

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

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



TESIS:

**Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las
semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua" en
ratas. Ayacucho 2023**

Para optar el título profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. Maribel Guisela MORAN MORALES

ASESOR:

Dr. Q.F. Edwin Carlos ENCISO ROCA

AYACUCHO - PERÚ

2024

Dedico mi tesis a mi padre celestial quien me ilumina, acompaña y me guía en cada paso que doy; y en especial a mis padres por sus buenos consejos y apoyo incondicional pues sin ellos no lo habría logrado.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento a la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, *Alma Mater*, por haberme brindado en sus aulas conocimiento, destreza y habilidades para formarme profesionalmente; a la Facultad de Ciencias de la Salud y en especial a los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por impartir sus conocimientos

Para mi asesor Dr. Q.F Edwin Enciso Roca, por su apoyo, sus experiencias, orientaciones y sugerencias para la culminación de mi tesis.

Para mi familia por su apoyo incondicional, a Daryel por ser mi fuente de inspiración y a mi compañero de vida por confiar en mí y apoyarme.

ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del estudio	3
2.2. <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”.	8
2.3. Toxicidad	13
2.4. Toxicología experimental	15
2.5. Toxicidad de la quinua.	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. Lugar de ejecución	19
3.2. Población y muestra	19
3.3. Metodología y recolección de datos	20
3.4. Tipo y diseño de investigación	25
3.5. Análisis de datos	27
IV. RESULTADOS	29
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	49
VII. RECOMENDACIONES	51
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de los grupos y tratamiento para la prueba de toxicidad aguda	23
Tabla 2. Distribución de los grupos y tratamiento para la prueba de toxicidad aguda	24
Tabla 3. Metabolitos secundarios en el extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. "quinua", variedad Pasankalla	30
Tabla 4. Comportamiento general en ratas según tratamiento al evaluar la toxicidad aguda del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. "quinua", variedad Pasankalla	32

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Pesos en ratas según tratamiento al evaluar la toxicidad aguda del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	31
Figura 2. Variación de los pesos de los órganos en ratas según tratamiento al evaluar la toxicidad aguda del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	33
Figura 3. Pesos en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	34
Figura 4. Niveles de hemoglobina en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	35
Figura 5. Niveles de hematocrito en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	36
Figura 6. Actividad de transaminasas (TGO y TGP) en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	37
Figura 7. Niveles de creatinina y urea sérica en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”, variedad Pasankalla	38

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Constancia de identificación botánica de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua”.	62
Anexo 2. Semillas recolectadas variedad Pasankalla.	63
Anexo 3. Diagrama de flujo para la obtención del germinado.	64
Anexo 4. Diagrama de flujo para la obtención del extracto liofilizado.	65
Anexo 5. Imágenes de la obtención del extracto liofilizado.	66
Anexo 6. Identificación de los compuestos fenólicos.	67
Anexo 7. Determinación de la toxicidad aguda a dosis límite.	69
Anexo 8. Determinación de la toxicidad a dosis repetida	70
Anexo 9. Estudio histopatológico de los órganos aislados de los animales de experimentación sometidos a dosis repetida.	71
Anexo 10. Prueba de normalidad para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad aguda.	72
Anexo 11. Análisis de varianza (ANOVA) para muestras relacionadas para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad aguda.	73
Anexo 12. Prueba de T-Student de los pesos de los órganos (corazón, hígado, riñón y estomago), evaluados en el estudio de toxicidad aguda.	74
Anexo 13. Prueba de normalidad para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad a dosis repetida.	75
Anexo 14. Análisis de varianza (ANOVA) para muestras relacionadas para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad a dosis repetida.	76
Anexo 15. Prueba de normalidad para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida	77
Anexo 16. Prueba de homogeneidad de varianzas para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida.	78
Anexo 17. Análisis de varianza (ANOVA) para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis.	79

Anexo 18.	Prueba de Tukey para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida.	80
Anexo 19.	Matriz de consistencia	81

RESUMEN

Las semillas de quinua presentan gran valor nutricional y medicinal, sin embargo, al presentar compuestos antinutrientes (saponinas, alcaloides, etc), podría afectar a los consumidores. El objetivo de este trabajo fue evaluar la toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” en ratas. Se realizó en los laboratorios de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud. Para el estudio de toxicidad aguda se empleó el test N° 423 a dosis límite y para el estudio de toxicidad a dosis repetida el test N° 407 de la OECD, formando tres grupos de trabajo, grupo 1 (extracto a 500 mg/kg), grupo 2 (extracto a 1000 mg/kg) y grupo control (cloruro de sodio al 0,9 %). Los metabolitos secundarios presentes en el extracto liofilizado fueron fenoles y/o taninos, alcaloides, azúcares reductores, saponinas y aminoácidos. En el estudio de toxicidad aguda no causó muerte de los animales, ni variación significativa del peso corporal, ni del peso de los órganos evaluados. En el estudio de toxicidad a dosis repetida no presentó cambios en el peso corporal, niveles de hemoglobina, hematocrito y urea, solo un ligero incremento de la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (TGO) y transaminasa glutámica pirúvica (TGP) a la dosis de 500 mg/kg ($p < 0,05$). En conclusión, el extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” variedad Pasankalla, no presentó toxicidad aguda a dosis límite y a dosis repetida causó un ligero incremento de los niveles de transaminasas.

Palabras clave: *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, extracto liofilizado, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetida.

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, el empleo de las plantas medicinales ha sido una de las opciones más destacadas para el mantenimiento y cuidado de la salud. En el Perú, a pesar de ser un país mega diverso con más de 4000 especies de plantas medicinales, con usos conocidos por las poblaciones, y utilizado sobre todo por las regiones más pobres debido a su accesibilidad, costos y efectividad, no se ha prestado mucha atención al desarrollo de su cadena de valor, debido a que la medicina convencional aún no la toma en cuenta por desconocimiento o falta de base científica que confirme sus beneficios.^{1,2} En este sentido la quinua es una planta con gran valor nutricional y medicinal, y muy valorada a nivel internacional, debido a la gran cantidad de metabolitos secundarios que posee, y entre ellos algunos con relativa toxicidad, por tanto, es necesario determinar la seguridad en su uso, caracterizando su potencial tóxico.³⁻⁵

Si bien casi todas las plantas con propiedades medicinales se consideran seguras y posee toxicidad mínima, existen pocos datos clínicos y experimentales disponibles para la mayoría de los medicamentos a base de plantas medicinales, informándose muchos casos de reacciones adversas, especialmente después de su uso a largo plazo, estos incluyen efectos tóxicos o reacciones alérgicas, por lo tanto, todos los medicamentos a base de plantas deben someterse a estrictas pruebas de eficacia y seguridad, antes de permitir su uso. En consecuencia, a estas afirmaciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó diferentes normativas para la investigación de la toxicidad de los medicamentos a base de plantas medicinales, entre los cuales incluye pruebas de toxicidad aguda, a largo plazo, toxicidad local y pruebas especiales de toxicidad. La organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD), también han presentado directrices a este proceso, como son el Test N° 423, para evaluar la toxicidad aguda y el Test N° 407, que determina la toxicidad a dosis repetida. A medida que

se utiliza cada vez más la medicina tradicional a base de plantas medicinales, se ha vuelto necesario la validación científica de su uso.⁶

Los estudios toxicológicos agudos preliminares ayudan a dilucidar las dosis apropiadas que se deben utilizar en la terapéutica, de igual forma los datos obtenidos se utilizan para determinar las dosis a utilizar en los estudios a dosis repetida. Los estudios de toxicidad aguda son esenciales para prevenir las sobredosis de medicamentos a base de hierbas, que de lo contrario puede conducir a su retirada de la terapia. La dosis letal media (DL50) después de una única exposición aguda.⁶

La *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, es una especie muy reconocida a nivel internacional por las diversas propiedades, tanto nutritivas como medicinales, sin embargo, no está exenta que contener ciertos metabolitos que presenta propiedades anti nutrientes, como son las saponinas, alcaloides, oxalatos, etc. los cuales producen toxicidad en los individuos que los consumen.^{4,5}

Por lo anteriormente expuesto, el presente trabajo de investigación, pretende proporcionar evidencia científica en cuanto a la seguridad en el uso medicinal del extracto liofilizado del germinado de las semillas de quinua, por lo cual se plantea los objetivos:

Objetivo general

Evaluar la toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” en ratas.

Objetivos específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad pasankalla.
- Determinar la toxicidad aguda por el método de dosis límite del extracto liofilizado de las semillas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” variedad pasankalla en ratas,
- Determinar la toxicidad a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” variedad pasankalla en ratas.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

Escobar *et al.*⁷, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la toxicidad aguda y subaguda oral del extracto de hojas de *Hamelia patens* en ratón. Para su estudio utilizaron las directrices N° 423 y N° 407 de la OECD. En el estudio de toxicidad oral aguda administraron por vía intragástrica a dosis de 5, 50, 300 y 2000 mg/kg de peso corporal de la sustancia en análisis, realizando las observaciones hasta los 14 días después de la administración. Mientras que, en la prueba de toxicidad subaguda oral, los animales les administraron dosis diaria de 2000 mg/kg de peso corporal durante 28 días. Los investigadores realizaron observaciones dos veces al día a lo largo de todo el estudio, y al finalizar el experimento extrajeron muestras de sangre. Según los resultados que se obtuvieron, no se produjo mortalidad ni cambios en el comportamiento de los animales con ninguna de las dosis probadas en el experimento de la toxicidad aguda, del mismo modo, en el estudio de toxicidad subaguda, no observaron alteraciones en los índices bioquímicos y hematológicos, excepto por una disminución en el recuento de hematocrito y eritrocitos en el grupo de las hembras tratadas. Los investigadores, concluyen refiriendo que el extracto etanólico de las hojas de *Hamelia patens* tiene una DL50 que supera los 2000 mg/kg de peso corporal, lo que clasifica a la sustancia estudiada como segura para su uso en humanos.

Zavala *et al.*⁸, se plantearon como objetivo estudiar sobre la toxicidad aguda del extracto alcohólico de hojas de *Chenopodium ambrosioides*, otra especie perteneciente al mismo género que nuestra planta en estudio. La investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto que presenta el extracto tras la administración de una dosis única de 2000 mg/kg en ratas, observando la aparición de signos

tóxicos agudos o crónicos. El estudio estuvo conformado por dos grupos de trabajo, donde el grupo experimental recibió la dosis del extracto, vía oral usando una sonda orogástrica, con previo ayuno de 18 horas, mientras que el grupo control recibió solución salina. Los resultados de Zavala *et al.*⁸, se registra que la administración del extracto no produjo mortalidad, aunque durante las primeras horas después de la administración las ratas manifestaron letargo y somnolencia, atribuyendo una leve toxicidad. En observaciones posteriores, identificaron comportamientos similares a los del grupo control, con un incremento en el peso para ambos grupos. Los investigadores, concluyen mencionando que el extracto de *Chenopodium ambrosioides* no presenta toxicidad significativa administrada a la dosis de 2000 mg/kg.

Aular *et al.*⁹, en su estudio se plantearon el objetivo de evaluar la toxicidad oral del aceite esencial de *Lippia alba* en ratones, para lo cual utilizaron las metodologías de toxicidad a dosis única y repetida según los manuales 423 y 497 de la OECD. Los resultados de su estudio de toxicidad a dosis única, mostraron signos y síntomas de daño neurológico y motor moderado, pero con un 100 % de sobrevivencia a dosis de 900 mg/kg, mientras que a dosis de 1500 mg/kg fue severo para los machos, y con 2000 mg/kg todos los animales fallecieron. Los investigadores, concluyen que los aceites esenciales de *Lippia alba* de acuerdo a la clasificación toxicológica del Sistema Global Armonizado de Clasificación y Etiquetado de producto Químico, corresponde a la categoría 4 (DL50 se ubica entre 300 – 2000 mg/kg).

Berenguer *et al.*¹⁰, desarrollaron un estudio con el objetivo de determinar la toxicidad aguda oral, en esta ocasión sobre la *Azadirachta indica* “árbol del Nim”, planta medicinal valorada por sus propiedades antimicrobianas, antisépticas, antiinflamatorias, entre otros. Para la evaluación de la toxicidad aguda administraron una dosis oral única de 2000 mg/kg de peso corporal de una decocción de la planta, sobre ratas Sprague Dowley, prolongando las observaciones clínicas durante 14 días que duro el estudio. Los resultados que mostraron en el estudio certifican que no se produjo signos clínicos que demostraran toxicidad, tampoco produjo cambios en el peso corporal en las ratas evaluadas, ni mucho menos su muerte; en los estudios anatomopatológicos a nivel macroscópicos no se comprobó alteraciones en los órganos y tejidos examinados. Berenguer *et al.*¹⁰, concluyen demostrando que la sustancia evaluada por vía oral, no presenta toxicidad aguda en el modelo animal utilizado.

Moreno *et al.*¹¹, se plantearon como objetivo evaluar la toxicidad subcrónica de la infusión del *Chenopodium ambrosioides* L (epazote) mediante administración oral en ratones. La metodología que utilizaron consistió en la administración continua de la infusión a concentraciones de 32, 64 y 134 mg/mL durante 90 días, sobre ratones albinos suizos NIH. Las observaciones que realizaron fueron en forma diaria, identificando los posibles efectos tóxicos, al final sacrificaron a los animales y llevaron a cabo los exámenes hematológicos, bioquímicos y los estudios macroscópicos e histológicos en los órganos internos. Los resultados presentados, mostraron que la infusión de esta especie no causa efectos tóxicos significativos, ni cambios en el peso corporal, hematología y bioquímica sanguínea, tampoco alteraciones sobre los órganos y tejidos evaluados. Los investigadores, concluyen haciendo énfasis que la infusión de *Chenopodium ambrosioides* no presenta actividad tóxica bajo estas condiciones.

Gil¹², estudió las hojas de *Piper aduncum* L. “matico”, para lo cual se planteó el objetivo de evaluar su toxicidad aguda de su extracto etanólico. Para demostrar la toxicidad aguda oral, utilizó 8 ratas hembras de peso promedio 200 g cada una, divididos en grupo experimental y control. Al grupo experimental le administró la dosis de 2000 mg/kg de extracto previo ayuno, sus observaciones fueron realizadas durante un periodo de 14 días, con especial énfasis en las mucosas, piel, ojos, aparición de convulsiones, actividad motora, letargo, diarrea, salivación y sueño. Según los resultados que se obtuvieron, el grupo experimental no registró variación en su peso corporal, además de identificar una leve somnolencia. En los exámenes bioquímicos, los valores de glucosa y colesterol se encontraron dentro de los valores normales. Concluye mencionando que el extracto de matico a dosis de 2000 mg/kg no presenta efectos tóxicos en ratas, al no manifestar alteraciones clínicas significativas.

Godos y Bardalez¹³, en su investigación se plantearon como objetivo determinar la toxicidad aguda en ratones albinos del extracto etanólico de hojas de *Momordica charantia* Linn, “papailla”. El estudio de toxicidad lo realizaron según la normativa N° 423 de OECD a dosis de 25, 200 y 2000 mg/kg de peso. Sus resultados describen que el extracto de la planta contiene metabolitos secundarios, encontrando en moderada presencia los alcaloides, triterpenos y esteroides. En el estudio de toxicidad, registraron que hubo variación de peso y no se encontró signos tóxicos, finalmente al sacrificar a los animales para el análisis macroscópica no se encontraron variaciones. Ambos investigadores, concluyen

mencionando que el estudio de las hojas de papaila no tiene efectos tóxicos en los animales evaluados.

Arroyo *et al.*¹⁴, realizaron una investigación planteando como objetivo evaluar la toxicidad del extracto atomizado de rizoma de *Curcuma longa* (A4R), flores de *Cordia lutea* (A4F) y hojas de *Annona muricata* (A4L), en base a lo planteada por las directrices 407 de la OECD. Los investigadores administraron los extractos vía oral por 28 días a las ratas Holtzman, realizando las observaciones, registro de signos y evolución del peso corporal de los animales. Al final de la investigación extrajeron muestras de sangre para el estudio hematológico y bioquímico. Finalmente sacrificaron a los animales para los análisis anatomopatológicos del hígado, riñón, corazón, médula, cerebro, páncreas y bazo. Los resultados que obtuvieron registraron que no hubo variaciones significativas en los niveles de glucemia, urea, colesterol, triglicéridos, bilirrubina indirecta, TGO y TGP, fosfatasa alcalina ni hemoglobina. Los investigadores concluyen refiriendo que el extracto atomizado de rizoma de *Curcuma longa* (A4R), flores de *Cordia lutea* (A4F) y hojas de *Annona muricata* (A4L) no es tóxico en ratas, al ser administrado por un periodo de 28 días.

Lope¹⁵, en su trabajo de tesis se planteó el objetivo de evaluar la toxicidad aguda y a dosis repetida de las saponinas que extrajo de las semillas de la quinua. Para lo cual utilizó el procedimiento descrito en el Test N° 423 de la OECD para evaluar la toxicidad aguda, usando una dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal. Mientras que la toxicidad a dosis repetida fue evaluada mediante el Test N° 407, utilizando dosis de 500 y 1000 mg/kg de las saponinas extraídas. Analizó la cantidad de muertes, las variaciones en el peso, y los niveles de hemoglobina, TGO, TGP y creatinina. Mediante la prueba de toxicidad aguda determinó una DL50 superior a 2000 mg/kg, debido a que no produjo ninguna muerte entre los animales. Mientras que la prueba de toxicidad a dosis repetida mostró una reducción en el peso corporal y en los niveles de hemoglobina, además de un aumento en la actividad de las transaminasas, y produjo ningún cambio en los niveles de creatinina, concluye refiriendo que el extracto de saponina de las semillas de quinua de la variedad amarilla Maranganí no tiene toxicidad aguda por vía oral, no obstante, la exposición repetida al extracto causa una disminución en los niveles de hemoglobina y un incremento en la actividad de las transaminasas.

