

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**



**EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL  
EXTRACTO CÍTRICO DE LILIÁCEAS EN RATONES**  
*Mus musculus*

**DANIELA MARIEL VILLATORO CHACÓN**

**GUATEMALA, AGOSTO AÑO 2010**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**

**EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL  
EXTRACTO CÍTRICO DE LILIÁCEAS EN RATONES**

*Mus musculus*

**TESIS**  
**PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**POR**

**DANIELA MARIEL VILLATORO CHACÓN**

**AL CONFERÍRSELE EL GRADO ACADÉMICO DE**

**MÉDICA VETERINARIA**

**GUATEMALA, AGOSTO AÑO 2010**

**JUNTA DIRECTIVA**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**  
**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

DECANO: Med Vet. Leonidas Ávila Palma  
SECRETARIO: Med. Vet. Marco Vinicio García Urbina  
VOCAL I: Mag. Art. Med. Vet. Yeri Edgardo Véliz Porras  
VOCAL II: Mag. Sc. Med.Vet. Fredy Rolando González Guerrero  
VOCAL III: Med. Vet. Mario Antonio Motta González  
VOCAL IV: Br. Zet Leví Samayoa López  
VOCAL V: Br. Luis Alberto Villeda Lanuza

**ASESORES**

**Mag. Sc. Med.Vet. Dennis Guerra Centeno**  
**Med.Vet. Heliodoro Antonio García Lemus**  
**Med.Vet. Otto Leonidas Lima Lucero**

# **HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR**

En cumplimiento con lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración el trabajo de tesis titulado:

## **“EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO CÍTRICO DE LILIÁCEAS EN RATONES *Mus musculus*”**

Que fuera aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Medicina Veterinaria  
y Zootecnia

Como requisito previo a optar al título profesional de

**MÉDICA VETERINARIA**

## **TESIS QUE DEDICO**

- A DIOS:** Por guiarme, confortarme y ser la luz de mi camino.
- A MIS PADRES:** Leonel y Miriam, luchadores de vida, que con gran esfuerzo, amor y comprensión hacen posible alcanzar cada meta de mi vida. Gracias por ser el eje central de mi corazón y alimentar siempre mi espíritu.
- A MIS HERMANAS:** Alejandra (mani) y Zintya (pity), las ingenieras que mas quiero y admiro.
- A MIS ABUELITOS:** Teresa Carrera, con todo mi amor, Lizandro Santizo (Q.E.P.D), Horacio Villatoro (Q.E.P.D) y Sirila Ochoa (Q.E.P.D).
- A MIS TIOS (AS):** En especial a Andrea, Lorena y Mirtha por su apoyo incondicional.
- A MIS PRIMOS (AS):** Con mucho cariño.
- A MI FAMILIA:** Con todo mi amor.
- A MIS AMIGOS:** María Alejandra, José Luis, Manuel, Ligia, Gerardo, Juan José, Luis Emilio, Jenny, Leonidas, Héctor, Mónica, Eugenia, María Andrea y Andrea por todos esos momentos compartidos y por todas las veces que nos dimos ánimo para seguir adelante y sobre todo por ser pequeños ángeles en mi vida.
- A:** Mis compañeros de promoción, con mucho cariño por ser parte de mi vida.

**A MIS PADRINOS:**

Personas de grandes valores y profesionales de éxito, ejemplos a seguir en mi vida profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS:** Por ser mi guía, darme fuerza e iluminarme en todo momento.

**A MIS PADRES:** Por esas noches de desvelo y paciencia.

**AL CIETA:** Por brindarme las herramientas y facilidades para la elaboración de esta investigación.

**A MIS ASESORES:** Por su paciencia, dedicación y contribución a este estudio, mil gracias.

**A:** Dra. Jeannet Urdiales, Dr. David Morán, Dr. Federico Villatoro, Dr. Arturo Menegazzo, Dr. Manuel Lepe, Dr. Hugo Pérez y Dr. Luis Escobar, mil gracias por todos sus aportes, ya que son parte fundamental de este estudio.

**A:** El departamento de Anatomía Patológica, Microbiología y Vida Silvestre de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

**A:** La Universidad de San Carlos de Guatemala, en especial a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por ser mi casa de estudios de la cual me siento orgullosa de haber participado y egresado.

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	01
II. HIPÓTESIS	02
III. OBJETIVOS	03
3.1 General	03
2.2 Específicos	03
IV. REVISIÓN DE LITERATURA	04
4.1 Ajo ( <i>Allium sativum</i> )	04
4.1.2 Descripción botánica	04
4.1.3 Hábitat	04
4.1.4 Historia	04
4.1.5 Usos medicinales atribuidos	05
4.1.6 Farmacología	05
4.1.6.1 Experimental	05
4.1.6.2 Clínica	07
4.1.7 Composición química	07
4.1.8 Farmacognosia	08
4.1.9 Farmacodinamia	09
4.1.10 Toxicidad	09
4.1.11 Indicaciones terapéuticas	09
4.2 Cebolla ( <i>Allium cepa</i> )	10
4.2.1 Descripción botánica	10
4.2.2 Hábitat	10
4.2.3 Historia	10
4.2.4 Usos medicinales atribuidos	11
4.2.5 Farmacología	11
4.2.5.1 Experimental	11
4.2.5.2 Clínica	12
4.2.6 Composición química	12
4.2.7 Farmacognosia	12
4.2.8 Toxicología	13
4.2.9 Indicaciones terapéuticas	13
4.3 Etanol (Alcohol etílico)	14
4.3.1 Características físicas	14
4.3.2 Características químicas	14
4.3.3 Mecanismo de acción	14
4.3.4 Cinética	14



4.3.5 Dosis tóxica	15
4.3.6 Usos	15
4.4 Ácido cítrico	16
4.4.1 Características químicas	16
4.4.2 Toxicología	16
4.4.3 Usos	16
4.5 Extracto cítrico de liliáceas: Filiferina	17
4.5.1 Composición	17
4.3.2 Descripción	18
4.5.3 Características	18
4.5.4 Eficacia de la actividad antimicrobiana in vitro	19
4.5.5 Citotoxicidad	20
V. MATERIALES Y MÉTODOS	21
5.1 Materiales	21
5.2 Recursos biológicos	21
5.3 Recursos humanos	21
5.4 Área de estudio	22
5.5 Criterios de inclusión	22
5.6 Métodos	22
5.6.1 Preparación del área experimental	22
5.6.2 Distribución de los grupos experimentales	22
5.6.3 Periodo de observación	23
5.6.4 Administración del tratamiento	23
5.6.5 Necropsias	24
5.6.6 Histopatología	24
5.6.7 Registro de resultados	25
5.7 Método estadístico	25
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
VII. CONCLUSIONES	31
VIII. RECOMENDACIONES	32
IX. RESUMEN	33
X. BIBLIOGRAFÍA	34
XI. ANEXOS	37

## INDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1:</b> Rango de dosis administradas según peso de cada individuo de cada grupo experimental	26
<b>Cuadro 2:</b> Mortalidad generada por el extracto cítrico de liliáceas según la dosis administrada	26
<b>Cuadro 3:</b> Tiempo de muerte (media e intervalo de confianza del 95%) de los ratones que murieron en los cinco grupos de estudio.	27
<b>Cuadro 4:</b> Número de ratones que presentaron lesiones en los diferentes órganos estudiados en cada grupo experimental tratados con el extracto cítrico de liliáceas.	30

## INDICE DE FIGURAS

**Gráfico 1:** Dosis letal 50 (determinado por regresión Probit) del extracto cítrico de liliáceas administrado a ratones (*Mus musculus*).

28

## I. INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años, la lucha del hombre por sobrevivir y alimentarse lo llevó al uso de plantas. Por medio del método de ensayo y error determino que algunas resultaron ser válidas para el consumo, otras inocuas y otras potencialmente peligrosas. Gracias a este método, se han adjudicado efectos terapéuticos a algunas plantas de generación en generación. Esto ha despertado gran interés en el hombre por lo que se dió a la tarea de investigar las propiedades terapéuticas de las plantas para conocer sus componentes químicos y crear nuevas alternativas.

