

Determinación de la DL50 de extractos etanólicos de 5 plantas medicinales de la costa y sierra del Perú - 2023.

Determination of the LD50 of ethanolic extracts of 5 medicinal plants from the coast and mountains of Peru - 2023.

Enrique Juan Solgorré Contreras ^{1,a}, Javier Florentino Churango Valdez ^{1,b}, Keith Cindy Loayza Peñafiel ^{1,c}

RESUMEN

Objetivo: Determinar el resultado de la comparación de la dosis letal media (DL50) de extractos etanólicos de 5 plantas de la costa y sierra del Perú. **Material y Métodos:** Estudio básico de diseño El estudio será de tipo inductivo, experimental, transversal y prospectivo. El estudio será experimental, porque existirá influencia del investigador sobre las variables en estudio, por otro lado será un estudio trasversal, ya que indica que la recolección de datos se realizará en un solo periodo de tiempo y prospectivo ya que los datos serán recolectados posterior al planteamiento del estudio. **Resultados:** Al realizar las pruebas entre las diferentes concentraciones de los extractos y al ser sometidos a los nauplios, se ha determinado que las especies medicinales de la costa son mas tóxicos que las especies medicinales de la sierra, esto debido más que nada a dos factores importantes que considerar; el primero es que el hábitat natural es propicio para nuestras plantas en estudio es la zona andina y el segundo factor sería la influencia del medio ambiente de la costa y las actividades humanas que de alguna manera alteran las concentraciones de los principios activos. De esta manera se evidencia en los resultados la diferencia de las DL50 en estos dos grupos de especies medicinales. **Conclusiones:** El hábitat de las especies medicinales, influyen en la concentración de los principios activos y por lo tanto en la DL₅₀.

Palabras clave: Plantas medicinales, extractos vegetales, dosificación letal mediana.

¹ Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt. Huancayo, Perú.

^a Docente, Magister, Químico Farmacéutico, ORCID: 0000-0002-0216-2973

^b Docente, Magister, Químico Farmacéutico, ORCID: 0000-0002-1253-4814

^c Docente, Magister, Químico Farmacéutico, ORCID: 0009-0009-4911-6374

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

SUMMARY

Objective: Determine the result of the comparison of the Lethal Dose 50 (LD50) of ethanolic extracts of 5 plants from the coast and mountains of Peru. **Material and Methods:** Basic design study The study will be inductive, experimental, transversal and prospective. The study will be experimental, because there will be influence of the researcher on the variables under study, on the other hand it will be a cross-sectional study, since it indicates that the data collection will be carried out in a single period of time and prospective since the data will be collected after the approach of the study. **Results:** By carrying out the tests between the different concentrations of the extracts and when they were subjected to the nauplii, it has been determined that the medicinal species from the coast are more toxic than the medicinal species from the mountains, this is due more than anything to two important factors that consider; The first is that the natural habitat that is conducive to our plants under study is the Andean zone and the second factor would be the influence of the coastal environment and human activities that somehow alter the concentrations of the active ingredients. In this way, the difference in DL50 in these two groups of medicinal species is evident in the results. **Conclusions:** the habitat of the medicinal species influences the concentration of the active ingredients and therefore the LD50.

Keywords: Plants, medicinal, plant extracts, Lethal Dose 50.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales producen una gran cantidad de compuestos bioactivos que han sido utilizados para combatir enfermedades, desde un simple resfriado hasta el cáncer, en décadas pasadas la industria farmacéutica realizó su búsqueda en compuestos sintetizados químicamente, pero dichos compuestos presentaron efectos secundarios considerables que en ocasiones resultaron ser más nocivos que la enfermedad que combaten, produciendo perjuicio en órganos como hígado, riñones y páncreas entre otros (1).

La evaluación de la actividad toxica de los extractos vegetales o compuestos purificados es indispensable para considerar que un tratamiento es seguro. Los objetivos que se plantearon con el ensayo de toxicidad fueron los siguientes.

- Definir la toxicidad intrínseca de la planta.
- Predecir el daño de una especie
- Determinar la especie más susceptible
- Identificar los órganos blanco
- Seleccionar las dosis para estudios prolongados
- Diagnosticar los efectos de una sobredosis aguda
- Predecir el tratamiento de una sobredosis aguda.