Mendoza¹⁶, desarrolló una investigación cuyo objetivo fue la de determinar la actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las semillas germinadas de 5 variedades de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua". En su estudio utilizó la metodología de protección de membrana de glóbulos rojos y el método de inducción de edema plantar con carragenina. Además, se incluyó la identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto, obteniendo reacciones positivas para fenoles y taninos, alcaloides, azúcares reductores, flavonoides, lactonas, mucílagos, saponinas y catequinas. Siendo las variedades Pasankalla y Negra Collana las que tuvieron mayor respuesta en los ensayos de identificación, lo cual estuvo en concordancia con los resultados de la evaluación de la actividad antiinflamatoria, ya que identificó que la variedad Pasankalla es la que mostró mayor porcentaje de protección de la membrana con un 81,59 %, y una mayor eficacia antiinflamatoria con un 92,33 %. El estudio de Mendoza¹⁶, concluye mencionando, que el extracto hidroalcohólico de las semillas germinadas de las variedades analizadas exhibe actividad antiinflamatoria en estudios tanto *in vitro* e *in vivo*.

Pillaca¹⁷, realizó un estudio sobre el extracto de las semillas germinadas de la quinua utilizando las variedades Pasankalla y negra coito, con el objetivo de determinar su actividad antisecretora gástrica. Su estudio también incluyó la identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto, pudiendo identificarse la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenos, lactonas, taninos, saponinas, azúcares reductores, glicósidos cardiotónicos. Siendo la variedad negra coito la que presentó mayor respuesta en cuanto a flavonoides, alcaloides, taninos, lactonas y azúcares reductores que la variedad Pasankalla. Además de mayor actividad antisecretora.

Palomino¹⁸, desarrolló un estudio cuyo objetivo fue la de determinar la toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto hidroalcohólico de la *Matricaria recutita* L. "manzanilla", utilizó las metodologías descritas por la OECD. Para la evaluación de la toxicidad aguda, utilizó el test N° 423, el cual especifica usar una dosis única de 2000 mg/kg de extracto, mientras que el grupo control recibió una dosis de solución salina fisiológica. Por otro lado, para la evaluación de la toxicidad a dosis repetida, también utilizó el test N° 407, en la cual formó tres grupos de trabajo, administrando en cada uno dosis del extracto de 500 y 1000 mg/kg, y solución salina fisiológica durante 28 días consecutivos. Sus resultados mostraron que en la toxicidad aguda se manifestaron ligeras variaciones en el comportamiento del

animal, además de producir un incremento en su peso según la curvatura de crecimiento de la especie, registrándose una DL50 superior a 2000 mg/kg. Mientras que en la toxicidad a dosis repetida reportó que no se produjeron muertes en los animales, ni síntomas indicativos de toxicidad, ni daños en los órganos evaluados. En conclusión, el extracto de manzanilla, no presenta toxicidad aparente a dosis límite y repetida por 28 días.

2.2. *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”.

2.2.1. Clasificación taxonómica

Las semillas recolectadas fueron clasificadas según el sistema de clasificación de Cronquist A 1988 por una especialista en taxonomía y sistemática de plantas.

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA

CLASE : MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: CARYOPHYLLIDAE

ORDEN : CARYOPHYLLALES

FAMILIA : Chenopodiaceae

GÉNERO : *Chenopodium*

ESPECIE : *Chenopodium quinoa* Willd.

VARIEDAD : Pasankalla

N.V. : “quinua”

Fuente: Blga. Laura Aucasime Medina (Anexo 1).

2.2.2. Descripción botánica

La quinua es una planta anual herbácea y dicotiledónea, la cual prospera en diversas regiones gracias a sus características únicas en términos de forma, color y comportamiento. Esta planta puede adaptarse a distintas zonas agroecológicas y su ciclo de crecimiento varía entre 90 y 240 días. Tiene una notable capacidad para crecer en suelos con un pH que oscila entre 4,5 (ácido) y 9,0 (alcalino).¹⁹

En cuanto a su apariencia, la quinua presenta una amplia gama de colores dependiendo de los genotipos y las etapas de crecimiento, abarcando desde el verde hasta el rojo, amarillo, naranja, granate y otros tonos. La planta generalmente es erguida y alcanza alturas de hasta 3,00 metros. Su raíz es pivotante, vigorosa y puede llegar a profundidades de hasta 1,80 metros, siendo bastante ramificada y fibrosa.¹⁹

El tallo de la quinua es cilíndrico en la base y se vuelve anguloso hacia las ramas superiores. La coloración del tallo puede variar desde verde hasta rojo. Las hojas están dispuestas de manera alterna y constan de un peciolo y una lámina. Los peciolos tienden a ser largos y acanalados en la parte superior. La lámina de las hojas puede ser romboidal, triangular o lanceolada, y está cubierta con cristales de oxalato de calcio. Los colores de las hojas varían desde el verde hasta diferentes tonos de rojo.¹⁹

La inflorescencia de la quinua se presenta en forma de panoja, que está formada por un eje central con ramificaciones secundarias y terciarias. De estas ramificaciones surgen pedicelos que sostienen pequeños grupos de flores llamados glomérulos. Cada una de estas panojas puede albergar entre 100 y 3000 semillas, llegando a producirse por cada inflorescencia hasta 500 g de semillas. Sus flores son muy diminutas, no superando los 3 mm de tamaño, incompletas y carecen de pétalos. Estas flores son sésiles, es decir, carecen de pedúnculos, y pueden ser hermafroditas (poseen ambos órganos sexuales), pistiladas (femeninas) o androestériles (masculinas que no producen polen).¹⁹

El fruto es un aquenio, que tiene una forma cilíndrica y lenticular, ensanchándose ligeramente en el centro. El perigonio envuelve completamente al fruto, protegiéndolo. Al alcanzar la madurez, la semilla se desprende con facilidad. La semilla misma, que es el fruto maduro sin el perigonio, puede tener diferentes formas, tales como lenticular, elipsoidal, cónica o esferoidal.¹⁹

La semilla de quinua se compone de tres partes principales:

Episperma: Esta capa exterior contiene saponina, una sustancia que le da un sabor amargo característico al grano de quinua.¹⁹

Embrión: Formado por dos cotiledones y la radícula, este embrión representa el 30% del volumen total de la semilla. Los cotiledones son las primeras hojas que emergerán cuando la semilla germine.¹⁹

Perisperma: Principal tejido de almacenamiento dentro de la semilla, compuesto por granos de almidón. El perisperma es de color blanquecino y constituye aproximadamente el 60 % de la superficie de la semilla, esta estructura de la semilla es lo que permite a la quinua ser una fuente nutricional tan rica, ya que el perisperma provee una importante reserva de energía en forma de almidón.¹⁹

2.2.3. Origen y distribución.

La quinua es un alimento originario de la región andina, específicamente de las áreas cercanas al lago Titicaca en Perú y Bolivia. Esta planta, que formaba parte de la dieta básica de las civilizaciones prehispánicas y aún se utiliza en la preparación de diversos platos, se cultivaba principalmente en la cordillera de los Andes, el altiplano y los valles altos, que se localizan a los 3000 y 4000 msnm, proporcionan las condiciones agrícolas ideales para su cultivo. Hoy en día, la quinua es reconocida mundialmente por su alto valor nutricional, con más de 3000 variedades distintas, cada una con sus propias propiedades nutricionales y capacidad de adaptación a diferentes zonas agroecológicas. De manera natural, la quinua se puede encontrar en todos los países de la región andina, desde Colombia (Pasto) hasta el norte de Argentina (Jujuy y Salta), así como en el sur de Chile.²⁰

En el Perú las principales regiones productoras de quinua son Puno, Ayacucho, Cusco, Junín, Apurímac, Arequipa y Huancavelica, teniendo como destino el mercado interno.²¹

2.2.4. Composición química.

Los granos de quinua son una excelente fuente de proteínas, lípidos y carbohidratos. Contienen una gran cantidad de carbohidratos (74 g por cada 100 g de peso seco), de los cuales alrededor del 60% es almidón. La cantidad de proteínas en la quinua oscila entre 8 y 22 g por cada 100 g de peso seco, similar a los niveles encontrados en el trigo y la avena. En cuanto a los lípidos, contiene entre 4 y 7,6 g por cada 100 g de peso seco, con una alta presencia de ácidos linoleico y linolénico. Su contenido en minerales es mayor que de otros cereales, con un contenido de hierro de 13,2 mg por cada 100 g de peso seco, el doble que el trigo. También tiene el doble de magnesio (118 mg por cada 100 g de peso seco) que el trigo y el arroz, y es muy rico en calcio y fósforo.^{21,22}

La quinua contiene una elevada concentración de vitaminas liposolubles e hidrosolubles, incluyendo vitamina B6, ácido pantoténico y biotina. También tiene una buena cantidad de ácido fólico y tocoferoles. Además, su contenido de carotenoides es de 17,61 microgramos por cada 100 g de peso seco.²²

La quinua es particularmente rica en aminoácidos como la lisina, metionina y cisteína, y contiene más histidina que otros cereales, como el trigo. También

contiene cantidades adecuadas de aminoácidos aromáticos, como son la fenilalanina y la tirosina, así como la histidina, isoleucina, treonina y valina. También contiene otros aminoácidos no esenciales como la prolina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina y tirosina.²²

Numerosas investigaciones se han centrado en identificar los componentes bioactivos de la quinua. Estos estudios han determinado que los granos de quinua contienen más de 193 metabolitos secundarios. Entre estos se incluyen principalmente ácidos fenólicos, flavonoides, terpenoides, esteroides, compuestos nitrogenados, taninos, oxalatos, aceites esenciales, antocianinas, saponinas, carotenoides, entre otros. Estos metabolitos exhiben una variedad de efectos biológicos, como actividad antioxidantes, citotóxicas, adiabáticas y antiinflamatorias.²²

Las saponinas de la quinua se localizan mayormente en su salvado y el cual posee un sabor amargo intenso que sirve actuar como un medio de defensa contra plagas y microbios patógenos. Este sabor amargo, el cual se relación con el contenido de saponinas triterpénicas limitan su uso en la alimentación, por lo que es necesario eliminar el salvado mediante lavado, ya que la exposición directa de la saponina a la sangre puede provocar hemólisis. Sin embargo, una vez ingerida oralmente, la toxicidad de la saponina es baja.²²

2.2.5. Germinación de la quinua

La germinación es una técnica comúnmente utilizada tanto para incrementar el valor nutricional de las semillas y permitir la reducción de sus compuestos antinutricionales, como son las saponinas, el ácido fítico y los taninos. Durante este proceso, ocurren diferentes cambios bioquímicos que resultan en el metabolismo y acumulación de nutrientes y otros compuestos. Esto mejora la calidad del grano, aumenta su valor nutricional (elevando el contenido de compuestos fenólicos y los niveles de hierro, calcio, zinc, vitamina C y carotenoides) y potencia sus propiedades antioxidantes.²²

Paucar y Menacho²³, evaluaron cómo la germinación afecta a los granos de quinua, llegando a la conclusión de que tanto el tiempo de germinación como la temperatura tienen un impacto en la actividad biológica de los brotes. Se encontró que la germinación durante 42 horas a una temperatura de 20 °C produce un aumento de 1,8 veces en el contenido de fenoles y 1,3 veces en la actividad antioxidante, además de una mayor cantidad de flavonoides.²⁴

A lo largo del proceso de germinación, el embrión se expande y rompe la cubierta de la semilla, siendo el coleóptilo la primera parte en emerger. Durante esta etapa, los carbohidratos, proteínas y lípidos se transforman, lo que hace que los brotes tengan mayor facilidad de digestión en comparación con las semillas.²¹

Fases de la germinación

Hidratación (F1). La etapa inicial comienza con el ingreso de agua a la semilla, una vez que las semillas se hidratan, se activan una serie de procesos metabólicos esenciales para la siguiente fase.²⁵

Germinación “sensu stricto” (F2). la segunda fase se inicia tras la hidratación de las semillas. Esta se caracteriza porque se produce una disminución en la absorción de agua por las semillas.²⁵

Fase de crecimiento (F3). En la última fase de la germinación ocurre el aumento de la actividad metabólica, e incluye el crecimiento de la radícula a través de las cubiertas de la semilla. Una vez que la radícula ha atravesado estas cubiertas, comienza el desarrollo de la plántula. Esta fase es muy compleja y puede variar según la especie, ya que implica un gasto de energía obtenida a través de la movilización de las reservas nutritivas de la semilla.²⁵

2.2.6. Uso medicinal

La quinua es conocida como una planta medicinal en la mayor parte de los pueblos tradicionales andinos y en la cual es usada como medicina tradicional desde tiempos remotos, utilizando para ello el grano, los tallos y las hojas. Los modos de aplicación son tanto internos y externos. Entre los usos más frecuentes se mencionan el tratamiento de abscesos, hemorragias, luxaciones y como cosméticos. También ayuda a tratar las anginas y en el tratamiento de la ansiedad, diabetes, osteoporosis, migraña, náuseas, ardor estomacal, inflamación de la garganta, infecciones urinarias.^{26, 27}

Gracias a su contenido en aminoácidos, especialmente la lisina, la quinua fortalece el sistema inmunológico al contribuir la síntesis de anticuerpos. También beneficia a la función gástrica y la reparación celular. Incluso, parece que junto a la vitamina C, puede reparar e inhibir las metástasis cancerígenas. Adicionalmente, aminoácidos como la isoleucina, leucina y valina actúan permitiendo la formación de energía muscular, lo que puede mejorar los trastornos neuromusculares y prevenir el daño hepático.²⁷

Los granos de la quinua son usados como analgésico dental, además de ser antiinflamatorio y cicatrizante, siendo utilizado en forma de emplastos en combinación con otras plantas para el tratamiento de fractura de huesos, el cocimiento de sus frutos es utilizado en forma terapéutica para su aplicación sobre heridas y golpes, el agua de grano cocido también se utiliza para el tratamiento de los abscesos del hígado, es un suave laxante, es bueno para combatir el insomnio, reduce la caspa y es buen tónico para el cabello. También el agua de grano cocido con leche sirve para lavar los oídos ante el dolor, los ruidos y la sordera.²⁶

2.3. Toxicidad

La toxicidad es la habilidad innata de un agente químico para causar efectos perjudiciales en un organismo, lo que puede resultar en daño o incluso la muerte. Generalmente, se mide en términos de la dosis letal media (DL50), que es la cantidad del tóxico que causa la muerte en el 50 % de una población expuesta experimentalmente. El tóxico es el agente que provoca la respuesta adversa en un sistema biológico. Estos agentes pueden ser formas de energía como el calor y la radiación, toxinas (como los alcaloides) o productos sintéticos (xenobióticos) como medicamentos y plaguicidas.^{28,29}

Paracelso estableció que cualquier sustancia puede ser tóxica y que el efecto dependerá de la dosis a la que el sistema biológico está expuesto.²⁸

Toxicidad aguda: Es referida como la acción que tiene un compuesto de producir daño durante o poco después de su exposición. Los síntomas pueden aparecer durante la exposición, unas horas más tarde o incluso unos días después. Los efectos de la toxicidad aguda pueden variar desde síntomas leves, como náuseas, dolores de cabeza o dolores estomacales, hasta síntomas más graves como convulsiones, coma o incluso la muerte.²⁹

Toxicidad crónica: Es referida como la capacidad de una sustancia para causar daño a largo plazo. Presenta un periodo de latencia por lo que suelen manifestarse después de un periodo largo de tiempo. La toxicidad crónica puede ser el resultado de una exposición única pero grave, o de exposiciones repetidas durante un periodo de tiempo. Los efectos crónicos pueden afectar diversas áreas, incluyendo el sistema nervioso, pueden ser mutagénicos, afectar al sistema reproductivo y ser teratogénicos.²⁹

Metabolitos tóxicos

Saponinas. Son glicósidos que se encuentran distribuidos ampliamente en las plantas y están formadas por una aglicona de origen terpénico, esteroideal o alcaloide; al cual se une por el hidroxilo del carbono-3, una cadena ramificada de azúcares, lo cual puede ser de hasta cinco moléculas, usualmente glucosa, arabinosa, ácido glucurónico, xilosa y ramnosa. Las saponinas esteroidales se encuentran principalmente en monocotiledóneas, mientras que las saponinas terpénicas se encuentran en dicotiledóneas. Las saponinas generalmente son consideradas como parte del sistema de defensa de las plantas contra patógenos y herbívoros, especialmente por su sabor amargo. La gran diversidad estructural de las saponinas se refleja en sus diferentes propiedades biológicas y fisicoquímicas. A pesar de su gran aplicación farmacéutica, las saponinas en determinadas concentraciones, son tóxicas para microorganismos, insectos, animales y humanos, por lo cual cuando están presentes en los alimentos se consideran como factores antinutricionales.³⁰

El mecanismo de toxicidad de las saponinas implica varias vías que conducen al daño celular y la apoptosis. Los estudios indican que las saponinas pueden inducir estrés oxidativo, activar vías apoptóticas, alterar las funciones celulares y producir hemólisis en los hematíes. También las saponinas se han relacionado con la nefrotoxicidad y citotoxicidad, estos hallazgos resaltan los mecanismos por los que las saponinas ejercen sus efectos tóxicos, lo que requiere una precaución en su uso clínico.³¹

Alcaloides. Son compuestos básicos que contiene nitrógeno formando un heterociclo, presentan actividad biológica intensa en humanos y en animales. Algunos pueden ser muy tóxicos en pequeñas dosis y están presentes principalmente en las plantas. Los alcaloides son estructuras con bajo peso molecular, son sustancias alcalinas que a pH citosólico (7,2) o vascular (5 - 6), protonan al átomo de nitrógeno, por lo que casi todos estos compuestos están cargados positivamente y formando sales solubles en agua como citratos, malatos, tartratos. Estos metabolitos se encuentran en aproximadamente el 20 % de las especies vegetales, tiene una función de defensa de las especies vegetales. Por su actividad biológica se han utilizado como fármacos, estimulantes y narcóticos.³²

Los mecanismos de toxicidad de los alcaloides son complejos y varían según el tipo de alcaloide involucrados. Comúnmente los alcaloides pueden inducir neurotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y cardiotoxicidad a través de diversas vías. Los alcaloides de pirrolizidina afectan principalmente al hígado al interferir con el metabolismo del glutatión, lo que producen hepatotoxicidad. También otros alcaloides interrumpen la liberación de neurotransmisores y afectan los canales de Na⁺ dependiente de voltaje, afectando al sistema nervioso central, además de causar trastornos gastrointestinales y psicosis a través de interacciones con receptores y modulación enzimática. Por otro lado, los alcaloides pueden promover la peroxidación lipídica y afecta los tejidos del corazón.^{33,34}

2.4. Toxicología experimental

Los estudios toxicológicos son una parte esencial en el desarrollo de nuevos medicamentos. Estos estudios evalúan el riesgo y el potencial peligro que un compuesto químico o físico, podría llegar a causar sobre la salud humana cuando ocurre una exposición aguda o crónica.⁷

Los estudios de toxicidad, analizan los efectos cualitativos y cuantitativos, que los agentes químicos y físicos pueden tener sobre las estructuras y funciones de los sistemas vivos. También se utilizan para evaluar la seguridad y el daño potencial en los humanos. El término "cualitativo" hace referencia al órgano que se ve afectado, mientras que el término "cuantitativo" hace referencia a la relación entre la dosis y la respuesta.⁷

Toxicidad a dosis repetida

Los estudios de toxicidad a dosis repetida se basan en la administración diaria del agente estudio, con el objetivo de identificar y evaluar los efectos que surgen como resultado de su exposición continua, caracterizando en forma detallada que órganos se vieron afectados.⁷

En forma idónea, se deben seleccionar tres niveles de dosis:

- a. Un nivel mínimo, en el que no se observan los efectos tóxicos.
- b. Un nivel intermedio, en el que se observan signos leves de toxicidad.
- c. Un nivel máximo, que es claramente toxico.

