48 horas se elige al Grupo 2, constituido por tres ratones hembras y se administra 300 mg/kg peso vivo de extracto etanólico y al grupo control constituido también por tres hembras se administra suero fisiológico. Y por último, luego de 72 horas de haber administrado la dosis intermedia se selecciona el Grupo 3, constituido por tres ratones machos, se administró la dosis de 2000 mg/kg de extracto etanólico de *Physalis peruviana L.*, más su grupo control que se administró suero fisiológico.

Las dosis fueron administradas en una sola dosis, la cual no deberá exceder los 2 mL/100 g de peso corporal, una vez hecha la solución de extracto y cloruro de sodio al 0,9%. El grupo control recibió el vehículo (Cloruro de sodio 0,5 ml /100 g de peso corporal) y los otros tres grupos correspondientes a tres niveles de dosificación: 50, 300 y 2000 mg/kg de extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) liofilizado se diluyó en cloruro de sodio al 0,9% (vehículo), se dosificó teniendo en cuenta la (Fig. 4).

El extracto etanólico fue evaluada usando un procedimiento por paso, se emplearon 3 animales por sexo, el resultado de cada etapa determinó si no es necesario continuar los ensayos o que sean realizados con la misma dosis, pero con animales de otro sexo y según los resultados, el próximo paso fue realizado con la dosis siguiente mayor o siguiente menor, dependiendo de los resultados obtenidos de las dosis de 50, 300 y 2000 mg/kg de peso vivo. En el ensayo de toxicidad oral aguda, se optó por una de las tres actuaciones siguientes: terminar el ensayo y asignar a la sustancia la categoría de peligro adecuada a la dosis encontrada, usar una dosis fija superior de no mostrar signos o síntomas o ensayar a una dosis fija inferior (Figura 5, Figura 6 y Figura 7).

Para cada nivel de dosis investigada, se utiliza normalmente un total de tres animales de un mismo sexo. Este grupo de tres animales estuvo conformado de un animal del estudio preliminar al que se haya administrado la sustancia al nivel de dosis seleccionado más otros cuatro.

3.3.5. Técnicas, instrumentos y fuentes de recolección de datos

3.3.5.1. Examen físico

Los ratones (*Mus musculus*), se observaron diariamente durante dos semanas que fue todo el periodo de estudio de toxicidad aguda. Tras la administración de la dosis, se observaron los animales uno por uno, al menos una vez durante los primeros 30 minutos y periódicamente durante las primeras 24 horas, prestando especial atención durante las primeras 4 horas. Son importantes los momentos en que aparezcan y desaparezcan los signos de toxicidad (de existir), especialmente si hay tendencia a una aparición retardada de los signos.

Todas las observaciones se registraron sistemáticamente en la ficha de cada animal (Anexo 1). Para el caso de los signos y síntomas se evaluó: alopecia, ataxia, apnea, catalepsia, convulsiones, coma, disnea, diarrea, edema de patas, epistaxis, lacrimación, lesiones en la piel, nódulos o abscesos, piloerección, ptosis palpebral, salivación, sangrado ocular,

sueño, taquipnea y temblores. Los reflejos: reflejo al dolor, corneal, de agarre, enderezamiento y de escape. Los aspectos y comportamientos: aspecto general, de la cola, de los ojos, de genitales, de las heces, de la orina y características de la marcha (Whorl Health Organization, 2004).

3.3.5.2. Peso corporal

Cada animal se pesó antes de la administración del extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*), además el día 1, 7 y 14 con la finalidad de calcular y registrar los cambios de peso (Anexo 2). (Whorl Health Organization, 2004).

3.3.5.3. Pesos de los órganos a la necropsia

Los animales sometidos a la máxima dosis de 2000 mg/kg, se sometieron a necropsia y se pesaron los órganos hígado, riñones y corazón, de acuerdo a Whorl Health Organization (2004).

3.3.5. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se procesaron empleando el programa SPSS, versión 22, reportándose tablas con estadísticas resumen para cada grupo: La toxicidad aguda del extracto etanólico Aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) en ratones (*Mus musculus*) fue analizado empleando ANOVA (nos sirve para comparar varios grupos en una variable cuantitativa) con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tras la administración de tres dosis del extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) a dosis de 50 mg/kg (Grupo 1), 300 mg/kg (Grupo 2) y 2000 mg/kg (Grupo 3); no se observaron signos clínicos en los ratones (*Mus musculus*), ni en las primeros minutos u horas tras la administración. Posteriormente, no se evidenció ninguna anormalidad en el grupo control, ni en los grupos experimentales (Grupo 1, 2 y 3), durante los 14 días del experimento.

