

---

# Evaluación de la toxicidad subaguda del Camu-Camu (*Myrciaria dubia*) administrado por vía oral en ratas

IN VITRO EVALUATION OF THE SUBACUTE TOXICITY OF ORAL ADMINISTRATION OF (*MYRCIARIA DUBIA*) "CAMU-CAMU" IN RATS

---

Rondán, P<sup>1</sup>; Cruzado, C<sup>1</sup>; Astocóndor A<sup>1</sup>; Cajaleón E<sup>1</sup>; Cárdenas G<sup>1</sup>; Cerna C<sup>1</sup>; Espinoza J<sup>1</sup>; Ocaña R<sup>1</sup>; Hein M.<sup>2</sup>; Castañeda C. B<sup>3</sup>; Taxa L.R<sup>4</sup>; Ibañez V.L<sup>5</sup>

## RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

Camu-Camu, es un árbol frutal, oriundo de la amazonía sudamericana que crece en las orillas anegables de ríos amazónicos. Pertenece al género *Myrciaria*, especie *dubia*. Presenta una gran importancia nutritiva. Su alto contenido en ácido ascórbico (2780 mg/100 g de pulpa) le confieren propiedades antioxidantes.

## OBJETIVO

Evaluar la toxicidad subaguda (30 días) del Camu-Camu.

## MATERIAL Y MÉTODO

Utilizamos 33 ratas albinas, macho, *Holtzman*, distribuidas en 3 grupos equitativos: Grupo I (grupo control), se le administró agua destilada, Grupo II y Grupo III, se les administró por vía oral el extracto seco de Camu-Camu a las dosis de 100 y 200mg/Kg, respectivamente. Al inicio del experimento (basal), a los 15 y a los 30 días, se determinó: hemoglobina, WBC, urea, albúmina, creatinina, proteínas, GGT, TGP, TGO, en sangre, y peso corporal; además, se realizó el examen histológico de hígado, riñones, bazo y estómago al finalizar el estudio (30 días).

Resultados: Los valores de hemoglobina, albúmina y proteínas, fueron mayores que las del grupo control ( $p < 0.05$ ); a su vez, los valores de GGT fueron menores que los del grupo control ( $p < 0.05$ ). No encontramos evidencias de toxicidad

sub-aguda, en ninguno de los 2 grupos expuestos, en el examen histopatológico.

## CONCLUSIÓN

El Camu-Camu, a las dosis y formas de administración, del presente trabajo, carece de efectos tóxicos para las ratas.

## PALABRAS CLAVE

*Myrciaria dubia*, "CAMU-CAMU", toxicidad subaguda,

## ABSTRACT

## INTRODUCTION

Camu-Camu, is a native fruit tree of the South American jungle and grows at the borders of amazonian rivers. It belongs to *Myrciaria* generous and *dubia* specie and has a great nutritional importance. Contains a high amounts of ascorbic acid, (2780mg/100g of pulp), that is why it is a good antioxidant.

## OBJETIVE

To evaluate the subacute toxicity of the atomized Camu-Camu.

## MATERIAL AND METHOD

We used 33 Holtzman albino male rats, , distributed in 3 equitable groups: Group I, the control group, only received

---

1 Estudiantes de 3er Año de la Facultad de Medicina Humana-USMP.

2 Investigador de la Empresa Peruvian Heritage.

3 Director del Instituto de Investigación de la FMH-USMP.

4 Médico patólogo del INEN, Investigador del Instituto de Investigación de la USMP.

5 Farmacóloga-Investigadora del Centro de Investigación de Medicina Tradicional-Facultad de Medicina Humana-USMP.

distilled water, Groups II and III received 100 and 200 mg/Kg of Camu-camu, respectively.

Blood samples were taken for biochemical analysis at the beginning, 15th and 30th days (at the end), to determine Hb, WBC, urea, albumin, total proteins, creatinine, GGT, TGP, TGO and the weight of the animals; we also do the histological examination of liver, kidneys, spleen and stomach at the end of the experiments (day 30th).

## RESULTS

The values of albumin, total proteins and hemoglobin were higher than the control group ( $p < 0.05$ ) while the values of GGT were lower than control group ( $p < 0.05$ ). We didn't find evidences of subacute toxicity in any of the 2 groups exposed to Camu-Camu in the histopathological examination.

## CONCLUSIÓN

Camu Camu hadn't toxic effects, in rats, with oral administration during 30 days.

## KEY WORDS

*Myrciaria dubia*, "CAMU-CAMU", subacute toxicity

## INTRODUCCIÓN

Las tendencias mundiales de la alimentación, en los últimos años, indican un interés acentuado de los consumidores hacia ciertos alimentos que, además de contener nutrientes, contengan sustancias fisiológicamente activas y cumplan, al igual que los nutrientes esenciales, una función beneficiosa en la reducción de ciertas enfermedades (diabetes, cáncer, aterosclerosis, estrés, etc.). A estos alimentos se les ha denominado "alimentos funcionales" y se viene realizando la identificación de los principios activos, evaluando la seguridad y las dosis a utilizar, estableciéndose, en la mayoría de casos, marcadores analíticos, marcadores farmacológicos, e incluso realizando ensayos clínicos controlados a doble ciego y demostrando sus efectos bioquímicos, fisiológicos, farmacológicos y toxicológicos. La evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos es un requisito de las agencias reguladoras a nivel mundial y es primordial para la adecuación práctica médica. Los fitomedicamentos o medicamentos a base de plantas para el consumo humano deben ser evaluados a través de métodos científicos, rigurosos y los estándares de la medicina basada en la evidencia. Procesos confiables de estandarización y de fabricación, desarrollo de métodos analíticos y ensayos farmacológicos así como también estudios preclínicos y clínicos bien diseñados son esenciales para el desarrollo de

estos productos y deben seguir iniciativas internacionales y pautas existentes. La seguridad y eficacia de los medicamentos a base de plantas producidos principalmente para el consumo humano deben ser probadas y demostradas a través de métodos científicos adecuados y estos a su vez deben ser analizados y establecidos dentro del sistema más amplio conocido como medicina basada en la evidencia. Es importante considerar que así como los medicamentos de síntesis, todos los productos de la salud incluyendo los fitomedicamentos tienen ciertos riesgos asociados a su uso. Estos pueden ser catalogados de la siguiente manera: Propiedades toxicológicas y farmacológicas intrínsecas, adulterantes y contaminantes, Interacciones entre medicamentos y entre compuestos, uso inadecuado y condiciones médicas del usuario.