Para la evaluación de la toxicidad a dosis repetida se deberá observar detalladamente el estado de salud de los animales, entre los cuales incluye observar.⁷

Factores externos

Aspectos físicos (diariamente): posición de la cola, orejas, piloerección, salivación, etc.

Comportamiento: consumo de alimentos y bebidas, agresividad, variación de peso corporal.

Exámenes físicos: tono muscular, temblores musculares, convulsiones tras estímulo, alteraciones de reflejos: corneal, palpebral, sensibilidad al dolor.

Pruebas hematológicas (periódicamente y al final)

Hemograma, recuento leucocitario y plaquetario, valor hematocrito y hemoglobina.

Pruebas bioquímicas en sangre (periódicamente y al final)

Proteínas séricas, creatinina, glucosa, lípidos, triglicéridos, urea, bilirrubina, fosfatasa alcalina (daño celular), transaminasas (daño hepático).

Pruebas analíticas en orina (periódicamente y al final)

Volumen, pH, color, densidad, sedimentos, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, pigmentos biliares, sangre.

Necropsia completa (a todos los animales al final del experimento)

Exámenes macroscópicos, peso de órganos y análisis histopatológicos de órganos tejidos.

Toxicidad aguda a dosis límite

El objetivo de este tipo de estudios es la de evaluar los efectos de la administración de una dosis única y muy elevada del compuesto en investigación, donde el resultado final podría cursar con la muerte de todos los animales de prueba. La toxicidad aguda es representada mediante la dosis letal media (DL50), el cual es referido como la dosis de la sustancia que provoca la muerte en el 50 % de los animales en investigación.⁷

Puede ser utilizado una única dosis de 2000 mg/kg. Si no se produjeran muertes en los animales, no existe la necesidad de realizar estudios con dosis inferiores.¹⁰

Periodo de observación

Se debe realizar por lo menos durante 14 días, identificando las reacciones tóxicas, periodos en los que los signos de toxicidad aparecen y desaparecen, tiempo de muerte de los animales de prueba tras la administración.

Exámenes clínicos

Son realizados una vez durante el día, evaluando los cambios en la piel y los pelos, ojos y membranas mucosas, respiratorio, circulatorio, autónomo, central y actividad somato motora. También incluyen la necropsia a los animales muertos y moribundos.

Signos clínicos

Se evalúan el comportamiento, aparición de temblores, convulsiones, salivación, diarrea, letargo, sueño, coma y tiempo de muerte, en el primer, séptimo y catorceavo día tras la administración.

2.5. Toxicidad de la quinua.

Las saponinas en las semillas de quinua son el principal factor antinutricional. Estos metabolitos no presentan una forma química definida, derivándose tanto de glucósidos triterpenoides como de esteroides. Se encuentran presentes principalmente en la cascara de los granos de quinua y son los que le dotan ese característico sabor amargo. Su presencia no solo se limita a las semillas, ya que de igual forma están presentes en las hojas y, en menor medida, en las flores y frutos. Las saponinas sirven como barreras contra los ataques de patógenos y herbívoros, gracias a su sabor amargo y ciertas propiedades tóxicas. Por ello, tiene sentido que se encuentren principalmente en las partes más vulnerables de la planta, como las hojas, tallos, frutos y raíces. El contenido máximo de saponinas en la quinua es del 2,8 %; aunque este porcentaje puede variar según la especie y el ecotipo. Este valor es muy alto en comparación con las exigencias del mercado, que establecen un límite de 0,05 %. Además de este característico sabor amargo, se ha descrito que las saponinas son relativamente tóxicas para los que lo consumen, ya que pueden provocar hemólisis de los eritrocitos y afectar los niveles de colesterol en el hígado y la sangre. Por lo tanto, es necesario eliminarlas antes de consumir el grano. Las saponinas tienen la propiedad de producir abundante espuma cuando se disuelven en agua y se agitan. También son

solubles en alcohol y otros disolventes orgánicos, dando lugar a una solución que va de blanca a ligeramente parda.³⁵⁻³⁷

También se encuentra presente en la quinua el ácido fítico, si bien tiene efectos favorables, como ser antioxidante y previene enfermedades coronarias, no obstante, es bien conocido como inhibidor de minerales, y biodisponibilidad de proteínas y elementos traza.³⁷

Otros de los compuestos antinutrientes que presenta la quinua son los oxalatos, considerada como sustancias tóxicas perjudiciales para la salud debido a que no se metabolizan, y forman complejos insolubles con cationes divalentes en el tracto digestivo, como el calcio, facilitando la formación de oxalato de calcio en los riñones. Y también los nitratos que interfieren con la vitamina A y el correcto funcionamiento de la glándula tiroides, incluso al reducirse en nitritos son precursores del cáncer.³⁸

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

Laboratorios de la Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de junio a noviembre del 2023, Ayacucho - Perú.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Semillas de la variedad Pasankalla de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, cultivadas en el distrito de Quinua de la región Ayacucho, las cuales fueron identificadas y clasificadas taxonómicamente por una especialista en taxonomía y sistemática de plantas (Anexo 1).

3.2.2. Muestra

Un kilogramo de semillas de la variedad Pasankalla de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” (Anexo 2).

a. Criterio de inclusión:

- Semillas en buen estado, con cascarilla.

b. Criterio de exclusión:

- Semillas en mal estado, sin cascarilla.

3.2.3. Unidad de experimentales

25 ratas machos Wistar de 200 ± 20 g de peso seleccionados aleatoriamente, obtenidas del bioterio del Instituto Nacional de Salud, con una semana de anticipación a la realización del experimento para su adecuación a las condiciones del laboratorio.

3.3. Metodología y recolección de datos

El estudio fue realizado en cinco etapas, los cuales comprendieron:

- Obtención de las semillas germinadas.
- Obtención del extracto liofilizado.
- Identificación de los metabolitos secundarios.
- Determinación de la Toxicidad aguda, mediante el Test N° 423 de la OECD.
- Determinación de la Toxicidad a dosis repetida, mediante el Test N° 407 de la OECD.

3.3.1. Obtención de las semillas germinadas.

a. Recolección de las muestras: las semillas fueron recolectadas por conveniencia, para lo cual se utilizaron envases limpios, secos y herméticos, finalmente fueron almacenados en un ambiente seco.²¹⁻²⁴

b. Selección y clasificación: la limpieza de los granos fue mediante tamizaje, permitiendo la separación de las partículas extrañas mediante el zarandeo y el soplado, de esta forma se seleccionaron los gramos y mantuvo la uniformidad en su tamaño.^{13,39,40}

c. Pesado: se pesaron 400 g de las semillas limpias.

d. Lavado y desinfección: el lavado de las semillas fue realizado durante 20 minutos, utilizando hipoclorito de sodio 0,02 % (p/v), y enjuagando en forma manual con agua destilada e hidratados por 4 horas.^{14,39,40}

e. Germinado: los granos lavados y desinfectados, fueron colocados en recipientes de vidrio sobre papeles absorbentes humedecidos con agua destilada, posteriormente fueron incubadas a 37 °C durante 48 a 72 horas hasta obtener el germinado.^{14,39,40}

Se seleccionaron al azar 50 g del germinado, teniendo como referencia que la longitud de la raíz alcanzada fuera 1,5 veces superior a la longitud del grano^{13,34,35}.

f. Escaldado: los granos germinados fueron secados a temperatura menor a 40 °C durante 24 horas.^{14,39,40}

g. Molienda: finalmente se procedió con la disminución del tamaño de partícula de los germinados secos, utilizando un molino. Posteriormente los germinados triturados fueron almacenadas a temperatura inferior a 0°C hasta su uso.^{13,39}

3.3.2. Obtención del extracto liofilizado^{14,41}

- Se pesó 200 g de germinado de quinua seco y triturado.
- La muestra pesada fue sometida a extracción utilizando etanol al 70 % en una proporción de (1:10) y macerados por siete días con agitación periódica.
- El extracto hidroalcohólico fue filtrado y concentrado en baño maría, luego fue tratado con maltodextrina a fin de obtener una solución al 15 %, posteriormente fue congelado a -60 °C por 24 h y sublimado a -80 °C por 48 h, a fin de obtener el extracto liofilizado.^{42,43}

3.3.3. Identificación de los metabolitos secundarios.

Se utilizó la metodología cualitativa del screening fitoquímico propuesto por Miranda⁴⁴. Para ello, se preparó una solución del extracto a una concentración del 1 % en agua destilada.

Taninos y/o fenoles

- **Ensayo del cloruro férrico (FeCl₃).** Se añadió tres gotas de FeCl₃ 1 % a una alícuota del extracto en solución. El ensayo fue positivo por formación de un color verde oscuro.
- **Ensayo de Gelatina 1 %.** A una alícuota de la muestra se añadió tres gotas de gelatina al 1 %. El ensayo es positivo por la formación de un precipitado.

Alcaloides

Se colocó sobre una alícuota del extracto, 1 mL de ácido clorhídrico al 1 % en agua, para formar una solución acuosa ácida.

- **Ensayo de Dragendorff.** A la solución ácida antes preparada se colocó 3 gotas de reactivo Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++).

- **Ensayo de Mayer.** A la solución ácida, se añadió una pizca de cloruro de sodio en polvo, agitar y filtrar. Se agregó 3 gotas de reactivo Mayer, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado coposo (+++).
- **Ensayo de Wagner.** A la solución ácida, se añadió 3 gotas de reactivo Wagner, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

Azúcares reductores

- **Ensayo de Fehling.** Se disolvió una alícuota del extracto con 2 mL de agua, y a esta se le agregó 2 mL de reactivo Fehling, la mezcla fue calentado en baño maría por 10 minutos. El ensayo se consideró positivo por la aparición de un precipitado rojo.
- **Ensayo de Benedict.** Se disolvió una alícuota del extracto con 2 mL de agua, se agregó 2 mL de reactivo Benedict y fue calentado en baño maría por 5-10 minutos. El ensayo se consideró positivo por la formación de un precipitado rojo.

Flavonoides

- **Ensayo de Shinoda.** A una solución del extracto se agregó gotas de HCl concentrado y un pedazo de cinta de magnesio. Se dejó reposar por 5 minutos. El ensayo fue considerado positivo por la formación de una coloración amarilla.

Saponinas

- **Ensayo de espuma.** Se diluyó una alícuota del extracto, con una cantidad de agua que equivale a 5 veces el volumen del extracto, y agitando fuertemente durante 5 minutos. La prueba es considerada como positiva por la aparición de espuma en la superficie del líquido, con una altura de más de 2 mm, el cual persiste por más de 2 minutos.

Aminoácidos

- **Ensayo de ninhidrina.** A una porción del extracto en solución, se añadió 2 mL de reactivo de ninhidrina al 2 %, la mezcla fue calentada por 5 minutos en baño de agua hirviendo. El ensayo fue positivo por la formación de un color azul violeta.

3.3.4. Determinación de la toxicidad aguda

Se empleó el Test N° 423, método clásico de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.⁴⁵

1. Los animales fueron aclimatados por una semana, previo al ensayo, para ello fueron alojados con libre acceso al agua y alimento, y manteniendo la temperatura entre 21 a 25 °C, y una humedad relativa de 50 a 60 % con 12 horas de luz/oscuridad.
2. Después, los animales fueron sometidos a ayuno, aunque se le permitió el acceso libre al agua, durante 12 horas antes de la prueba.
3. Se formaron dos grupos en forma aleatoria con 5 ratas cada uno, los cuales fueron tratados por vía oral como se establece en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los grupos y tratamiento para la prueba de toxicidad aguda.

Grupos	Tratamientos
Grupo 1	Ratas sometidas con el extracto a concentración 2000 mg/Kg
Grupo 2 (control)	Cloruro de sodio 0,9 %

4. El extracto liofilizado fue administrado una sola dosis por vía oral, utilizando para ello una sonda nasogástrica.
5. Los animales fueron observados en forma individual después de la administración durante 60 minutos, y luego recurrentemente durante las primeras 24 horas, prestando especial atención durante las primeras 4 horas. Posteriormente, se les observó diariamente durante un total de 14 días.
6. Se anotaron todas las observaciones, incluyendo reducción de la actividad motora, pérdida de pelaje, pérdida de reflejos, lagrimeo, mucosas pálidas e hiperémicas.
7. Se registraron los pesos de los animales de experimentación, poco antes de la administración de la dosis del extracto liofilizado, y después a los 7 y 14 días de prueba, al final los animales fueron humanamente sacrificados, y se les extrajeron los órganos para ser pesados.
8. Ningún animal de experimentación murió durante el ensayo, por lo cual no fue necesario la administración de dosis menores de 5, 50 y 300 mg/kg de peso corporal.

3.3.5. Determinación de la toxicidad a dosis repetida

Se empleó el test N° 407 de la OECD.⁴⁶

1. Los animales fueron aclimataron por una semana, previo al ensayo, alojados con acceso libre al agua y alimento, y manteniendo la temperatura entre 21 a 25 °C, y una humedad relativa de 50 a 60 % con 12 horas de luz/oscuridad.
2. Después, los animales fueron sometidos a ayuno, aunque se le permitió el acceso libre al agua, durante 12 horas antes de la prueba.
3. Los animales fueron agrupados en forma aleatoria en tres grupos con 5 ratas cada una, y los cuales recibieron el tratamiento según se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los grupos y tratamiento para la prueba de toxicidad a dosis repetida.

Grupos	Tratamientos
Grupo 1	Ratas con extracto a concentración de 500 mg/kg
Grupo 2	Ratas con extracto a concentración de 1000 mg/kg
Grupo 3 (control)	Cloruro de sodio 0,9 %

4. El extracto liofilizado fue administrado por vía oral, durante 28 días utilizando para ello una sonda de alimentación.
5. Se registraron los pesos de las ratas, poco antes de la primera administración del extracto liofilizado, y posteriormente a los 15 y 28 días de prueba.
6. Se evaluaron los cambios hematológicos (hemoglobina y hematocrito), perfil hepático y renal.
7. Al final los animales fueron necropsiados, y se realizó una evaluación histopatológica de los hígados.

3.3.6. Determinación de los niveles de hemoglobina.

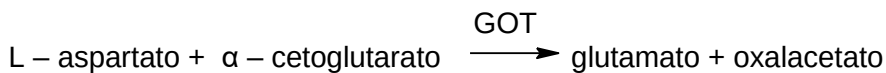
Fue realizado según el método de cianometahemoglobina para lo cual a 20 µL de muestra sanguínea obtenida con anticoagulante, se adicionó 5 mL de reactivo Drabkin, se agitó y se dejó reposar por 5 minutos. Finalmente se realizó la lectura en el espectrofotómetro a 540 nm. Los cálculos fueron realizando según la siguiente formula.¹⁵

$$\text{Factor} = \frac{18}{\text{Absorbancia del estandar}}$$

Hemoglobina (g/dL) = Factor x Absorbancia desconocida

3.3.7. Determinación de las transaminasas.

La muestra de sangre se centrifugó a 3000 rpm durante 5 minutos. Posteriormente en un tubo de ensayo se agregó 100 µL de plasma obtenida, sobre esta se adicionó 0,5 µL de reactivo A (solución de 200 mM de L-alanina y 2 α-cetoglutarato en buffer fosfato 100 mM a pH 7,4) y 100 µL de agua destilada, se mezcló y se dejó reposar. Después de 5 minutos se agregó 0,5 µL de reactivo B (solución de 2 α-cetoglutarato, nicotinamida adenina dinucleótido reducido y lactato deshidrogenasa), y 0,5 µL de hidróxido de sodio diluido, se mezcló y se puso en baño María, utilizando un vórtex para homogenizar la muestra y le realizó su lectura en el espectrofotómetro UV a 505 nm.¹⁵



La GPT cataliza la siguiente reacción:



3.3.8. Determinación de creatinina.

Se empleó el método cinético para la determinación de creatinina en suero, para lo cual la muestra de sangre se centrifugó a 3000 rpm durante 5 minutos, para obtener el plasma. Posteriormente en dos cubetas espectrofotométricas marcadas como S (estándar) y D (desconocido) se colocaron: en la cubeta S; 1,2 mL de Reactivo de trabajo y 0,2 mL de estándar; en la cubeta D agregar; 1,2 mL de Reactivo de trabajo y 0,2 mL de muestra de plasma. Se mezcló inmediatamente, y a los 30 segundos exactos se midió las absorbencias (S1 y D1), se continuo con la incubación, y se volvió a medir la absorbancia a los 5 minutos (S2 y D2), ósea a los 4 minutos y 30 segundos después de la primera lectura.¹⁵

Creatinina en suero mg/L = (D2 – D1) x F

$$F = \frac{20 \text{ mg/L}}{S1-S2}$$

3.4. Tipo y diseño de investigación

3.4.1. Tipo de investigación

Básica – Experimental.

De acuerdo con Hernández *et al.*⁴⁷, la investigación fue de tipo experimental, debido a que se realiza la manipulación la variable independiente y se midió el efecto que tuvo en la variable dependiente.

Diseño de investigación

Los diseños planteados para los ensayos de toxicidad aguda y toxicidad a dosis repetida son de la siguiente manera.⁴⁷

Para el caso del estudio de toxicidad aguda se planteó un diseño experimental con series cronológicas múltiples con una duración de 14 días, que de manera simbólica se expresa de la siguiente manera:

RGe	O ₁	X ₁	O ₂	O ₃
RGc	O ₁	---	O ₂	O ₃

Donde:

Ge: Grupo experimental

Gc: Grupo control

X: Extracto a concentración de 2000 mg/kg.