En el análisis ANOVA de los pesos, entre los pesos de los ratones se puede notar que no existe diferencia significativa en los pesos de los especímenes considerando la condición (experimento o control) (Tabla 4). Es decir los animales en estudio no sufren daño alguno por la administración de la droga vegetal ($p > 0,05$).

Tabla 4. Anova multivariante de pesos entre los ratones

DÍA	Condición	PESO
DÍA 01	Control	23,78
	Experimento	23,61
DÍA 07	Control	23,22
	Experimento	23,45
DÍA 14	Control	24,93
	Experimento	25,64

Tabla 5. Anova multivariante de pesos entre los ratones y la dosis que de extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*)

DÍA	Dosis	PESO
DÍA 01	50	24,52
	300	21,09
	2000	25,47
DÍA 07	50	24,31
	300	20,53
	2000	25,18
DÍA 14	50	27,08
	300	22,30
	2000	26,47

En la Tabla 5, observamos que no existe diferencia estadística significativa en los pesos de los especímenes considerando las dosis que reciben. Es decir, el extracto etanólico de aguaymanto no modifica los pesos al aumentar las dosis. Esto conlleva a pensar que la droga vegetal ensayada es inocua ($p > 0,05$).

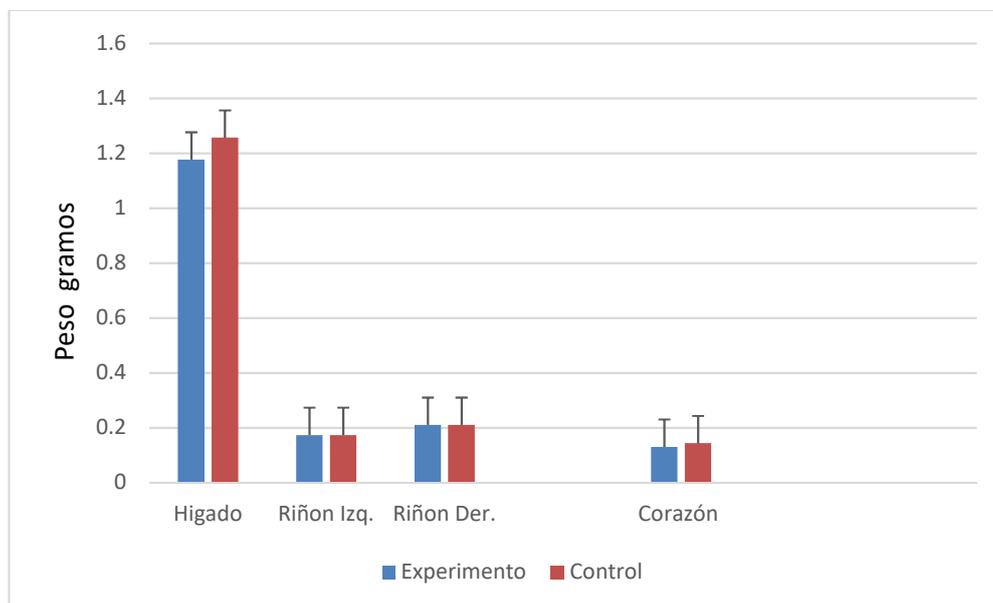


Fig. 6. Gráfica de peso de los órganos

En la Fig. 6, se observa que no hay variación entre los pesos de los órganos hígado, riñón y corazón, que proceden de los ratones dosificados con 2000 mg/kg extracto etanólico de aguaymanto.

Tabla 6. Porcentaje de Mortalidad en los grupos Experimentales.