El extracto cítrico de liliáceas es un producto comercial elaborado a base de ajo (*Allium sativum*) y cebolla (*Allium cepa*) con propiedades bactericidas, fungicidas y viricidas de amplio espectro in vitro. Actualmente es utilizado para la desinfección de superficies, instrumental médico y quirúrgico en diversas instituciones como el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), Centro Médico Militar y el Hospital General San Juan de Dios, donde se han obtenido resultados satisfactorios; además de su bajo costo a diferencia de otros desinfectantes utilizados actualmente. (Mena R., 2000).

Dentro de las cualidades de este producto están su rápida acción, amplio espectro, no corrosivo, acción residual, soluble, estable, ecológico, biodegradable, eficaz a bajas concentraciones y eficaz en presencia de materia orgánica.

Para determinar si el extracto cítrico de liliáceas tiene potencial como agente terapéutico en Medicina Veterinaria, es necesario conocer su toxicidad vía oral.

En el presente estudio generé información sobre el uso potencial de este producto como una alternativa terapéutica natural administrada por vía oral.

## II. HIPÓTESIS

El extracto cítrico de liliáceas no causa toxicidad aguda, no produce mortalidad, ni lesiones macroscópicas y microscópicas en estómago, hígado, riñón, corazón y pulmones en ratones *Mus musculus*.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL:**

Generar información sobre la toxicidad del extracto cítrico de liliáceas y su uso potencial como alternativa terapéutica.

#### **3.2 ESPECÍFICOS:**

3.2.1 Determinar la dosis letal 50 (DL50) del extracto cítrico de liliáceas.

3.2.2 Evaluar cambios morfológicos en los principales órganos de los ratones tratados con las diferentes dosis.

3.2.3 Evaluar cambios histopatológicos en los principales órganos de los ratones tratados con diferentes dosis.

## IV. REVISIÓN DE LITERATURA

### 4.1 AJO (*Allium sativum*)

#### 4.1.2 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Hierba perenne. Forma un bulbo redondo compuesto de gajos. Tallo cilíndrico de 50 cm, hojas escasas de 30 cm de largo, planas en la mitad inferior, al florecer se encorva hasta formar un círculo. Flores escasas en un ramillete floral membranoso, color lila, 6 estambres más cortos que la cubierta de la flor, 3 de ellos son apéndices laterales a ambos lados de la punta delantera; a veces las flores son reemplazadas por bulbitos. Bulbo compuesto de 4-6 gajos de sabor acre y picante (Cáceres, A.; 1996).

#### 4.1.3 HÁBITAT

Originario de Kirguiz, Liberia y domesticado en Asia Central a partir de *A. lingicupis* Regel. Diseminado por las tribus nómadas al este y oeste, de donde se ha cultivado y usado ampliamente en casi todas las culturas desde hace más de 5000 años. Llegó a América a través de Europa en el siglo XV. Es cultivado en varias regiones del mundo en sitios donde hay abundante agua. En Guatemala es cultivado en la mayor parte del país, particularmente en Huehuetenango y Sololá (Cáceres, A.; 1996).

#### 4.1.4 HISTORIA

Es importante en la historia culinaria, medicinal y ritual de la mayoría de culturas de la antigüedad, incluso fue venerado como un dios y despreciado como un agente del diablo en la misma cultura. Es usado por los babilonios desde 3,000 aC, es mencionado en el calendario de Hsai 2,000 aC. En los papiros de Ebers se

refieren a 800 formas terapéuticas, 22 lo incluyen como tratamiento para la cefalea, problemas cardíacos y del parto, debilidad y tumores; en el Talmud lo recomiendan para tratar inflamaciones, Hipócrates, Aristóteles y Dioscórides lo recomendaban para múltiples enfermedades y dolencias (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.1.5 USOS MEDICINALES ATRIBUIDOS**

El bulbo se usa para tratar afecciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, flatulencia, inapetencia, parasitosis), respiratorias (asma, bronquitis, influenza, tos, tos ferina, tuberculosis) y nerviosas (insomnio, histeria), escorbuto e hipertensión. Tópicamente se usa en compresas y cataplasmas para tratar afecciones de la piel (escrófulas, pioderma, úlcera, tiña) leucorrea, reumatismo, vaginitis, verrugas y tumores; se aplica como ungüento para tratar callosidades (Cáceres, A.; 1996).

Oralmente se le atribuye propiedad antihelmíntica, antiséptica, diaforética, emenagoga, espasmolítica, estimulante, expectorante, hipoglicémica, hipotensora, secretora, tónica, vasodilatadora, vermífuga y viricida (Cáceres, A.; 1996).

Tópicamente se le atribuye propiedad analgésica, antiséptica, desinfectante, rubefaciente y vesicante (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.1.6 FARMACOLOGÍA**

##### **4.1.6.1 Experimental**

Estudios antimicrobianos demuestran actividad desde tiempos de Pasteur; la tintura y decocción del bulbo tienen amplio espectro de actividad antibacteriana (gram- positivo y negativo), antiviral (Herpes simplex, influenza B, parainfluenza 3, estomatitis vesicular, vaccinia), antifúngica (*C. albicans* y dermatofitos) y



antiprotozoario (*E. histolytica*, *T. vaginitis*). Los extractos etanólico y acuoso inhiben el crecimiento y respiración de *C. albicans* (Cáceres, A.; 1996).

El jugo inhibe el crecimiento in vitro de tumores de la piel inducidos por benzopireno y 12-metilbenzantraceno e in vivo previene la carcinogénesis por 3-metilcolantreno en cérvix uterino de ratón, actividad también detectada en la alicina sintética (Cáceres, A.; 1996).

La fracción proteica del extracto añejado in vitro estimula los macrófagos peritoneales de ratón medido por consumo de glucosa y muestra actividad citostática y mitogénica en células de bazo, in vivo induce la estimulación del aclaramiento de carbón en ratón. El extracto crudo protege contra la clastogenicidad del arsenito de sodio medido por aberraciones cromosómicas en células de la médula ósea de ratón (Cáceres, A.; 1996).

Estudios farmacológicos demuestran propiedad analgésica, antibiótica, antihelmíntica, antihepatotóxica, diurética, fibrinolítica, espasmolítica e hipoglicémica en conejos normales y diabéticos. Estimula la producción biliar, disminuye el colesterol, triglicéridos sanguíneos, acelera la cicatrización e inhibe la agregación plaquetaria (Cáceres, A.; 1996).

El aceite es relajante el músculo gastrointestinal de ratón medido por propulsión de una comida de carbón y diarrea inducida por aceite de ricino; el aceite volátil y sus componentes (alíina, S-alilmercaptocisteina y S-metilmercaptocisteina) tienen actividad hepatotóxica inducida in vivo e in vitro en ratón e inhiben la formación de radicales libres y peroxidación lipídica (Cáceres, A.; 1996).

En un modelo experimental de dermatofitosis provocada en conejos por *M.canis* se demostró que la aplicación tópica del extracto crudo a una concentración 1:10 en agua destilada combate la infección sin efectos secundarios aparentes (Cáceres, A.; 1996).

Se usa como terapia de soporte en el tratamiento de lepra, con franco mejoramiento del cuadro clínico y disminución del índice de bacterias (Cáceres, A.; 1996)

#### **4.1.6.2 Clínica**

El aceite esencial ha demostrado ser efectivo en el control sanguíneo del colesterol y lipoproteínas de baja densidad, lo que contribuye a disminuir los riesgos de enfermedad cardíaca (Cáceres, A.; 1996).

En 77 pacientes hipertensos de 40-82 años se demostraron resultados excelentes o buenos en 90% de los pacientes. Estudios del efecto del ajo fresco en los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular demuestran que para obtener efecto benéfico en los niveles de colesterol sanguíneo, actividad fibrinolítica y agregación plaquetaria se requiere ingerir 0.2-1.0 g/kg, es decir de 5-20 dientes de ajo fresco diarios (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.1.7 COMPOSICIÓN QUÍMICA**

El bulbo contiene aceite volátil sulfurado (33 compuestos como di, tri y tetrasulfuro), mucílago, esteroides (aliína, alicina), glucósidos (fructosazas), minerales (cinc, cobre, germanio, magnesio, selenio), fosfolípidos, vitaminas (A,B,C), nicotilamida, amino ácidos (derivados de cisteína y cisteinglicina) y antocianinas (glucósido 3 de cianidina) (Cáceres, A.;1996).