La evaluación preclínica implica aportar datos de farmacodinamia y farmacocinética que permitan hacer un uso eficaz y seguro del medicamento. La farmacodinamia sirve para comprobar el efecto previamente identificado, determinar si es posible el mecanismo de acción propuesto, medir el efecto sobre diversos sistemas del organismo, demostrar la DL_{50} en el modelo in vivo utilizado y obtener información sobre los posibles efectos adversos. La farmacocinética sirve para determinar la absorción, distribución, metabolismo, catabolismo y excreción del principio activo o sus metabolitos para una vía de administración, dosis y tiempo determinados (2). Este ensayo permite realizar una pre-evaluación de diversos extractos vegetales con un cierto principio activo y determinar una correlación positiva entre la mortalidad de las larvas de *Artemia salina* y el valor de la concentración del extracto que tiene concentración tóxica (1).

La toxicidad aguda describe los efectos adversos que son el resultado de una sola exposición a una sustancia, esto difiere de la toxicidad crónica que refiere la acción tóxica de la sustancia en exposiciones repetidas en un periodo de tiempo más largo (meses a años) (1).

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Los métodos in vitro ocupan la primera línea para la búsqueda de nuevas moléculas con potencial biológico que no presenten toxicidad aguda para el establecimiento de éstas como medicamentos de patente. En este capítulo describiremos técnicas para la determinación de toxicidad en distintos modelos de organismos.

Los antecedentes que demuestran el empleo de este método, citaremos a continuación:

Huamán et al. realizaron el estudio fitoquímico, toxicológico agudo y citotóxico de *Cinnamomum zeylanicum* (canela), para la determinación de la DL₅₀ utilizaron 30 ratones albinos, cuyos pesos oscilaron entre 25 y 30 gr., siguiendo el método de Probit. Igualmente se determinaron la concentración letal media (CL₅₀) en *Artemia salina*. La actividad citotóxica y teratogénica fue evaluada en huevos de *Tetrapygus niger* (erizo de mar). Lo que les permite concluir, siguiendo los criterios de William, que el extracto metanólico de la canela es ligeramente toxico y posee efecto citotóxico frente al erizo de mar, no evidenciándose efecto teratogénico, a las dosis empleadas (3).

Castillo y Barrantes, determinaron la dosis letal media (DL₅₀) y el tiempo letal medio (TL₅₀) que tienen dos extractos etanólicos; Lantana cámara y Tagetes minuta sobre la plaga *Spodoptera frugiperda* procedente de Trujillo, La Libertad. El ensayo consistió en dos partes. La primera, en la que se llevó a cabo el tamizaje fitoquímico de Lantana cámara y Tagetes minuta. Y la segunda parte, la inmersión de hojas de Zea mays en extracto etanólico seco de Lantana cámara (4 000 ppm, 6 000 ppm, 8 000 ppm, 10 000 ppm y 12 000 ppm), y en extracto etanólico seco de Tagetes minuta (700 ppm, 800 ppm, 850 ppm, 900 ppm y 950 ppm) y en el testigo (Metomyl -9 mg/mL) para luego ser acondicionadas en placas petri junto con la *Spodoptera frugiperda* larvas de segundo estadio y determinar la mortalidad en el tiempo (1, 4, 12, 24 y 48 horas). Resultó que a una dosis de 7.800×10^{-4} mg/kg a las 12 horas se visualizó la muerte del 50 % de la muestra para Tagetes minuta, y a una dosis de 9.75×10^{-3} mg/kg a las 12 horas se visualizó la muerte del 50 % de la

muestra para Lantana cámara. Luego de analizar los resultados y realizar el análisis PROBIT se concluyó que Lantana cámara presentó una DL₅₀ de 9.533×10^{-3} mg/kg a las 12 horas mientras que para Tagetes minuta se obtuvo una DL₅₀ de 7.387×10^{-4} a las 12 horas (4).

El propósito de esta investigación fue determinar el resultado de la comparación de la DL₅₀ de extractos etanólicos de 5 plantas de la costa y sierra del Perú. 2023 así como analizar la concentración de la DL₅₀ los cinco extractos etanólicos de plantas de la costa y la sierra determinando la DL₅₀. 2023, evaluar la concentración de la DL₅₀ de 5 extractos etanólicos de plantas medicinales de la sierra y comparar los extractos etanólicos de las plantas medicinales de la costa y sierra que presenta mayor DL₅₀