Experimento	N°	% Mortalidad
Control	9	0
1	3	0
2	3	0
3	3	0

En la Tabla 6, se observa que no hubo muertes en los ratones de los grupos 1, 2 y 3, ni en los grupos controles.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Al evaluar la toxicidad aguda del extracto etanólico liofilizado de (*Physalis peruviana L.*), no se presentaron reacciones adversas significativas en ratones *Mus musculus* a dosis de 50, 300 y 2000 mg/kg. El estudio o análisis de toxicidad aguda según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (2001), tiene como principio utilizar el menor número de animales y proporcionar información suficiente sobre la toxicidad aguda de una sustancia o compuesto administrado a una dosis definida. La ausencia o presencia de mortalidad en el 50 % de la población, permite clasificar como tóxica o no una sustancia, cuando se administran mediante cánula intragástrica dosis definidas en intervalo de 15 días, esto demuestra que la *Physalis peruviana L.* no es tóxica a dosis máxima de 2000 mg/kg, esto concuerda con lo reportado por Llumiguano (2014), en el cual usa una sola dosis de 2,45 mg/kg en ratas y concluye que no existe signos de toxicidad evidente de *Physalis peruviana L.*

El peso de los ratones (*Mus musculus*) que fue evaluado cada siete días, no evidenciando cambios significativos respecto al control (Anexo 1. Tabla 4 y 5). Al final de los 14 días fue realizado el análisis macroscópico de los órganos en los grupos dosificados con 50, 300 y 2000 mg/kg, en los cuales no se observa ninguna alteración aparente en relación al control. De igual manera, la masa de los tres órganos farmacocinéticos (estómago, hígado y riñón) en los grupos control y bajo tratamiento, fueron determinadas al final del experimento. El estudio macroscópico de pesos, de estómago, hígado y riñón no presentan alteraciones significativas en relación al control (Fig. 6).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- 6.1. La administración de 50, 300 y 2000 mg/kg del extracto etanólico liofilizado del fruto de aguaymanto de *Physalis peruviana L.* no produce signos de toxicidad oral aguda en ratones machos ni hembras.
- 6.2. No hubo mortalidad de los ratones en los grupos dosificados con extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*).
- 6.3. No hubo variación significativa entre los pesos de los grupos del experimento y el grupo control.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS

- BERMÚDEZ, D., MONTEAGUDO, E., BOFFILL, M., DÍAZ, C., ROCA, S. & BETANCOURT, E. 2007. Evaluación de la toxicidad aguda de extractos de plantas medicinales por un método alternativo. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 8, 1-7.
- BERNAL, H. & CORREA, J. 1998. *Especies vegetales promisorias de los países del convenio Andrés Bello*, Bogotá, Colombia, Editora Guadalupe Ltda.
- CALVO, I. 2009. El Cultivo de la uchuva (*Physalis peruviana*). Proyecto microcuenca Plantó-Pacayas, San José, Costa Rica. *Boletín Técnico No 10*
- CAMPOS, J., BOBADILLA, D., HUAMÁN, M. & BAZÁN, M. 2011. Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. swis con hiperlipidemia inducida. *Scientia Agropecuaria*, 2, 83-9.
- DÍAZ, F. 2004. Nuevas estrategias farmacológicas en dislipemias: ezetimiba. *Med Aeroesp Ambient*, 4, 20-21.
- DOSTERT, N., ROQUE, J., CANO, A., LA TORRE, M. & WEIGEND, M. 2012. *Hoja Botánica: Aguaymanto* Lima - Perú.
- DOSTERT, N., ROQUE, J., CANO, A., LA TORRE, M. I. & WEIGEND, M. 2011. *Hoja botánica: Aguaymanto Physalis peruviana L.* [Online]. Lima - Perú: Museo de Historia Natural Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Available:
http://www.botconsult.com/downloads/Hoja_Botanica_Aguaymanto_2012.pdf [Accessed 19 de Mayo 2017].
- DOUGLAS, A. 2011. *Características Agronómicas de Fisalis (Physalis pubescens) Producida por Diferentes Métodos, Substratos, Aspectos Anatómicos Y Fitoquímicos*. Tesis para optar el grado de Maestro en Ciencias, Universidad Tecnológica Federal Do Paraná.

