

Toxicología subcrónica de infusión de *Chenopodium ambrosioides* (epazote) por administración oral en ratones NIH

Subchronic toxicology of *Chenopodium ambrosioides* (epazote) infusion orally administered to NIH mice

Lic. Miguel Ángel Moreno Mendoza,^I Lic. Elvert Antonio Parada Palacios,^I
Lic. José Guillermo Mejía Valencia,^I Dr. Paul Augusto Espinoza Madrid^{II}

^I Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador.

^{II} Hospital Nacional Rosales de El Salvador. San Salvador, El Salvador.

RESUMEN

Introducción: las plantas medicinales constituyen una valiosa alternativa terapéutica y su validación científica es una necesidad.

Objetivo: identificar los posibles efectos tóxicos producidos por la infusión de *Chenopodium ambrosioides* L. (Chenopodiaceae) sobre el modelo biológico utilizado.

Métodos: para determinar la toxicidad subcrónica de la infusión se emplearon ratones albinos suizos NIH de los 2 sexos, a los que se les administró por vía oral infusiones de la especie estudiada a concentraciones de 32, 64 y 134 mg/mL por 90 días. Al mismo tiempo se realizaron observaciones clínicas diarias con el fin de identificar algún efecto tóxico posadministración de la sustancia. Después fueron sacrificados para realizar los exámenes hematológicos (hematocrito, hemoglobina, glóbulos rojos, glóbulos blancos, neutrófilos y linfocitos) y bioquímicos (alanino aminotransferasa y creatinina), así como estudios macroscópicos e histológicos de los órganos internos (riñón, hígado, pulmón e intestino).

Resultados: se encontró que la infusión de *Chenopodium ambrosioides* a las dosis administradas no causó efectos determinantemente significativos en los parámetros toxicológicos, en el peso corporal, en hematología y química sanguínea, al igual que tampoco provocó alteraciones anatomopatológicas sobre los órganos y tejidos evaluados.

Conclusiones: la infusión de *Chenopodium ambrosioides* bajo estas condiciones experimentales no presentó actividad tóxica.

Palabras clave: *Chenopodium ambrosioides*, dosis repetida, toxicidad oral subcrónica.

ABSTRACT

Introduction: medicinal plants represent a valuable therapeutic alternative and their scientific validation is a must.

Objectives: to determine the possible toxic effects produced by the infusion of *Chenopodium ambrosioides* L. (Chenopodiaceae) on the used biological model.

Methods: to determine the subchronic toxicity of the infusion, NIH Swiss albino mice of both sexes were used, to which infusions from the tested species, at concentrations of 32, 64, and 134 mg/mL, were orally administered for 90 days. At the same time, daily clinical observations were performed in order to identify any toxic post-dose administration. Afterwards, they were sacrificed for conduction of hematological tests (hematocrit, hemoglobin, red blood cells, white cells, neutrophils and lymphocytes) and biochemical (alanine aminotransferase and creatinine) and macroscopic and histological studies of the internal organs (kidney, liver, lung and intestine.).

Results: the infusion of *Chenopodium ambrosioides* at the tested doses caused neither decisively significant effects on the toxicological parameters, body weight, hematology and blood chemistry nor pathological changes on organs and tissues.

Conclusions: the infusion of *Chenopodium ambrosioides* under our experimental conditions showed no toxic activity.

Key words: *Chenopodium ambrosioides*, repeat dose, subchronic oral toxicity.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales constituyen una valiosa alternativa terapéutica y su validación científica es una necesidad. No se puede limitar a la sabiduría popular la seguridad y eficacia de una planta, porque cada parte tiene numerosas sustancias con actividad biológica, capaces potencialmente de producir efectos tóxicos. La introducción de estas en la terapéutica debe efectuarse sobre una base científica que valide tanto sus acciones farmacológicas como su toxicidad.¹

Chenopodium ambrosioides (epazote) es una planta herbácea, natural de América Central que crece hasta una altura alrededor de 100 cm. Las hojas son ovales y dentadas. La planta tiene un fuerte olor no muy agradable. Posee tallos ramificados, sus flores nacen en racimos y originan semillas negras. Se cultiva en las casas y está bien adaptada a climas cálido, semicálido, seco y templado. Crece asociada a la selva tropical caducifolia, subcaducifolia, perennifolia, subperennifolia, matorral xerófilo, bosques mesófilo de montaña, de encino y mixto de pino.²