O: Observación

---: Ausencia de estímulo.

Para el caso del estudio de toxicidad a dosis repetida tendrá un diseño experimental de preprueba – posprueba y grupo control, con una duración de 28 días, que de manera simbólica corresponde a:

RG1	O ₁	X ₁	O ₂
RGc	O ₁	---	O ₂

Donde:

G1: Grupo experimental 1

G2: Grupo experimental 2

Gc: Grupo control

X1: Extracto a concentración de 500 mg/kg.

X2: Extracto a concentración de 1000 mg/kg.

O: Observación.

---: Ausencia de estímulo.

3.5. Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron procesados usando el paquete estadístico SPSS (versión 26,0). Se determinó la media y desviación estándar, se representa mediante figuras en forma de barras. Las diferencias significativas existentes entre los grupos tanto para la prueba de toxicidad aguda y la prueba de toxicidad a dosis repetida fueron analizadas mediante el análisis de varianza (ANOVA) para muestras relacionadas, teniendo un nivel de significancia del 5 %.

IV. RESULTADOS

Tabla 3. Metabolitos secundarios presentes en el extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024.

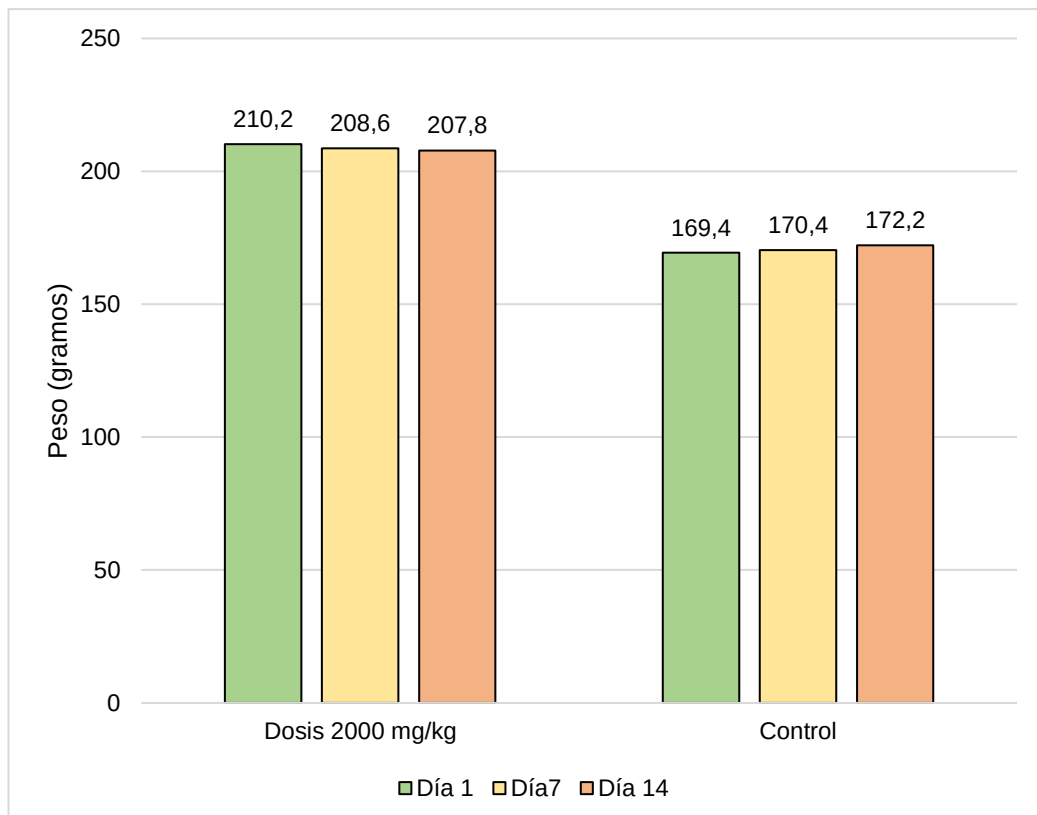
Metabolito secundario	Ensayo	Resultado	Observación
Fenoles y/o taninos	FeCl ₃ 1 %	+++	Color verde intenso
	Gelatina 1 %	+++	Formación de precipitado
Flavonoides	Shinoda	+++	Amarillo
	Dragendorff	+++	Formación de precipitado
Alcaloides	Mayer	++	Turbidez
	Wagner	++	Turbidez
	Fehling	+++	Precipitado rojo
Azúcares reductores	Benedict	++	Precipitado rojo
Saponinas	Ensayo de espuma	++	Formación de espuma
Aminoácidos	Ninhidrina	+++	Azul intenso

Leyenda:

(+++) : Abundante.

(++) : Regular.

(+) : Escaso.



ANOVA: dosis 2000 mg/kg ($p=0,455$), control ($p=0,465$)

Figura 1. Pesos en ratas según tratamiento al evaluar la toxicidad aguda del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024

Tabla 4. Comportamiento general en ratas según tratamiento al evaluar la toxicidad aguda del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024

Comportamiento	Grupo control	Extracto 2000 mg/kg
Disminución de la actividad motora	0/5	4/5
Aumento de la actividad motora	0/5	1/5
Perdida de reflejos	0/5	3/5
Lacrimación	0/5	2/5
Mucosas pálidas	0/5	4/5
Mucosas hiperémicas	0/5	2/5
Erección de la cola	0/5	3/5
Piloerección	1/5	4/5
Diarrea	0/5	2/5
Agresivo	1/5	2/5
Atemorizado	1/5	4/5

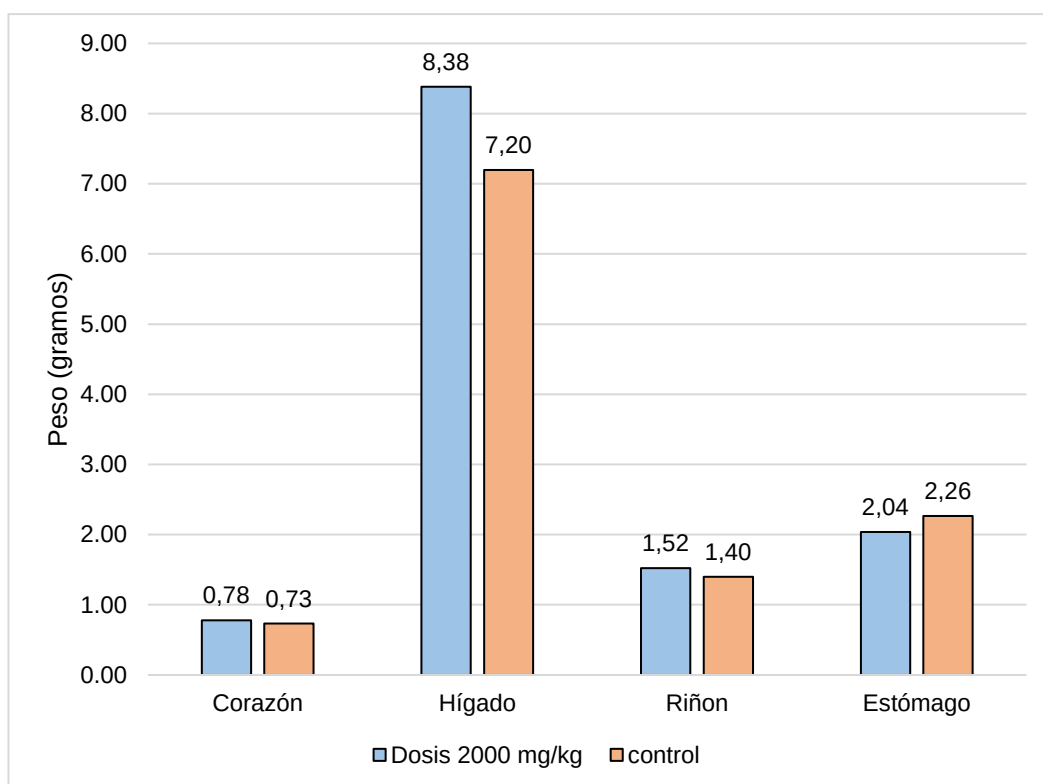
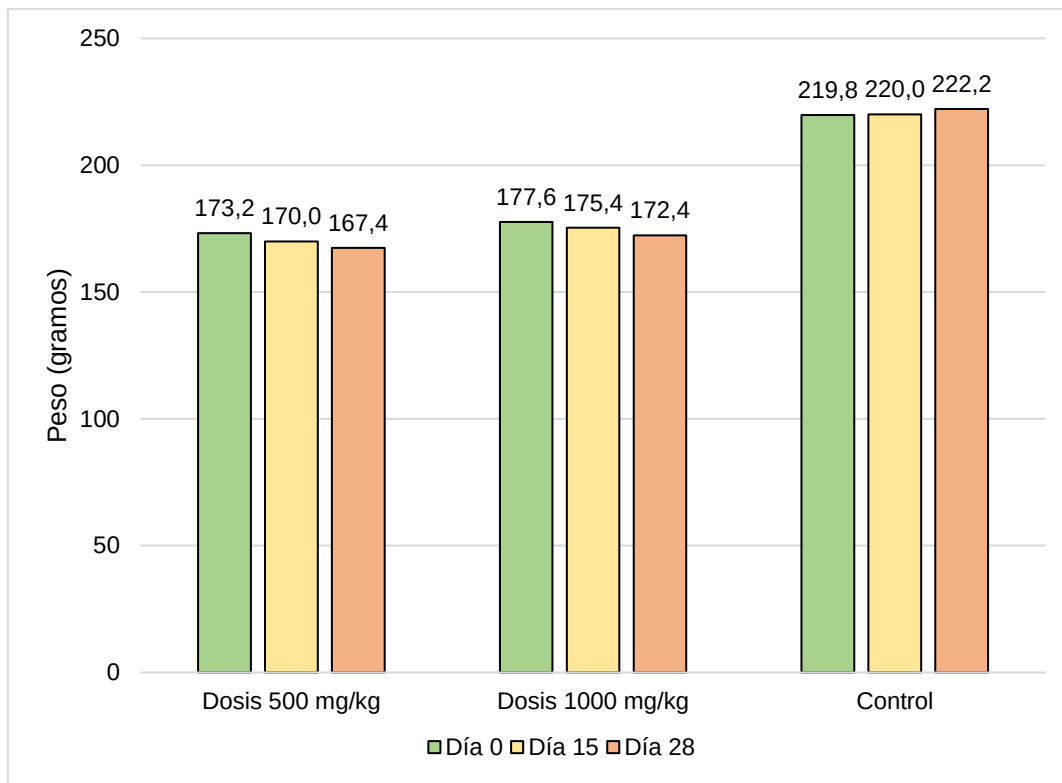
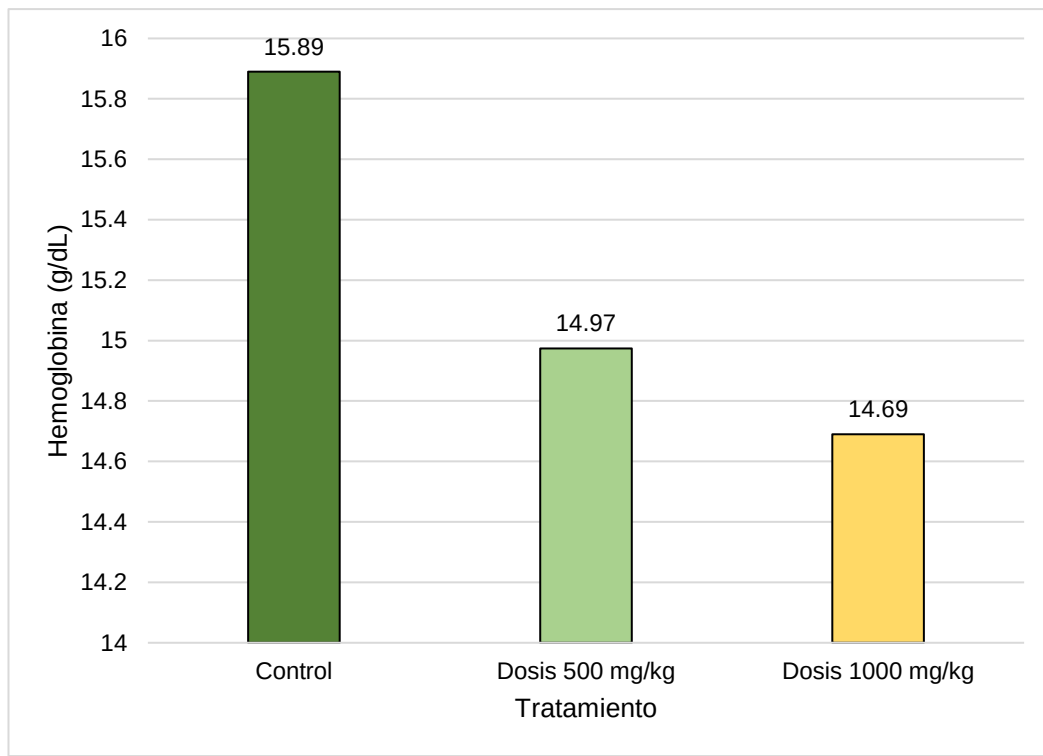


Figura 2. Variación de los pesos de los órganos en ratas según tratamiento al evaluar la toxicidad aguda del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024



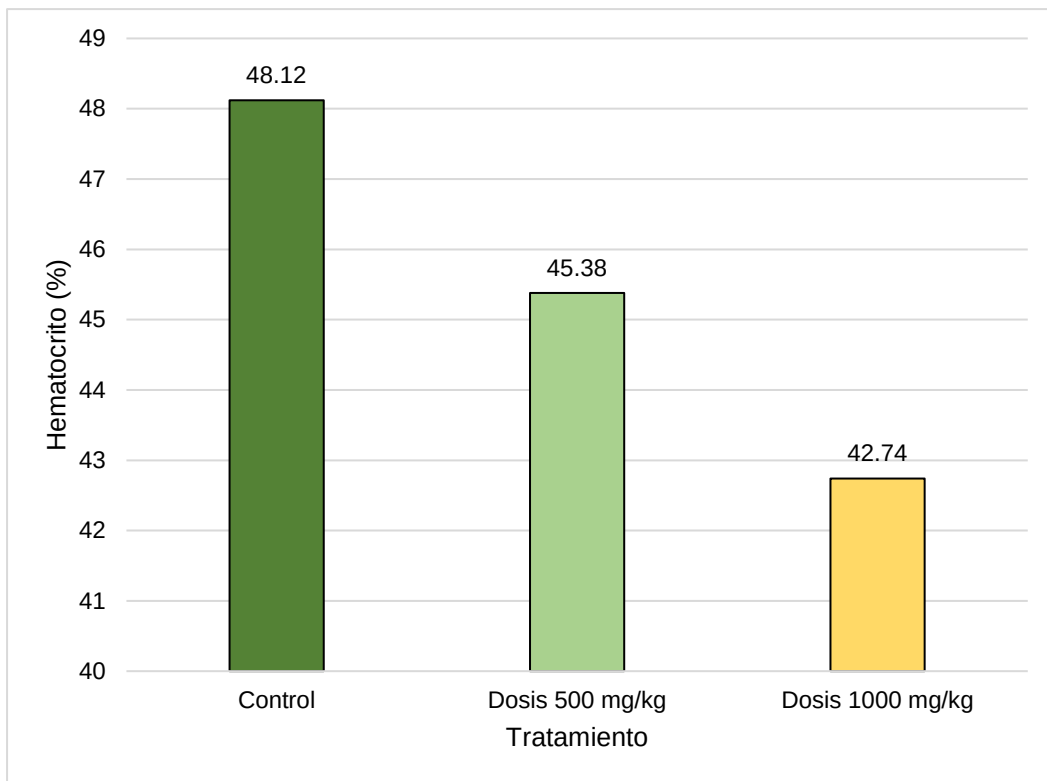
ANOVA 500 mg/kg ($p=0,111$), 1000 mg/kg ($p=0,141$), Control ($p=0,192$)

Figura 3. Pesos en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024



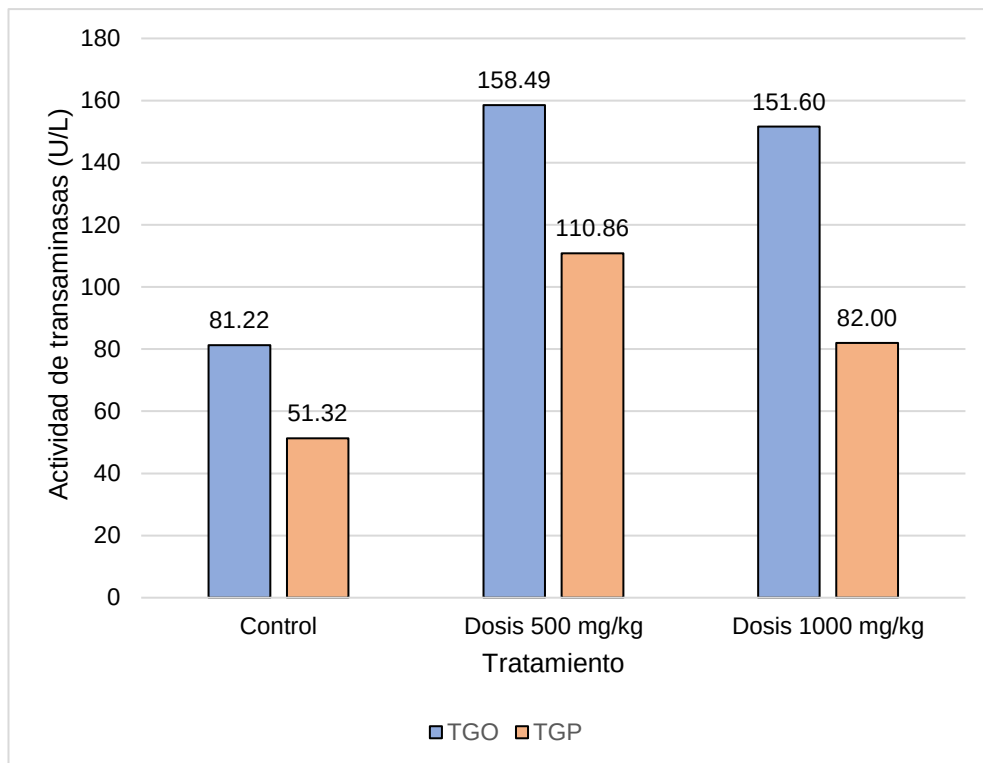
ANOVA ($p=0,184$)