- ECOGRAINS. 2014. *Características del Aguaymanto* [Online]. Lima, Perú. Available: <https://ecograins.wordpress.com/2014/05/02/caracteristicas-del-aguaymanto/> [Accessed 19 de Mayo 2017].
- ENCINA, C. 2006. *Influencia del descerado y composición del almíbar en la optimización del tratamiento térmico de la conserva de aguaymanto (Physalis peruviana L.) para la mayor retención de ácido ascórbico*. Universidad Nacional Agraria la Molina.
- ESCALONA, J. 2011. *Evaluación de la actividad antioxidante y antimicrobiana de extractos de hojas de Tamarindus indica como premisa para su introducción en la medicina complementaria*. Tesis para optar el grado de Doctor en Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente.
- ESPINOZA, E. 2009. Cultivo de aguaymanto *Physalis peruviana L. Cultivos-de-importancia-nacional* [Online]. Available from: <http://edgarespinozamontesinos.blogspot.pe/2009/05/cultivos-de-importancia-nacional.html> [Accessed 14 de junio 2017].
- FLORÉZ, R., FISHER, G. & SORA, A. 2000. *Producción, Poscosecha y exportación de la uchuva (Physalis peruviana L.)*, Bogota, Colombia, Universidad Nacional.
- FRÖDE, T. & MEDEIROS, Y. 2007. Los modelos animales para probar fármacos con potencial actividad antidiabética Florianópolis-Brasil. *Diario de Etnofarmacología*, 1, 173-183.
- HURTADO, J. 2015. *Animales y Plantas de Perú* [Online]. Lima, Perú. Available: <http://animalesyplantasdeperu.blogspot.pe/2015/03/aguaymanto-physalis-peruviana.html> [Accessed 19 de Mayo 2017].
- LAN, Y. H., CHANG, F. R., PAN, M. J., WU, C. C., WU, S. J., CHEN, S. L., WANG, S. S., WU, M. & WU, Y. C. 2009. New cytotoxic withanolides from *Physalis peruviana*. *Food Chem*, 116, 462-9.
- LLUMIGUANO, L. 2014. *Evaluación del efecto hipoglicemiante del extracto de Hojas de chapuca o uvilla silvestre (Physalis peruviana) en Ratas (Rattus norvegicus) con hiperglicemia inducida*. Para optar el título de Bioquímico Farmaceutico, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.
- NOUCETTA, K. 2017. *Que cultivar en hidroponia – 4ª parte Physalis peruviana* [Online]. General Hydroponics Europe. [Accessed 16 mayo 2017].

- NOWAK, R. M. 1991. Walker's mammals of the world. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, Maryland, EUA.
- ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y EL DESARROLLO ECONÓMICO. 2001. *Guideline 420. Acute Oral Toxicity and Fixed Dose Procedure* [Online]. OCDE. Available: <http://www.oecd.org> [Accessed].
- OSORIO, E. 2009. *Aspectos Básicos de Farmacognosia* Universidad de Antioquia.
- PALADINO, S. & ZURITZ, C. 2014. *Actividad antioxidante de los compuestos fenólicos contenidos en las semillas de la vid (vitis vinifera L.)*. Tesis para optar el grado académico de Maestro en Ciencias, Universidades Nacionales de Cuyo.
- PARDO, J., FONTANILLA, M. & OSPINA, L. 2004. Determining the Pharmacological Activity of *Physalis peruviana* Fruit Juice on Rabbit Eyes and Fibroblast Primary Cultures *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49, 3074-3079
- PUENTE, L., PINTO, C., CASTRO, E. & CORTÉS, M. 2011. *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: a review. *Food Rev Int*, 44, 1733-40.
- RAMADAN, M. & MÖRSEL, J. 2003. Oil Goldenberry (*Physalis peruviana* L.). *Journal of Agricultural and Food Chem*, 51, 969-74.
- RAMÍREZ-NAVAS, J. S. 2011. *Liofilización de Alimentos*, Revista ReCiTeIA.
- REDFORD, K. H. & EISENBERG, J. F. 1992. Mammals of the Neotropics Vol. 2: The Southern Cone. *The University of Chicago Press. Chicago, IL., EUA.*
- RODAS, M. 1996. *Taxonomía, histología, ecogeografía y usos medicinales de Physalis peruviana L. "tomatillo silvestre" (Solanaceae)*. Tesis para optar el grado de Bachiller en Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, Universidad Nacional de Trujillo.
- RODRÍGUEZ, S. & RODRÍGUEZ, E. 2007. Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. *Rev Méd Vallejana*, 4, 43-52.
- SOARES, M., BELLINTANI, M. & RIBEIRO, I. 2003. Inhibition of macrophage activation and lipopolysaccharide-induced death by seco-steroids purified from *Physalis angulata* L. *European Journal of Pharmacology*, 459, 107-112.