El epazote es una planta empleada en la medicina tradicional; la infusión de sus hojas se administra como remedio contra bronquitis, curar heridas, dolor muscular, flujo vaginal y dolores estomacales, además se le atribuyen propiedades vermífugas.³

El aceite posee actividad antibacteriana, antihelmíntica (en particular contra *Ascaris lumbricoides* demostrado experimental y clínicamente en dosis de 1,5 mL/persona de 75 kg de peso corporal), además es antifúngica (1 000 ppm), depresora cardíaca, hipotensora, relajante muscular y estimulante respiratoria; disminuye la motilidad gástrica y tiene actividades pasmolíticas.⁴

En esta región la mayor parte de la población utiliza plantas medicinales para curar sus afecciones de salud. Por este motivo, algunas organizaciones internacionales como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD) proponen la evaluación toxicológica a través de ensayos en animales de experimentación como una herramienta para comprobar qué sustancias ingresadas de forma intencional al organismo, no produzcan daños sobre la salud del hombre.⁵ De acuerdo con lo anterior, el propósito de esta investigación se realizó con el fin de conocer los posibles efectos tóxicos producidos por la infusión de epazote sobre el modelo biológico utilizado.

MÉTODOS

Descripción general

El presente estudio se realizó conforme lo establecido en las guía para el cuidado y uso de los animales de experimentación.⁶

El método de ensayo de toxicidad oral subcrónica descrito a continuación reproduce las directrices del documento; ensayo de toxicidad oral subcrónica: toxicidad oral por administración continuada, 90 días en roedores.⁷

Sustancia de prueba

En un recipiente se colocó el material vegetal seco (hojas, tallos y raíces), se agregó 100 mL agua hirviendo, luego se tapó y se dejó reposar por 5 min. Utilizando una gasa se separó el líquido del material vegetal.⁸

Animales

Para el ensayo se emplearon ratones albinos suizos NIH, todos procedentes del Bioterio de Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD), de 2 meses y una semana, los cuales se mantuvieron en un cuarto a temperatura ambiente con un ciclo de luz/oscuridad de 12-12 h. La alimentación consistió en dieta estándar sobre la base de concentrado peletizado para roedor y agua a voluntad.⁶

Toxicidad subcrónica oral por 90 días

Para el estudio principal se utilizaron 3 grupos de ensayo con las concentraciones de 32, 64 y 134 mg/mL; y un grupo control al que se le administró agua destilada. Se confeccionaron grupos de 20 animales (10 de cada sexo) cada uno, identificados individualmente mediante un sistema de marcaje con ácido pícrico. La sustancia de ensayo se administró por vía oral mediante una cánula intragástrica rígida 19 G

cada 24 h, el volumen administrado fue en relación con el peso corporal (1 mL/100 g de peso corporal).

Observaciones clínicas y peso corporal

Se realizaron observaciones clínicas fuera de la jaula una vez al día, en las primeras 4 h después de la administración de las sustancias de ensayo. Los signos anotados incluyeron, cambios en la piel; los ojos y las membranas mucosas, sistemas respiratorio, circulatorio, nervioso central y autónomo; actividad somatomotora y patrones de comportamiento. Los animales se pesaron una vez por semana. El ajuste de los volúmenes se hizo cada 2 semanas y el control del peso como indicador de toxicidad se registró una vez por semana para los grupos tratados y controles. Al final del ensayo se pesaron antes de sacrificarse.

Hematología y bioquímica sanguínea

Se determinaron los indicadores hematológicos siguientes: hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB), neutrófilos (N) y linfocitos (L). Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante *kits* de diagnósticos comerciales. Se determinaron los valores de alanino amino transferasa y creatinina.

Necropsia e histopatología

Finalizados los 90 días se procedió al sacrificio de los animales por dislocación cervical, para efectuar un estudio macroscópico de los órganos internos, así como también se determinó el peso de hígado, corazón, pulmón, riñón, estómago y páncreas. Luego se procesaron histológicamente los órganos: pulmón, hígado, riñón e intestino delgado; los cuales fueron incluidos en parafina y cortados en secciones con un grosor de 4 micras usando un micrótopo, para después ser teñidos con hematoxilina-eosina. Al final los cortes se observaron bajo un microscopio simple, en todos sus campos.

Análisis de datos

La comparación entre las medias de los grupos se hizo utilizando un análisis de varianza (ANOVA), para el análisis de los datos de peso corporal, hematología y bioquímica sanguínea. Se tomo el 95 % como índice de confiabilidad estadística ($p < 0,05$). Para esto se utilizó el programa SPSS para Windows.