Estos riesgos deben motivar la reglamentación y el registro de los medicamentos a base de plantas y de los profesionales en la materia, así como también el desarrollo de sistemas nacionales de vigilancia para evaluar los fenómenos adversos asociados con su uso. La organización mundial de la salud mantiene un centro Colaborador para la Vigilancia farmacéutica Internacional en Uppsala, Suecia (UMPC) encargada del seguimiento de los medicamentos a base de plantas, La OMS ha recomendado el uso constante y sistemático de la nomenclatura binominal latina y de la clasificación Anátomo-Terapéutico Químico (ATC)<sup>1</sup>

Si bien la mayoría de productos vegetales que se utilizan habitualmente en Fitoterapia tienen unos márgenes de seguridad amplios, hay que tener en cuenta que muchos principios activos pueden presentar efectos secundarios, que pueden llegar a ser tóxicos, si se sobrepasan determinadas concentraciones plasmáticas e incluso el uso adecuado de los mismos, pueden producir reacciones adversas, al interactuar con medicamentos, algunos de ellos con márgenes de seguridad muy estrechos por sobredosificación que a un efecto secundario de la raíz de Ginseng<sup>2</sup>.

Los estudios toxicológicos necesarios para evaluar los efectos de los xenobióticos sobre la Salud están recogidos en la sección 4 de los ensayos OCDE y los mismos son aplicables para el estudio toxicológico de las plantas medicinales. Para iniciar cualquier ensayo toxicológico es necesario conocer en primer lugar las propiedades fisicoquímicas de la sustancia a estudiar. El objetivo de los ensayos de toxicidad aguda es la determinación del potencial tóxico de una sustancia química, después de la administración o exposición de una dosis única del producto o varias dosis administradas durante 24 horas. La conducción del estudio piloto con una dosis inicial de 2000 mg/Kg (o excepcionalmente 5000 mg/Kg) seguido de la dosificación de 4 animales adicionales, se considera la prueba límite para esta guía, que se utiliza para sustancias de las que previamente se conozca su baja toxicidad, como ocurre con

varias plantas medicinales que han sido utilizadas de forma tradicional por la población sin presentar signos de toxicidad.<sup>3,4</sup>

Para determinar el grado de toxicidad de un principio activo o de un extracto vegetal, se utilizan diferentes modelos experimentales, in vitro e in vivo. Asimismo, a nivel celular algunos principios activos pueden causar efectos deletéreos como carcinogenicidad, teratogenicidad, mutagenicidad y genotoxicidad.<sup>1</sup>

Independientemente de las directrices de las agencias para proteger el ser humano<sup>7</sup>, se dispone de dos vías para evaluar la posible toxicidad o efectos adversos de un fármaco. La primera de ellas se refiere al uso de animales de especies adecuadas para determinar los efectos adversos en condiciones controladas. Tiene doble desventajas estos estudios: a veces es difícil extrapolar los resultados obtenidos de los animales al hombre y es difícil extrapolar resultados a partir de las altas dosis necesarias en los animales, para obtener algún efecto en comparación con las dosis mucho más bajas utilizadas en el hombre. La segunda vía se refiere a estudios epidemiológicos retrospectivos, que también tienen desventajas, sobre todo porque el efecto adverso ha tenido que ocurrir como consecuencia de la exposición, porque tiene que ser significativo para poder ser detectado en un número limitado de individuos y porque puede ser difícil establecer una clara prueba de causalidad.

Los controles realizados en un determinado producto permiten asegurar la identidad de la misma, comprobar su correcto estado de conservación, determinar la cantidad exacta de principios activos, garantizando que ésta asegura la actividad sin llegar a valores que puedan resultar tóxicos, comprobar y asegurar la identidad de la misma, comprobar y asegurar la ausencia de síntomas indeseables que puedan ser nocivos y detectar posibles adulteraciones y especificaciones<sup>8</sup>.

## CAMU-CAMU

Es un pequeño fruto de color rojo y de fuerte sabor ácido, que ha sido conocido y consumido desde siempre por los pueblos indígenas de la cuenca amazónica. El Camu-Camu (*Myrciaria dubia*), es una especie nativa de la Amazonía que crece, principalmente, en suelos aluviales inundables del Perú, Colombia, Brasil y Venezuela, en las cochas, lagos, quebradas y tributarios del río Amazonas, especialmente a orillas de los ríos ubicados entre los departamentos de Pucallpa y Loreto<sup>10</sup>.

Calzada (1980), afirma que el Camu Camu es nativo, exclusivamente, de algunos afluentes del río Amazonas en el Perú. Perteneció a la familia Mirtáceas. Sus sinónimos son *Myrciaria divaricata*, *M. paranesis*, *M. spruceana*, *Psidium dubium*. Mendoza et al, realizaron una prospección de germoplasma en el Perú, encontrando que la mayor concentración de poblaciones naturales se hallan en la

Fig. 1: Camu-Camu & Fuente: Instituto Nacional de Investigación y Extensión Agraria



cochas Supay y Sahuá (actual distrito de Jenaro Herrera, provincia de Requena, departamento de Loreto). Riva, califica al Camu Camu como originario de la Amazonía peruana, Sin embargo, IPPS, menciona que se encuentra a orillas de ríos y lagos de agua oscura, tributarios de la cuenca del Amazonas, en Perú, Colombia, Venezuela y Brasil<sup>11</sup>

El nombre de Camu Camu, proviene de las lenguas de los pueblos shipibos, ashanincas, machiguengas, pueblos ribereños del universo fluvial amazónico, cuya gente usaba el término "camu" para referirse a todo aquello de sabor "ácido". La duplicación del vocablo denota lo muy ácido de esta fruta. Otra connotación se encuentra en la lengua Shipibo Conibo, donde se le conoce como "bonsiman rao" o "regalo para el hombre" que pone énfasis en la generosidad de esta planta.