- TIWARI, P. 2011. Tamizaje fitoquímico y de extracción *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1, 98-106.
- TOAPANTA, S. 2011. *Cambios en la capacidad antioxidante durante el almacenamiento refrigerado de uvilla (Physalis Peruviana) orgánica sin capuchón tratada con radiación Uv*. Tesis para optar el grado de Ingeniero de Alimentos, Universidad Tecnológica Equinoccial.
- UNION EUROPEA. 2014. *Métodos para la determinación de la toxicidad y otros efectos sobre la salud* [Online]. Comision Europea. Available: http://ec.europa.eu/environment/archives/dansub/pdfs/annex5b_es.pdf [Accessed 20 de mayo 2017].
- VELIOGLU, Y. S., MAZZA, G., GAO, L. & OOMAH, B. D. 1998. Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, and Grain Products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46, 4113-4117.
- WHORLD HEALTH ORGANIZATION 2004. Wbo guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. *Geneva: WHO*.
- WU, S. & LIN, D. 2004. *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. *Cancer Letters*, 215, 199-208.
- WU, S., NG, Y., HUANG, D., LIN, S., WANG, S., HUANG & LIN, C. 2005. Antioxidant activities of *Physalis Peruvian*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28, 963-966.
- WU, S., TSAI, J., CHANG, S., HANG, S., LIN, D., WANG, S., HUANG, S. & NG, L. 2006. Supercritical carbon dioxide extract exhibits enhanced antioxidant and anti-inflammatory activities of *Physalis peruviana*. *Journal of Ethnopharmacol*, 108, 407-13.
- YEH, G., EISENBERG, D., DAVIS, R. & PHILLIPS, R. 2002. Use of Complementary and Alternative Medicine Among Persons With Diabetes Mellitus: Results of a National Survey. *Am J. Public Health*, 92, 1648 - 1652.
- ZAVALA, D., QUISPE, A., POSSO, M., ROJAS, J. & VAISBERG, A. 2006. Efecto citotóxico de *Physalis peruviana* (capulí) en cáncer de colon y leucemia mieloide crónica. *Revistas de investigación de la UNMSM*, 67.

ZHANG, Y., DENG, G., XU, X., WU, S., LI, S. & LI, H. 2013. Chemical components and bioactivities of cape gooseberry (*Physalis peruviana*). *Int J Food Nutr Saf*, 3, 15-24.

ANEXO

Anexo 1. Ficha clínica

Título:	Toxicidad oral aguda				
Sustancia ensayada:			Pureza:	Vehículo:	
Espécimen:	Edad:	Sexo:	Procedencia:	Dieta:	Alojamiento:
Espécimen #:	Sustancia. ensayada:	Dosis:mg/kg	Vol. Adm:	Fecha y hora muerte:	

Anexo 2. Evolución de los pesos

Sustancia ensayada:

Especímenes	Peso corporal (g)			
	Día 1	Día 7	Día 14	□ peso
1				
2				
3				
4				
5				

Anexo 3. Esquemas de dosificación

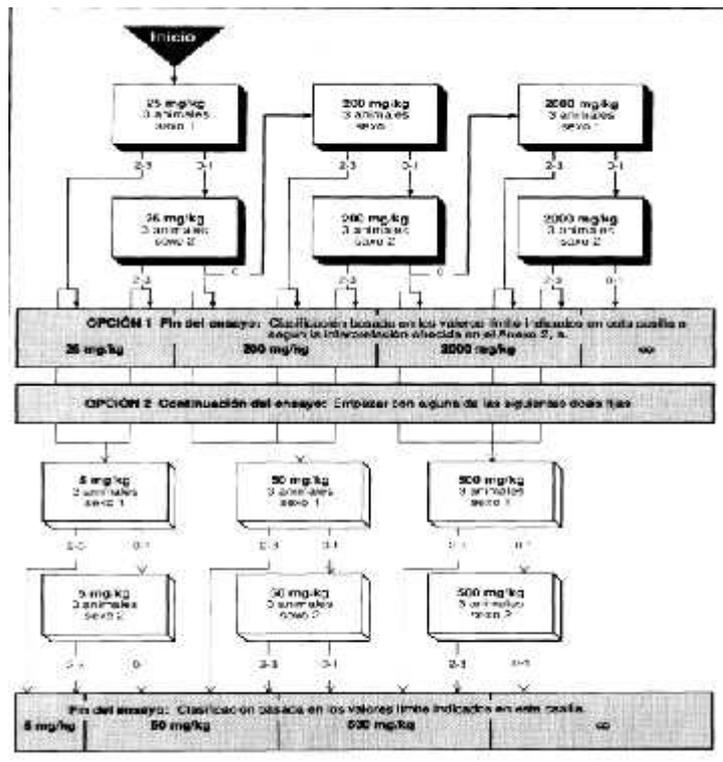


Fig. 7. Esquema Clásico de dosis única (Union Europea, 2014).