El análisis proximal de 100 g de hoja fresca contiene: 44 calorías, agua (86.4g) proteína (2.6g), grasa (0.5g), carbohidratos totales (9.5g), fibra (1.8g), ceniza (1.0g), calcio (58mg) fósforo (46mg), hierro (0.6mg), caroteno (920 µg), tiamina (0.11mg), riboflavina (0.14 mg), niacina (0.6mg), ácido ascórbico (39 mg) (Cáceres, A.;1996).

#### 4.1.8 FARMACOGNOSIA

La materia médica es el bulbo subglobular de 8-20 dientes rodeados de 2-5 capas de hojas blancas, los dientes son ovoides, base truncada, terminal puntiaguda, olor aromático, sabor picante y persistente (Cáceres, A.; 1996).

El principio de actividad antimicrobiana es la aliína que por acción de la alianza se convierte en alicina, disulfuro de alilo y ajoene, que es un producto de autocondensación de alicina con actividad viricida, el orden en que se presenta dicha actividad es ajoene > alicina > alil > metil tiosulfonato, además puede usarse como modelo de quimioterapia antifúngica. También se atribuye la actividad antimicrobiana a la alixina y la garlicina que se obtienen por tratamientos severos del bulbo, aunque existen dudas de su existencia en forma natural (Cáceres, A.; 1996).

Los polisacáridos de fructosa o fructanos aislados de los dientes frescos tienen actividad inhibidora de la adenosina deaminasa, por lo que en alguna forma intervienen en la regulación de los procesos en los que interviene la adenosina, tales como la contracción cardíaca, flujo sanguíneo, vasodilatación, liberación de renina, agregación plaquetaria y respiración y liberación de neurotransmisores (Cáceres, A.; 1996).

La alicina es un sulfóxido neutro, peso molecular 162, líquido blanco amarillento, olor a ajo, densidad 1.112, índice de refracción 1.561, soluble en agua y etanol, con actividad contra virus, bacterias, micobacterias, levaduras y hongos (Cáceres, A.; 1996).

La aliína es un sulfóxido alifático básico, peso molecular 117, cristal blanco, inodoro, punto de fusión 164-166°C, soluble en agua y metanol, insoluble en etanol absoluto, es activo contra bacterias gram-positivas (Cáceres, A.; 1996).

El ajoene es un factor antitrombótico cuyo modo de acción involucra los receptores de fibrinógeno en las plaquetas sanguíneas que impide su agregación.

#### **4.1.9 FARMACODINAMIA**

Uno de los principales productos de transformación metabólica del ajo es la S-alilcisteína (SAC) que al administrarse oralmente en ratas, ratones y perros es rápidamente absorbido en el plasma, hígado y riñones; la biodisponibilidad es 98.2, 103.0, 87.2% respectivamente; la excreción se realiza por la orina, en la rata en la forma N-acetil t en el ratón en la forma SAC y N-acetil, la vida media de SAC es más larga en perros que en ratones (Cáceres, A.;1996).

#### **4.1.10 TOXICIDAD**

El jugo y el aceite pueden ser irritantes de las mucosas y conjuntiva. El extracto etanólico no tiene actividad mutagénica en *S.typhimurium* TA 98 y TA102 y tiene una CL<sub>50</sub> EN CAMARÓN SALINO > 1000 mg/ml. La DL<sub>50</sub> de la alicina en ratón es 60 mg/kg por vía intravenosa y 120 mg/kg por vía subcutánea; la DL<sub>50</sub> del aceite es de 50-78 mg/kg por vía intravenosa; la DL<sub>50</sub> de neoalicina es 70 mg/kg por vía intravenosa y 600 mg/kg por vía oral (Cáceres, A.; 1996).

La administración oral no produce efecto genotóxico medido por la prueba de micronúcleo en la médula ósea y por inducción de cambios en las cromáticas hermanas en la espermatogonia del ratón. Por el uso tradicional prolongado en alimentación y medicina, podría decirse que el consumo diario de cantidades moderadas no representa ningún riesgo para la salud (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.1.11 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Por su acción bacteriostática, diaforética y expectorante está indicado su uso en el tratamiento de asma, bronquitis crónica, catarro, influenza, tos ferina y resfríos

en dosis de 2-4 g de bulbo seco tres veces al día o jarabe (6-10 ml/día). Como antihelmíntico está indicado el jugo (10-30 gotas) y el jarabe (30 ml). Para la diabetes e hipertensión está indicado el uso de la tintura 1:5 en etanol al 45% (6-10 ml/día), jarabe (6-10 ml/día), aceite (0.1-0.4 ml/día), esencia (0.2g en solución oleosa), 3-9 dientes crudos picados o molidos o 2-4 tabletas con cubierta entérica (Cáceres, A.; 1996).

## **4.2 CEBOLLA (*Allium cepa*)**

### **4.2.1 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA**

Planta bianual, bulbo con penacho de hojas, tallo erecto, 50 cm de alto, lampiño. Hojas carnosas, huecas, cilíndricas, puntiagudas, 15-50 cm de largo. Bulbo jugoso, capas membranosas, compuestas de finas telitas transparentes, flores numerosas, pequeñas, en esferas al final del tallo, dentro de una delgada espata membranosa (Cáceres, A.;1996).

### **4.2.2. HABITAT**

Nativa de Persia y regiones adyacentes, cultivada en todo el mundo; en Guatemala se cultiva en todo el país, principalmente en Zunil y Almolonga, Quetzaltenango, la región del lago de Atitlán y Aguacatán, Huehuetenango (Cáceres, A.; 1996).

### **4.2.3 HISTORIA**

Se conoce que se utiliza desde la antigüedad, en las culturas de china, Egipto e India se cultivaba como hortaliza. Los antiguos egipcios la adoraban como algo sagrado y la utilizaban para tratar afecciones de la vejiga y el riñón. Dioscórides la recomienda cruda y cocida para diversas enfermedades. Introducida a América desde la colonia, se cultiva comercialmente desde el siglo XVI (Cáceres, A.; 1996).

#### 4.2.4 USOS MEDICINALES ATRIBUÍDOS

El bulbo fresco o cocido se usa para tratar dispepsia, esplenomegalia, hipertensión, ictericia y prolapso rectal. La tintura, infusión en vino o jugo se usan para tratar afecciones renales (proteinuria), intestinales (cólico, indigestión, inflamación, estreñimiento, hemorroides, lombrices) y respiratorias (constipado, difteria, epistaxis, fiebre, pulmonía, resfriados, tos tuberculosis), trombosis coronaria, edema y enfermedades exantémicas. El bulbo fresco o tostado machacado se aplica en cataplasmas y emplasto para tratar artritis, abscesos, quemaduras, induraciones, inflamaciones, mezquinos, tumores, úlceras, cáncer (Cáceres, A.; 1996).

Se le atribuye propiedad antihelmíntica, antiséptica, calmante, colerética, depurativa, digestiva, diurética, emenagoga, emoliente, espasmolítica, estimulante, expectorante, rubefaciente, sedante y vermífuga (Cáceres, A.; 1996).

#### 4.2.5 FARMACOLOGÍA

##### 4.2.5.1 Experimental

Estudios antibacterianos demuestran que los extractos acuoso y etanólico son inactivos contra *E. coli* y *S. aureus*; el jugo tiene actividad bacteriostática y algunos componentes aislados son bactericidas. El aceite es activo contra fitopatógenos (*Alternaria*, *Botrytis*, *Claviceps*, *Fusarium*, *Pieris*, etc.) (Cáceres, A.; 1996).