La composición química nutricional de 100 g de pulpa de Camu-Camu (Tabla N° 1)<sup>7</sup>, indica que el mayor componente en la pulpa del Camu-Camu es el ácido ascórbico, con un contenido de 2,994 mg por 100 g de pulpa, luego: proteínas (0.5 mg/100 g), carbohidratos (4.7 mg/100 g) y otros constituyentes, en cantidades similares a los que se observan en otras frutas tropicales<sup>8</sup>. El fruto es globoso de 10-32 mm de diámetro, desde rosado hasta rojo, blando, la cicatriz tiene hasta 2 mm de diámetro; tiene 1-4 semillas reniformes, de 8-15 mm de largo por 5.5-11.0 mm de ancho, conspicuamente aplanados, cubiertas por una malla de fibrillas blancas<sup>10</sup>.

Existen dos tipos de Camu-Camu: el arbustivo y el arbóreo. El arbustivo (*Myrciaria dubia*) es el que tiene mayor posibilidad de exportación, en cantidad y calidad. Puede alcanzar entre 6 y 8 metros de altura. Como especie semiacuática, puede permanecer hasta 7 meses debajo del agua, en periodos de grandes inundaciones, con temperaturas de 20 a 30 grados y con precipitaciones anuales de 1.700 a 3.000 mililitros. La principal característica de la fruta, es su alto contenido de ácido ascórbico (Vit. C) que le confiere un sabor ácido agradable parecido a la cereza y limón así como propiedades

antioxidantes contra la acción nociva de los radicales libres, pudiendo disminuir el desarrollo de tumores 6,7, también participa en los procesos de desintoxicación hepática e inhibe la formación de nitrosaminas, sustancias potencialmente cancerígenas, además de prevenir el estrés y mejorar la absorción de nutrientes como el hierro 8,9; asimismo, se reporta que ayuda a la formación de cartilagos, aumenta la energía, la vitalidad y la producción de esperma 10. La composición químico nutricional de 100g de pulpa de Camu-Camu se presenta en tabla 1. Se puede apreciar que el mayor componente en la pulpa del Camu-Camu es el ácido ascórbico, con un contenido de 2,994 mg por 100 g de pulpa. También se puede observar el contenido de proteínas (0.5 mg/100 g) y de carbohidratos (4.7 mg/100 g) y de los demás constituyentes que se encuentran en cantidades similares a los que se observan en otras frutas tropicales<sup>9,10</sup>. Se ha establecido comparaciones del Camu-Camu con otras especies cítricas, en relación al aporte de ácido ascórbico, por ejemplo, un vaso de Camu-Camu, equivale a 139 vasos de jugo de piña, a 126 vasos de jugo de maracuyá, a 63 vasos de jugo de limón y a 30 vasos de jugo de naranja. Estas características hacen del Camu-Camu una excelente alternativa nutritiva, económica y ecológica. Razón por la que, en algunos países desarrollados, se le utilice en la medicina alternativa o complementaria, mientras que en países como el nuestro aún no aprovechamos sus grandes beneficios. Motivados por el reconocimiento mundial y a fin de aportar al desarrollo agroindustrial, y ante la escasez de estudios de seguridad, decidimos realizar la presente investigación para evaluar un aspecto de gran importancia de esta especie, la evaluación de la toxicidad sub-aguda del Camu-Camu.<sup>8</sup>

**Tabla 1.- Composición físico-química en 100g de pulpa de Camu-Camu. Valores expresados en materia fresca**

Componentes	Valores	Unidades
Agua	94.4	g
Valor energético	17.0	Cal
Proteínas	0.5 g/100	g
Carbohidratos	4.7 g/100	g
Lípidos	0.05 ± 0.01	g
Fibra	0.6	g
Ceniza	0.2	g
pH	2.64 ± 0.01	
Sólidos solubles	6.20	g
Calcio	27	mg
Fósforo	17	mg
Hierro	0.5	mg
Tiamina	0.01	mg
Riboflamina	0.04	mg
Niacina	0.062	mg
Ácido Ascórbico Reducido	2730	mg
Ácido Ascórbico Total	2994	mg
Compuestos fenólicos	861.73	mg
Antocianinas totales	9.98 ± 0.19	mg
Flavonoides	6.53 ± 0.30	mg

Fuente: Villachica, 1996<sup>1</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en los Laboratorios del Centro de Investigación de Medicina Tradicional del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la USMP, en Lima, Perú. Se trabajó con el extracto seco de Camu-Camu, de la Empresa "Peruvian Heritage S.A.C". Diariamente pesamos 1 y 2 gramos del atomizado de Camu-Camu, y los disolvimos a una concentración determinada, utilizando matraces de Erlenmeyer diferentes; agregamos 10mL de agua destilada a cada uno. Agitamos las muestras por espacio de 5 minutos, hasta lograr una homogenización completa, antes de administrar a los animales de experimentación, vía oral, utilizando sondas intragástricas. Utilizamos 33 ratas albinas, *Rattus norvegicus*, (Holtzman) macho, de 12 y 13 semanas de edad promedio, en buen estado de salud, obtenidas del Bioterio del Ministerio de Salud en Chorrillos, cuyo peso osciló entre 300 y 350g.