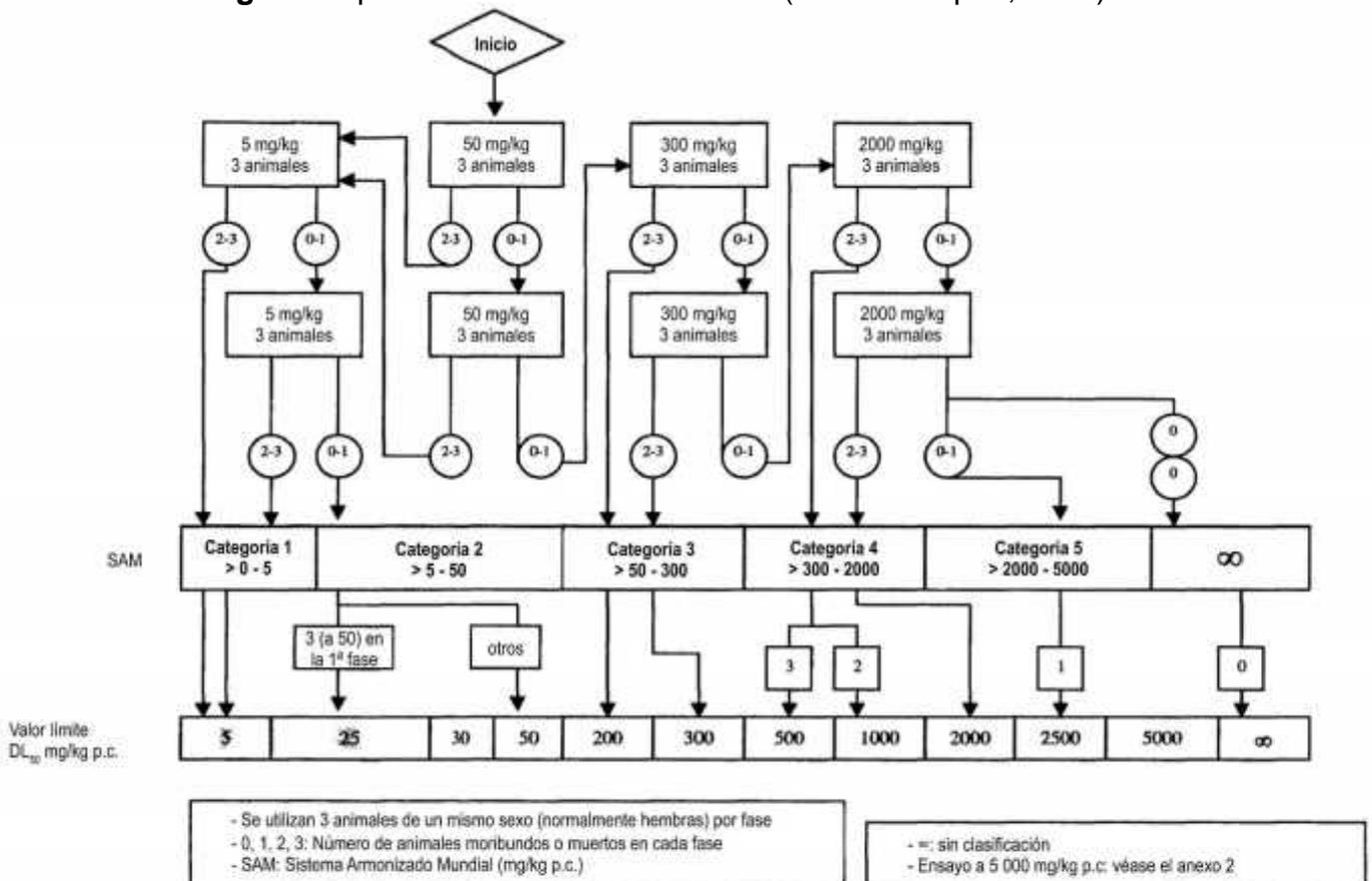


Fig. 8. Procedimiento de ensayo con una dosis inicial de 50 mg/kg de peso corporal (Whorlth Health Organization, 2004).