RESULTADOS

Observaciones clínicas

Las observaciones clínicas realizadas diariamente a los grupos tratados con la infusión de epazote, no arrojaron alteraciones a los parámetros toxicológicos observados (piel, ojos y membranas mucosas, sistemas respiratorio, circulatorio, nervioso central y autónomo, actividad somatomotora y patrones de comportamiento).

Peso corporal

En la tabla 1 se observa el comportamiento del peso corporal inicial y final junto al aumento porcentual obtenido al final del ensayo. Como se puede apreciar, se encuentran diferencias significativas entre los valores promedios de los grupos de la concentración de 32 mg/mL con una significancia de 0,0004 y la de 64 mg/mL de 0,0148, comparado con el grupo control en hembras; pero si se comparan los promedios de los pesos iniciales con los finales se muestra una clara tendencia al aumento, mientras que en machos no hubo diferencias significativas, por cuanto los valores de la significancia bilateral no resultaron menores que 0,05 entre la ganancia porcentual de peso corporal obtenido de los grupos tratados y control.

Tabla 1. Variación de los valores promedios iniciales y finales de peso corporal en los grupos de ratones y el grado de significancia de los grupos tratamientos con respecto al aumento porcentual de peso corporal correlacionado con los grupos controles

Grupos	Peso corporal en gramos			
	Inicio	Final	Aumento (%)	Significancia bilateral
Hembras				
Control	22,35±1,02	25,78±1,26	15,38±3,83	
32 mg/mL	23,44±0,96	25,36±1,09	8,18±0,90	0,0004*
64 mg/mL	24,44±1,98	26,43±1,42	8,69±9,32	0,0148*
134 mg/mL	22,57±1,56	25,72±1,95	14,06±5,79	0,6637
Machos				
Control	30,95±1,52	34,31±1,99	11,06±8,20	
32 mg/mL	29,40±2,13	32,85±1,33	12,32±11,43	0,7757
64 mg/mL	29,54±1,81	34,15±2,31	15,73±6,47	0,0548
134 mg/mL	27,97±3,52	31,20±1,93	12,72±12,17	0,7683

Los valores se expresan con la media ± desviación típica, *p< 0,05.

Exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea

Como puede observarse en la tabla 2 y de acuerdo con los valores de significancia calculados, no se aprecian diferencias significativas entre los promedios de los valores hematológicos de los 3 grupos de tratamiento, comparados con los grupos control en los 2 sexos; con excepción de los valores observados en el conteo de glóbulos blancos por milímetro cúbico del grupo de la concentración de 134 mg/mL de hembras con una diferencia significativa de 0,013.

Tabla 2. Valores de significancia de la diferencia entre los grupos tratamientos respecto al grupo control, calculados a partir de los valores promedio de cada parámetro hematológico y bioquímico después de 90 días de tratamiento

Parámetros	Grupos	Hembras		Machos	
		Media± desviación típica	SB	Media± desviación típica	SBI
Hematocrito (%)	Control	33,5±1,90		33,2±1,70	
	32 mg/mL	34,0±1,60	0,788	30,5±6,40	0,453
	64 mg/mL	34,2±1,20	0,318	34,0±2,16	0,547
	134 mg/mL	32,5±3,10	0,669	35,2±2,30	0,308
Hemoglobina (%)	Control	11,12±0,60		11,05±0,55	
	32 mg/mL	11,30±0,57	0,780	10,15±2,10	0,461
	64 mg/mL	11,15±0,17	0,937	11,30±0,70	0,557
	134 mg/mL	10,80±1,00	0,666	11,70±0,80	0,323
Glóbulos rojos (xmmc)	Control	3975000±221735,5		3925000±170782,5	
	32 mg/mL	4075000±170782,5	0,644	3576250±915381,2	0,500
	64 mg/mL	3975000±50000,0	1,000	4000000±216024,6	0,547
	134 mg/mL	3925000±330403,7	0,848	4125000±236290,7	0,308
Glóbulos blancos (xmmc)	Control	2675±287,22		3725±206,15	
	32 mg/mL	3050±885,06	0,534	2875±525,19	0,069
	64 mg/mL	2750±387,29	0,717	3400±316,22	0,238
	134 mg/mL	3675±221,73	0,013*	4050±953,93	0,590
Neutrófilos (%)	Control	10,75±0,9		13,75±2,2	
	32 mg/mL	11,75±3,5	0,637	12,25±4,9	0,637
	64 mg/mL	13,50±4,5	0,288	16,75±6,6	0,435
	134 mg/mL	11,25±3,8	0,824	13,25±4,9	0,854
Linfocitos (%)	Control	81,25±5,5		86,25±2,20	
	32 mg/mL	84,50±7,1	0,609	86,25±6,70	1,000
	64 mg/mL	84,25±5,9	0,611	84,00±5,40	0,501
	134 mg/mL	88,75±3,8	0,106	86,00±5,16	0,922
Alanino amino transferasa (U/L)	Control	28,13±9,04		49,21±8,48	
	32 mg/mL	43,80±12,78	0,039*	35,35±9,47	0,091
	64 mg/mL	46,50±12,18	0,170	43,05±16,21	0,515
	134 mg/mL	33,57±15,96	0,431	30,75±6,54	0,001*
Creatinina (mg/dL)	Control	0,13±0,007		0,16±0,09	
	32 mg/mL	0,19±0,029	0,058	0,24±0,13	0,365
	64 mg/mL	0,19±0,030	0,027*	0,12±0,05	0,538
	134 mg/mL	0,24±0,179	0,297	0,34±0,09	0,145