Figura 4. Niveles de hemoglobina en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024



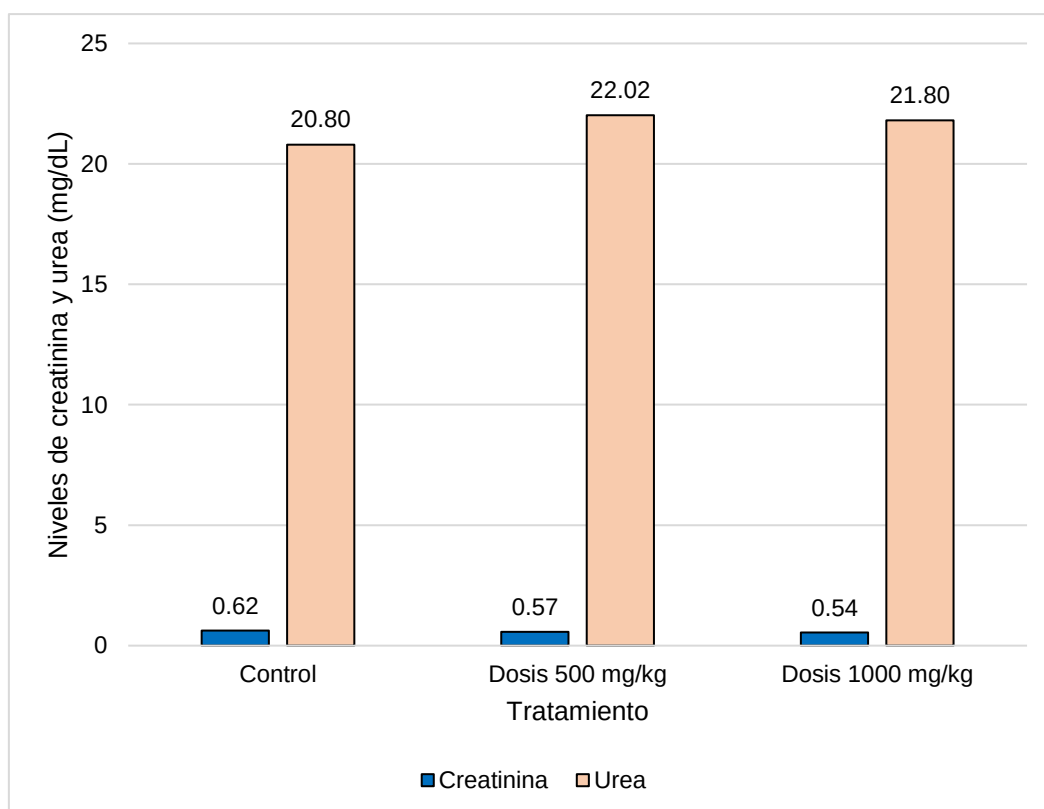
ANOVA ($p=0,005$)

Figura 5. Niveles de hematocrito en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024



ANOVA TGO (p=0,004), TGP (p=0,006)

Figura 6. Actividad de transaminasas (TGO y TGP) en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024.



ANOVA Creatinina ($p=0,499$), Urea ($p=0,0233$)

Figura 7. Niveles de creatinina y urea sérica en ratas según tratamiento a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, variedad Pasankalla. Ayacucho 2024

V. DISCUSIÓN

Chenopodium quinoa Willd. “quinua” es una planta ancestral muy valorizada en muchas regiones del Perú y diversos países debido a su gran valor nutricional y medicinal, esto por la cantidad de metabolitos secundarios que presenta en su composiciones química, entre ellos los compuestos fenólicos, flavonoides, carotenoides entre otros, sin embargo, también se han detectado la presencia de compuestos anti nutrientes entre los que se encuentran las saponinas, oxalatos, alcaloides, nitratos y ácido fítico, los cuales presentan una leve toxicidad para los animales y el ser humano, y aumentan cuando los cultivos sufren deficiencias de humedad.^{4,5} En el estudio de García⁴⁸, se refiere que el desarrollo agrícola e industrial de la quinua se ha visto comprometido, ya que sus semillas sintetizan sustancias bioactivas, cuya ingesta causan toxicidad al organismo, debido a la irritación que producen sobre el tracto digestivo y las mucosas intestinales, además de reducir la absorción de nutrientes y la lisis celular.

Para la presente investigación se decidió utilizar las semillas germinadas de la quinua debido a que en esta etapa sus enzimas se encuentran activas, incrementando su valor nutricional y reducción de los compuestos antinutrientes.⁴ Esta afirmación es corroborada por Aldana⁴⁹, quien reporto que el proceso de germinación, eleva el contenido de nutrientes y reduce los antinutrientes sobre todo las saponinas, al evaluar tres variedades de la quinua.

Así como las grandes propiedades nutricionales y medicinales que presenta la quinua, utilizado como antioxidante, analgésico, antiinflamatorio, cicatrizante, diurético, usado para tratar torceduras, fracturas y luxaciones, lavar los oídos, sordera, entre otros,² de igual forma contiene metabolitos secundarios con relativo potencial toxico, por tanto, es necesario determinar cuan perjudicial para el organismo son estas sustancias, por este motivo, en el presente trabajo de investigación se determinó la toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto

lío filizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua” en ratas, utilizando los métodos descritos por la OECD, el test N° 423 para la toxicidad aguda, y el test N° 407 para la toxicidad a dosis repetida.^{45,46}

Para el reconocimiento de los metabolitos secundarios que se encuentran en el extracto lío filizado, se usó la metodología cualitativa propuesto por Miranda³⁹, mostrando los resultados en la **tabla 3**, en las cuales se identificaron la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, azúcares reductores, saponinas y aminoácidos, resultados similares fueron obtenidos por Ramos⁵⁰, quien identificó en el extracto lío filizado de la quinua la presencia de catequinas, saponinas, triterpenos, aminoácidos, cumarinas, quinonas, fenoles y taninos, flavonoides, alcaloides y azúcares reductores. Se han descrito que tanto las saponinas como los alcaloides son metabolitos de relativa toxicidad, de ahí data el interés de esta investigación sobre todo por el contenido de estos dos compuestos. Estos metabolitos secundarios también fueron reportados en la investigación realizada por Mendoza¹⁶, quien determinó contenido en moderado tanto para el ensayo de espuma y el ensayo de Dragendorff, utilizando la variedad Pasankalla de la quinua, resultados similares se reportaron por Pillaca¹⁷, quien identificó la presencia de saponinas y alcaloides para la variedad Pasankalla de la quinua.

Como se ha ido mencionando, en los tiempos actuales el valor por la utilización de las plantas con uso medicinal está en crecimiento, la OMS hace referencia que sobre todo los países que se encuentran en proceso de desarrollo, utilizan las plantas medicinales como una medida de acceso a un tratamiento para algún tipo de afección que lleguen a presentar. Por lo que la determinación de la inocuidad de las plantas con potencial medicinal resulta de mucho interés, permitiendo garantizar la seguridad de pacientes que lo utilizan.⁵¹

Por esta razón los organismos internacionales proponen directrices para realizar los estudios de toxicidad de los medicamentos a base de plantas medicinales. Es el caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS), propone estudios de toxicidad aguda, toxicidad a largo plazo, pruebas de toxicidad local y pruebas especiales de toxicidad. También la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD), han presentado directrices sobre estas investigaciones, a medida que se utiliza cada vez más la medicina tradicional a base de plantas medicinales, se ha vuelto necesario la validación científica de su uso.^{6,45,46}

Los estudios de toxicidad aguda son esenciales para prevenir las sobredosis de medicamentos a base de hierbas medicinales, además ayudan a dilucidar las dosis apropiadas que se deben utilizar en la terapéutica, y el cálculo de la DL50 después de una única exposición.⁶ Para el estudio se está utilizando la prueba de dosis límite debido a que hay un antecedente que menciona que el material en estudio no es tóxico, o que tenga toxicidad por encima de las dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal.⁴⁵

En la **figura 1**, se muestra los valores de los pesos de las ratas a los días 1, 7 y 14, tras de la aplicación de una dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal del extracto liofilizado y también los pesos del grupo control. Para el caso grupo control se muestra que los pesos de los animales fueron aumentando según transcurría los días, mientras que en el grupo experimental los pesos fueron decreciendo de 210,2; 208,6 y 207,8 gramos en el día 1, 7 y 14 respectivamente. Al ser sometidos los pesos de los animales a análisis de varianza para muestras relacionadas (**Anexo 11**), se determina que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$), pudiendo afirmarse, que tras la administración de la dosis límite del extracto esta no afectó el peso corporal de los animales tratados. Dentro de un estudio de toxicidad la variación en el peso corporal representa un parámetro de gran importancia, ya que una diferencia en este indicador representa un posible daño al organismo, provocado por la sustancia evaluada¹⁰. En nuestra investigación se observa una reducción de este indicador en el grupo de animales que recibieron la dosis límite del extracto, sin embargo, estas no son estadísticamente diferentes. En el estudio desarrollado por Palomino¹⁸, evaluó la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de la manzanilla, mostrando en sus resultados que tanto el grupo control como el grupo que recibió la dosis de 2000 mg/kg del extracto, experimentan un incremento en sus pesos dando valores de 199,4; 212,8 y 223,0 gramos, para el grupo control y de 200,0; 216,0 y 227,0 gramos, para el grupo del extracto, en los días 1, 7 y 14 que duró el ensayo, hace referencia que el aumento en los pesos se halla dentro de los valores normales para el crecimiento normal de la especie.

Ningún animal de experimentación murió durante el estudio, por lo que se establece que la DL50 es mayor que los 2000 mg/kg, por lo que no se realizaron a dosis menores, sin embargo mostraron alteraciones en su comportamiento por la administración aguda del extracto liofilizado, estos resultados son detallados en la **tabla 4**. Se mostró sobre todo disminución de la actividad motora (cuatro),

ausencia de reflejos (tres), mucosas pálidas (cuatro), erección de la cola (tres), erección del pelaje (cuatro) y atemorizado (cuatro). La toxicidad está definida como la capacidad intrínseca que posee un agente químico de producir efectos adversos sobre un órgano, entre los signos de toxicidad se encuentran cambios en la piel y el pelaje, los ojos y las membranas mucosas, también sistemas respiratorios, circulatorios y nerviosos central⁴¹. La dosis letal media en definida como la cantidad de un compuesto que se administra por vía oral y que produce el deceso de la mitad de los animales en evaluación, el valor de la dosis letal media está definida el peso del compuesto analizado por el peso del animal en estudio (mg/kg). Para el caso de nuestro estudio se tiene una DL50 superior a los 2000 mg/kg. Este resultado puede ser contrastado por Zavala R *et al*⁸, quién evaluó la toxicidad aguda de un extracto alcohólico de hojas de *Chenopodium ambrosioides*, otra especie de la familia de nuestra planta en estudio, quien después de la administración de una dosis de 2000 mg/kg, los resultados determinan que no produjo mortalidad, aunque durante las primeras horas después de la administración las ratas mostraron signos de letargo y somnolencia, atribuible a una leve toxicidad.

Como parte de la evaluación de toxicidad producida en los animales de experimentación, se evaluaron los posibles daños ocasionados sobre los órganos de todos los animales utilizados en la prueba, entre los cuales incluyeron al corazón, hígado, riñón y estómago. Después de los 14 días los animales fueron humanamente sacrificados utilizando Halatal, para posteriormente extraer sus órganos y proceder a pesarlo, los resultados se muestran en la **Figura 2**, teniendo como pesos del grupo experimental y control, según se detallan a continuación; corazones 0,78 y 0,73 g, hígados 8,38 y 7,20 g, riñones 1,32 y 1,40 g y estómagos 2,04 y 2,26 g respectivamente, al someter los resultados a análisis estadístico (**Anexo 12**), se tiene que no existe diferencias significativas ($p>0,05$), entre las medias de los pesos de cada órgano evaluado. Con estos resultados podemos mencionar que el extracto en investigación no produce daño sobre los órganos, pudiendo afirmar que no presenta toxicidad o que esta es muy baja, debió a como se ha estado refiriendo que la variación en el peso es un indicativo de efecto toxicológico, debido al posible daño tisular producido¹⁰. En el estudio realizado por Escobar *et al.*⁷, evaluaron el efecto toxicológico que tiene sobre los órganos (hígado, corazón, pulmón, riñón, estómago e intestinos) el extracto de hojas de

Hamelia patens, determinando que no existe variación entre los pesos del grupo control y experimental.

Como no se reportaron muertes en la prueba de toxicidad aguda a dosis límite, se permite decidir el uso de dosis de 500 y 1000 mg/kg para el ensayo de toxicidad a dosis repetida, esta prueba permite conocer posibles daños en el organismo que aparecen debido a una aplicación repetida, por un periodo de tiempo limitado, de la sustancia en estudio sobre los animales de prueba, si por la administración del producto existe variación en el consumo normal de alimentos, agua y reducción del peso corporal.⁴⁶ En la **figura 3**, se muestran los cambios en el peso corporal de las ratas, al evaluarse la toxicidad a dosis repetida por 28 días del extracto liofilizado. Para el caso del grupo control se muestra valores de peso ascendentes, y los cuales fueron de 219,8; 220 y 222,2 g en los días 1, 15 y 28 respectivamente, mientras que, en los grupos de investigación, se produce una disminución en los pesos de las ratas, mostrando para el caso del grupo 1, valores de peso de 173,2; 170,10 y 167,4 g en los días 1, 15 y 28 respectivamente, y para el grupo 2, valores de peso de 177,6; 175,4 y 172,8 g en los días evaluados respectivamente. Al someter los resultados a análisis de varianza para muestras relacionadas (**Anexo 14**), se evidencia que los grupos experimentales que recibieron las dosis de 500 y 1000 mg/kg de peso corporal, no muestran diferencia significativa entre los valores de pesos en cada medición ($p>0,05$) similar a lo reportado de Lope¹⁵, quien estudió la toxicidad a dosis repetida del extrado de saponinas de quinua, produjo una reducción en los pesos de las ratas durante los 28 días que duró la prueba, pero sin que exista una diferencia significativa entre los pesos medidos ($p>0,05$). Por tanto, se puede afirmar que la aplicación diaria de las dosis de 500 y 1000 mg/kg del extracto liofilizado no afecta en forma significativa la reducción de los pesos de los animales tratados.

En la **figura 4**, se describen los niveles de hemoglobina en las ratas, según el tratamiento recibido del extracto liofilizado de la quinua, dando un resultado de nivel de hemoglobina de 15,89 g/dL para el grupo control, mientras que el grupo 1 registraron valores promedio de 14,97 g/dL y el grupo 2 registró un valor promedio de 14,69 g/dL. Al realizar el análisis de varianza para comparar las medias de los grupos (**Anexo 17**), muestra que no existe diferencia significativa ($p>0,05$) entre los grupos, pudiéndose afirma que la administración del extracto liofilizado de las semillas de quinua no produce anemia en los animales experimentales. En la investigación de Miguez⁵², refiere que los valores normales de hemoglobina para

las ratas Wistar se encuentra entre 10,0 y 16,9 g/dL, estando nuestros resultados en los límites establecidos, sin embargo, el de menor valor corresponde al grupo tratado con la dosis de 1000 mg/kg, por otro lado, En la **figura 5**, se describen los valores de hematocrito de los grupos de trabajo, obteniéndose valores de 48,12 % para el grupo control; 45,38 % y 42,74 % para los grupos 1 y 2 respectivamente, de igual forma como la prueba hematológica anterior, esta se encuentra dentro del rango normal (34 % – 50 %) ⁵², y en confirmación como el resultado anterior el de menor valor corresponde al grupo 2 (dosis de 1000 mg/kg), al someter las medias a análisis de varianza (**Anexo 17**), se muestra que existe diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,05$) y en la prueba de Tukey (anexo 18), solo en control es estadísticamente igual al grupo 1 (dosis de 500 mg/kg). Las pruebas de hemoglobina y hematocrito son de gran valor ya que son las primeras pruebas que se usan para el diagnóstico de anemia, un valor bajo de hemoglobina o hematocrito es un signo de anemia. ⁵⁴

El hígado es un órgano multifuncional, destacando sus funciones vasculares, metabolismo de las proteínas, grasas e hidratos de carbono, también participa en el metabolismo de los medicamentos los cuales facilitan su eliminación. ⁵⁴ Dentro de los exámenes que permiten evaluar la función del hígado, se encuentran los parámetros bioquímicos como son la transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina, albumina y actividad de protombina. Las alteraciones en los niveles de TGO y TGP normalmente son indicativos de lesiones hepáticas, pero también pueden actuar a otros niveles, debido a que estos parámetros no son órgano específico. ⁵⁵

En la **figura 6**, se describe los niveles de transaminasas en las ratas según tratamiento a dosis repetida con el extracto liofilizado de la quinua, y en la cual se registraron valores de TGO y TGP como se describen a continuación: grupo control, 81,22 y 51,32 U/L, grupo 1 (500 mg/kg) 158,49 y 110,86 U/L, finalmente grupo 2 (1000 mg/kg) 151,60 y 82 U/L. Vargas ⁵⁶, en su investigación determinó el rango de referencia para los valores de perfil hepático para ratas Wistar, los cuales fueron de, 24 – 53 U/L para TGO y 77 – 157 U/L para TGP. Se muestra que los valores de TGO para todos los grupos de trabajo se encuentran fuera de los valores normales, siendo el grupo 1, el que registra un mayor valor, mientras que los valores de TGP para los grupos de investigación se encuentran dentro del rango de valores normales. Al realiza el análisis de varianza (**Anexo 17**), muestra

que existe diferencia significativa entre los grupos evaluados ($p < 0,05$), y mientras que, en la prueba de Tukey (**Anexo 18**), para el análisis del TGO, el grupo 1 y 2 son estadísticamente semejantes pero diferentes del grupo control, y para el análisis del TGP el grupo control y el grupo 1 (dosis 500 mg/kg), son estadísticamente similares.