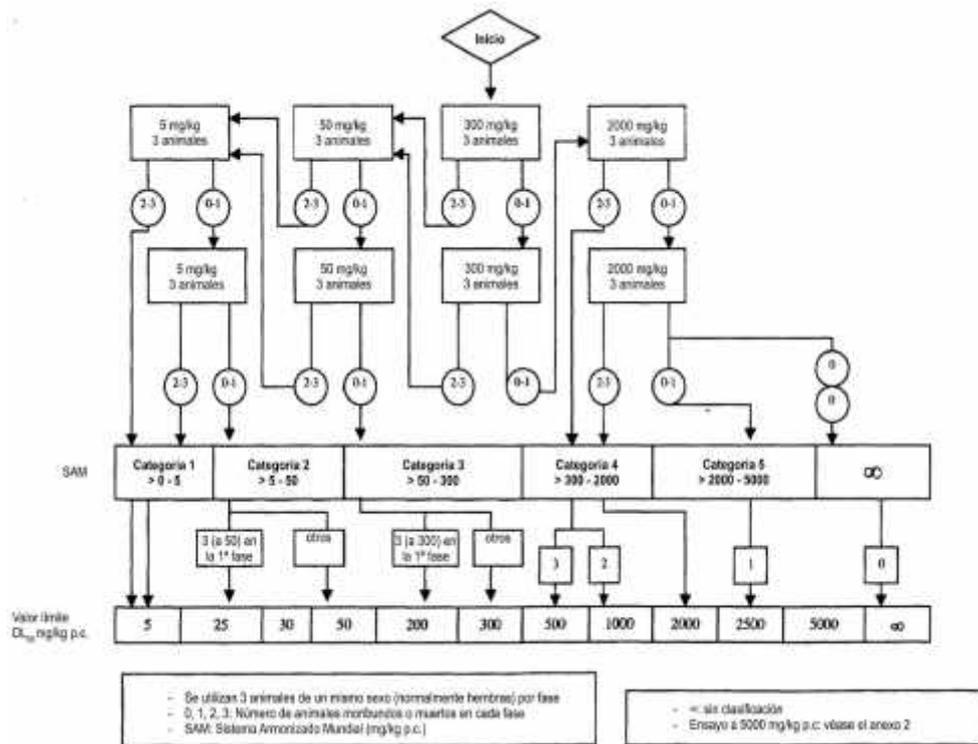


Fig. 9. Procedimiento de ensayo con una dosis inicial de 300 mg/kg de peso corporal. (World Health Organization, 2004).

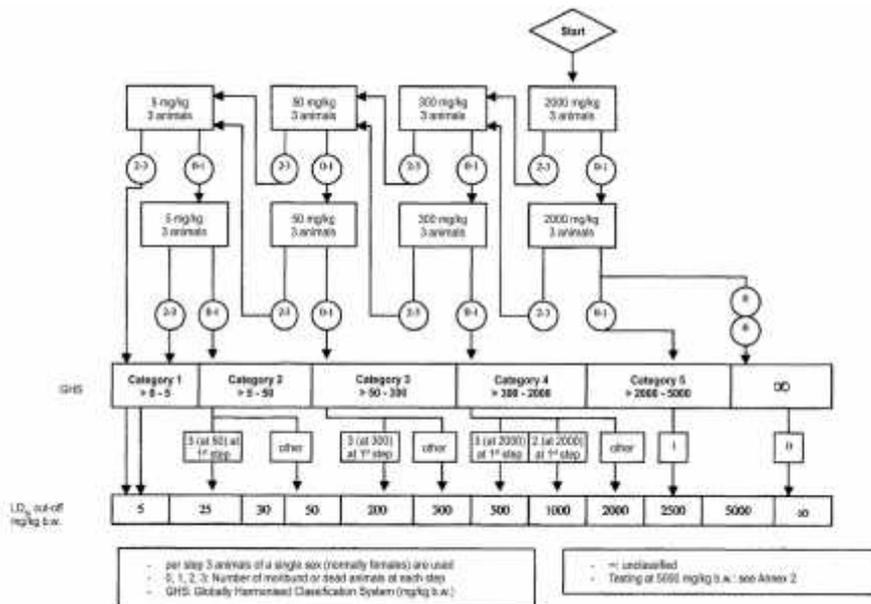


Fig. 10. Procedimiento de ensayo con una dosis inicial de 2000 mg/kg de peso corporal. (World Health Organization, 2004)

Anexo 4. Fotografías de la tesis.