Los valores se expresan con la media ± desviación típica, *p< 0,05.

Por otra parte, en la bioquímica sanguínea hubo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de la concentración de 32 mg/mL de alanino amino transferasa en hembras, con un valor de significancia de 0,039; y el grupo de la concentración de 134 mg/mL de alanino amino transferasa en machos con una diferencia significativa de 0,001 con respecto al grupo control. En la creatinina se observa una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de la concentración de 64 mg/mL en hembras, con un valor de significancia 0,027.

Necropsia

Se sacrificaron todos los animales para el examen de los órganos internos y no se reportaron alteraciones macroscópicas en cuanto a superficie, color, consistencia y tamaño.

Como puede observarse que en la tabla 3, se reportan pocas diferencias significativas del peso de órganos entre los 3 grupos tratados y los controles de los 2 sexos; como es el caso del aumento significativo de los valores promedio de peso de riñón en hembras del grupo de la concentración de 64 mg/mL con un valor de significancia de 0,027 respecto a sus controles. También hubo una disminución significativa de los valores promedios del peso del estómago en hembras de los grupos de las concentraciones de 32 mg/mL y del grupo de la concentración de 134 mg/mL, con valores de significancia de 0,0006 y 0,003, respectivamente. En machos se puede observar que en el páncreas hubo diferencias significativas para los 3 grupos tratados, con valores de significancia de 0,003 para el grupo de la concentración de 32 mg/mL, 0,033 para la concentración de 64 mg/mL, y 0,0006 para la concentración de 134 mg/mL con respecto al grupo control.