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación, de la Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt, con el (código 0539-EST-CIEI), corresponde a una investigación de tipo y diseño inductivo, experimental, transversal y prospectivo. Considerando como variable dependiente Toxicidad dl₅₀ y variable independiente Extractos Etanólicos. Así mismo se identificó las siguientes dimensiones e indicadores;

a.- Se comparó la DL₅₀ de extractos etanólicos de 5 plantas de la costa y sierra teniendo los indicadores Peso (gr), Glucosa (mg/dL), Triglicéridos (mg/dL), Proteínas Totales (mg/dL), Albumina (mg/dL) para dicha evaluación se trabajó con la escala de medición cuantitativa nominal

b.- Se analizó la concentración de la DL₅₀ los cinco extractos etanólicos de plantas de la costa y la sierra, el cual tuvo como indicador mg/kg de peso, se utilizó la escala cuantitativa de razón.

Se analizó la concentración de la DL₅₀ los cinco extractos etanólicos de plantas de la costa y la sierra, La población de estudio estuvo constituida por los nauplios vivos y muertos de *Artemia salina*. La muestra fueron los nauplios muertos obtenidos de las diferentes concentraciones del extracto. Se consideró como Criterio de inclusión:

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Nauplios muertos y como Criterio de exclusión;
Nauplios vivos.

La técnica utilizada para la recolección de los datos fue mediante la prueba de toxicidad de la *Artemia salina*; y los datos se recolectaron con el instrumento de recolección de datos siguiendo los parámetros establecidos en las diferentes etapas del procedimiento establecido para el desarrollo de la presente investigación. En la obtención de los datos se registró los nauplios vivos y muertos, los cuales fueron procesados en el programa estadístico Probit, el cual nos mostró los valores de las concentraciones obtenidos por cada tipo de plantas en estudio (5).

RESULTADOS

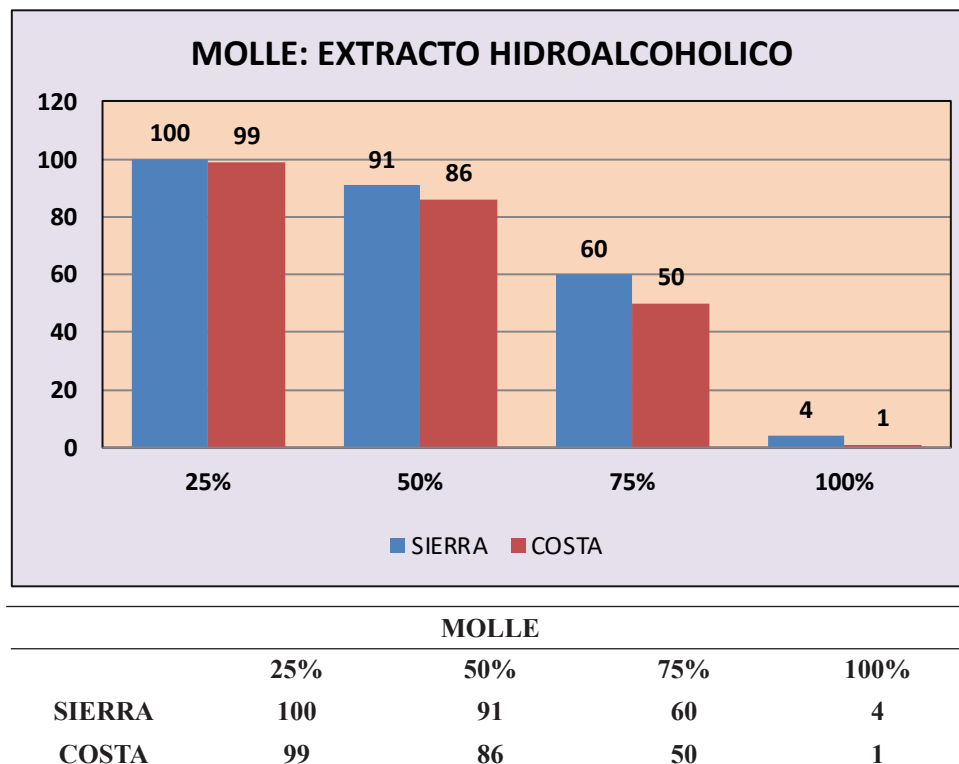
En el gráfico 1 podemos observar que el extracto de molle de la zona de la costa es más toxica que el extracto de molle de la costa en todas sus concentraciones, esto se demuestra al contar el número de nauplios muertos, que son aquellos que no lograron sobrevivir ante el extracto respectivo.