Las ratas fueron distribuidas en 3 grupos y aclimatadas, por un periodo de 2 días en jaulas metálicas con viruta esterilizada, en el Bioterio de la Universidad San Martín de Porres, antes del inicio del experimento, permaneciendo a una temperatura aproximada de 22 °C (+/-3 °C) y humedad promedio de 30 - 70 %. Se les administró las dosis correspondientes a cada grupo y se les suministró, diariamente, una dieta estándar y agua ad libitum, durante 30 días. Al primer grupo (Grupo Control) se le administró sólo agua destilada (volumen equivalente/Kg). Al segundo y tercer grupos, se les administró dosis de 100 y 200mg/Kg de atomizado de Camu-camu, respectivamente. Se ajustaron los volúmenes de administración los días lunes de acuerdo a las dosis de experimentación y al peso que presentaban, para lo cual, las ratas, eran pesadas con frecuencia.

Se extrajeron 3 muestras de sangre al inicio (basal), a los 15 y 30 días de tratamiento, del plexo venoso orbital, de cada una de las 33 ratas, previa anestesia con éter etílico, para realizar los análisis hematológicos y bioquímicos; las muestras fueron depositadas en tubos con EDTA de 1ml y tubos para micro centrifuga de 1.5 mL, en los cuales se almacenaba, antes de su procesamiento. La sangre heparinizada, fue usada para evaluar la hemoglobina y el WBC (conteo de leucocitos). La sangre no heparinizada se dejó coagular y luego se centrifugó para separar el suero. En el suero, se determinó los valores de urea, albúmina, creatinina, proteínas, gama glutamil transpeptidasa (GGT), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) y Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO). Las ratas eran observadas diariamente, en busca de alteraciones fisiológicas, signos de intoxicación o cambios de comportamiento.

Al final del estudio, fueron sacrificados los animales de experimentación, extrayendo los órganos de estudio (hígado, riñón, bazo y estómago) los cuales fueron lavados y colocados en formol al 10%, realizándose los cortes patológicos correspondientes y se procesándolos por el método de inclusión en parafina.

En la lectura de las muestras patológicas se utilizó el método ciego donde el patólogo del Instituto, describió las principales características patológicas y/o histológicas encontradas en cada grupo de experimentación.

La evaluación estadística, de los diferentes valores obtenidos, en los diferentes grupos, se realizó mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

## RESULTADOS

Los resultados encontrados indican que la hemoglobina disminuyó a los 30 días, en los 3 grupos, en el grupo II (dosis: 100mg/Kg), de 16.37 a 15.2 y en el grupo III, (dosis de 200mg/Kg,) de 16.43 a 15.11, mientras que en el grupo control, la disminución fue de 15.35 a 13.96.

En los tres grupos de estudio se presentó una disminución en los niveles de proteínas totales a los 30 días, viéndose una menor variación en los grupos que recibieron Camu-Camu. En el grupo control varió de 6.88 a 5.47 g/dL y para los los grupos que recibieron dosis de 100 y 200 mg/Kg de Camu-Camu la variación fue de 6.81 a 6.14 y de 6.88 a 6.81 en respectivamente.

Gráfico N° 1. Variación de la Hemoglobina (g/dl)

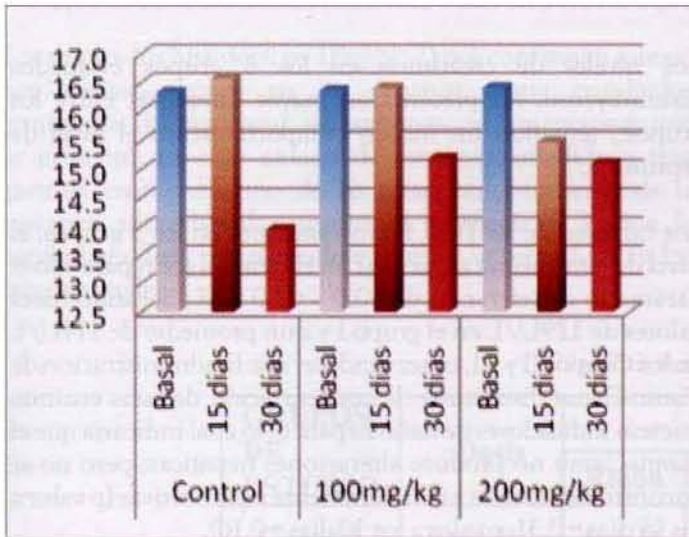


Gráfico N° 2. Variación de las Proteínas (g/dl)

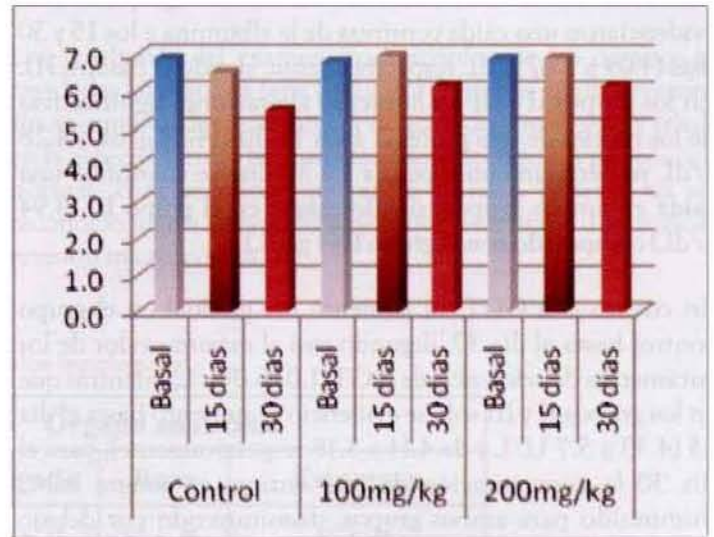


Gráfico N° 3°. Var iación de la Albúmina (g/dl)