Estudios farmacológicos demuestran que extractos crudos y purificados del bulbo son hipoglucémicos en conejos y ratones aloxanizados; en modelos animales se demuestra que aumenta la presión sistólica y el flujo coronario, estimula el músculo uterino e intestinal y promueve el flujo biliar, el extracto alcohólico es diurético en ratas pero no es anti hipertensor en ratas hipertensas. El extracto etanólico no inhibe el edema de la oreja de ratón inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Cáceres, A.; 1996)

#### **4.2.5.2 Clínica**

Existen evidencias clínicas como las de Kraft y Hernández de México que demuestran sus bondades para tratar afecciones respiratorias (difteria, gripe, pulmonía, tuberculosis, cáncer). La administración oral de preparados de alicina disminuye los niveles de glucosa en voluntarios y diabéticos y normalizan su curva de tolerancia. Muchos ensayos realizados con el ajo se aplican a la cebolla, aunque su efecto es menos potente (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.2.6 COMPOSICIÓN QUÍMICA**

Las semillas contienen alcaloides (hordenina, gramina), enzimas (amilasa), almidón, sales minerales (fósforo, calcio, hierro, magnesio, potasio), ácidos grasos poliinsaturados (oléico, linoléico), aminas cuaternarias (candicina) y lipoproteínas (purtionina) (Cáceres, A.; 1996).

El análisis proximal de 100g de tallos secos contiene: proteínas (22.7g), grasa (501g), carbohidratos totales (59.8g), fibra (20.2g), ceniza (12.4g); 100 g de semilla fresca contienen: 348 calorías, agua (10.5g), proteína (9.7g), grasa (1.9g), carbohidratos totales (75.4g), fibra (6.5g), ceniza (2.5g), calcio (55mg), fósforo (341 mg), hierro (4.5mg), caróteno (10µg), tiamina (0.38mg), riboflavina (0.20 mg), niacina (7.2mg) (Cáceres, A.;1996).

#### **4.2.7 FARMACOGNOSIA**

La materia médica son la semillas, la hordenina es un alcaloide que por su acción adrenérgica (simpaticomimética) se considera una adrenalina, poco tóxica y con amplia actividad terapéutica, estimulante del sistema circulatorio periférico con estrechamiento capilar, bronqueolítica como la efedrina; antidiarreico por inhibición del hiperperistaltismo intestinal, hipertensiva por vasoconstricción periférica y cardiotónica; las enzimas (amilasa) le dan propiedad digestiva. El aceite del germen

es hipolipemiante. Por infusión y concentración a presión reducida se obtiene un extracto y la diastasa, un polvo blanco amarillento, amorfo, capaz de convertir 50 veces su peso de almidón de papa en azúcares (Cáceres, A.; 1996).

La hordenina (peyocactina) forma en alcohol cristales en forma de prismas ortorómbicos, peso molecular 165, punto de fusión 117-118°C, punto de ebullición 173°C, sublima a 140-150°C, muy soluble en alcohol, cloroformo, éter; presenta actividad contra *B. subtilis*, *E. coli*, *S. lutea* y *S. aureus*. La purotinina es una lipoproteína básica, peso molecular 11,300, color blanco-amarillento, soluble en agua, Ninhidrina +, activa contra *S. aureus* (MIC 50µg/ml), *S. cerevisiae* (MIC 5µg/ml) y bacterias fitopatógenas (*Xanthomonas oryzae*); fácilmente digerible por enzimas proteolíticas como quimo tripsina, papaína y quemopapaína (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.2.8 TOXICOLOGÍA**

La DL<sub>50</sub> del clorhidrato de hordenina es 113.5mg/kg en el ratón; la DL<sub>50</sub> de la purotinina en rata por vía intraperitoneal es de 15mg/kg. La DTM de la infusión es 1,000 mg/kg (Cáceres, A.; 1996).

#### **4.2.9 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Por su propiedad adrenérgica, diurética y emoliente esta indicada para tratar dispepsia, enterocolitis, hipotensión, cistitis, pielonefritis, litiasis renal, hiperlipemia y arteroesclerosis. Se recomienda administrar a voluntad una dosis de 20-30 g/l en decocción, 5-20 g/día del polvo de malta y aceite, como complemento alimenticio (Cáceres, A.; 1996).

Para su uso externo se aplican cataplasmas de la harina diluida en agua caliente, el extracto de malta se usa como nutritivo y digestivo en dosis de 15g (Cáceres, A.; 1996).



## **4.3 ETANOL (Alcohol etílico)**

### **4.3.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS**

Sustancia incolora, aromática, soluble en agua y grasas, con una densidad aproximada de 0.8 gr/ml, posee un punto de ebullición bajo (volátil) al igual que su punto de congelación por lo que generalmente son utilizados como disolventes o antisépticos (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

### **4.3.2 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS**

Su fórmula estructural es  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ ; es una sustancia orgánica alifática (de cadena no cíclica), caracterizadas por la presencia de un grupo funcional hidroxilo (-OH) enlazado directamente a un carbono terminal (alcohol primario) o intermedio de la cadena (alcohol secundario). Los alcoholes más importantes en toxicología son el etanol, el metanol y el etilenglicol (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

### **4.3.3 MECANISMO DE ACCIÓN**

El etanol es un depresor del sistema nervioso central, de la misma manera que los anestésicos generales (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

### **4.3.4 CINÉTICA**

El etanol posee una rápida absorción oral (<30), puede ingerirse también por vía respiratoria y cutánea. El etanol no se une a las proteínas plasmáticas y posee un bajo volumen de distribución (0.6 L/Kg). Aumenta la osmolaridad sérica y el hueco osmolar además de producir ácidos que aumentan el hueco aniónico (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

El 5-10% del etanol se elimina inalterado por vía renal y también puede eliminarse por vía pulmonar (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

#### 4.3.5 DOSIS TÓXICA

25 ml. de etanol puro produce etanolemia >0.5 g/L. A continuación se presenta la sintomatología relacionada a los niveles séricos de etanol:

<b>Concentración g/L</b>	<b>Estado clínico</b>	<b>Síntomas y signos</b>
<b>0.5-1</b>	Euforia	Sociable, desinhibido, disminución de la atención
<b>1-2</b>	Excitación	Inestabilidad emocional, aumento del tiempo de reacción
<b>2-3</b>	Confusión	Desorientación, mareo, diplopía, hipostesia, incoordinación, ataxia
<b>3-4</b>	Estupor	Apatía, incapaz de levantarse, vómitos, incontinencia de esfínteres, adormecimiento
<b>4-5</b>	Coma	Inconsciencia completa, anestesia, abolición de reflejos, hipotensión, hipoventilación, hipotermia
<b>&gt; 5</b>	Muerte	Paro respiratorio

(Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

#### 4.3.6 USOS:

El alcohol se usa en farmacia, principalmente por su poder disolvente. En materia prima en la fabricación de muchos preparados importantes, como éter, cloroformo, yodoformo, etc. En Medicina Veterinaria el etanol tiene una función hipnótica, estomáquica y carminativa (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

## 4.4 ÁCIDO CÍTRICO

### 4.4.1 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS:

El ácido cítrico es un sólido translúcido o blanco, de forma granular, inodoro, de sabor ácido fuerte, fluorescente al aire seco, cristaliza a partir de soluciones acuosas concentradas calientes en forma de grandes prismas rómbicos, con una molécula de agua, la cual se pierde cuando se calienta a 100° C, fundiéndose al mismo tiempo (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

Este ácido se obtiene por un proceso de fermentación. El ácido cítrico se obtenía originalmente por extracción física del ácido del zumo de limón. Hoy en día la producción comercial de ácido cítrico se realiza sobre todo por procesos de fermentación que utilizan dextrosa o melaza de caña de azúcar como materia prima y *Aspergillus niger* como organismo de fermentación. La fermentación puede llevarse a cabo en tanques profundos (fermentación sumergida, que es el método más común) o en tanques no profundos (fermentación de superficie). La fermentación produce ácido cítrico líquido que luego se purifica, concentra y cristaliza (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

### 4.4.2 TOXICOLOGÍA

LD50 / oral / ratón = 5040 mg/kg; LD50 / oral / rata = 11700 mg/kg; LD50 / IV / rata = 885 mg/kg; LD50 / IV / ratón = 961 mg/kg. No se han evidenciado efectos carcinogénicos, mutagénicos ni teratogénicos. En ciertos individuos puede manifestarse leves reacciones de sensibilización (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

### 4.4.3 USOS

En solución se usa a menudo como sustitutivo del jugo de limón. Algunas veces se le llama sal de limón lo que ha originado el que se le confunda con los oxalatos de potasio a los que se da también este nombre (Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K; 1965).