Siendo directamente proporcional el número de muertos a la mayor concentración del extracto, determinando de esta manera que la DL50 del molle se encuentra en una concentración del 75%

En el gráfico 2, podemos observar que el extracto de paico de la zona de la costa es más toxica que el extracto de paico de la costa en todas sus concentraciones, esto se demuestra al contar el número de nauplios muertos, que son aquellos que no lograron sobrevivir ante el extracto respectivo. Siendo directamente proporcional el número de muertos a la mayor concentración del extracto, determinando de esta manera que la DL50 del paico se encuentra en una concentración del 75%.

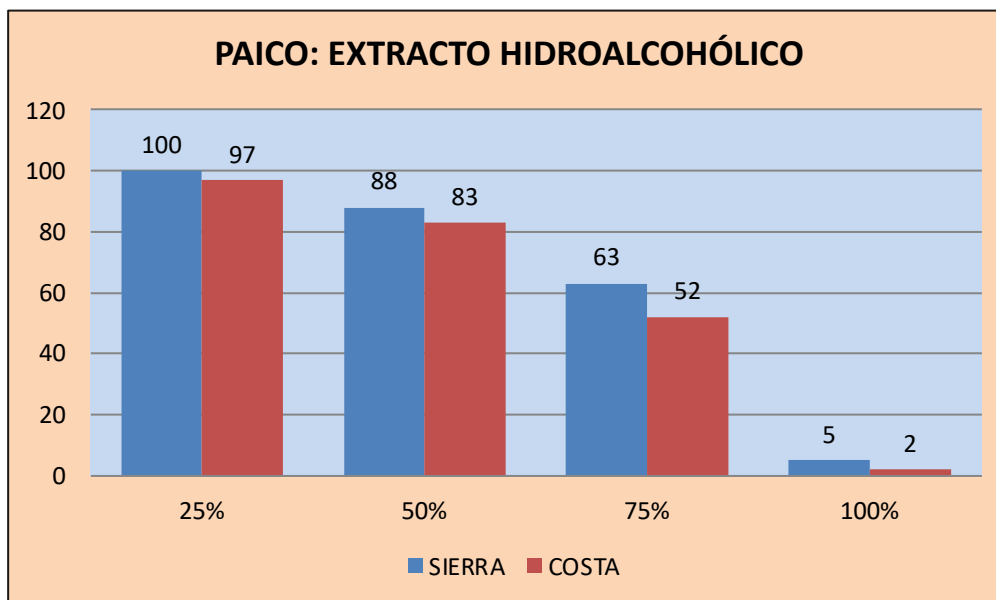
En el gráfico 3, podemos observar que el extracto de Tomillo de la zona de la costa es más toxica que el extracto de tomillo de la costa en todas sus concentraciones, esto se demuestra al contar el número de nauplios muertos, que son aquellos que no lograron sobrevivir ante el extracto respectivo. Siendo directamente proporcional el número de muertos a la mayor concentración del extracto,

Gráfico 1. Nivel de sobrevivencia de los nauplios ante los diferentes concentraciones del extracto de *Schinus molle* (MOLLE)



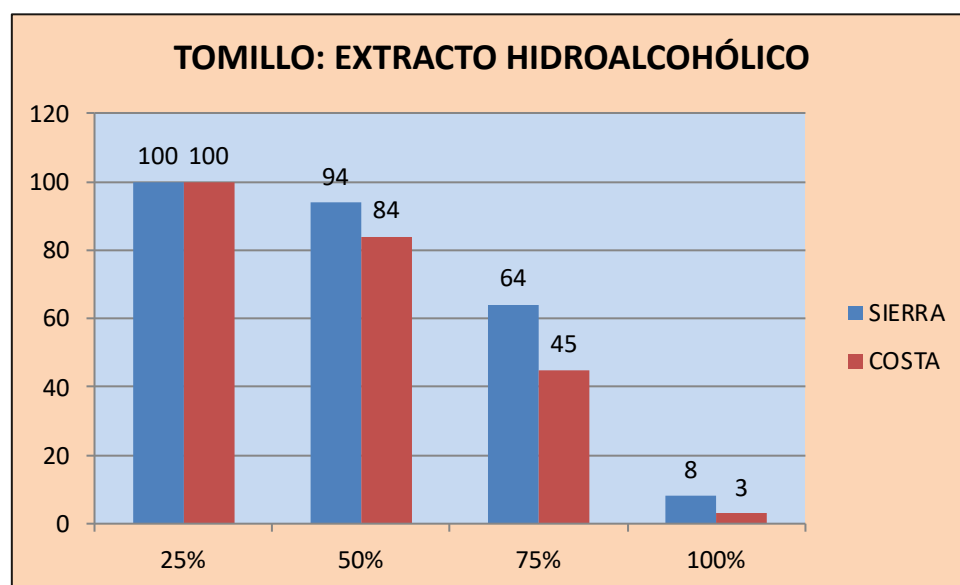
INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Gráfico 2. Nivel de sobrevivencia de los nauplios ante las diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Chenopodium ambrosoides* (PAICO)



PAICO				
	25%	50%	75%	100%
SIERRA	100	88	63	5
COSTA	97	83	52	2

Gráfico 3. Nivel de sobrevivencia de los nauplios ante las diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Timus vulagris* (TOMILLO)



TOMILLO				
	25%	50%	75%	100%
SIERRA	100	94	64	8
COSTA	100	84	45	3

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

determinando de esta manera que la DL50 del tomillo se encuentra en una concentración del 75%.

En el gráfico 4, podemos observar que el extracto de romero de la zona de la costa es más toxica que el extracto de romero de la costa en todas sus concentraciones, esto se demuestra al contar el número de nauplios muertos, que son aquellos que no lograron sobrevivir ante el extracto respectivo. Siendo directamente proporcional el número de muertos a la mayor concentración del extracto, determinando de esta manera que la DL50 del romero se encuentra en una concentración del 75%

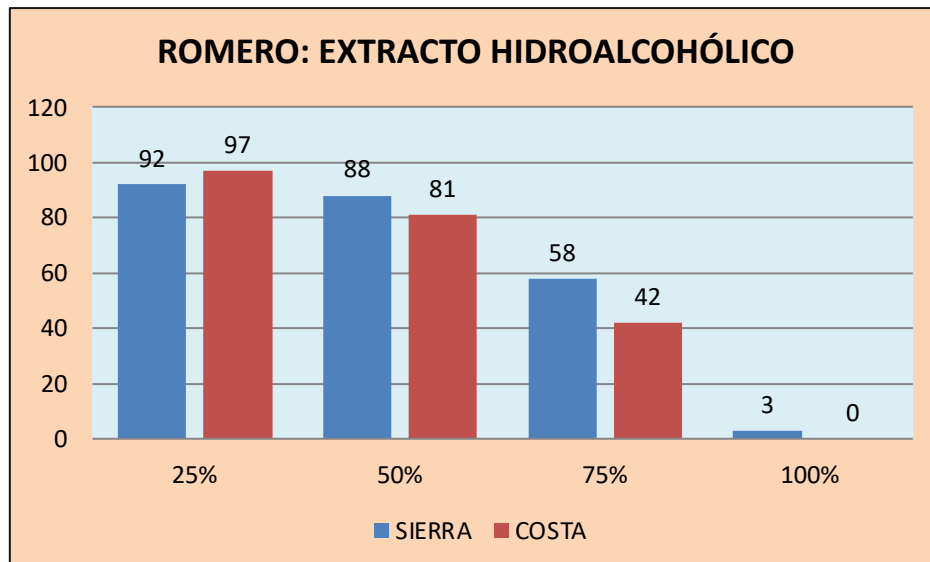
En el gráfico 5, podemos observar que el extracto de ajeno de la zona de la costa es más toxica que el extracto de ajeno de la costa en todas sus concentraciones, esto se demuestra al contar el número de nauplios muertos, que son aquellos que no lograron sobrevivir ante el extracto respectivo. Siendo directamente proporcional el número de muertos a la mayor concentración del extracto,

determinando de esta manera que la DL50 del ajeno se encuentra en una concentración del 75%

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos deducir que los extractos de molle, ajeno, romero, paico y tomillo provenientes de la costa son relativamente más toxico que los extractos de las mismas plantas provenientes de la sierra, esto se debe a que las especies medicinales que son cultivadas en la costa durante su crecimiento, están en contacto con restos de insecticidas, sustrato alterado por nutrientes sintéticos, también el smog proveniente de las combustiones. Cabe mencionar que tanto el ajeno como el tomillo no son especies de la costa y tienen que elaborar algunos metabolitos demás para hacer frente a este nuevo hábitat. De la misma forma podemos deducir que las plantas andinas presentan menos toxicidad debido al ambiente propicio y menos contaminado durante su crecimiento y desarrollo,

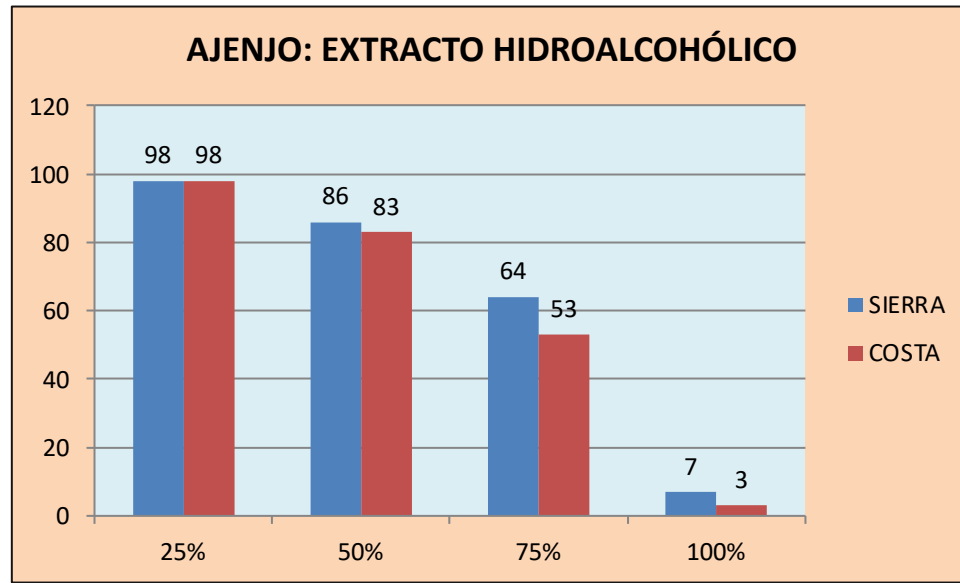
Gráfico 4. Nivel de sobrevivencia de los nauplios ante las diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Rosmarinum officinalis* (ROMERO)



ROMERO				
	25%	50%	75%	100%
SIERRA	92	88	58	3
COSTA	97	81	42	0

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Gráfico 5. Nivel de sobrevivencia de los nauplios ante las diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Artemisia absinthium* (AJENJO)



AJENJO				
SOBREVIV.	25%	50%	75%	100%
SIERRA	98	86	64	7
COSTA	98	83	53	3

CONCLUSIONES

Las DL50 de las diferentes especies medicinales tratadas se encuentra en una concentración de 75%, demostrando de esta manera que las diferentes especies medicinales de la costa y de la sierra si tienen toxicidad a concentraciones ligeramente alto.

Demostrando con ello que la toxicidad de los extractos etanólicos son directamente proporcional a sus concentraciones, es decir cuanto mayor es la concentración de un extracto vegetal, mayor será su toxicidad.

La influencia del medio ambiente también determina la toxicidad de las especies medicinales como en nuestro caso, donde las plantas de la sierra resultaron ser menos tóxicas que sus pares de la costa. Por lo tanto, podemos decir que el hábitat de las especies medicinales, influyen en la concentración de los principios activos y por lo tanto en la DL₅₀.

Correspondencia:

Enrique Juan Solgorré Contreras

Correo electrónico: esolgorre@urooseelt.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rivas C, Oranday M, Verde M. Investigación en plantas de importancia médica. Ciudad de Mexico: Edit. Omnia Science; 2016.
2. Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala: Editorial Universitaria de la universidad de San Carlos de Guatemala; 1995.
3. Huaman S, Hurtado H, Kong V, et al. Estudio toxicológico y teratogénico del extracto metanólico de *Cinnamomum zeylanicum* (canela). Horiz Med. 2003; 3(1-2): 69-78.
4. Castillo M, Barrantes C. Determinación de la DL50 y TL50 de los extractos etanólicos de *Tagetes minuta* "Huacatay" y *Lantana camara* "Lantana" sobre *Spodoptera frugiperda* "gusano cogollero de maíz" en fase larval del segundo instar, en condiciones de laboratorio. Tesis de Grado. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019. (Citado 18 junio de 2022) Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle>

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

/20.500.12672/10778/Castillo_qm.pdf?sequence=1
&isAllowed=y

5. IBM. Análisis Probit. IBM Corporation ;2021.

(Citado 18 junio de 2022) Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/es/spss-statistics/25.0.0?topic=regression-probit-analysis>

Recibido: 02/10/2022

Aceptado: 20/05/2023