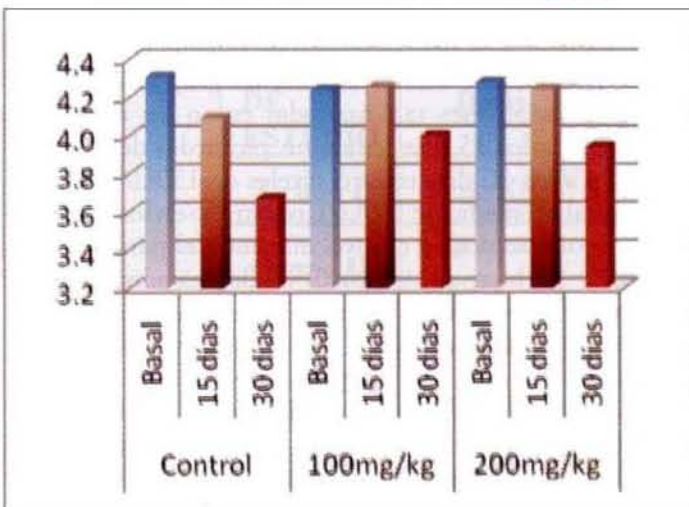


Gráfico N° 4. Variación del GGT (u/l)

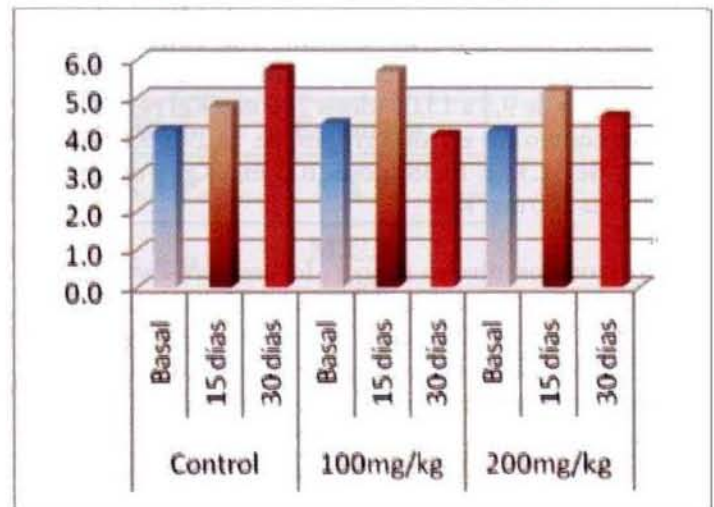


Tabla 2: Resultados del estudio bioquímico y hematológico

Grupo	días	Hb (g/dl)	WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Urea (mg/dl)	Albumina (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Proteínas (g/dl)	GGT (U/l)	TGP (U/l)	TGO (U/l)	Peso (g)
Grupo I	0	16.34	10.97	41.71	4.31	0.58	6.88	4.15	53.50	130.00	323.54
	15	16.58	13.29	55.59	4.09	0.55	6.50	4.79	64.13	104.53	275.86
	30	13.95	9.62	56.29	3.67	0.51	5.47	5.75	129.42	150.94	277.06
Grupo II	0	16.37	9.64	36.14	4.24	0.57	6.80	4.33	54.38	110.52	329.27
	15	16.41	11.31	53.21	4.25	0.55	6.96	5.70	73.18	129.92	304.23
	30	15.20	10.38	41.31	4.00	0.51	6.14	4.01	118.11	129.32	298.79
Grupo III	0	16.42	9.51	40.91	4.28	0.56	6.88	4.14	55.54	132.51	342.54
	15	15.82	13.05	61.71	4.24	0.59	6.90	5.18	80.07	129.57	319.46
	30	15.11	11.08	43.64	3.94	0.52	6.14	4.50	110.63	121.07	304.91

Fuente: Resultados obtenidos en cada grupo de investigación

\*Hemoglobina, Albumina y Proteínas con  $p < 0.05$  a los 15 días

\*Hemoglobina, Albumina, Proteínas y GGT con  $p < 0.05$  a los 30 días

Los niveles séricos de albúmina en las ratas del grupo control evidenciaron una caída continua de la albúmina a los 15 y 30 días (4.09 a 3.67 g/dL respectivamente, siendo el basal 4.31). En los grupos II y III no hubieron alteraciones significativas de los niveles de esta proteína a los 15 días (4.24 g/dL y 4.28 g/dL respectivamente), pero a los 30 días se cuantificó una caída en ambos grupos, siendo mayor en el grupo III (3.94 g/dL) comparado con el grupo II (4 g/dL).

En cuanto a la GGT, su aumento fue gradual en el grupo control hasta el día 30, llegando casi al máximo valor de los parámetros de referencia de GGT, 1.0-6.0U/L, mientras que en los grupos II y III solo se evidenció el aumento hasta el día 15 (4.33 a 5.7 U/L y de 4.14 a 5.18 respectivamente), para el día 30 la concentración de esta enzima en sangre había disminuido para ambos grupos, disminuyendo por debajo del valor basal en el grupo II y manteniéndose por encima de este en el grupo III.

El conteo de glóbulos blancos aumentó a los 15 días para los 3 grupos de 10,97 a 13,20 (grupo control); de 9,64 a 11,31 (dosis 100 mg/Kg) y de 9,5 a 13,05 (dosis 200 mg/Kg) pero a los 30 días, este conteo cae en los 3 grupos, de 13,29 a 9,62 (grupo control), de 11,31 a 10,38 (dosis 100 mg/Kg) y de 13,05 a 11,08 (dosis 200 mg/Kg).

Aumentaron los niveles séricos de urea en los 3 grupos estudiados a los 15 días, de 41,71 a 55,59 (grupo control); de 36,15 a 53,21 (dosis 100 mg/Kg) y de 40,92 a 61,72 (dosis 200 mg/Kg). A los 30 días se observó una disminución, aunque no significativa, en los valores séricos de urea en los grupos que recibieron Camu-Camu, de 53,21 a 41,3 y de 61,72 a 43,65 (grupos II y III respectivamente) mientras que en el

grupo control, no hubo descenso, manteniéndose en 56,29.