En el hígado se presentan al menos 60 reacciones de transaminasas, sin embargo, las únicas que presentan valor clínico son la transaminasa glutámica oxalacética (TGO) y la transaminasa glutámico pirúvica (TGP), pero ninguna de estas enzimas, son específicas del hígado, estando ampliamente distribuidas en el organismo. La TGO también está presente en el corazón, hígado, músculos esqueléticos y riñón mientras que la TGP se localiza principalmente en el riñón y el hígado, por tanto, sus niveles son indicadores más específicos de daño hepático⁵⁷, como en nuestra prueba se muestra que los niveles de TGO son los que se encuentran fuera de los valores normales, es posible que esté relacionado a situaciones ajenas al hígado, como son afecciones al músculo cardíaco o esquelético. Lope¹⁵, en su investigación sobre la toxicidad a dosis repetida del extracto de saponinas, también determinó los valores de perfil hepático, teniendo que el valor registrado de TGO a la dosis de 1000 mg/kg se encuentra fuera de lo normal (79,90 U/L), mientras que los otros grupos se encuentran dentro del rango normal (control; 41,82 U/L y dosis de 500 mg/kg; 45,52 U/L). Para el caso de los valores medidos de TGP, para todos los grupos se encuentran dentro de los valores normales (control 39,36; dosis 500 mg/kg 41,30 y dosis de 1000 mg/kg 76,32 mg/dL).

En el **anexo 13**, se describe el estudio histopatológico realizado sobre una porción de los hígados extraídos de los grupos de trabajo, el grupo control muestra que los hepatocitos no presentan ninguna alteración significativa, mientras que el grupo 1, que recibió la dosis de 500 mg/kg se presenta congestión interhepatocitos, igual resultado se muestra en el grupo 2, que recibió la dosis de 1000 mg/kg, pero a este último se le añade una congestión del espacio de Disse.

Los riñones son órganos esenciales que, además de actuar a modo de filtro eliminando productos metabólicos y toxinas de la sangre,⁵⁸ los marcadores bioquímicos como la urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales y microalbuminuria permiten evaluar el funcionamiento renal.⁵⁹ La urea es el producto final del metabolismo de las proteínas, la causa de su elevación en la sangre, es debida a una disminución del volumen plasmático por deshidratación o

hemorragia, catabolismo proteico excesivo en casos de diabetes, tirotoxicosis, infecciones, disminución de la capacidad de concentración del riñón por nefropatías y toxicidad, los valores de urea no solo son indicativos de función renal, pues dependen de la dieta e integridad hepática,⁶⁰ mientras que las pruebas de creatinina se utilizan para el diagnóstico de insuficiencia renal, a diferencia de la urea, el nivel de creatinina no se ve afectada por la función hepática y tiende a aumentar más tarde, lo cual indica cronicidad de la alteración.⁶⁰ En la **figura 7**, se describen los valores de la prueba de perfil renal (creatinina y urea sérica), en ratas según tratamiento a dosis repetida con el extracto liofilizado de la quinua, y en la cual se registraron los valores de creatinina y urea sérica como se describen a continuación: grupo control, registra valores de 0,62 y 20,80 mg/dL, el grupo 1 (500 mg/kg), 0,57 y 21,62 mg/dL, finalmente el grupo 2, (1000 mg/kg), registró valores de 0,54 y 21,80 mg/dL. En la investigación de Leal⁶¹, menciona que los valores normales de las pruebas de perfil renal para las ratas Wistar son 0,35 a 0,79 mg/dL para la creatinina sérica y 0,4 a 100,39 mg/dL para la urea sérica. Se muestra todos los grupos de trabajo, registran valores de perfil renal dentro de los límites normales, pudiendo afirmar que la administración del extracto liofilizado a dosis repetida de 500 y 1000 mg/kg, no produce daño renal. Al realizar el análisis de varianza (Anexo 17), se registra que tanto en la prueba de creatinina sérica y urea sérica, no existe diferencia significativa entre los valores de los grupos de trabajo ($p>0,05$).

Por los resultados obtenidos en el estudio, se puede afirmar que el extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Will, no presenta toxicidad o que esta es muy baja, y esta actividad se puede explicar a la presencia de compuestos anti nutrientes como es el caso de las saponinas y los alcaloides. Ya que existen estudios que demuestran la toxicidad de los alcaloides como es el caso de Moreno⁶², quien estudio sobre toxicidad aguda y cuantificación de alcaloides totales en *Erythrina americana*, determinó que sus semillas maduras y el germinado no se consideran aptos para su utilización como alimento para animales debido a su alta concentración de alcaloides y potencial toxico. También Cubillos⁶³, determinó la dosis letal media de alcaloides de lupino en pollas de reposición, teniendo como resultado que los alcaloides totales presenta una ligera toxicidad al presentar una dosis letal media de 958 y 961 mg/kg sobre las dos líneas de pollas de reposición evaluadas. De igual forma está el estudio descrito por Li *et al.*⁶⁴, quienes demostraron que el extracto de alcaloides indólicos de las

hojas de *Alstonia scholaris*, tras su administración oral en perros Beagle, a una dosis de 4 g/kg produjeron la manifestación de síntomas como marcha inestable, babeo, emesis y enrojecimiento de las mucosas perioral, pero no mortalidad. También se encuentra la investigación de Hernández y Hermisilla⁶⁵, que teniendo en cuenta que las saponinas ocasionan en el organismo dolor estomacal, náuseas, ligeras diarreas, problemas digestivos y su actividad hemolítica, evaluaron el efecto de la concentración de saponinas en la actividad hemolítica de extractos de ocho plantas de uso medicinal, llegando a comprobarse la actividad hemolítica en cinco de las ocho plantas en estudio. Sin embargo, en la investigación desarrollada por Lope¹⁵, en su estudio de toxicidad aguda y a dosis repetida de las saponinas extraídas de las semillas de *Chenopodium quinoa*, “quinua” en ratas, utilizando la variedad amarilla Maranganí, llega a la conclusión que no presenta toxicidad aguda oral, ya que la administración de la dosis límite del extracto de saponinas produce un incremento en los pesos de los animales pasando de 230,22; 239,86 y 246,26 g en los días 1, 7 y 14 que duró el tratamiento, por el contrario en la evaluación de la toxicidad a dosis repetida se muestra una reducción en los pesos de los animales tratados con los extractos, pasando de 238,30 a 225,84 gramos cuando se utilizó la dosis de 500 mg/kg y de 254,42 a 208,22 gramos utilizando la dosis de 1000 mg/kg, sin embargo al realizar el análisis estadístico determina que estas variaciones no son estadísticamente diferentes ($p>0,05$), similar a lo que se establece en nuestro estudio, como también el incremento de los valores de las transaminasas, en la que Lope¹⁵, reportó un valor de TGO de 79,90 U/L para la dosis de 1000 mg/kg, mientras que en nuestra investigación son los valores de TGO los que se encuentran fuera del rango normal, con niveles de 158,49 U/L para la dosis de 500 mg/kg y de 151,60 U/L para la dosis de 1000 mg/kg.

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua" variedad Pasankalla, no presentó toxicidad aguda a dosis límite y a dosis repetida causó un ligero incremento de los niveles de transaminasas.
2. Los metabolitos secundarios identificados en el extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua", variedad pasankalla, fueron fenoles, flavonoides, alcaloides, azúcares reductores, saponinas y aminoácidos.
3. El estudio de toxicidad aguda a dosis límite del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua", no produce la muerte ni la reducción significativa en el peso de los animales de experimentación ($p=0,455$), ubicándose en el rango de toxicidad de una dosis letal media mayor a 2000 mg/kg de peso corporal.
4. Las dosis de 500 y 1000 mg/kg del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua", administrada por 28 días, no producen disminución significativa en el peso de los animales de experimentación, pero si una congestión en los hepatocito y elevación de la actividad de transaminasa glutámica oxalacética.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con los estudios de toxicidad con otras variedades de la *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”.
2. Realizar estudios de toxicidad más amplios con el *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”, como son la toxicidad reproductiva, carcinogenicidad, toxicidad dérmica, toxicidad ocular, neurotoxicidad y genotoxicidad.
3. Cuantificar los metabolitos secundarios con potencial toxicológico (saponinas y alcaloides) identificados en el extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Situación de plantas medicinales en Perú. Informe de reunión del grupo de expertos de plantas medicinales. Lima – Perú, 2018. [Acceso 18 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/dqg92>.
2. Tello C, Flores M y Gómez V. Uso de las plantas medicinales del distrito de Quero, Jauja, Región Junín, Perú. [Artículo de investigación]. Universidad Nacional Agraria La Molina. ScieloPerú. Ecol. Aplic, 2019; 18(1). [Acceso 18 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/cgffl>.
3. Fairlie A. La quinua en el Perú cadena exportadora y política de gestión ambiental. [Cuaderno de investigación]. 1era ed. Lima: INTE-PUCP. Lima – Perú, 2016. [Acceso 14 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/m0xtD>.
4. Gottau G. Todo sobre la quinoa: propiedades, beneficios y su uso en la cocina. [página de internet]. Vitónica - 2007. España - 2021 [Acceso 16 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/ixe6rb>.
5. Gutiérrez A, Soto M, López C, et al. Nitratos, oxalatos y alcaloides en dos etapas fenológicas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.) en riego y temporal. [Artículo Científico]. Revista Fitotecnia Mexicana, 2004; 27 (4): 313 - 322. [Acceso 16 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/4gbbg>.
6. Sankhadip Bosé. Estudio de Toxicidad Relacionada con Plantas. [Artículo de investigación]. Universidad de Neotia. India - 2020. [Acceso 19 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/e5bpc>.
7. Escobar M, Sánchez J, Avalos J, et al. Estudio de la toxicidad aguda y subaguda oral del extracto etanólico de las hojas de *Hamelia patens* (Rubiceae) en ratón. [Artículo científico]. Revista Minerva de la Universidad de El Salvador, 2022; 4(2). [Acceso 19 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/qt1m3>.
8. Zavala R, Herrera J, Silvia A y Garzón D. Evaluación de la toxicidad aguda de un extracto alcohólico de hojas de epazote (*Chenopodium ambrosioides*). [Artículo]. Spei Domus. 2016, 12 (24). [Acceso 06 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/g9ov8>
9. Aular Y, Villamizar M, Pérez Y y Pérez V. Composición química y toxicidad aguda oral del aceite esencial de *Lippia alba* en ratones. [Artículo online]. Universidad de Carabobo. Carabobo – Venezuela. Scielo, Salus, 2016; 20 (1). [Acceso 19 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/6brcy>.

10. Berenguer C, Castillo A, Salas H, Puente E, Betancourt J y Mora Y. Toxicidad aguda oral de *Azadirachta indica* (árbol del Nim). [Artículo]. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2013; 18 (3): 502 – 507. [Acceso 04 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/veawm>
11. Moreno M, Parada E, Mejía J y Espinoza P. Toxicidad subcrónica de infusión de *Chenopodium ambrosioides* (epazote) por administración oral en ratones NIH. [Artículo]. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2013; 18 (1). [Acceso 12 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/0onl9>
12. Gil Y. Toxicidad aguda oral del extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* L. “matico” en *Rattus rattus* Var. Albinus. [Tesis]. Universidad Católica los Ángeles Chimbote. Chimbote – 2022. [Acceso 10 de marzo del 2024].
13. Godos E y Bardalez J. Tamizaje fitoquímico y toxicidad aguda en ratones albinos cepa Balb C53 del extracto etanólico de hojas *Momordica charantia* Linn. “parailla”. [Tesis]. Repositorio – Universidad Nacional de la Amazonia Peruana. Iquitos – Perú, 2018. [Acceso 20 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/vl2hk>.
14. Arroyo J, Franco C, Chávez R, Anampa A, Rojas J, Cabanillas J. Estudio de toxicidad a 28 días del extracto atomizado de rizoma de *Curcuma longa* (A4R), flores de *Cordia lutea* (A4F) y hojas de *Annona muricata* (A4L) en un modelo murino. [Artículo online]. Universidad Nacional de Mayor de San Marcos. Revista Peruana de Medicina Integrativa, 2016; 1(1). [Acceso 20 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/pff8d>.
15. Lope A. Toxicidad aguda y a dosis repetida de las saponinas extraídas de las semillas de *Chenopodium quinoa* “quinua” en ratas, Ayacucho 2021. [Tesis]. Repositorio – Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú, 2021. [Acceso 22 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/3fzeo>.
16. Mendoza J. Actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las semillas germinadas de cinco variedades de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”. Ayacucho 2020. [Tesis]. Repositorio – Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú, 2020. [Acceso 22 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/t0ihm>.
17. Pillaca R. Actividad antisecretor gástrico del extracto hidroalcohólico de las semillas germinadas de dos variedades de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”. Ayacucho 2021. [Tesis]. Repositorio – Universidad Nacional de San

- Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú, 2021. [Acceso 22 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/yk1y4>.
18. Palomino K. Evaluación de la toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto hidroalcohólico de la *Matricaria recutita* L. “manzanilla” en ratas, Ayacucho 2012. [Tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2013. [Acceso 05 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/7bg3p>
 19. Apaza V, Cáceres G, Estrada R y Pinedo R. Catálogo de variedades comerciales de quinua en el Perú [Internet]. Perú: Ministerio de Agricultura y Riego, Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA); Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO); 2013 [Acceso 23 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/t9frs>.
 20. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Plataforma de información de la quinua. [Internet]. [Acceso 14 de junio del 2023]. Disponible: <https://n9.cl/nug2al>.
 21. Muñoz A. Año Internacional de la Quinua. [Revista de internet]. Scielo Perú. Revista de la Sociedad Química del Perú. 2013, 79 (1). [Acceso 24 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/8fb9f>.
 22. Campos C, Acosta K, Paucar L. Quinua (*Chenopodium quinoa*) Composición nutricional y Componentes bioactivos del grano y la hoja, e impacto del tratamiento térmico y de la germinación. [Artículo de internet]. Universidad Nacional del Santa. Ciencia agropecuaria. 2022; 13 (3). [Acceso 24 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/jln5ro>.
 23. Guevara L, Quintero N. La quinua, sus compuestos bioactivos, propiedades funcionales en el diseño y desarrollo de productos. [Trabajo de pregrado]. Repositorio – Universidad Nacional Abierta y a Distancia. Colombia – 2021 [Acceso 17 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/nsy28v>.
 24. Paucar L, Peñas E, Dueñas M, Frias J y Villaluenga C. Optimizing germination conditions to enhance the accumulation of bioactive compounds and the antioxidant activity of kiwicha (*Amaranthus caudatus*) using response surface methodology. [Artículo de internet]. Elsevier. Food Science and Technology. 2017; 76: 245 – 252. [Acceso 25 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/jo0w48>.
 25. Bendezú J. Efecto de la germinación de tres variedades de quinua: Roja (INIA-415 Pasankalla), Negra (INIA 420-Negra Collana) y Blanca (Salcedo INIA) en la formulación y elaboración de una bebida funcional con capacidad

- antioxidante. [Tesis]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima – Perú, 2018. [Acceso 14 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/oxly9>.
26. Oficina Regional para América Latina y el Caribe. La quinua: cultivo milenario para contribuir a la seguridad alimentaria mundial. [Informe técnico]. 37° conferencia de la FAO. Bolivia, Julio – 2011. [Acceso 17 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/6ymbd>.
27. Comisión Nacional contra la Biopiratería (BIOPAT-PERÚ). Quinua. [Artículo Internet]. Perú, 2015. [Acceso 27 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/v8kfg>.
28. Jeanne S. enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Capítulo 33. Toxicología. Ministerio del trabajo y asuntos sociales subdirección general de publicaciones. Madrid - 1998.
29. Roldan E. Introducción a la toxicología. UNAM, FES Zaragoza. Agosto - 2016.
30. Diaz L. Interacciones moleculares entre plantas y microorganismos: saponinas como defensas químicas de las plantas y su tolerancia a los microorganismos. [Artículo]. Revista de Estudios Transdisciplinarios. 2009, 1 (2): 32 – 55.
31. Wang W, Liu Y, Sun M, Sai N, You L, Dong X, Yin X and Ni J. Hepatocellular toxicity of parís saponins I, II, VI and VII on two kinds of hepatocytes – HL – 7702 and hepaRG cells, and the underlying mechanisms. [Artículo]. Beijing University of chinese medicine. 2019, 8 (7): 690.
32. Leonora F y Figueroa G. Fitoquímica. 1ª ed. México: Editorial de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2022.
33. Yan X. Identification of Toxic Pyrrolizidine Alkaloids and Their Common Hepatotoxicity Mechanism. [Artículo]. International journal of molecular sciences. 2016, 17 (3): 318.
34. Munirah K and Azzeme M. Plant toxins: alkaloids and their toxicities. [Artículo]. Biological and pharmaceutical sciences. 2018, 6 (2): 21 – 29.
35. Ahumada A, Ortega A, Chito D y Benitez R. Saponinas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd): un subproducto con alto potencial biológico. [Artículo]. Scielo. Revista colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. 2016; 45 (3): 438 - 469. [Acceso 27 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/e9ds0>.
-

36. Instituto tecnológico de producción. Aplicaciones y usos de la quinua. [Artículo]. Boletín de vigilancia tecnológica. Perú – 2014 [Acceso 28 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/r6yid>,
37. Artiaga C. Propiedades fisicoquímicas y tecnológicas de quinoas (*Chenopodium quinoa*) procedentes de Perú y Bolivia. [Trabajo de fin de grado]. Universidad miguel Hernández de elche. España - 2018. [Acceso 29 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/1di23>.
38. Iza D, Borja D. Influencia de factores abióticos y fenología en el contenido polifenólico total, con actividad antioxidante y concentración de antinutrientes de hojas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.) de la variedad INIAP-TUNKAHUAN. [Tesis]. Repositorio – Universidad Central del Ecuador. Ecuador – 2018. [Acceso 16 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/ljpp0h>.
39. Gonzales j, Gallardo M, Boero C, Liberman M and Prado F. Altitudinal and seasonal variation of protective and photosynthetic pigments in leaves of the world's highest elevation trees *Polylepis tarapacana* (Rosaceae). [Artículo]. Elsevier. Acta Oecologica. 2007; 32 (1): 36 – 41. [Acceso 01 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/j6vpm>.
40. Torres K, Chávez K. Efecto del ácido láctico y ácido cítrico como sanitizante y antioxidante en tres variedades de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd) germinada y almacenada en refrigeración. [Tesis]. Repositorio - Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Arequipa – Perú, 2016. [Acceso 01 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/dxksw>.
41. Huamán O, Sandoval M, Arnao I y Bejar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote), en ratas. [Artículo de investigación]. Universidad Mayor de San Marcos. Fac. med. 2009, 70 (2). [Acceso 23 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/o13rh>.
42. Cuevas P, De Rafael L, Boixeda D, Martin de Argila C, García A, Cañizares P et al. Procedimiento para obtener un extracto liofilizado y estable a partir de plantas del género allium. [Artículo]. Universidad de Castilla. La Mancha – España, 2009. [Acceso 23 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/prvay>.
43. Ramírez J, Cortes M, Hincapie C. Optimización del proceso de liofilización y comparación con el secado por convección de estragón ruso (*Artemisia Dracunculus* L.). [Artículo online]. Universidad Nacional de Colombia. Scielo.