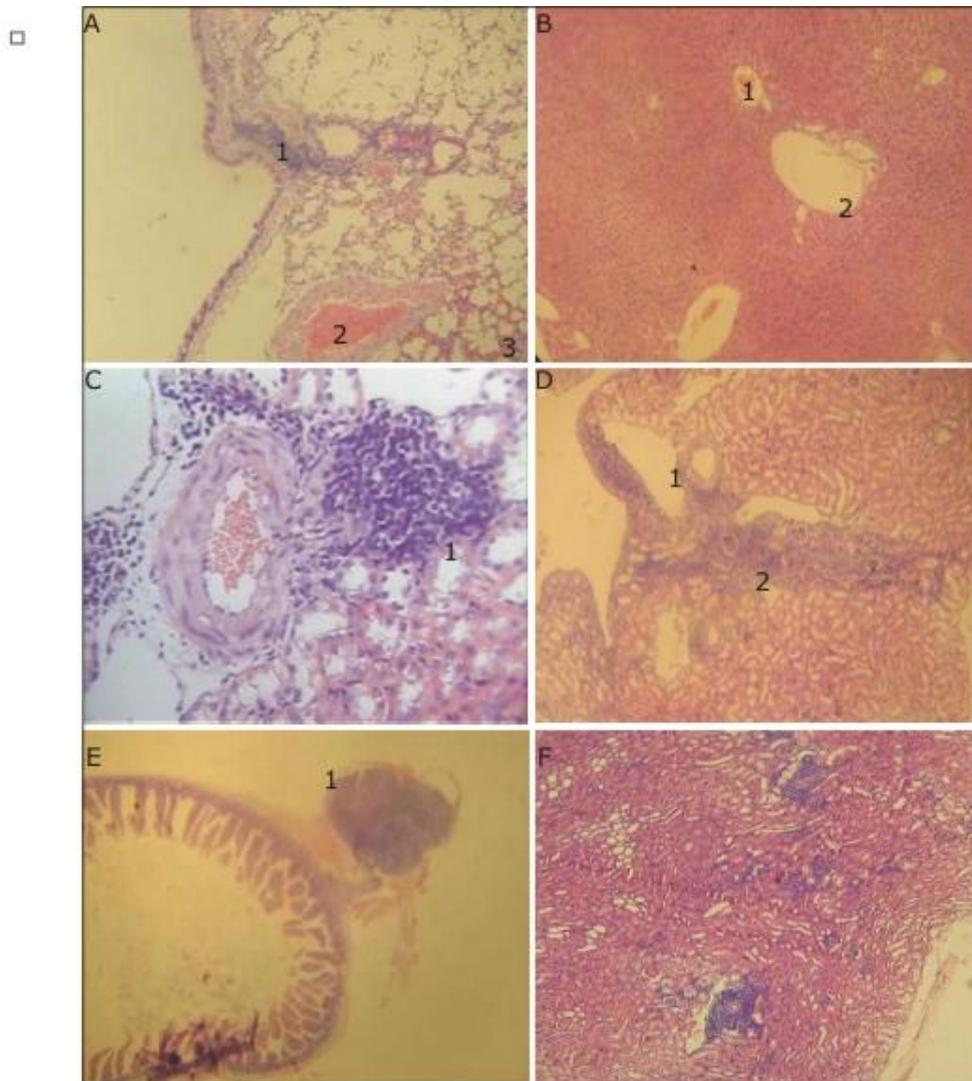
Histopatología

En la figura se pueden observar las lesiones más frecuentes encontradas en los cortes de los tejidos analizados de hígado, pulmón, riñón e intestino, que resultaron las siguientes: infiltrados inflamatorios mononucleares focales o multifocales (hígado, pulmón y riñón), congestión y dilatación vascular (hígado y pulmón), hiper celularidad glomerular (riñón), y congestión vascular septal (pulmón). Todo esto se encontró tanto en los grupos controles como en los tratados. A diferencia de los hallazgos anteriores, aparece la hiperplasia folicular linfoide en el intestino, como algo que se reportó únicamente para el grupo de la concentración de 134 mg/mL.

Tabla 3. Valores promedio de peso de órgano de los grupos control y tratamientos y el grado de significación por correlación con un intervalo de confianza de 95 % después de 90 días de tratamiento

Órganos	Grupos	Hembras		Machos	
		Media± desviación típica	Significancia bilateral	Media± desviación típica	Significancia bilateral
Hígado	Control	1,23±0,11		1,60±0,21	
	32 mg/mL	1,21±0,18	0,823	1,58±0,07	0,823
	64 mg/mL	1,35±0,14	0,072	1,70±0,13	0,080
	134 mg/mL	1,28±0,20	0,620	1,52±0,23	0,603
Corazón	Control	0,12±0,02		0,15±0,02	
	32 mg/mL	0,14±0,03	0,206	0,15±0,03	1,000
	64 mg/mL	0,15±0,02	0,091	0,16±0,03	0,909
	134 mg/mL	0,15±0,03	0,194	0,17±0,02	0,130
Pulmón	Control	0,20±0,05		0,24±0,06	
	32 mg/mL	0,18±0,02	0,060	0,20±0,04	0,369
	64 mg/mL	0,22±0,04	0,546	0,21±0,04	0,140
	134 mg/mL	0,19±0,04	0,301	0,23±0,03	0,882
Riñón	Control	0,19±0,016		0,28±0,02	
	32 mg/mL	0,18±0,015	0,130	0,30±0,02	0,255
	64 mg/mL	0,22±0,027	0,027*	0,29±0,02	0,801
	134 mg/mL	0,20±0,046	0,943	0,27±0,03	0,630
Estómago	Control	1,32±0,22		1,24±0,47	
	32 mg/mL	0,66±0,16	0,0006*	0,87±0,22	0,204
	64 mg/mL	1,27±0,32	0,967	1,21±0,41	0,882
	134 mg/mL	0,85±0,22	0,003*	0,91±0,23	0,216
Páncreas	Control	0,13±0,04		0,10±0,01	
	32 mg/mL	0,16±0,07	0,523	0,24±0,05	0,003*
	64 mg/mL	0,18±0,08	0,136	0,18±0,08	0,033*
	134 mg/mL	0,16±0,06	0,509	0,25±0,03	0,0006*

Los valores se expresan con la media ± desviación típica, *p< 0,05.