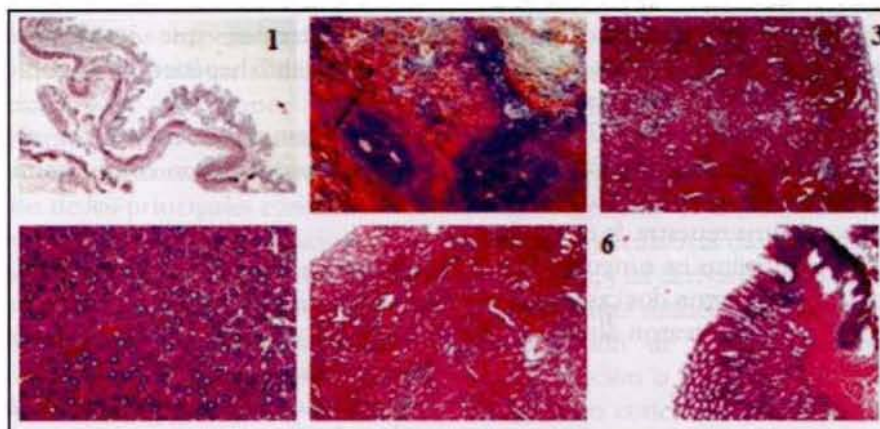
Los niveles de creatinina en los 3 grupos evaluados disminuyeron, no presentaron mayor diferencia entre los grupos, teniendo un mismo comportamiento el nivel de creatinina.

Los cambios de las TGP, fueron similares en los 3 grupos, el nivel de esta enzima aumento con el tiempo, sobrepasando el parámetro de referencia de 20.0 - 60.0 U/L, llegando hasta valores de 129U/L en el grupo I y a un promedio de 114U/L en los Grupos II y III, observándose que la administración de Camu-Camu disminuyó la concentración de estas enzimas que son indicadores de daño hepático, lo cual indicaría que el Camu-Camu no produce alteraciones hepáticas, pero no se encontró diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor a los 15 días = 0.31,  $p$  valor a los 30 días = 0.16).

Las TGO en el grupo control, tuvo variaciones que no se manifestaron en los grupos a los que se administró Camu-Camu. Guiándonos del parámetro de referencia de 39.0 - 111.0U/L y nuestros valores basales, los grupos II y III no mostraron variaciones tan marcadas como las del grupo control, que a los 15 días tenían un promedio de TGO de 104U/L y a los 30 días mostró niveles de 150U/L, el cual sobrepasa al promedio de 120U/L registrado en los grupos II y III (grupos tratados), y el nivel máximo del parámetro de referencia. Si bien no se tuvo validez estadísticamente significativa, debemos resaltar que el análisis de varianza dio un  $p$  valor = 0.070 a los 15 días y  $p$  valor = 0.125 a los 30 días.

El peso corporal de las ratas disminuyó en la misma proporción para los tres grupos, por lo que la administración de Camu-Camu no tiene efectos sobre el peso corporal.

Fig. N° 2. Cortes histológicos de los grupos que recibieron dosis de Camu-Camu



Grupo II (100mg/kg): (1) Estomago 40x, (2) Bazo 10x, (3) Riñon 10x  
 Grupo III (200mg/Kg): (4) Hígado 40x, (5) Riñon 10x, (6) Estomago 10x  
 No se observan alteraciones  
 Fuente: Informe del Laboratorio de Histopatología

Los resultados histológicos (Fig. N° 2) nos confirman que no hay efectos tóxicos en los órganos diana estudiados (estómago, riñón y bazo), sin embargo, cabe mencionar que se presentó un caso aislado de esteatosis añadido a una gastritis erosiva en uno de las ratas, independiente de la sustancia administrada, así como la presencia de 2 casos de hiperplasia de la pulpa roja leve, que no se reproduce en los otros animales.

Los resultados del examen macroscópico de los órganos y cavidades, el peso, la talla y el color de pelaje se observaron sin anomalías aparentes y de acuerdo con el sexo y edad en la especie, siendo las características del líquido peritoneal normal, concluyéndose que en la revisión general no se reconoció algún órgano anormal que ameritara una mayor revisión microscópica.

Tabla N° 3. Resultados histológicos

GRUPOS DE ESTUDIO	Dosis	Órgano analizado			
		Riñón	Hígado	Bazo	Estomago
Grupo I	0 mg/Kg	S.A.P.	S.A.P.	S.A.P.	S.A.P.
Grupo II	100 mg/Kg	S.A.P.	E.G.P. 1 caso	S.A.P.	M.C.N. 1 caso
GRUPOS DE ESTUDIO	Dosis	Órgano analizado			
		Riñón	Hígado	Bazo	Estomago
Grupo I	0 mg/Kg	S.A.P.	S.A.P.	S.A.P.	S.A.P.
Grupo II	100 mg/Kg	S.A.P.	E.G.P. 1 caso	S.A.P.	M.C.N. 1 caso
Grupo III	200 mg/Kg	S.A.P.	S.A.P.	H.P.R. 2 casos	S.A.P.

S.A.P.: No se observan alteraciones patológicas. H.P.R.: Hiperplasia de pulpa roja. E.G.P.: Esteatosis a gota pequeña. M.C.N.: Mucosa con cambios necróticos.

Los resultados de la lectura microscópica de los órganos diana, observados para 3 grupos de estudio se presentan en la Tabla N° 3. Concluyéndose que no se encontraron alteraciones patológicas en ninguno de los órganos diana del Grupo I control, lo que confirma que las ratas estaban en buen estado antes de iniciar el experimento. En el Grupo II se observó un solo caso de esteatosis a gota pequeña en una muestra de hígado. También se observó un solo caso de mucosa con cambios necróticos en una muestra de estómago. No se observaron alteraciones patológicas en ninguno de los otros órganos. En el Grupo III se observaron dos casos de leve hiperplasia de la pulpa roja. No se observaron alteraciones patológicas en ninguno de los otros órganos.