Fig. 11. Pesado del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.).



Fig. 12. Liofilización de fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.)

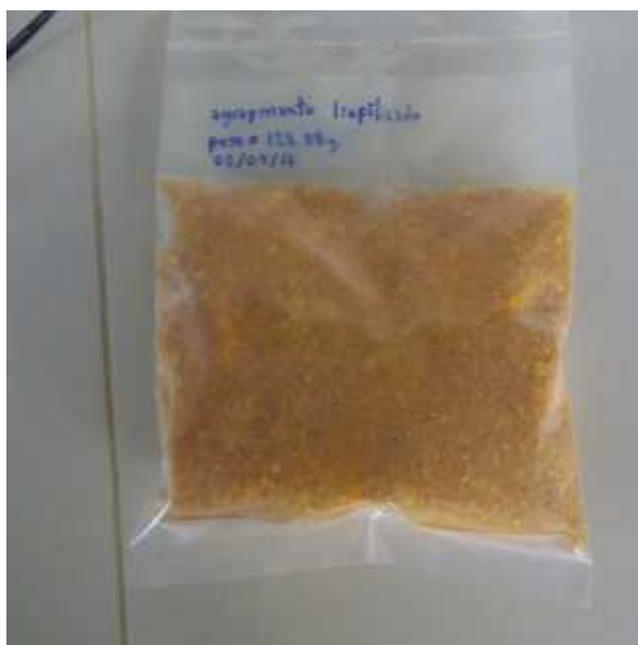


Fig. 13. Aguaymanto (*Physalis peruviana* L.) Liofilizado.

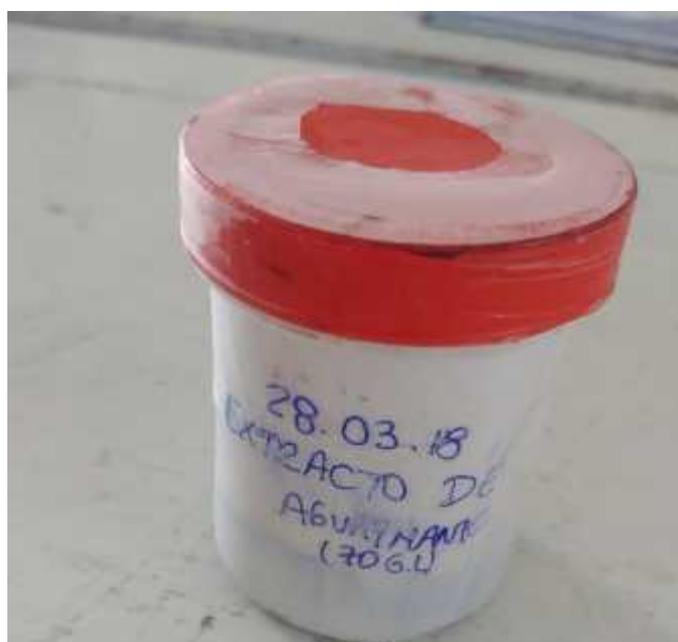


Fig. 14. Extracto etanolito del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.).



Fig. 15. Peso del extracto etanólico del fruto de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.)



Fig. 16. Peso de los especímenes *Mus musculus* control.



Fig. 17. Peso de los especímenes *Mus musculus* tratamiento.



Fig. 18. Peso de los especímenes *Mus musculus* para administrar la dosis.



Fig. 19. Peso de la dosis del extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*).



Fig. 20. Administración del extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*) a cada ratón (*Mus musculus*).



Fig. 21. Observación de los ratones (*Mus musculus*) post administración del extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana* L.)



Fig. 22. Peso de los ratones (*Mus musculus*) a los siete días post administración.



Fig. 23. Observación de los ratones (*Mus musculus*)



Fig. 24. Necropsia de los ratones (*Mus musculus*) administrados a la dosis de 2000 mg del extracto etanólico de aguaymanto (*Physalis peruviana L.*).



Fig. 25. Pesado de los órganos de los ratones *Mus musculus*.