- A. Pulmón 10x. 1: infiltrado inflamatorio mononuclear leve focal peribronquial. 2: congestión vascular, 3: congestión vascular septal.
B. Hígado 10x. 1: congestión vascular, 2: dilatación vascular.
C. Pulmón 40x. 1: infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular.
D. Riñón 10x. 1: infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular, 2: infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial.
E. Intestino delgado 10x. 1: hiperplasia folicular linfoide.
F. Hiper celularidad glomerular.

Fig. Lesiones más frecuentes encontradas.

DISCUSIÓN

Los síntomas de las intoxicaciones se caracterizan por alteraciones tanto físicas como morfológicas.⁹ Bajo la lógica anterior se considera que los parámetros toxicológicos observados para esta investigación van sobre la línea de una baja toxicidad, porque no se reportaron cambios a simple vista que fuesen producto de la administración de la sustancia de ensayo. A favor de lo anterior y en estudios similares,^{1,10} no se reportaron cambios en los parámetros toxicológicos.

En cuanto al comportamiento del peso corporal, los datos muestran una gran sensibilidad para detectar alteraciones producidas por sustancias químicas, incluso aquellas de baja toxicidad,¹¹ porque normalmente después de la administración de sustancias tóxicas se producen pérdidas de peso en relación con el grado de toxicidad. Esto es consecuencia de la movilización de las reservas energéticas del individuo para enfrentar la actividad metabólica incrementada que acompaña los procesos de desintoxicación.¹² De esta manera, al analizar los resultados, se comprueba que no existieron diferencias significativas entre los grupos tratados y el control en machos.

Los taninos son sustancias que estimulan el aumento de peso y esa puede ser una de las razones por la cual los machos del tratamiento hayan aumentado más su peso que los machos control.¹³ Esto podría ser causado por un aumento de señales moleculares estimulantes de la conducta alimentaria provocado quizá por el efecto directo o indirecto de sustancias químicas presentes en *C. ambrosioides*.¹⁴ Caso contrario, las hembras tratadas que respondieran con un poco de aumento en el peso corporal, lo que podría ser considerado como un efecto deletéreo inducido por la sustancia.

El resultado de la exposición a un compuesto químico, generalmente produce alteraciones bioquímicas e incluye modificaciones en la composición celular sanguínea.¹¹ Entonces se puede considerar que los indicadores hematológicos no se afectaron por la sustancia de ensayo, porque en ninguna de las comparaciones realizadas existió diferencia significativa respecto a los controles, lo cual indica que el tratamiento no afectó los componentes celulares básicos que contiene la sangre; esto ocurrió igual que en investigaciones similares realizadas.^{15,16}

Para el caso de la bioquímica sanguínea, deben ser considerados como indicadores de daño hepático (transaminasas) y renal (creatinina), solo en casos de que se encuentre aumentado su valor.¹⁷ Los valores obtenidos en los indicadores hematológicos y bioquímicos no mostraron alteraciones importantes, y las variaciones en alanina amino transferasa de la concentración de 134 mg/mL encontradas están dentro del rango establecido por el grupo control.⁶ Estos resultados son coherentes con investigaciones similares,^{18,19} en los cuales se mantienen los valores dentro de esos rangos.

Con respecto a la necropsia, se sugiere que para determinar la presencia de daños toxicológicos en órganos internos estos deben presentar cambios en el tamaño, la forma, la superficie, el color y la consistencia. También deben existir cambios significativos en el peso de los órganos.²⁰ Los resultados en esta investigación para ese parámetro no muestran cambios macroscópicos observables de los órganos internos examinados, y casi no existe diferencia significativa en el peso de órganos entre los grupos controles y los tratados, a excepción del páncreas en machos; esto concuerda con los resultados de otros ensayos,^{21,22} que casi no reportan alteraciones significativas en los órganos estudiados.