## DISCUSIÓN

El extracto seco de Camu-Camu, a las dosis empleadas, mantuvo los niveles de hemoglobina, en los animales de experimentación, en relación con los niveles basales y más próximos al nivel de referencia de 16.6 g/dL según Ringlar y Davich (*The Laboratory Rat - The Handbook of Experimental Animals*)<sup>5</sup>. Esto podría ser explicado por su alto contenido en Vitamina C, que mejoraría la absorción de hierro (incluso, 10 veces más que la naranja, por ejemplo) el cual es un elemento importante para la síntesis de glóbulos rojos<sup>3</sup>.

En cuanto a los niveles de leucocitos, observados en la presente investigación y teniendo en cuenta que se ha reportado que el Camu-Camu estimula las defensas naturales del organismo, encontramos que la caída de estos niveles en los grupos que recibieron Camu-Camu no fue tan abrupta como en el grupo control. Sin embargo, estos cambios no fueron estadísticamente significativos, este parámetro se encuentra elevado en el caso de existir una infección, lo cual corrobora los estudios de Dávila<sup>6</sup>, que reporta que el Camu-Camu mejora la respuesta inmunológica y tiene efecto protector ante agentes genotóxicos.

Los niveles séricos de urea, en los grupos que recibieron Camu-Camu, se mantuvieron cerca a sus valores basales a los 30 días, mientras que en el grupo control el nivel de urea se elevó. Por lo expuesto el Camu-Camu podría mejorar la función renal, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los niveles de creatinina, por efecto del tratamiento con Camu-Camu, tampoco presentaron alteraciones apreciables en relación al grupo control. Los niveles de creatinina son el reflejo de la función renal, fundamentalmente de la función glomerular.

En cuanto a la albúmina, en el grupo control, se observó una disminución continua, alcanzando a los 30 días, niveles

inferiores en comparación a los tratados con Camu Camu. La variación de la albúmina sérica, fue similar a la variación de proteínas totales, que igualmente indicaría un buen funcionamiento hepático.

El Camu-Camu, no tiene efectos sobre el peso corporal, ya que éste tuvo el mismo comportamiento en los tres grupos estudiados.

En cuanto a la GGT, observamos un aumento gradual en el grupo control, mientras que en los grupos que recibieron Camu-Camu solamente se evidenció un ligero aumento hasta el día 15; sin embargo, al final en el día 30 la concentración de esta enzima en sangre disminuyó. Los análisis de varianza mostraron que estos resultados no fueron estadísticamente significativos, por lo que demostraría que el Camu-Camu no altera los valores de GGT, confirmando una función hepática adecuada.

Las variaciones de los valores del TGP fueron similares para los 3 grupos, aumentando continuamente. Comparando este aumento en los grupos que recibieron Camu-Camu, apreciamos que fue menor que en el grupo control. Por lo que la administración de Camu-Camu evitaría el incremento de esta enzima.

La TGO en el grupo control, aumentaron a los 30 días, llegando a 150U/L, mientras que en los grupos que recibieron Camu-Camu, el incremento no fue importante y se mantuvieron en un rango normal. El Camu-Camu evitaría la elevación de TGO. Si bien no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, consideramos importante resaltar que el análisis de varianza dio un p valor = 0.070 a los 15 días y p valor = 0.125 a los 30 días.

Los resultados histopatológicos mostraron que la administración continuada por espacio de 30 días del extracto atomizado de Camu-camu, a las dosis estudiadas de 100 y 200 mg/Kg, no produjeron alteraciones significativas en los órganos diana estudiados (estómago, riñón y bazo). Sin embargo, cabe mencionar que se presentó un caso aislado de esteatosis añadido a una gastritis erosiva en uno de los animales de experimentación. Así como la presencia de 2 casos de hiperplasia leve de la pulpa roja.

Es importante recuperar la investigación farmacognósica en nuestro medio, entendida esta como la base que permite un mejor conocimiento botánico, químico y farmacológico de los productos vegetales que nos interesan aplicando tecnologías modernas que garanticen el desarrollo agroindustrial y el control botánico de su calidad para la explotación masiva y comercial de los productos naturales del futuro<sup>10</sup>.



La garantía de calidad de un determinado producto vegetal empieza por la correcta identificación taxonómica; esto representa, incluso para los propios expertos en botánica, muchas dificultades debido a la enorme variabilidad dentro de determinados géneros y las variaciones inter o intraespecíficas (polimorfismo). Como consecuencia de ello se han producido no pocos errores de identificación. Asimismo la identificación de los principales constituyentes activos tiene como objetivo primario la estandarización de un extracto o fitopreparado. Dado que diferentes compuestos pueden contribuir a las acciones farmacológicas y efectos terapéuticos globales de un extracto, la cuantificación de un marcador o un grupo de compuestos, de acuerdo con la farmacopea o monografía nacional, puede no ser suficiente. En estos casos el método de estandarización debe ir dirigido a la cuantificación de los dos o tres compuestos bioactivos más importantes según las investigaciones farmacológicas.

Si consideramos que las plantas medicinales representan cerca del 25% del total de las prescripciones médicas en los países industrializados y el cerca del 80 % del arsenal terapéutico de los países en desarrollo y que, cada vez, el uso es más frecuente, comprenderemos el interés de muchas instituciones académicas por el estudio sistemático de las plantas medicinales, a efectos de validar la eficacia y seguridad de el uso de las plantas en la medicina tradicional<sup>7</sup>. Además, se están elaborando productos a partir de camu camu en mermeladas, néctar y yogurt a fin de darle un mayor valor agregado, estudiando la estabilidad de las antocianinas y de los flavonoides presentes en este fruto<sup>8</sup>. El ácido ascórbico, es un excelente compuesto que tiene una alta capacidad antioxidante. Su acción reside en la capacidad para donar un átomo de hidrogeno a radicales lipídicos. El Camu-Camu tiene un alto contenido de vitamina C y debería formar parte de la dieta ya que muchos investigadores sostienen que el consumo de verduras y frutas es muy

importante para prevenir enfermedades crónicas como diabetes mellitus, cáncer, aterosclerosis, entre otras. Asimismo, Guija ha reportado la generación de radicales libres por la acción del hierro en presencia de Camu-Camu y en un medio con Camu-camu y EDTA<sup>9</sup>.

La documentación y examen de las reacciones adversas de las drogas vegetales, es absolutamente esencial, para distinguir entre las especulativas (las teóricas, las demostradas in vitro), las posibles, y las derivadas de los casos reales publicados. Aún en esta última situación se debe tener en cuenta la correcta identificación de la preparación vegetal, la ausencia de contaminación o confusión de especie vegetal y el posible tratamiento concomitante con otros fármacos (algunos de ellos con márgenes de seguridad muy estrechos). El profesional debe preguntar siempre al paciente por el consumo de preparaciones fitomedicinales. El paciente debe saber que el uso de plantas medicinales no está exento de riesgos que se deben conocer y se deben evaluar. El responsable de la dispensación o venta de las preparaciones a base de plantas medicinales debe estar dotado del conocimiento necesario para proporcionar un uso correcto al consumidor, así como un control frente a posibles efectos negativos que se deriven de su utilización. (Los parámetros de seguridad).

## CONCLUSIÓN

El atomizado de Camu-Camu administrado a las dosis de 100 y 200 mg/Kg por espacio de 30 días no mostró efectos tóxicos en el estudio de toxicidad subaguda por vía oral. Así mismo, mantuvo las concentraciones de hemoglobina, albúmina, proteínas totales en niveles óptimos dentro de sus rangos basales normales y mantuvo los niveles bajos de GGT, no generando daño en hígado, riñón, bazo ni estómago.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tamayo C. Fitoterapia basada en la evidencia. Revista de fitoterapia 2006; 6(S1). Pag. 55-56.
2. Martínez Guijarro J. Los parámetros de seguridad en Fitoterapia. Revista de Fitoterapia 2005. 5(2). 117-133.
3. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/tox/tox01.htm>. Fecha: 06 de abril del 2009.
4. Boffill M; Cruz L. L. Estudios Toxicológicos. Manual de técnicas experimentales utilizadas en el estudio preclínico de fármacos con actividad gastrointestinal. CYTED. 2006 ISBN 846110618-0.
5. AESA/Genoma España. Aplicaciones de la Biotecnología en seguridad alimentaria. 2005. ISBN 84-609-5044-1.
6. [http://www.eclac.org/publicaciones/xml/3/33193/Serie\\_86\\_colores.pdf](http://www.eclac.org/publicaciones/xml/3/33193/Serie_86_colores.pdf). Tomada el día 06/04/2009.
7. CYTED. 2006. Manual de Bioevaluación Contra la Tuberculosis. Pag. 163-175.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Curso de Plantas Medicinales y Fitoterapia. 2001. Depósito legal M. 38574-2001. Pag. 115, 179-193.
9. Fitoterapia 2005. Vol 5(2). 117-133.
10. CYTED 2006. Manual de Técnicas Experimentales. ISBN 846110618-0.
11. CYTED. 2006. Manual de Bioevaluación Contra la Tuberculosis. Pag. 163-175.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Curso de Plantas Medicinales y Fitoterapia. 2001. Depósito legal M. 38574-2001. Pag. 115, 179-193.
13. <http://www.diariofemenino.com/alimentacion/103-antioxidantes-/249-antioxidantes-la-batalla-contra-el-envejecimiento.html>. Tomada el 06 de Abril del 2009.
14. IPSS. 1995. Plantas medicinales de la Amazonía Peruana. Instituto Peruano de Seguridad Social. Instituto de Medicina Tradicional. pag 78-80.
15. Villachica, H. 1996, El cultivo del Camu-Camu (*Myrciaria dubia* H.B.K. Mc Vaugh) en la amazonia peruana, Lima, Perú.
16. Brack E. A. 1999. Diccionario Enciclopédico de Plantas útiles del Perú. CBC ISBN 9972691210.
17. Ringlar and Dabich, 2000, The Laboratory Rat - The Handbook of Experimental Animals, Midas Printing Ltd, Slovenia.
18. Dávila, R. A. 2005. Camu-Camu (*Myrciaria dubia* H.B.K. Mc Vaugh) contrarresta el efecto genotóxico de Bromato de Potasio - Prueba in vivo de Micronúcleos, UNMSM, Lima, Perú.
19. Oliva C. C. 2008. Mejoramiento genético y tasa de autofecundación del Camu-Camu arbustivo en la Amazonía Peruana. Revista Brasileira de Fruticultura, Vol.30. N°2 Jaboticabal, Junio.
20. Justi, K. C 2000, Nutritional composition and vitamin C stability in stored Camu-Camu (*Myrciaria dubia*) pulp, Paraná - Brazil.
21. UNMSM, 1991. Recursos Vegetales de Uso Medicinal. Facultad de Farmacia y Bioquímica, 2° Edición, Lima, Perú.
22. Sharapin N-CYTED. 2000. Fundamentos de Tecnología de productos Fitoterapéuticos. Convenio Andres Bello. ISBN 958-698-001-4. Pag 14-17.
23. Lozoya Xavier. 2006. El papel de la región iberoamericana en el desarrollo mundial de Fitomedicamentos. Rev de Fitoterapia 2006 6(S1). Pag 17-22.
24. Wagner Hildebert. 2006. Futuro en la investigación en Fitoterapia : tendencias y retos. Rev de Fitoterapia 2006 6 (2). Pag 101-117.