- Acta Agronómica. 2019; 68 (3): 167. [Acceso 02 de junio del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/pxvd0>.
44. Miranda M. Métodos de análisis de drogas y extractos. Cuba-La Habana: 1996.
 45. OCDE. OECD Guideline For Testing Of Chemicals. Test 423. Acute oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. Diciembre 2001. Disponible en: <https://n9.cl/g5lft>.
 46. OCDE. OECD Guideline For Testing Of Chemicals, Test 407. Repeated Dose 28 Day Oral Toxicity Study in Rodents. October 2008. Disponible en: <https://n9.cl/w1jm5>.
 47. Hernández R, Fernández C y Baptista P. Metodología de la investigación. 5.^a ed. México: McGraw-Hill; 1991.
 48. García M, Plazas N, Carvajal D, Ferreira, S y Parra J. Descripción de las saponinas en quinua (*Chenopodium quinoa* Willd) en relación con el suelo y el clima: Una revisión. [Artículo de revisión]. Informador técnico. Colombia - 2018. [Acceso 01 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/az7ea>
 49. Aldana M. Efecto del germinado en el contenido de nutrientes y antinutrientes en tres variedades de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd) de la región Junín. [Tesis]. Universidad Nacional del Centro del Perú. Huancayo – 2019. [Acceso 01 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/roelcm>
 50. Ramos M, Actividad antiulcerosa del extracto liofilizado de las semillas germinadas de las variedades negra y amarilla de *Chenopodium quinoa* Willd. “quinua”. Ayacucho 2022. [Tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2023. [Acceso 07 de marzo del 2024].
 51. Organización Mundial de la Salud. La OMS crea en la India el Centro Mundial de Medicina Tradicional. [Comunicado de prensa]. Ginebra - 2022. [Acceso 04 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/stvby>
 52. Miguez M, Pedrera J, Martín L y Soler F. Parámetros sanguíneos en ratas Wistar macho. Valores Hematológicos. [Artículo]. Acta Veterinaria. 1989, 3:23 – 28. [Acceso 06 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/w7ftw>
 53. Braunstein E. Evaluación de la anemia. [Artículo]. Manual de MSD, versión para profesionales. 2022. [Acceso 08 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/veoug>
 54. Manterola C, Del Sol M, Ottone N y Otzen T. Anatomía quirúrgica y radiológica del hígado. Fundamentos para las resecciones hepáticas. [Artículo]. Int..J.

- Morphol. 2017, 35 (4): 1525 – 1539. [Acceso 07 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/djnfs>
55. Jiménez S. Hallazgos anormales de la función hepática en. [Tesis]. Universidad Nacional de Colombia. [Acceso 07 de febrero del 2024]. Disponible en:
56. Vargas J. Parámetros bioquímicos y sanguíneos de la rata de laboratorio: revisión de la literatura. [Artículo de revisión]. Revista Médica Basadrina. 2020, 14 (1): 52 – 55. [Acceso 08 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/q1s47i>
57. Cuadros A y Crespo J. Hipertransaminasemia en pacientes con negatividad de marcadores virales. [Artículo de investigación]. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2004, 96 (7). [Acceso 07 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/pusvt>
58. Carracedo J y Ramírez R. Fisiología renal. [Artículo]. Nefrología al Día. 2020. [Acceso 07 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/situme>
59. Zhigue M, Reyes V y Alcocer S. Marcadores bioquímicos renales y su asociación al síndrome metabólico en pacientes adultos del IESS Jipijapa. [Artículo de investigación]. Polo de Conocimiento. 2020, 5 (6): 402 – 218. [Acceso 07 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/h1cgk>
60. Rodríguez A y Rodríguez R. Pruebas de laboratorio en atención primaria (II). [Artículo]. Elsevier España y SEMERGEN. 2011, 37 (3): 130 – 135. [Acceso 10 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/71eav>
61. Leal M. Determinación de valores hematológicos y bioquímicos en ratas Wistar macho del bioterio accesorio de la Universidad Industrial de Santander. [Tesis]. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga - 2020. [Acceso 10 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/90dld>
62. Moreno R. Estimación de la toxicidad aguda y cuantificación de alcaloides totales en *Erythrina americana* en diferentes fases de desarrollo. [Tesis]. Universidad Nacional Autónoma de México. 2001. [Acceso 10 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/2wjh2>
63. Cubillos A, Gadick P. Baer D y Ahumada F. Determinación de la dosis letal media (DL50) de alcaloides del lupino en pollas de reposición blanca y marón. [Artículo]. Archivos de medicina veterinaria. 1990, 31 (2): 249 – 256. [Acceso 10 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/oeef>
-

64. Li Y, Su M, Hua J, Wang X, Lei G, Ma J, Di Q, Yaun F, Kun J and Dong X. Acute and Sub-chronic Toxicity of Indole Alkaloids Extract from Leaves of *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. In Beagle Dogs. [Artículo]. Natural Products and Bioprospecting. 2020, 10: 209 – 220.
65. Hernández A y Hermosilla V. Efecto de la concentración de saponinas en la actividad hemolítica del extracto de ocho plantas de uso medicinal en Guatemala. [Tesis]. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2014. [Acceso 10 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://n9.cl/b0xso>
-
-
-
-

ANEXOS

Anexo 1

Constancia de identificación botánica de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua".

<u>CONSTANCIA</u>		
LA BIOLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN TAXONOMÍA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:		
Que, la Bach. en Farmacia y Bioquímica, Maribel Gulsela, MORAN MORALES, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.		
Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. siendo su taxonomía la siguiente:		
DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	:	CARYOPHYLLALES
FAMILIA	:	CHENOPODIACEAE
GENERO	:	Chenopodium
ESPECIE	:	<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.
N.V.	:	"quinua"
Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.		
Ayacucho, 15 de Junio del 2023		
 LAURA AUCASIME MEDINA BIÓLOGA Reg. C.B.P. N° 583 C.R. - XIII		

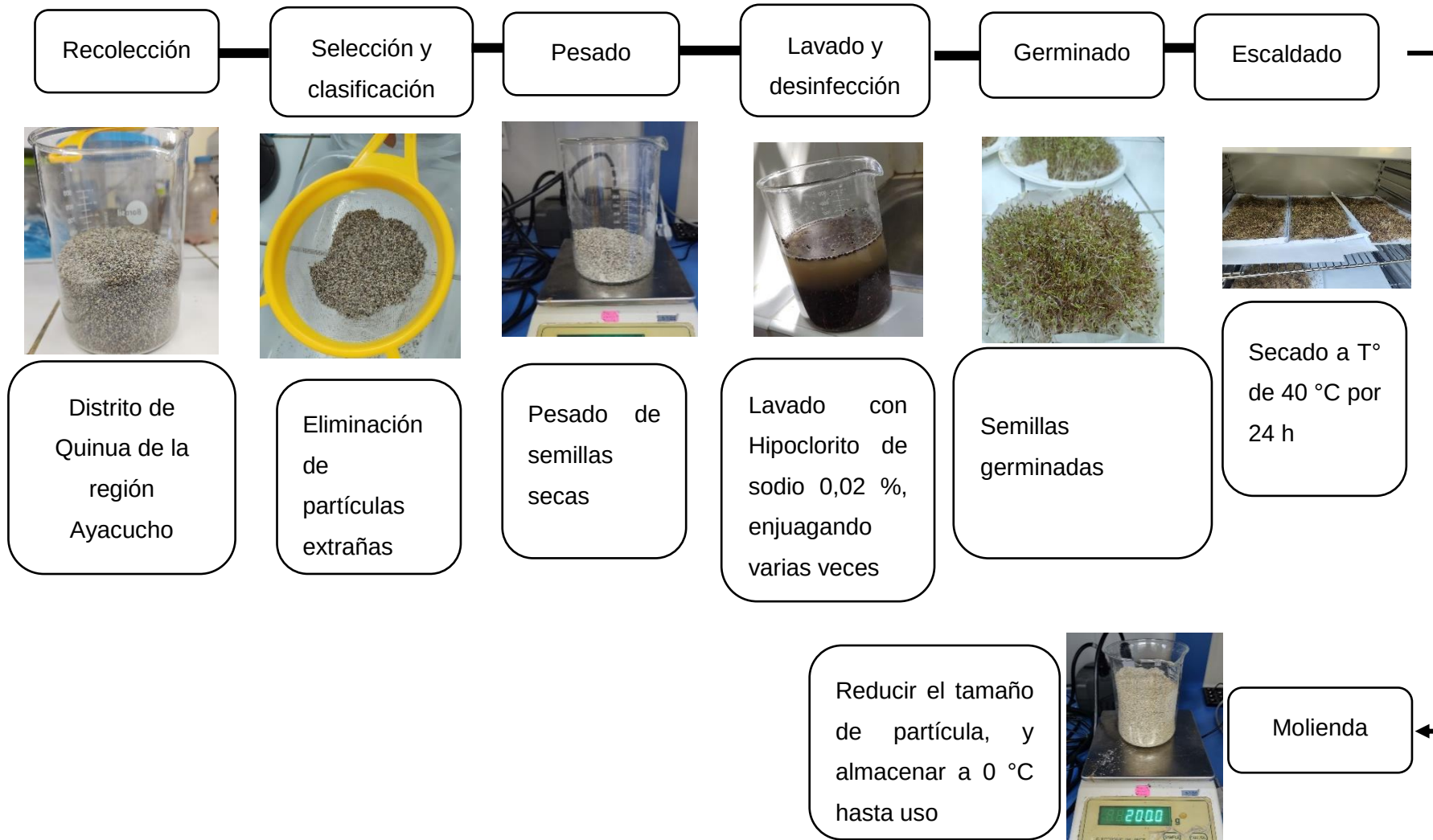
Anexo 2

Semillas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua", variedad Pasankalla.



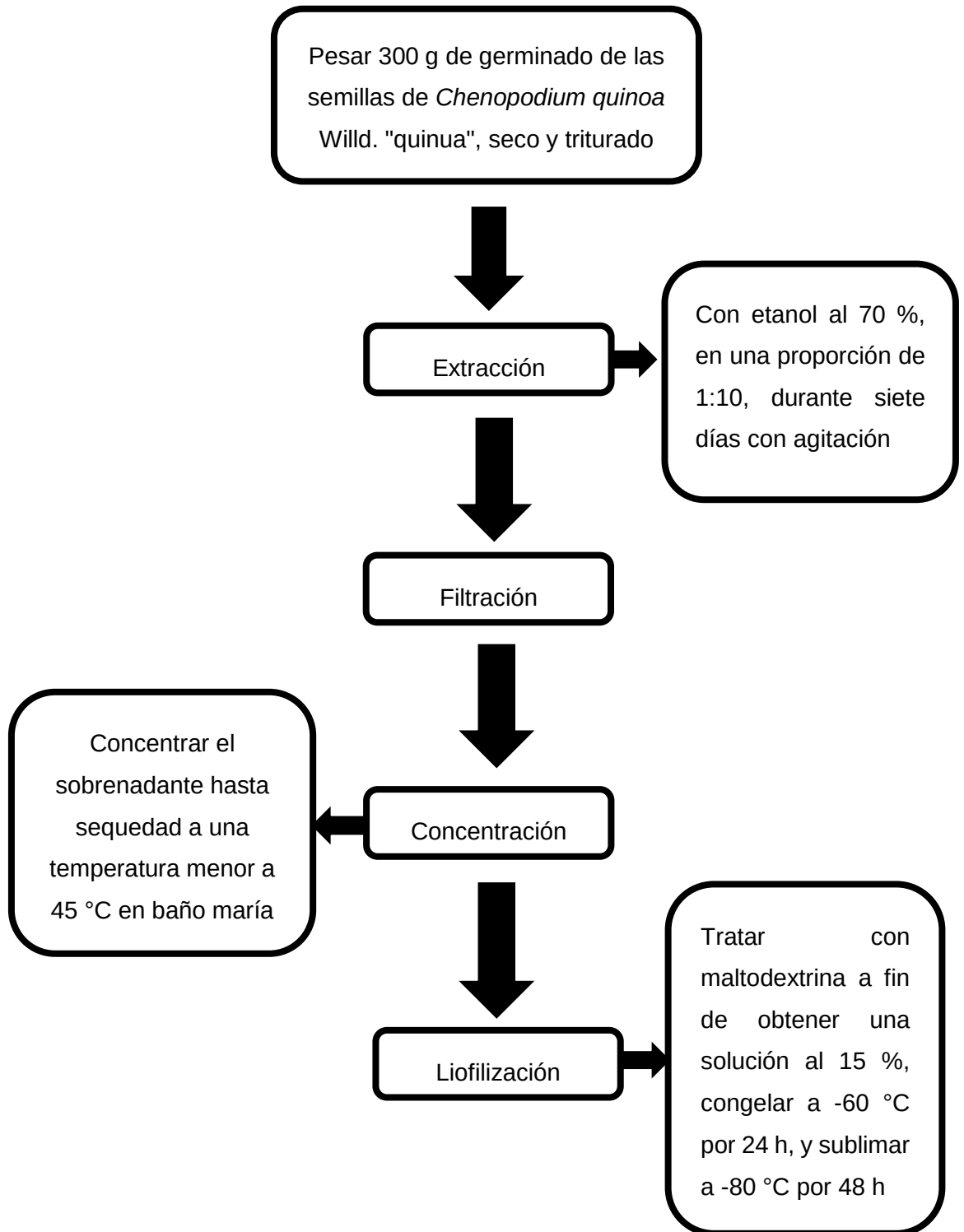
Anexo 3

Diagrama de flujo para la obtención del germinado.



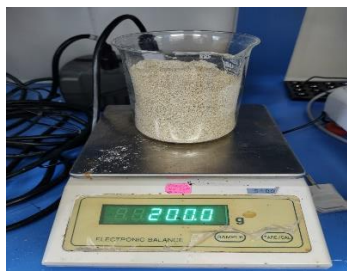
Anexo 4

Diagrama de flujo para la obtención del extracto liofilizado.



Anexo 5

Imágenes de la obtención del extracto liofilizado.



Pesado de muestra triturada



Macerado con alcohol 70 % (1:10)



Muestras listas para macerar por 7 días



Agitación periódica durante el tiempo de maceración



Filtrar las muestras maceradas



Evaporación del solvente a 45 °C



Extracto hidroalcohólico seco obtenido



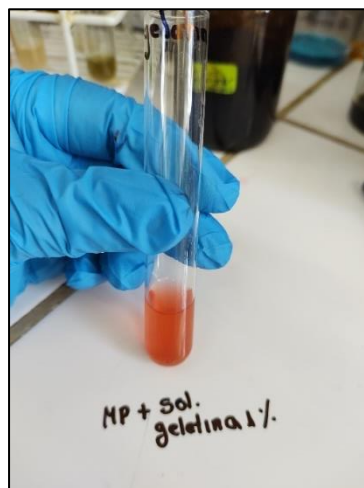
Liofilización de la muestra

Anexo 6

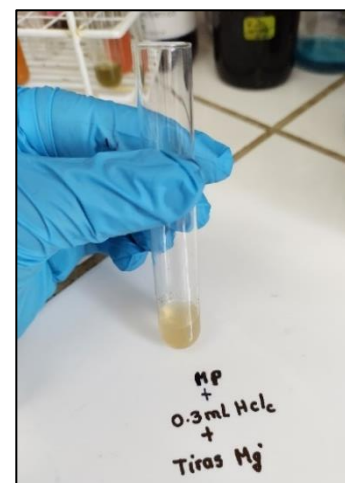
Determinación de metabolitos secundarios.



Fenoles y taninos
(FeCl₃ 1%)



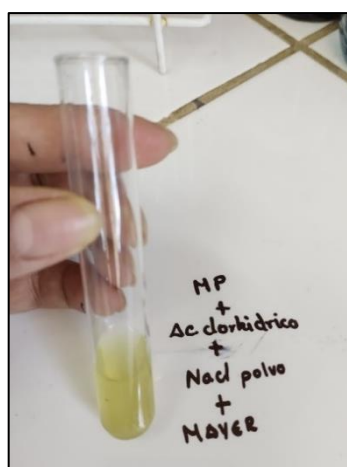
Taninos (gelatina
1%)



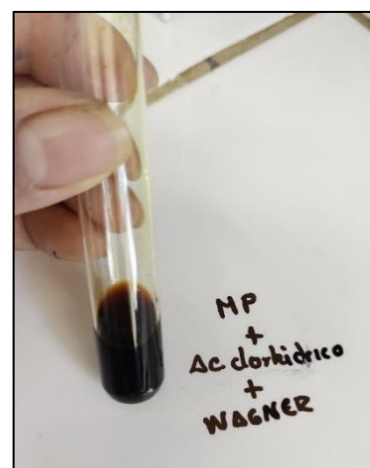
Flavonoides
(Shinoda)



Alcaloides
(Draguendorff)



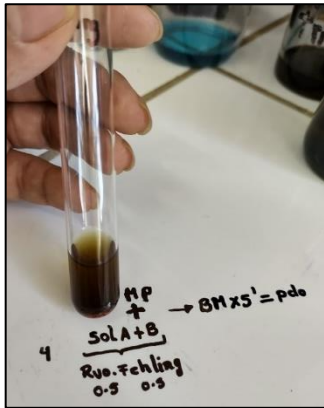
Alcaloides (Mayer)



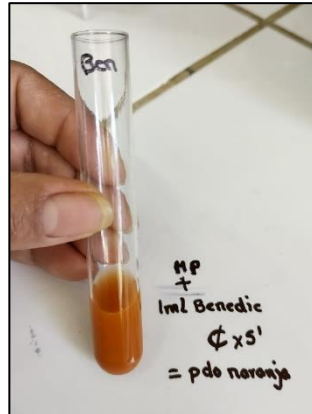
Alcaloides (Wagner)

Anexo 6

Determinación de metabolitos secundarios. (continuación)



**Azúcares
reductores
(Fehling)**



**Azúcares
reductores
(Benedict)**



**Saponinas
(Espuma)**



**Aminoácidos:
Ensayo de
Ninhidrina**

Anexo 7

Determinación de la toxicidad aguda a dosis límite.