En lo que concierne a la histopatología, la congestión hepática observada en los animales aparece como un trastorno hemodinámico inespecífico común en análisis *post mortem* y sin otras lesiones crónicas, no está relacionada con toxicidad química.²³ Las alteraciones de tipo congestivo reportadas en el hígado, tanto en los grupos tratados como en los controles, podrían deberse a un descenso del flujo sanguíneo secundario al éxtasis venoso en el momento del sacrificio. Esos cambios se producen fundamentalmente por la anoxia que sufren las células y por la acción prolongada del éxtasis. En un órgano parenquimatoso como el hígado se puede manifestar como hemorragias y congestión centrolobulillar, entre otros.¹⁹

El estrés es uno de los factores externos más frecuentes que inhibe los mecanismos de defensa en los pulmones; entre las células encargadas de desarrollar esta función están los macrófagos alveolares y células alveolares, porque la inhibición de estos mecanismos es la causa principal de aparición de lesiones como, infiltrados inflamatorios, congestión y dilatación vascular.²⁴ Estos mismos hallazgos resultaron para la presente investigación, por lo tanto se considera que esas lesiones pueden haber sido provocadas por el estrés causado por la manipulación y no por la infusión administrada, porque tanto los grupos controles como los tratados las manifestaron.

En cuanto a las lesiones inflamatorias intersticiales renales es posible que no sean efectos tóxicos del extracto, sino de lesiones que aparecen con alguna frecuencia en esta especie animal y que algunos autores atribuyen a las proteínas de la dieta;²³ debido a esto se menciona que es un tipo de lesión común en roedores.¹⁹ La patogénesis de esta lesión se relaciona con la pérdida de proteínas tras el aumento de porosidad de la membrana basal.

Con lo ocurrido en el tracto gastrointestinal, este es un sistema orgánico de considerable complejidad, el cual está formado por numerosos tipos de tejidos y realiza múltiples funciones; constantemente, posee posibles lugares para la producción de efectos tóxicos por la acción de sustancias químicas. Por lo tanto, en el presente estudio se muestra una asociación entre la administración subcrónica de la infusión de epazote y la aparición de la hiperplasia folicular linfoide; la reacción de histopatología inespecífica de la pared intestinal puede estar relacionada en especial con los compuestos terpénicos, debido a que algunos de ellos han sido descritos como de toxicidad baja o alta.⁹ Sobre la base de lo antes mencionado y de acuerdo con el cambio histopatológico de la mucosa intestinal, es válido atribuírselos a los componentes químicos presentes naturalmente en *C. ambrosioides*; a pesar de ser una reacción inespecífica, lo que significa es que puede ser causada por cualquier factor ya sea externo o interno.

En general, bajo las condiciones experimentales de este estudio, la administración continua de la infusión de *C. ambrosioides* por vía oral a las dosis utilizadas no produjo alteraciones macroscópicas, histológicas y bioquímicas en los animales tratados que pudieran ser considerados como signos tóxicos, por lo que se considera no tóxica a la sustancia de ensayo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Machín M, Jiménez Monteagudo EE, Boffill Cárdenas M, González Mosquera DM, Méndez Triana R, Verdecía Machado Belkys, et al. Toxicidad aguda de un extracto acuoso de *Boldoa purpurascens* Cav. en el modelo de sube y baja en ratas. Rev Cubana Plant Med [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2012 Oct 12];13(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Taylor L. The healing power of rainforest herbs. Square One Publishers Carson City, Nevada. USA; 2005 [citado 6 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.rain-tree.com/book2.htm>
3. Ramírez F, Reyes C, Valdés D. Principales plantas de uso médico popular en los municipios de Ahuachapán, Atiquizaya, Jujutla y Tacuba del Departamento de Ahuachapán. El Salvador: Escuela de Biología. Facultad Multidisciplinaria de occidente. Universidad de El Salvador; 2002.
4. Torres A, Ricciardi G, Agrelo A, Ricciardi A, Bandoni A. Examen del contenido en ascaridol del aceite esencial de *Chenopodium ambrosioides* L. (paico). FACENA. 2003;19:27-32.
5. OECD. Guidance notes for analysis and evaluation of repeat-dose toxicity studies. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 32. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2000.
6. CCAC. Guide for the care and use of laboratory animals. Ottawa, Canada: Canadian Council on Animal Care; 1998 [cited 17 Mar 2008]. Available in: <http://www.ccac.com>
7. OECD. Guideline for the testing of chemicals No 408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. Paris: Organization for Economic Cooperation & Development; 1998
8. Baus C. Las plantas salvadoreñas y sus usos tradicionales. El Salvador: Fundación Promotora de Cooperativas (FUNPROCOOP); 2010. p. 13.
9. Romero A, Zeinsteger P, Teibler P, Montenegro M, Ruiz R, Rios E, et al. Toxicidad hepática de componentes volátiles de *Senecio grisebachii* (margarita del campo o primavera) en ratones. Resumen: V-017. Argentina: Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad Nacional del Nordeste; 2003.
10. Bermúdez D, Monteagudo E, Boffill M, Díaz L, Roca A, Betancourt E, et al. Evaluación de la toxicidad aguda de extractos de plantas medicinales por un método alternativo. Rev Electrón Vet. 2007;8(3):353-60.
11. Mancebo A, Scull I, González Y, Arteaga M, González B, Fuentes D, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas (28 días) por vía oral del extracto acuoso de *Morinda citrifolia* en ratas Sprague Dawley. Rev Toxicol. 2002;19:73-8.
12. Infante J, Sifontes S, Pérez P, González P, Muñoz E, Marrero O, et al. Toxicología de VA-DIFTET por aplicación ha dosis única en ratones. Rev Toxicol. 1998;15:59-63.

13. Pordomingo A, Volpi G, García T, Grigioni G. Efecto del agregado de taninos en dietas de distinto nivel de grano en vaquillonas para carne alimentadas en confinamiento sobre la calidad de la carne. Investigación en Producción Animal. Región Subhúmeda y Semiárida Pampeana, Boletín de Divulgación Técnica. EEA Anguil. 2004;88:72-82.
14. Kaye W, Berrettini W, Gwirtsman H, Gold P, George D, Jimerson D, et al. Contribution of CNS Neuropeptide (NPY, CRH, and beta-endorphin) alterations to psychophysiological abnormalities in anorexia nervosa. *Psycho pharmacol Bull.* 1989;25(3):433-8.
15. Tillán Capó J, Bueno Pavón V, Menéndez Castillo R, Carrillo Domínguez C, Ortiz Infante M. Toxicología subcrónica del extracto acuoso de *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. *Rev Cubana Plant Med* [revista en la Internet]. 2008 Mar [citado 2012 Oct 12];13(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Rodríguez Aurrecochea JC, Quesada Cepero W, Pérez RM, Ávila AD, Guzmán AM, León Cruz G. Evaluación de la toxicidad por administración única del producto QT2B21 en ratas Sprague Dawley. *Rev Cubana Plant Med* [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2012 Oct 12];9(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. González Torres Y, Scull Campos I, Bada Barro AM, Fuentes Morales D, González Navarro B, Arteaga Pérez ME, et al. Ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días del extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. (yagruma) en ratas Cenp: SPRD. *Rev Cubana Plant Med* [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 2012 Oct 12];11(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Arango M, Isaza G, Bohórquez A, López R, Chica L. Determinación de la toxicidad subaguda de *Zebrina péndula* en ratas. *Biosalud.* 2005;14:56-6.
19. Lagarto A, Tillán J, Bueno V, Chávez I, Guerra I, Vega Y, et al. Toxicidad aguda oral y subcrónica en ratas de un extracto acuoso liofilizado de *Ocimum tenuiflorum* L. *Rev Toxicol.* 2005;22:175-9.
20. Höfle U. Técnicas de Diagnóstico Post-Mortem: Necropsia y Toma de Muestras. España: Sevilla de la Jara; 2007. p. 23.
21. Acuña A, Alva G, Blas L, Bustamante K, López R, Ludeña K, et al. Actividad antiinflamatoria y toxicidad aguda del *Chenopodium ambrosioides* L. (paico). Lima, Perú: Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Universidad San Martín de Porres; 2005. p. 6.
22. Amole O, Izegbu MC. Chronic toxicity of *Chenopodium ambrosioides* in rats. Lagos State University, College of Medicine, Departments of Pharmacology and Morbid Anatomy, IKEJA, Nigeria. *Biomedical Research.* 2005;16(2):111-3.

23. Isaza G, Arango M, Buriticá O, Marulanda H. Determinación de la toxicidad subcrónica de la *Zebrina pendula* en ratones. Biosalud. 2005;14:67-77.
24. López A. Patología del sistema respiratorio. Slano, Canadá: Atlantic Veterinary College University of Prince Edward; 2006. p. 18.

Recibido: 12 de junio de 2012.

Aprobado: 10 de octubre de 2012.

Guillermo Mejía Valencia. Laboratorio de Experimentación Animal, Centro de Investigación y Desarrollo en Salud, Universidad de El Salvador. Final Av. Héroes y Mártires del 30 de Julio, Ciudad Universitaria, campus central. Edif. CENSALUD. San Salvador, El Salvador C. A. Telefax: (503) 2511-2028. Correo electrónico: homeobox33@yahoo.es