## 4.5 EXTRACTO CÍTRICO DE LILIÁCEAS: FILIFERINA

En la prevención de enfermedades infecto-contagiosas, se han logrado enormes avances a través de medidas de higiene, el uso de antimicrobianos y la aplicación de inmunizantes. Sin embargo, no es aventurado decir que la piedra angular de la reducción de enfermedades es la antisepsia y la desinfección (Bravo, J.; 2004).

La desinfección se realiza con el fin de eliminar el mayor número de microorganismos patógenos o bien convertidos en inertes, para evitar infecciones en clínicas o subclínicas que indican negativamente sobre la salud y bienestar del hombre (Bravo, J.; 2004).

Se considera que una buena desinfección debe matar al 99.99% de los microorganismos existentes en el medio. Si esto falla, se crea el fenómeno denominado “cansancio” del área a desinfectar. En este caso los microorganismos patógenos residuales, agresivos y resistentes a los desinfectantes, se perpetúan, conduciendo a la proliferación de cepas altamente patógenas (Bravo, J.; 2004).

Se ha comprobado que los desinfectantes tradicionales cada vez tienen menor eficacia. Por ejemplo, una desinfección poco eficaz (48% de efectividad) favorece infecciones severas por *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.*, virus herpes y hongos en pacientes inmunodeprimidos (Bravo, J.; 2004).

### 4.5.1. COMPOSICIÓN

Cada 100 ml contiene:

- Extracto de liliáceas 50 ml.
- Ácido cítrico al 0.5% en solución etanólica 25 ml.
- Vehículo c.s.p. 100 ml. (Bravo, J.; 2004).

#### 4.5.2 DESCRIPCIÓN

La filiferina es un producto de origen natural elaborado a partir de extractos de varias plantas de la familia de las Liliáceas entre las cuales cabe mencionar el ajo (*Allium sativum*) y la cebolla (*Allium cepa*). Esta formulado especialmente para uso en hospitales por ser altamente efectivo contra bacterias (gram + y gram -), hongos, y virus (Bravo, J.; 2004).

Su mecanismo de acción radica en la actividad tensoactiva que altera el aporte energético necesario en las distintas fases de replicación de los microbios y altera la permeabilidad de la membrana celular. Además la Filiferina al ser un desinfectante catiónico natural, inhibe la respiración y la producción de proteínas indispensables para el metabolismo de los organismos gram + y gram - (Bravo, J.; 2004).

#### 4.5.3 CARACTERÍSTICAS

1. Rápida acción
2. Amplio espectro
3. No corrosivo
4. Acción residual
5. Atóxico para el hombre y animales
6. No irrita piel ni mucosas
7. Total solubilidad
8. Efectividad en presencia de materia orgánica
9. Desodoriza
10. Eficaz a bajas concentraciones
11. Estable
12. Económico
13. Ecológico
14. Biodegradable (Bravo, J.; 2004).

#### 4.5.4 EFICACIA DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA IN VITRO

La eficacia antimicrobiana de filiferina contra diversos patógenos de importancia clínica se denota en las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias del desinfectante en cepas oficiales y de campo de diferentes microorganismos:

<b>Microorganismo</b>	<b>Concentración mínima inhibitoria</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1:2000
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	1:1000
<i>Streptococcus fecalis</i>	1:1000
<i>Salmonella sp.</i>	1:700
<i>Salmonella typha</i>	1:1000
<i>Escherichia coli</i>	1:2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1:1000
<i>Kebsiella sp.</i>	1:2000
<i>Vibrio coli</i>	1:2000
<i>Proteus vulgaris</i>	1:2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1:1000
<i>Lactobacillus pentoacelicus</i>	1:2500
<i>Aspergillus niger</i>	1:800
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1:1500
<i>Aspergillus oryzae</i>	1:1000
<i>Aspergillus parasiticus</i>	1:900
<i>Aspergillus terreus</i>	1:700
<i>Aspergillus flavus</i>	1:800
<i>Fusarium oxyporum</i>	1:900
<i>Penicillium sp.</i>	1:1500
<i>Penicillium funiculosum</i>	1:1300
<i>Penicillium roqueforti</i>	1:900
<i>Pullutaria pullulans</i>	1:1300
<i>Trychophyton interdigital</i>	1:1600
<i>Scerotinia laxa</i>	1:1000
<i>Chaetonium globosum</i>	1:1500

(Bravo, J.; 2004)

Es conveniente comparar las concentraciones mínimas inhibitorias encontradas para filiferina y las concentraciones recomendadas para el empleo en hospitales de la presentación comercial de 1:20 1:180 es decir, es una solución más

concentrada que las descritas en la tabla, lo que garantiza una acción más rápida y efectiva (Bravo, J.;2004).

#### **4.5.5 CITOTOXICIDAD**

La filiferina ante el VHS-1 (virus herpes tipo 1) presenta una actividad desinfectante mayor que frente a VIB (virus influenza B). El sistema de detección para el VIB es menos sensible a la acción del desinfectante ya que **sólo resultó tóxico cuando se inoculó sin diluir** (Bravo, J.; 2004).

El extracto cítrico de liliáceas: filiferina presenta capacidad desinfectante frente a los virus del herpes simple tipo 1 y la Influenza B (Bravo, J.; 2004).

## V. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1. MATERIALES

- 5 jaulas para ratones
- Alimento balanceado
- Viruta
- Agua potable
- 10 jeringas de 1 ml
- 10 agujas calibre número 30
- Instrumental quirúrgico básico
- 50 hojas de bisturí número 4
- 50 frascos de vidrio
- Estetoscopio
- Balanza de resorte (capacidad para 1.5 kilos)
- Ficha para consignar resultados
- Calculadora
- Computadora
- Microscopio binocular
- Portaobjetos de vidrio de (2.5" x 1")

### 5.2 RECURSOS BIOLÓGICOS

- Extracto Cítrico de Liliáceas Filiferina:
  - 50 ml. de extracto de liliáceas (ajo y cebolla)
  - 25 ml. de ácido cítrico al 0.5% en solución etanólica
  - Vehículo c.s.p. 100 ml.
- Formol 10%
- Cloroformo
- 50 ratones *Mus musculus*
- Coloración Hematoxilina-Eosina (H.E.)

### 5.3 RECURSOS HUMANOS

- Tesista
- Asesores para análisis del caso



## **5.4 ÁREA DE ESTUDIO**

Realicé el desafío del extracto y análisis patológico en la Unidad de Vida Silvestre de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y los análisis histopatológicos en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la misma facultad.

## **5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Utilicé ratones aparentemente sanos que por lo tanto no mostraran cambios en el periodo de observación (8 días) sobre los siguientes aspectos:

- Peso (12 a 30g)
- Pelaje
- Mucosas
- Consumo de alimento
- Consumo de agua
- Heces (Ballenger L., 2007).

## **5.6 MÉTODOS**

### **5.6.1 PREPARACIÓN DEL ÁREA EXPERIMENTAL**

Preparé el área experimental realizando la limpieza y desinfección de las jaulas, comederos y bebederos.

### **5.6.2 DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES**

Distribuí los ratones en cinco grupos experimentales de la siguiente manera:

- Jaula No.1: Grupo control
- Jaula No. 2: 0.4 µl/g

- Jaula No. 3: 2  $\mu$ l/g
- Jaula No. 4: 10  $\mu$ l/g
- Jaula No. 5: 50  $\mu$ l/g

Cada grupo fue conformado por 10 ratones por jaula. Identifiqué cada individuo utilizando un código de números con marcador permanente.

### **5.6.3 PERIODO DE OBSERVACIÓN**

Realicé la primera observación de los ratones en estudio durante 8 días. Hice la primera toma de parámetros el primer día del periodo de observación. Anoté los cambios observados de acuerdo a los criterios de inclusión. Realicé la segunda toma de parámetros el octavo día del periodo de observación. Anoté los cambios de los ratones en relación a los criterios de inclusión previamente mencionados.

### **5.6.4 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO**

Establecí el peso vivo de cada ratón perteneciente al estudio para realizar el cálculo de la dosis a administrar. Utilicé una jeringa de 1 ml, aguja calibre 30 para suministrar la dosis de los ratones. Sujeté a los ratones según los métodos mencionados por Ballenger L., 2007 y administré la dosis que les corresponda vía oral según al grupo al que pertenecían.

Registré la ocurrencia de mortalidad en los individuos desde las 0, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 hrs. Retiré a los animales que murieron y realicé la necropsia. Sacrifiqué a los animales que no murieron durante el transcurso del experimento utilizando el compuesto químico cloroformo por inhalación y procedí a realizar la necropsia.

### **5.6.5 NECROPSIAS**

Realicé las necropsias de los individuos siguiendo el procedimiento descrito por García, H., 2004. Realicé la observación y reconocimiento de las lesiones encontradas siguiendo los criterios descritos por García y Zea, 2003. Registré cualquiera de las siguientes lesiones:

- Órganos tumefactos
- Órganos degenerados (hidrópica, hialina)
- Órganos con esteatosis
- Necrosis
- Cambios en pigmentación
- Hiperemia y/o congestión
- Hemorragias
- Infartos
- Edematización
- Inflamación

### **5.6.6 HISTOPATOLOGÍA**

Realicé el examen histopatológico de los cortes tisulares de los órganos afectados siguiendo el procedimiento descrito por García y Zea, 2003. Registré cualquiera de las siguientes lesiones:

- Células tumefactas
- Células degeneradas (hidrópica, hialina)
- Células con esteatosis
- Necrosis
- Cambios en pigmentación
- Hiperemia y/o congestión
- Hemorragias
- Infartos
- Edematización

- Inflamación

### **5.6.7 REGISTRO DE RESULTADOS**

Utilicé hojas de evaluación para registrar los parámetros y resultados obtenidos (anexos 1, 2, 3).

### **5.7 MÉTODO ESTADÍSTICO**

Determiné la DL<sub>50</sub> utilizando la regresión de Probit de acuerdo a los datos de mortalidad que obtuve en este estudio (Díaz, M; Bulas, G; Pica Y; 2003).

Utilicé estadística descriptiva (Sokal, Rohlf; 1995) para describir la mortalidad generada por las cuatro dosis y la diferencia en el tiempo transcurrido entre la aplicación de cada dosis del producto y la muerte de los ratones .

Realicé los análisis estadísticos usando los programas de Estadística y R.

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para determinar la dosis letal 50 ( $DL_{50}$ ), utilicé cuatro dosis base. Calculé la dosis a administrar a cada individuo según al grupo al que pertenecía. Puesto que el volumen a administrar estaba dado en gotas, y algunos ratones, por su peso, requerían fracciones de gota, aproximé las dosis al entero más cercano. Debido a esto las dosis base fueron ajustadas (cuadro 1).

**Cuadro 1:** Rango de dosis administradas según peso de cada individuo de cada grupo experimental.

Grupo	Dosis $\mu\text{l/g}$	Rango ( $\mu\text{l/g}$ )	Volumen (No. de gotas)
1	0.4	0.36 – 0.44	3-5
2	2	1.97 – 2.05	17-25
3	10	2.4 – 10.05	83-125
4	50	15.75 – 37.2	417-625
5	Control	-	-

En el cuadro 2 presento el porcentaje de mortalidad generada en los individuos de los cinco grupos experimentales.

**Cuadro 2:** Mortalidad generada por el extracto cítrico de liliáceas según la dosis administrada.

Grupo	Dosis ( $\mu\text{l/g}$ )	Vivos	Muertos	% de mortalidad
1	0.4	10	0	0
2	2	7	3	30
3	10	0	10	100
4	50	0	10	100
5	Control	10	0	0

En los ratones del grupo con la dosis de 0.4  $\mu\text{l/g}$  no observé signos de intoxicación. Los individuos de los grupos 2  $\mu\text{l/g}$  y 10  $\mu\text{l/g}$ , exhibieron disnea, anorexia y segregación antes de morir. Todos los ratones tratados con la dosis de 50  $\mu\text{l/g}$ , murieron inmediatamente después de la administración del extracto, manifestando marcada disnea antes de concluir la administración de la dosis.

En cuanto a la mortalidad, considero que ésta pudo deberse principalmente a los efectos hepatotóxicos de los grupos sulfurados y la alicina del ajo; y a los grupos sulfóxidos de la S-metilcisteína y S-propenilcisteína de la cebolla (Martínez, C. 2007; Colomé, A., et al. 2003; Cáceres, A. 1996; Pahlow, M. 1985). Sumado a esto, el etanol presente en el extracto cítrico de liliáceas, aumenta la permeabilidad gástrica y duodenal (Bondi 2008). Este aumento de la permeabilidad genera mayor absorción de los compuestos tóxicos del ajo y la cebolla. La alta concentración de estas sustancias tóxicas sobrepasa la concentración de las enzimas hepáticas encargadas de su neutralización. Por otra parte, los componentes tóxicos del ajo y la cebolla pudieron originar un efecto sinérgico.

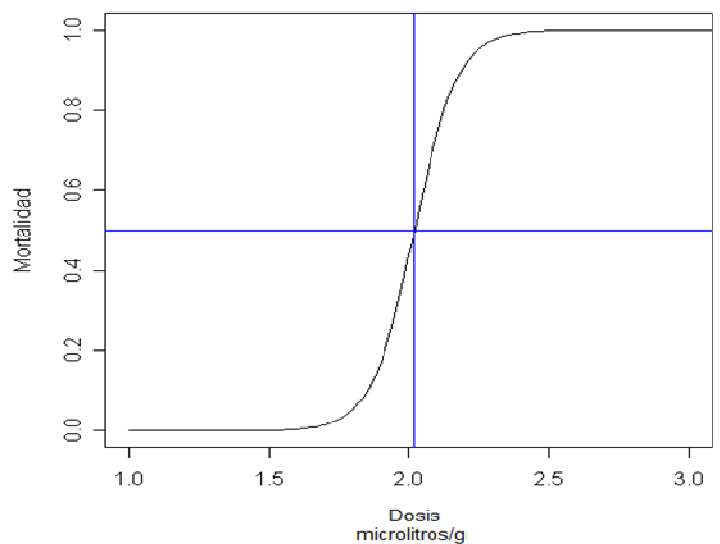
En el cuadro 3 presento los tiempos medios de muerte de los grupos experimentales.

**Cuadro 3:** Tiempo de muerte (media e intervalo de confianza del 95%) de los ratones que murieron en los cinco grupos de estudio.

Grupo	Dosis $\mu\text{l/g}$	Tiempo de muerte de los ratones sometidos al estudio (media $\pm$ I.C. 95%)
1	0.4	-
2	2	160 $\pm$ 76.99 min.
3	10	175.5 $\pm$ 168.59 min.
4	50	0 $\pm$ 0 min.
5	Control	-

En el gráfico 1 presento el gráfico de la regresión Probit, incluyendo la  $DL_{50}$ , (que corresponde a 2.02  $\mu\text{l/g}$ ).

**Gráfico 1:** Dosis letal 50 (determinado por regresión Probit) del extracto cítrico de liliáceas administrado a ratones (*Mus musculus*).



En el grupo control y el grupo tratado con 0.4  $\mu\text{l/g}$ , observé lesiones hepáticas y renales (anexo 4). En el **hígado** observé congestión, petequias y focos necróticos. En el **riñón** observé congestión renal. Histológicamente las lesiones en el **hígado** fueron congestión, hemorragia y esteatosis; mientras que en el **riñón** fueron congestión, leve hialinización y células con degeneración hidrópica (anexo 5). Las lesiones hepáticas indican un aumento del metabolismo hepático. Los canalículos biliares se hipertrofian para poder eliminar la mayor cantidad de desechos celulares y/o tóxicos que se metabolizan. En el **riñón**, la hialinización es producida por la salida de proteínas sanguíneas como resultado del aumento de permeabilidad en vasos sanguíneos. La degeneración hidrópica es consecuencia de la hialinización en riñón (García, H; Zea, J. 2003). El cloroformo utilizado para el sacrificio de los animales, ocasiona este tipo de lesiones a nivel hepático y renal (Banister, K; et al; 1995).

Las dosis entre 2 y 10  $\mu\text{l/g}$  generaron la mayoría de lesiones en los órganos estudiados. Los órganos más afectados fueron **estómago, hígado y pulmón** (cuadro 4). En el **estómago** observé las paredes estomacales engrosadas y contenido alimenticio. En el **hígado** encontré focos necróticos. En el **pulmón** observé enfisema y congestión. Histológicamente en el **estómago** observé descamación epitelial, congestión severa, hemorragia en mucosa, fragmentación en la mucosa, edema, áreas de la mucosa con afección y pérdida de estructura. En el **hígado** encontré congestión, hemorragia, hiperchromatosis nuclear, aumento de la actividad de los canalículos biliares, degeneración hidrópica y leve edema. En el **pulmón** observé enfisema, congestión, hemorragia y edema. Las lesiones a nivel pulmonar se deben a que el 20% del etanol, es absorbido a este nivel (Bondi, J; 2008). Las lesiones gástricas se deben a que el etanol ocasiona un daño gástrico agudo que aumenta la permeabilidad de la mucosa gástrica originando el aumento de absorción de los tóxicos (componentes tóxicos del ajo y cebolla); dando como consecuencia, el aumento de sustancias tóxicas a nivel sanguíneo. Estas sustancias tóxicas son llevadas al hígado por la circulación portal, en donde el hígado metaboliza la mayor cantidad de tóxicos y/o desechos celulares. Observé otras lesiones en **riñón y corazón**. En el **riñón** observé petequias mientras que en corazón encontré congestión a nivel del ápice. Histológicamente, en el **riñón** encontré edema, hialinización, hemorragia, dilatación del penacho glomerular y congestión. En el **corazón** observé congestión, hemorragia, separación de las fibras musculares e hialinización.

En la dosis de 50  $\mu\text{l/g}$  los órganos afectados fueron **estómago, riñón hígado y pulmón**, los cuales presentaron lesiones similares a las dosis intermedias.



**Cuadro 4:** Número de ratones que presentaron lesiones en los diferentes órganos estudiados en cada grupo experimental tratados con el extracto cítrico de liliáceas.

Grupo	Dosis ( $\mu$ l/g)	Número de individuos por grupo que presentaron lesiones en los diversos órganos de estudio				
		Estómago	Hígado	Riñón	Pulmón	Corazón
*1	0.4	0	10	0	0	0
2	2	90	20	20	20	10
3	10	70	80	5	70	50
4	50	60	20	60	10	0
*5	Control	0	60	20	0	0

\*Los individuos de estos grupos fueron sacrificados con cloroformo

## VII. CONCLUSIONES

1. La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) del extracto cítrico de liliáceas vía oral en *Mus musculus* es de 2.02 µl/g.
2. Los órganos más afectados por la administración del extracto cítrico de liliáceas en dosis elevadas vía oral fueron estómago, hígado y riñón.
3. Los cambios histológicos sobresalientes por la administración del extracto cítrico de liliáceas en dosis elevadas vía oral fueron descamación epitelial y disminución de la mucosa en estómago; hipercromatosis nuclear y aumento de la actividad de los canalículos biliares en hígado; dilatación del penacho glomerular e hianilización en riñón.

## VIII. RECOMENDACIONES

1. Realizar ensayos de toxicidad aguda del extracto cítrico de liliáceas vía subcutánea o intravenosa para completar el estudio de toxicidad aguda.
2. Realizar ensayos comparativos del extracto acuoso del producto con el fin de evaluar los cambios morfológicos gástricos, hepáticos y renales.
3. Realizar ensayos de toxicidad subaguda y crónica previo a la realización de ensayos *in vivo* para determinar las propiedades terapéuticas del extracto.
4. Realizar ensayos para la determinación de la concentración mínima inhibitoria *in vivo*.
5. Realizar ensayos para determinación de la dosis terapéutica.

## IX. RESUMEN

Determiné la toxicidad aguda del extracto cítrico de liliáceas en ratones *Mus musculus*. Utilicé cuatro dosis base determinadas por estudios pilotos previos. Formé cinco grupos experimentales de diez animales cada grupo. Los grupos experimentales fueron clasificados según dosis base administrada de la siguiente manera: Grupo 1 (0.4 µl/g), grupo 2 (2 µl/g), grupo 3 (10 µl/g), grupo 4 (50 µl/g) y grupo control. Observé los ratones, previo al inicio del estudio. El periodo de observación fue de ocho días para determinar enfermedad aparente. Calculé dosis y volumen a administrar del extracto a cada individuo según su peso y grupo que pertenecían. Suministré el extracto por vía oral a cada individuo y observé signos y mortalidad de estos durante las 0, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 hrs. Retiré a los animales que murieron y procedí a realizar la necropsia. Sacrifiqué a los animales que no murieron durante el transcurso del experimento utilizando el compuesto químico cloroformo por la vía de inhalación y procedí a realizar la necropsia. Realicé el examen histopatológico de los cortes tisulares de los órganos. Registré las lesiones observadas. Utilicé regresión Probit para determinar DL<sub>50</sub> (2.02 µl/g). Las principales lesiones observadas fueron daño en mucosa gástrica y duodenal, daño hepático y renal.

## X. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Alcoholes-Toxicología. 2002. (en línea). Consultado 05 mayo 2007. Disponible en <http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=49>
2. Allium cepa: Cebolla. 2006. (en línea). Consultado 02 abr. 2007. Disponible en <http://www.botanical-online.com/medicinalsalliumcepa.htm>
3. Arlecre, A. 1998. Fitoterapia: Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. 3 ed. Barcelona, España. Masson. p. 4, 11-19, 23-25, 31-40, 63, 148 y 149.
4. Balbachas, A; Rodríguez H. 1991. Las plantas curan. 5 ed. New Jersey, US. Publishing Association. p. 20-31.
5. Ballenger, L. 2007. *Mus musculus* (en línea). Consultado 21 jun. 2007. Disponible en [http://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=http://animaldiversity.umich.edu/site/accounts/information/Mus\\_musculus.html&sa=X&oi=translate&resnum=4&ct=result&prev=/search%3Fq%3DMus%2Bmusculus%26hl%3Des%26rls%3DGGGL,GGGL:2006-26,GGGL:es%26sa%3DG](http://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=http://animaldiversity.umich.edu/site/accounts/information/Mus_musculus.html&sa=X&oi=translate&resnum=4&ct=result&prev=/search%3Fq%3DMus%2Bmusculus%26hl%3Des%26rls%3DGGGL,GGGL:2006-26,GGGL:es%26sa%3DG)
6. Banister, K; Baumans, V; Bernoth, E; Bromage, N; Bunyan; Close, B; Erhardt, W; Flecknell, P; Greogory, N; Hackbarth, H; Morton, D; Warwick, C. 1995. Recomendaciones para la eutanasia de los animales de experimentación: Parte 1 (en línea). Consultado 21 jun. 2007. Disponible en [http://www.ikerkuntza.ehu.es/p08313656/es/contenidos/informacion/vri\\_ceba/es\\_vri\\_etiic/adjuntos/eutanasia1.pdf](http://www.ikerkuntza.ehu.es/p08313656/es/contenidos/informacion/vri_ceba/es_vri_etiic/adjuntos/eutanasia1.pdf)
7. Bondi, J. 2008. Hígado y Alcohol (en línea). Consultado el 12 jul. 2008. Disponible en <http://www.bondisalud.com.ar/43.html>
8. Bravo, J. 2004. Biodegerm: Manual Técnico de Laboratorio Vrot (en línea). Consultado 21 jun. 2007. Disponible en <http://www.vrot.com.mx/framesesp/historia.html>



9. Cáceres, A. 1996. Plantas de uso medicinales en Guatemala. Guatemala, Gt, Editorial Universitaria. p. 1, 3, 4, 7, 8, 39, 40, 41, 46, 48, 63, 64, 65, 66, 129 y 130.
10. Colomé, A.; Díaz, A.; Espinos, D.; Fernández, G.; Segoviano, R. Radicales libres y citotoxicidad del etanol en los leucocitos humanos de sangre venosa periférica. 2003. (en línea). Consultado 14 abr. 2009. Disponible en [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021271992003000800002&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021271992003000800002&script=sci_arttext)
11. Cook, H; Leuallenosol, M; Martin, A; Tice, S; Vanmeter, K. 1965. Farmacia práctica de Remington. 2 ed. México. UTEHA. p. 1452-1455, 1461 y 1462
12. Díaz M; Bulas G; Pica Y. 2003. Métodos estadísticos para el análisis de resultados de toxicidad (en línea). Consultado 16 mayo 2007. Disponible en [http://www.idrc.ca/en/ev-84458-201-1-DO\\_TOPIC.html](http://www.idrc.ca/en/ev-84458-201-1-DO_TOPIC.html)
13. García, H; Zea, J. 2003. Principios de patología general veterinaria. Guatemala, Gt, Editorial Universitaria. p. 20-132.
14. García, H. 2004. Técnica de necropsia. Guatemala, Gt, Editorial Universitaria. p. 3.
15. Gisbert, J; Villanueva, E;. 2005. Medicina Legal y Toxicología (en línea). Consultado 10 jul. 2008. Disponible en [http://books.google.com.gt/books?id=MfL2NT12iAQC&pg=PA822&lpg=PA822&dq=cantidad+de+toxico,+metabolismo&source=web&ots=a8CR5Jt6-r&sig=0HHpaTdnIKpk2YnefPHTrg\\_s14U&hl=es&sa=X&oi=book\\_result&resnum=2&ct=result#PPA3,M1](http://books.google.com.gt/books?id=MfL2NT12iAQC&pg=PA822&lpg=PA822&dq=cantidad+de+toxico,+metabolismo&source=web&ots=a8CR5Jt6-r&sig=0HHpaTdnIKpk2YnefPHTrg_s14U&hl=es&sa=X&oi=book_result&resnum=2&ct=result#PPA3,M1)
16. Historia del ácido cítrico. 2002. (en línea). Consultado 05 mayo 2007. Disponible en [http://www.asignatura.us.es/bromaweb/Her/Descargas/txt\\_monog/acidocitrico.pdf](http://www.asignatura.us.es/bromaweb/Her/Descargas/txt_monog/acidocitrico.pdf)
17. Humphreys, D. 1990. Toxicología Veterinaria. 3 ed. España. McGraw-Hill Interamericana. p. 1-15, 189 y 222.



18. Kopplin, M. 2001. Pruebas de toxicidad (en línea). Consultado 02 abr. 2007. Disponible en <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c6-3-3-2.html>
19. Ladron, J; Moya, V. 1995. Toxicología médica, clínica y laboral. España. McGraw-Hill. p. 3-14, 19-27, 41-43 y 47-59.
20. Martínez, C. 2007. Historia de las plantas medicinales (en línea). Consultado 21 jun. 2007. Disponible en <http://www.botanical-online.com/medicinalesprincipioshistoria.htm>
21. Mena, R. 2006. Protocolo sugerido de limpieza y desinfección de hospitales (en línea). Consultado 21 jun. 2007. Disponible en [http://members.tripod.com/epi\\_hospital\\_general.cl/page4.html](http://members.tripod.com/epi_hospital_general.cl/page4.html)
22. Pahlow, M. 1985. El gran libro de las plantas medicinales: La salud mediante las fuerzas curativas de la naturaleza. 5 ed. España, Evergráficas. p. 27-29, 46-49, 75-79, 134 y 135.
23. Principios de toxicología. 2005. (en línea). Consultado 02 abr. 2007. Disponible en <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/tox/tox02.htm>
24. Rohlf; Sokal. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. 1995. (en línea). Consultado 02 abr. 2007. Disponible en [http://www.exetersoftware.com/cat/biomstat/book\\_biometry.html](http://www.exetersoftware.com/cat/biomstat/book_biometry.html)
25. Sumano, H; Ocampo C. 2003. Farmacología Veterinaria. 2 ed. México. McGraw-Hill interamericana. p. 633-647



# **XI. ANEXOS**





**Anexo 3:** Hoja de registro de mortalidad de los ratones

GRUPO: \_\_\_\_\_

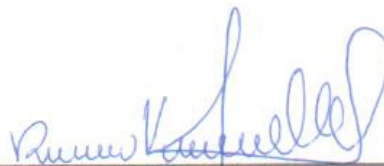
No. Ratón	Sexo	Peso	Dosis administrada	Volumen	0 min	1 hr	3 hrs	6 hrs	12 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs	96 hrs	120 hrs
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														

**Anexo 4:** Principales lesiones macroscópicas encontradas en la necropsia de los diversos órganos estudiados de los cinco grupos experimentales.

ORGANO	DOSIS				
	0.4 µl/g	2 µl/g	10 µl/g	50 µl/g	CONTROL
Estómago	No hay lesiones	Contenido alimenticio, paredes engrosadas.	Con gas	Con gas	No hay lesiones
Hígado	No hay lesiones	Infarto	Infarto	Infarto	Congestión, petequias, infarto
Riñón	No hay lesiones	Petequias	Petequias	Petequias	Congestión
Pulmón	No hay lesiones	Enfisema	Enfisema	No hay lesiones	No hay lesiones
Corazón	No hay lesiones	Congestión	Congestión	No hay lesiones	No hay lesiones

**Anexo 5:** Principales lesiones microscópicas encontradas en los cortes histológicos de los distintos órganos estudiados de los cinco grupos experimentales.

ÓRGANO	DOSIS				
	0.4 µl/g	2 µl/g	10 µl/g	50 µl/g	CONTROL
Estómago	No hay lesiones	Áreas con disminución del grosor de la mucosa, descamación epitelial y congestión.	Descamación epitelial de la mucosa, dilatación de células glandulares e hiperchromatosis de las células parietales.	Descamación epitelial de la mucosa, dilatación de células glandulares e hiperchromatosis de las células parietales.	No hay lesiones
Hígado	Congestión, y hemorragia. Foco necrótico en la periferie del corte. Degeneración hidrópica.	Congestión, edema, hemorragia severa, degeneración hidrópica, esteatosis, cardiomegalia.	Congestión severa, aumento de actividad de canalículos biliares y células con degeneración hidrópica.	Congestión severa, aumento de actividad de canalículos biliares y células con degeneración hidrópica.	Congestión, tumefacción turbia, degeneración hidrópica y leve hemorragia.
Riñón	No hay lesiones	Hialinización, hemorragia, congestión y degeneración hidrópica.	Hemorragia severa, dilatación del penacho glomerular, degeneración hidrópica, hialinización y células tubulares necrosadas.	Hemorragia severa, dilatación del penacho glomerular, degeneración hidrópica, hialinización y células tubulares necrosadas.	Congestión, y leve hialinización.
Pulmón	No hay lesiones	Hemorragia, edema y enfisema.	Hemorragia, edema y enfisema.	Hemorragia, edema y enfisema.	No hay lesiones
Corazón	No hay lesiones	Congestión y hemorragia	Congestión e hialinización	No hay lesiones	No hay lesiones



**Br. Daniela Mariel Villatoro Chacón**



**M.Sc. Dennis Guerra Centeno**  
**Asesor Principal**



**M.V. Heliodoro Antonio García Lemús**  
**Asesor**



**M.V. Otto Leonidas Lima Lucero**  
**Asesor**



**Imprimase:**

**Decano: Leonidas Ávila Palma**