Aclimatación de los animales y formación de los grupos



Pesaje de los animales



Administración de una única dosis de 2000 mg/kg de peso corporal del extracto



Observación de los cambios y conducta de los animales, durante 14 días



Al final sacrificar los animales, previamente pesados



Extracción y pesaje de los órganos, corazón, hígado, riñón y estómago.

Anexo 8

Determinación de la toxicidad a dosis repetida.



Aclimatación de los animales y formación de los grupos



Pesaje de los animales



Administración de dosis de 500 y 1000 mg/kg de peso corporal del extracto, durante 28 días



Observación de los cambios y conducta de los animales, durante 28 días



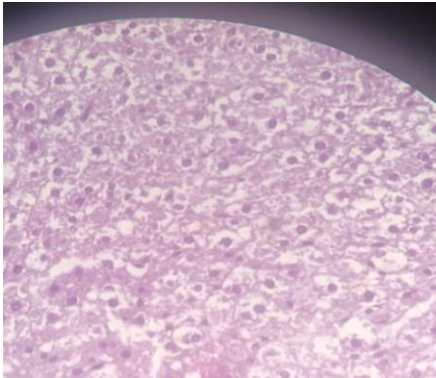
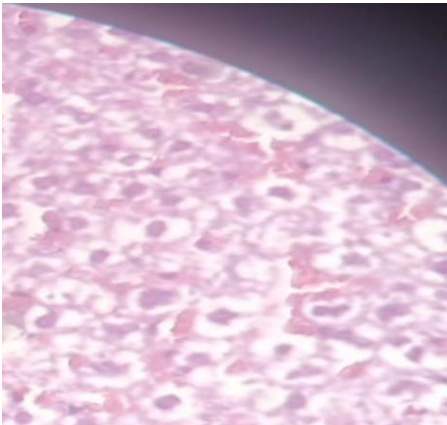
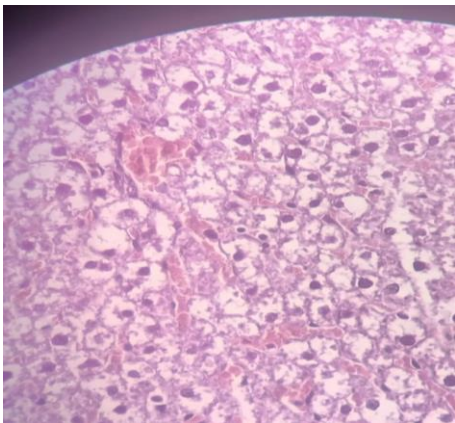
Extracción de sangre para la evaluación bioquímica



Animales sacrificados para la evaluación histopatológica

Anexo 9

Estudio histopatológico de los órganos aislados de los animales de experimentación sometidos a dosis repetida.

GRUPO	CORTE	OBSERVACIÓN
CONTROL		hepatocitos sin alteraciones significativas
Extracto liofilizado 500 mg/kg		congestión interhepatocitos
Extracto liofilizado 1000 mg/kg		Mayor concentración de quinua roja produce congestión interhepatocitos y del espacio de Disse.

Anexo 10

Prueba de normalidad para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad aguda.

Prueba de normalidad				
Shapiro-Wilk				
		Estadístico	gl	Sig.
Dosis 2000 mg/kg	Peso al día 1	0,951	5	0,742
	Peso al día 7	0,952	5	0,752
	Peso al día 14	0,906	5	0,445
Control	Peso al día 1	0,940	5	0,663
	Peso al día 7	0,973	5	0,893
	Peso al día 14	0,974	5	0,903

Anexo 11

Análisis de varianza (ANOVA) para muestras relacionadas para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad aguda.

Pruebas multivariante						
Efecto		Valor	F	gl de hipótesis	gl de error	Sig.
Pesos dosis mg/kg	grupo	0,408	1,035	2,000	3,000	0,455
	2000	0,592	1,035	2,000	3,000	0,455
		0,690	1,035	2,000	3,000	0,455
		0,690	1,035	2,000	3,000	0,455
Pesos control	grupo	0,400	1,000	2,000	3,000	0,465
		0,600	1,000	2,000	3,000	0,465
		0,667	1,000	2,000	3,000	0,465
		0,667	1,000	2,000	3,000	0,465

Anexo 12

Prueba de T-Student de los pesos de los órganos (corazón, hígado, riñón y estómago), evaluados en el estudio de toxicidad aguda.

Prueba de muestras independientes		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Peso del corazón	Se asumen varianzas iguales	0,019	0,893	-0,589	8	0,572
	No se asumen varianzas iguales			-0,589	7,824	0,573
Peso del hígado	Se asumen varianzas iguales	0,001	0,973	-1,275	8	0,238
	No se asumen varianzas iguales			-1,275	7,946	0,238
Peso del riñón	Se asumen varianzas iguales	0,064	0,806	-0,852	8	0,419
	No se asumen varianzas iguales			-0,852	7,975	0,419
Peso del estómago	Se asumen varianzas iguales	0,530	0,487	0,527	8	0,612
	No se asumen varianzas iguales			0,527	7,759	0,613

Anexo 13

Prueba de normalidad para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad a dosis repetida.

Prueba de normalidad

		Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
Dosis 500 mg/kg	Peso al día 1	0,886	5	0,336
	Peso al día 7	0,912	5	0,481
	Peso al día 14	0,922	5	0,542
Dosis 1000 mg/kg	Peso al día 1	0,874	5	0,285
	Peso al día 7	0,886	5	0,335
	Peso al día 14	0,899	5	0,406
Control	Peso al día 1	0,905	5	0,440
	Peso al día 7	0,864	5	0,244
	Peso al día 14	0,895	5	0,384

Anexo 14

Análisis de varianza (ANOVA) para muestras relacionadas para los pesos de las ratas en el estudio de toxicidad a dosis repetida.

Pruebas multivariante					
Efecto	Valor	F	gl de hipótesis	gl de error	Sig.
Pesos grupo dosis 500 mg/kg	0,770	5,010	2,000	3,000	0,111
	0,230	5,010	2,000	3,000	0,111
	3,340	5,010	2,000	3,000	0,111
	3,340	5,010	2,000	3,000	0,111
Pesos grupo 1000 mg/kg	0,729	4,041	2,000	3,000	0,141
	0,271	4,041	2,000	3,000	0,141
	2,694	4,041	2,000	3,000	0,141
	2,694	4,041	2,000	3,000	0,141
Pesos grupo control	0,668	3,012	2,000	3,000	0,192
	0,332	3,012	2,000	3,000	0,192
	2,008	3,012	2,000	3,000	0,192
	2,008	3,012	2,000	3,000	0,192

Anexo 15

Prueba de normalidad para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida.

Pruebas de normalidad				
	Tratamiento	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
Hemoglobina	Control	0,932	5	0,611
	Dosis 500 mg/kg	0,941	5	0,671
	Dosis 1000 mg/kg	0,843	5	0,175
TGO	Control	0,948	5	0,721
	Dosis 500 mg/kg	0,971	5	0,883
	Dosis 1000 mg/kg	0,859	5	0,226
TGP	Control	0,959	5	0,802
	Dosis 500 mg/kg	0,915	5	0,496
	Dosis 1000 mg/kg	0,894	5	0,380
Creatinina	Control	0,779	5	0,054
	Dosis 500 mg/kg	0,684	5	0,006
	Dosis 1000 mg/kg	0,766	5	0,041
Urea	Control	0,841	5	0,167
	Dosis 500 mg/kg	0,873	5	0,281
	Dosis 1000 mg/kg	0,932	5	0,610
Hematocrito	Control	0,990	5	0,979
	Dosis 500 mg/kg	0,858	5	0,221
	Dosis 1000 mg/kg	0,878	5	0,300

Anexo 16

Prueba de homogeneidad de varianzas para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida.

Pruebas de homogeneidad de varianzas					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Hemoglobina	Se basa en la media	0,629	2	12	0,550
Hematocrito	Se basa en la media	0,449	2	12	0,649
TGO	Se basa en la media	5,246	2	12	0,023
TGP	Se basa en la media	3,476	2	12	0,064
Creatinina	Se basa en la media	1,856	2	12	0,198
Urea	Se basa en la media	1,739	2	12	0,217

Anexo 17

Análisis de varianza (ANOVA) para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida.

ANOVA					
HEMOGLOBINA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	3,782	2	1,891	1,959	0,184
Dentro de grupos	11,581	12	0,965		
Total	15,362	14			
HEMATOCRITO					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	72,369	2	36,185	8,563	0,005
Dentro de grupos	50,708	12	4,226		
Total	123,077	14			
TGO					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	25229,782	2	12614,891	9,326	0,004
Dentro de grupos	16232,710	12	1352,726		
Total	41462,492	14			
TGP					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	8865,289	2	4432,645	7,996	0,006
Dentro de grupos	6651,900	12	554,325		
Total	15517,189	14			
CREATININA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,016	2	0,008	0,737	0,499
Dentro de grupos	0,131	12	0,011		
Total	0,147	14			
UREA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	108,001	2	54,001	5,232	0,023
Dentro de grupos	123,848	12	10,321		
Total	231,849	14			

Anexo 18

Prueba de Tukey para los valores de hemoglobina, hematocrito, TGO, TGP, creatinina y urea sérica en el estudio de toxicidad a dosis repetida.

Hematocrito			
HSD Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Dosis 1000 mg/kg	5	42,7400	
Dosis 500 mg/kg	5	45,3800	45,3800
Control	5		48,1200
Sig.		0,147	0,130
TGO			
HSD Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Control	5	81,2200	
Dosis 1000 mg/kg	5		151,6000
Dosis 500 mg/kg	5		178,4900
Sig.		1,000	0,500
TGP			
HSD Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Control	5	51,3200	
Dosis 1000 mg/kg	5	82,0000	82,0000
Dosis 500 mg/kg	5		110,8600
Sig.		0,140	0,171
UREA			
HSD Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Dosis 500 mg/kg	5	21,6200	
Dosis 1000 mg/kg	5	21,8000	
Control	5		27,4000
Sig.		0,996	1,000

Anexo 19

Matriz de consistencia

TÍTULO: Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd, “quinua” en ratas. Ayacucho 2023.

Titulo	Problema	Objetivos	Marco teórico	Hipótesis	Variables	Metodología
Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua” en ratas, Ayacucho 2023.	¿Presentará toxicidad aguda y a dosis repetida el extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua” en ratas?	Objetivos generales, Evaluar la toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua” en ratas. Objetivos específicos: - Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua”. - Determinar la toxicidad agua por el método dosis límite del extracto liofilizado de las semillas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua”, en ratas. - Determinar la toxicidad a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua”, en ratas.	- Antecedentes - Clasificación taxonómica - Descripción botánica - Variedades comerciales de quinua en el Perú. - Origen y distribución - Composición química - Germinado de la quinua. - Uso medicinal. - Toxicidad. - Toxicidad de la quinua.	Hi: El extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua” presenta toxicidad aguda y toxicidad a dosis repetida en ratas. Ho: El extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua” no presenta toxicidad aguda ni toxicidad a dosis repetida en ratas. Ha: El extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua” presenta al menos toxicidad aguda o toxicidad a dosis repetida en ratas.	Independiente Extracto liofilizado de las semillas germinadas de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”. Indicador: Toxicidad aguda: Concentraciones del extracto liofilizado a 2000 mg/Kg Toxicidad a dosis repetida Concentración del Extracto liofilizado a 1000 mg/Kg, 500 mg/Kg Dependiente Toxicidad Indicador: Toxicidad aguda Mortalidad, manifestaciones toxicológicas Toxicidad a dosis repetida Manifestaciones toxicológicas Hematológicos: Bioquímico: Anatomopatológico s	Tipo de investigación: Básica - experimental, Población: Semillas de la variedad Pasankalla de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd, “quinua”, Muestra: 1000 gramos de las semillas de la variedad Pasankalla de <i>Chenopodium quinoa</i> Willd. “quinua”. Unidad experimental: Ratas machos Wistar de 200 ± 20 g de peso. Método: Identificación de los metabolitos secundarios Mediante el screening fitoquímico Determinación de la Toxicidad aguda Mediante el método de toxicidad a dosis límite del Test N° 423 de la OECD. Determinación de la Toxicidad a dosis repetida Mediante el método de toxicidad a dosis repetida del Test N° 407 de la OECD Análisis de datos: Toxicidad agua, t de student para muestras independientes y toxicidad a dosis repetida, análisis de varianza (ANOVA) a un nivel de confianza de 95 %.

Fuente: Elaboración propia

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N°1136-2024-UNSC-FCSA-D

BACHILLER: Maribel Guisela MORAN MORALES

En la ciudad de Ayacucho, siendo las nueve y diez de la mañana del día ocho del mes de noviembre del año dos mil veinticuatro, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua" en ratas. Ayacucho 2023**, presentado por la bachiller Maribel Guisela MORAN MORALES para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. El jurado evaluador está conformado por:

Presidente : Prof. Enrique J. Aguilar Felices (Delegado por el Decano)

Jurados : Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo

: Prof. Osmar H. Huaraca Cárdenas

4to jurado : Prof. Gabriela Bellido Mujica

Asesor : Prof. Edwin C. Enciso Roca

Secretaria Docente : Prof. Cinthia Gavilán Zamora

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, como acto inicial el presidente de la comisión pide a la secretaria docente dar lectura a la RESOLUCIÓN DECANAL N° 1136-2024-UNSC-FCSA-D, de fecha 06 de noviembre del presente año, también manifiesta que los documentos presentados por la recurrente no tienen ninguna observación, dando algunas indicaciones a la sustentante.

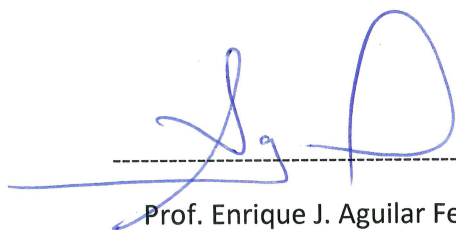
Seguidamente se da inicio a la exposición la Bachiller: **Maribel Guisela MORAN MORALES**, y una vez concluida, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente se da pase al asesor de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones.

El presidente invita a la sustentante abandonar el auditorium para que pueda proceder con la calificación.

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN FINAL

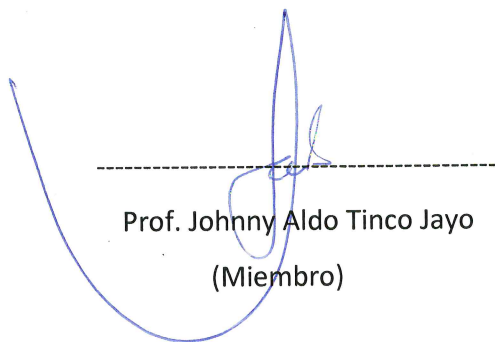
Jurado Calificador	Texto	Exposición	Rta preguntas	Prom
Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo	17	16	16	16
Prof. Osmar H. Huaraca Cárdenas	17	16	15	16
Prof. Gabriela Bellido Mujica	18	18	18	18
Promedio final:				17

De la evaluación final, se desprende el promedio final de diecisiete (17) por lo que firman al pie del documento en señal de conformidad, siendo las 10:55 am se da por culminado el acto de sustentación de tesis.



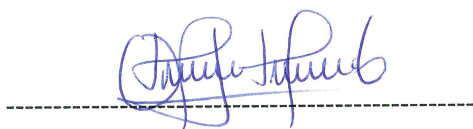
Prof. Enrique J. Aguilar Felices

Presidente



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo

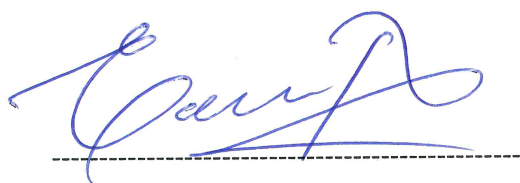
(Miembro)



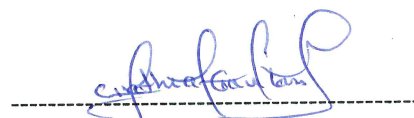
Prof. Osmar H. Huaraca Cárdenas
(Miembro)



Prof. Gabriela Bellido Mujica
(4to Jurado)



Prof. Edwin C. Enciso Roca
(Asesor)



Prof. Cinthia Gavilán Zamora
(Secretaria Docente)



UNSCH

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:
TESIS DE PREGRADO

(C°53-2024-EPFB-UNSCH)

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en representación de la decana y delegada por Resolución Decanal N° 077-2021-UNSCH-FCSA/D, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua" en ratas. Ayacucho 2023

**Para optar el título profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO
PRESENTADO POR: Bach. Maribel Guisela MORAN MORALES**

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **24% de índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH. Por tanto, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 31 de octubre del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Mg. Maricela López Sierralta
DIRECTORA
Docente. Instructor
Segunda instancia

cc.
Archivo.

Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua" en ratas. Ayacucho 2023

por MARIBEL GUISELA MORAN MORALES

Fecha de entrega: 31-oct-2024 06:25p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2504384222

Nombre del archivo: TESIS_de_Maribel_Guisela_MORAN_MORALES.pdf (1.96M)

Total de palabras: 19241

Total de caracteres: 98907

Toxicidad aguda y a dosis repetida del extracto liofilizado de las semillas germinadas de *Chenopodium quinoa* Willd. "quinua" en ratas. Ayacucho 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

24%

INDICE DE SIMILITUD

22%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

16%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	11%
2	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	4%
3	1library.co Fuente de Internet	1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
6	www.sabiia.cnptia.embrapa.br Fuente de Internet	<1%
7	repositorio.unapiquitos.edu.pe Fuente de Internet	<1%
8	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1%

9	minerva.sic.ues.edu.sv Fuente de Internet	<1 %
10	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
11	www.zaragoza.unam.mx Fuente de Internet	<1 %
12	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
13	noesis.uis.edu.co Fuente de Internet	<1 %
14	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	repositorio.upagu.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
17	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	<1 %
18	docslib.org Fuente de Internet	<1 %
19	dataismo.org.pe Fuente de Internet	<1 %
20	www.ilae.edu.co Fuente de Internet	

<1 %

21

www.scielo.org.pe

Fuente de Internet

<1 %

22

repositorio.ucv.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

23

Submitted to INSTITUTO SUPERIOR DE
ADMINISTRAÇÃO E GESTÃO

Trabajo del estudiante

<1 %

24

cybertesis.unmsm.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

25

repositorio.uladech.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

26

repositorio.uma.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo