

Artículo Original

Toxicidad del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. y curcumina

Toxicity of the powdered rhizome of *Curcuma longa* L. and curcumin

Martin Condorhuamán Figueroa¹, Jorge L. Arroyo Acevedo², Karin Zamudio Malpartida³.

Recibido: 28/04/2022 Aceptado: 24/06/2022 Publicado: 31/08/2022

Resumen

El rizoma de *Curcuma longa* L. es una especie vegetal utilizada como saborizante y fines medicinales, por ello, es importante realizar estudios de toxicidad para conocer sus márgenes de seguridad. **Objetivo:** evaluar la toxicidad aguda y crónica del rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. y de la curcumina en ratones y ratas albinas. **Metodología:** es una investigación experimental. Para el ensayo de la toxicidad aguda se utilizó 36 ratones albinos de 2 meses de edad, con un peso de 20 a 25 gramos, divididos al azar en nueve grupos de 4 animales y para la toxicidad crónica se utilizó 30 ratas albinas machos de 10 a 12 semanas de edad, con un peso promedio de 200 a 250 gramos dividido en cinco grupos de 6 animales. Los productos analizados fueron el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* y la curcumina al 95 % (p/p) de pureza. Para el ensayo de toxicidad aguda se formaron cuatro grupos, a dosis de 0,5; 1,0; 1,5; y 2,0 g/kg en solución respectivamente. Para el ensayo de toxicidad crónica se utilizó el rizoma de *Curcuma longa* a dosis de 200, 400 y 600 mg/kg y curcumina a 20 mg/kg en solución. Se realizó la evaluación a nivel hematológico: hemograma completo y bioquímico: glucosa, urea, creatinina, perfil hepático y perfil lipídico. **Resultados:** La dosis letal media del rizoma de *Curcuma longa* y curcumina es superior a los 2000 mg/kg. En la prueba de toxicidad crónica, se evidenció variación en algunos parámetros hematológicos y bioquímicos ($p < 0,05$), pero sin significancia clínica en comparación con el grupo control. **Conclusión:** El rizoma pulverizado y la curcumina no presentaron efectos tóxicos sobre los animales de experimentación.

Palabras clave: Toxicidad aguda, toxicidad crónica, *Curcuma longa* L., curcumina.

Abstract

The rhizome of *Curcuma longa* L. is a plant species used for flavoring and medicinal purposes, therefore, it is important to carry out toxicity studies to determine its safety margins. **Objective:** to evaluate the acute and chronic toxicity of the powdered rhizome of *Curcuma longa* L. and curcumin in albino mice and rats. **Methodology:** it is an experimental investigation. For the acute toxicity test, 36 albino mice of 2 months of age were used, weighing 20 to 25 grams, randomly divided into nine groups of 4 animals, and for chronic toxicity, 30 male albino rats of 10 to 25 weeks of age, with an average weight of 200 to 250 grams divided into five groups of 6 animals. The products analyzed were the powdered rhizome of *Curcuma longa* and curcumin at 95% (p/p) purity. For the acute toxicity test, four groups were formed, at doses of 0.5; 1.0; 1.5; and 2.0 g/kg in solution respectively. For the chronic toxicity test, the *Curcuma longa* rhizome was used at doses of 200, 400 and 600 mg/kg and curcumin at 20 mg/kg in solution. Hematological evaluation was performed: complete blood count and biochemical: glucose, urea, creatinine, liver profile and lipid profile. **Results:** The mean lethal dose of *Curcuma longa* rhizome and curcumin is greater than 2000 mg/kg. In the chronic toxicity test, there was evidence of variation in some hematological and biochemical parameters ($p < 0.05$), but without clinical significance compared to the control group. **Conclusion:** The powdered rhizome and curcumin did not present toxic effects on experimental animals.

Keywords: Acute toxicity, chronic toxicity, *Curcuma longa* L., curcumin.

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara". Lima, Perú

Autor para correspondencia: ycondorhuamanf@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-865X>

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Dinámicas. Lima, Perú

E-mail: jarroyoa@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-1908>

³ Amazon Andes Export SAC. Lima, Perú

E-mail: kzamudio@amazon-andes.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-8101>

Citar como:

Condorhuamán Figueroa, M., Arroyo Acevedo, J. & Zamudio Malpartida, K. (2022). Toxicidad del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. y curcumina. *Ciencia e Investigación* 2022 25(1):23-27. doi: <https://doi.org/10.15381/ci.v25i1.23471>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Ciencia e Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.

I. INTRODUCCIÓN

Las especies de plantas aromáticas y medicinales han sido ampliamente utilizadas como saborizantes alimentarios, agentes medicinales, conservantes y en productos de belleza, convirtiéndose en alternativas naturales que pueden ofrecer confiabilidad, seguridad y sustentabilidad¹. Entre ellos, se encuentra la *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) que es popular en todo el mundo debido a sus atractivos de uso culinario, cosmético y medicinal².

La *Curcuma longa* es una hierba perenne, conocida por varios nombres como Haldi (India), cúrcuma (nombre en inglés), Djindja amarillo (Camerún). Se cultiva en regiones tropicales y la parte comúnmente utilizada es el rizoma³. Los rizomas se han utilizado en la medicina tradicional durante muchos años y en muchos países para brindar tratamiento en diversas enfermedades⁴. Los rizomas son una rica fuente de dos productos principales con atributos notables: los curcuminoides y los aceites esenciales. Por un lado, los curcuminoides son los responsables del color amarillo anaranjado, que se refieren a un grupo de tres compuestos fenólicos, la curcumina, la desmetoxicurcumina y la bisdesmetoxicurcumina, pertenecientes a la familia de los diarilheptanoide⁵.

El estudio de la toxicidad se refiere a la capacidad relativa de una sustancia para causar efectos adversos o tóxicos en organismos vivos. Los estudios de toxicidad pueden clasificarse como efectos agudos y crónicos dependiendo de la cantidad y duración de la administración de las sustancias⁶. La seguridad en el uso de las plantas medicinales debe evaluarse realizando ensayos farmacológicos *in vivo* o *in vitro* y de esta manera tener un sustento en la literatura científica relevante sobre la demostración de su actividad farmacológica y toxicológica⁷. Pero también existen diversos productos a base de plantas medicinales que no han mostrado su potencial terapéutico científico y sobre todo su toxicidad¹.

Por todo lo expuesto, la investigación tuvo como objetivo evaluar la toxicidad aguda y crónica (a nivel bioquímico y hematológico) del rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. y de la curcumina al 95 % (p/p) en ratones y ratas albinas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es una investigación experimental realizada en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

El diseño de aleatorización se realizó de la siguiente manera: se consideró a todos los animales como un bloque total, luego del cual se efectuó la aleatorización de los animales colocándolo en el grupo correspondiente (una jaula por grupo). Las dosis administradas fueron diferentes para cada animal, debido a que se calculó su dosis de acuerdo a su peso (mg/kg).

Material biológico

Para el ensayo de la toxicidad aguda se utilizó 36 ratones albinos de 2 meses de edad con un peso de 20 a 25 gramos divididos aleatoriamente en nueve grupos de

animales (un grupo control, 4 grupos para ensayar los rizomas y 4 grupos para curcumina) y para la toxicidad crónica se utilizó 30 ratas albinas machos de 10 a 12 semanas de edad, con un peso promedio de 200 a 250 gramos en cinco grupos. Los animales fueron colocados en jaulas por cada grupo, en donde recibieron un acondicionamiento previo de 14 días con agua *ad libitum* y alimento balanceado. Fueron mantenidos a una temperatura ambiental controlada que osciló entre 20 a 25 °C, con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas y humedad relativa de 70 a 80 %.

Pulverizado de *Curcuma longa* L. y curcumina

El rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. y la curcumina al 95 % de pureza (HPLC) fueron proporcionados por la empresa Amazon Andes Healthy Sustainable Fair. Ubicada en Lima, Perú.

Determinación de la toxicidad aguda

Los animales de experimentación se adaptaron a las condiciones de laboratorio. Luego se marcaron y se pesaron el día del ensayo experimental para el cálculo de las dosis respectivas por grupo. Luego a los animales de experimentación se administró: grupo 1: 0,5 mL de agua destilada como placebo, grupos 2, 3, 4 y 5: utilizaron rizoma de *Curcuma longa* a dosis de 0,5 g/kg, 1,0 g/kg, 1,5 g/kg y 2,0 g/kg en solución y los grupos 6, 7, 8 y 9 usaron curcumina a dosis de 0,5 g/kg, 1,0 g/kg, 1,5 g/kg y 2,0 g/kg respectivamente. Las dosis se administraron por vía orogástrica por una sola vez y se realizó la observación durante las primeras 6 horas. Posteriormente se contó el número de muertes a las 24, 48 y 72 horas hasta los 14 días^{8,9}.

Determinación de la toxicidad crónica

Los animales de experimentación se adaptaron a las condiciones de laboratorio. Se marcaron y se pesaron periódicamente hasta la culminación del ensayo experimental. Se utilizaron 30 ratas divididas aleatoriamente en cinco grupos de 6 animales: grupo 1 se usó como grupo control cuyo placebo fue agua destilada a dosis de 0,5 mL. A los Grupos 2, 3 y 4 se le administraron dosis de 200, 400, y 600 mg/kg en solución de rizoma de *Curcuma longa*, respectivamente y finalmente al grupo 5 se le administró curcumina a dosis de 20 mg/kg en solución. Las dosis se administraron diariamente por vía orogástrica hasta la culminación del ensayo experimental (05 meses). Concluido el ensayo de toxicidad crónica se procedió a la obtención de sangre por punción cardiaca para la realización del análisis hematológico: hemograma completo; bioquímicos: glucosa, urea, creatinina, perfil hepático y perfil lipídico¹⁰⁻¹¹.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron usando el software SPSS versión 24. Los datos se presentan como medias \pm desviación estándar. Las diferencias entre las medias se analizaron mediante el análisis de varianza, la prueba t de Student y la prueba de comparación múltiple de Duncan a un nivel de significancia $p < 0,05$ ¹¹.

Consideraciones éticas

Se consideró la Guía de ética para animales de experimentación *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Para ello el trabajo estuvo basado en las 3R's: refinamiento, reducción y reemplazo. (*Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 2011). Durante el proceso experimental, se respetó los principios éticos internacionales para la investigación con animales de laboratorio^{12, 13}.

RESULTADOS

De la Toxicidad Aguda

En la prueba de toxicidad aguda al administrar las soluciones del rizoma de *Curcuma longa* y curcumina a las dosis ensayadas, en la cual a la dosis máxima fue 2000 mg/kg, no se evidenció la mortalidad de los animales durante el ensayo. No se presentaron comportamientos alterados y aparentemente todos los animales se mostraron saludables durante el periodo del ensayo como el grupo control.

De la Toxicidad crónica

En el ensayo de toxicidad crónica, se observó en algunos parámetros hematológicos y bioquímicos diferencia significativa ($p < 0,05$) en relación al grupo control. Se evidenció aumento en los leucocitos, disminución de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito con la curcumina, disminución de las plaquetas, aumento de los neutrófilos y disminución de los linfocitos. En el análisis bioquímico se evidencia una disminución de glucosa, aumento de triglicéridos, transaminasas, reducción de bilirrubina total e indirecta, proteínas totales, albúmina y fosfatasa alcalina.

DISCUSIÓN

La *Curcuma longa* L. (cúrcuma) es originaria de Asia. El rizoma en polvo de la cúrcuma es muy usado por sus propiedades saborizantes y digestivas. Asimismo, esta especie se está investigando por sus efectos antitumorales, antimutagénicos, antioxidantes, antiinflamatorios, antidiabéticos y otros efectos farmacológicos. La mayoría de los efectos de la cúrcuma se han atribuido a los curcuminoides¹⁴.

En el estudio se evaluó la toxicidad aguda y crónica del rizoma de la curcuma y de la curcumina al 95 % (p/p), este último, es el principal curcuminóide, que es un pigmento fenólico de color amarillo. En el extracto crudo de rizomas de curcuma está presente aproximadamente 75–80 % de curcumina, junto con 15–20 % de demetoxicurcumina y 3–5 % de bisdemetoxicurcumina¹⁵.

En el resultado final de la toxicidad aguda, no se presentó mortalidad de los animales de experimentación, por lo que, la dosis tóxica es superior a 200 mg/kg. En el análisis hematológico se observó leucocitosis, disminución del número de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas; y neutrofilia y linfopenia (tabla 1).

A nivel bioquímico en comparación al grupo control, se muestra una disminución de los niveles de glucosa, aumento de los niveles de triglicéridos, disminución de las transaminasas, reducción de las bilirrubinas en todas las dosis de curcuma y descenso de la fosfatasa alcalina, evidenciándose efecto sobre la función hepática (tabla, 2 y 3).

Los resultados descritos, son respuestas a la exposición de las sustancias a diferentes dosis. Al comparar los niveles de los parámetros bioquímicos y hematológicos

Tabla 1. Perfil hematológico de los animales sometidos a la administración crónica del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* y curcumina

Tratamiento	Leucocitos	Eritrocitos	Hemoglobina	Hematocrito	Plaquetas	Neutrófilos	Linfocitos
Control negativo (Agua destilada)	9,56 ± 0,02	7,22 ± 0,11	12,33 ± 0,14	35,5 ± 1,05	796000 ± 5830,95	51,5 ± 1,04	47,17 ± 1,47
Curcuma 200 mg/kg	10,45 ± 0,10	7,25 ± 0,18	13,23 ± 0,21	36,55 ± 1,08	793333.3 ± 7201,85	85,33 ± 1,03 ^a	16,17 ± 1,14 ^a
Curcuma 400 mg/kg	7,69 ± 0,14	6,59 ± 0,14 ^a	11,73 ± 0,16	35,11 ± 0,77	745333.3 ± 4718,75	84,33 ± 2,16 ^a	16,5 ± 1,05 ^a
Curcuma 600 mg/kg	11,71 ± 0,08 ^a	6,37 ± 0,16 ^a	11,27 ± 0,18	34,6 ± 0,89	689333.3 ± 5887,84 ^a	69,83 ± 1,47 ^a	32,5 ± 0,1 ^a
Curcumina 20 mg/kg	8,42 ± 0,12	6,74 ± 0,14 ^a	9,43 ± 0,10 ^a	32,01 ± 1,39 ^a	672833.3 ± 6645,80 ^a	76,16 ± 1,94 ^a	25 ± 1,26 ^a

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (a) Existe diferencia significativa entre las medias de los tratamientos con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

Tabla 2. Perfil bioquímico y lipídico de los animales sometidos a la administración crónica del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* y curcumina

Tratamiento	Glucosa	Urea	Creatinina	Colesterol total	HDL-c	LDL-c	VLDL-c	Triglicéridos
Control negativo (Agua destilada)	94 ± 4,04	18,5 ± 1,37	0,59 ± 0,03	99,67 ± 3,56	32 ± 0,89	54,33 ± 4,32	16,17 ± 1,17	77,67 ± 1,63
Curcuma 200 mg/kg	77 ± 1,41 ^a	19,5 ± 1,04	0,7 ± 0,01	97,17 ± 1,47	27,5 ± 3,08	52,17 ± 3,66	18,5 ± 0,84	92,33 ± 1,63 ^a
Curcuma 400 mg/kg	80,3 ± 1,37 ^a	21,67 ± 4,54	0,69 ± 0,06	97,33 ± 3,2	33 ± 1,41	50,33 ± 2,16	14,33 ± 1,03	71 ± 0,89
Curcuma 600 mg/kg	89,3 ± 1,03 ^a	22,5 ± 2,07	0,67 ± 0,02	97,67 ± 1,03	32 ± 1,41	54,5 ± 1,05	12,50 ± 1,05	60,5 ± 1,05
Curcumina 20 mg/kg	78,2 ± 1,72 ^a	20,83 ± 1,72	0,68 ± 0,03	93,67 ± 1,75	22 ± 3,16	57,67 ± 2,07	15,5 ± 1,05	82,5 ± 3,39 ^a

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (a) Existe diferencia significativa entre las medias de los tratamientos con respecto al grupo control ($p < 0.05$). HDL-c: Colesterol lipoproteína de alta densidad; LDL-c: Colesterol lipoproteína de baja densidad; VLDL-c: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad.

Tabla 3. Perfil hepático de los animales sometidos a la administración crónica del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* y curcumina

Tratamiento	TGO	TGP	Bilirrubina total	Bilirrubina indirecta	Proteínas totales	Albúmina	Fosfatasa alcalina
Control negativo (Agua destilada)	258,83 ± 26,95	265,17 ± 39,63	1,45 ± 0,19	1,18 ± 0,12	7,63 ± 0,4	3,93 ± 0,3	291,8 ± 75,5
Curcuma 200 mg/kg	244,17 ± 16,56	275,00 ± 28,28	0,57 ± 0,1 ^a	0,28 ± 0,12 ^a	7,25 ± 0,2 ^a	3,73 ± 0,2	338,5 ± 6,6
Curcuma 400 mg/kg	239,5 ± 20,08	294,17 ± 58,05	0,75 ± 0,1 ^a	0,45 ± 0,1 ^a	6,9 ± 0,2 ^a	3,53 ± 0,3	285,7 ± 20,7
Curcuma 600 mg/kg	189,5 ± 4,04 ^a	197,5 ± 2,66 ^a	0,63 ± 0,1 ^a	0,45 ± 0,1 ^a	6,85 ± 0,1 ^a	3,6 ± 0,2*	216,2 ± 3,7 ^a
Curcumina 20 mg/kg	222,5 ± 9,03 ^a	208,5 ± 18,75 ^a	1,87 ± 0,7	1,02 ± 0,4	7,73 ± 0,12	4,17 ± 0,4	320,7 ± 24,9

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (a) Existe diferencia significativa entre las medias de los tratamientos con respecto al grupo control ($p < 0.05$). TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica.

de las ratas en las diversas fuentes bibliográficas, se evidencia que no existe una similitud en los valores de laboratorio^{16, 17}, por lo que, para el estudio, la diferencia significativa es en relación al grupo control.

Los resultados tóxicos pueden medirse por los signos y síntomas clínicos, así como por los niveles hematológicos, bioquímicos e histopatológicos. No se encontraron animales muertos después de la administración de la dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal en los animales de experimentación, sólo se observó un estado de calma en todos los ratones durante la primera hora, luego de ello el comportamiento, la ingesta de alimentos y agua fue similar al grupo control.

El hígado y los riñones son los principales órganos vitales del cuerpo que se ven afectados por una posible sustancia tóxica¹⁸. En el estudio, se tuvo un mejor efecto hepatoprotector a la dosis de curcuma 600 mg/kg, y a nivel renal no hubo alteración de los niveles de urea y creatinina. En el parámetro del perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-c y LDL-c), no se evidenció alteraciones, por lo que la curcuma y curcumina no influye en dichos niveles.

El estado de salud del cuerpo se puede evaluar mediante parámetros hematológicos y bioquímicos, la lesión hepática puede evaluarse por la elevación de las transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y el nivel de albúmina^{19, 20}. Una sospecha de lesión renal se evidencia por los cambios en los niveles elevados de creatinina y urea. Los parámetros hematológicos son marcadores perceptivos de los cambios fisiológicos en respuesta a cualquier estrés tóxico o contaminante ambiental en animales^{21, 22}.

Según la directriz 420 de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) para la prueba de toxicidad aguda, se consideró para los grupos de animales el ensayo a dosis fijas con un máximo de 2000 mg/kg. El nivel de dosis inicial se seleccionó sobre los antecedentes revisados. Se realizó la observación en el primer día de administración durante las seis primeras horas y luego una hora durante 14 días^{23, 24}.

Entre los antecedentes, se evidencia que la *Curcuma longa*, no presentó toxicidad aguda a dosis de 5000 mg/kg en ratas albinas, asimismo a dosis de 1000 mg/kg en forma repetida no se evidenció efecto tóxico observable, en comparación con los animales de control correspondientes²⁴. En otro estudio la administración de aceite

esencial de curcuma a ratas a la dosis de 5 g/kg (dosis única) no produjo efecto tóxico y a dosis de 1 g/kg no provocó aberración cromosómica o micronúcleos en las células de la médula ósea de rata y no produjo ningún daño en el ADN²⁵. Finalmente, se describe que la curcumina se conoce como una sustancia generalmente como segura. La cúrcuma y la curcumina no son tóxicas para los humanos, especialmente en la administración oral. La cúrcuma y la curcumina también son seguras en los animales. No son mutagénicos y son seguros durante el embarazo en animales¹⁵, pero se necesitaría realizar estudios de la cúrcuma en otros tipos de extractos y/o soluciones¹⁵.

CONCLUSIONES

En el estudio de toxicidad aguda, el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. y la curcumina presentaron una dosis letal media (DL50) superior a 2000 mg/Kg. La administración crónica durante cinco meses no mostró toxicidad crónica evidente en comparación a los parámetros hematológicos y bioquímicos del grupo control. Por lo que, se justifica que se deberían realizar estudios a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ibáñez MD, Blázquez MA. *Curcuma longa* L. Rhizome Essential Oil from Extraction to Its Agri-Food Applications. A Review. *Plants* (Basel). [Internet]. 2020;28;10(1):44. Disponible en: doi: 10.3390/plants10010044
- Inoue M., Hayashi S., Craker L.E. Role of medicinal and aromatic plants: Past, present, and future. In: Perveen S., Al-Taweel A., editors. *Pharmacognosy-Medicinal Plants*. IntechOpen; London, UK: [Intenet]. 2019. 13–26. Disponible en: doi: 10.5772/intechopen.82497
- Kamsu GT, Chegaing SPF, Simo RT, Kodjio N, Fakam LAN, Gatsing D. Acute and sub-chronic toxicity of the ethanolic extract of *Curcuma longa* (Zingiberaceae) in Wistar albino rats. *Asian Journal of Ethnopharmacology and Medicinal Foods*. [Internet]. 2019;5(3):10-19. Disponible en: doi: 10.35248/2329-6798.19.7.267
- Murugan S, Solanki H, Purusothaman D, Bethapudi B, Ravalji M, Mundkinajeddu D. Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NR-INF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *BioMed Research International*. [Internet]. 2021. Disponible en: 10.1155/2021/6671853

5. Li S, Yuan W, Deng G, Wang P, Aggarwal BB. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.) Pharm. Crops. [Internet]. 2011;2:28–54. Disponible en: doi: 10.2174/2210290601102010028
6. Mensah MLK, Komlaga G, Forkuo AD, Firempong C, Anning AK, Dickson RA Toxicity and safety implications of herbal medicines used in Africa. Herbal Medicine. [Internet]. 2019. Disponible en: doi: 10.5772/intechopen.72437
7. Clapé O, Alfonso A. Caracterización fármaco-toxicológica de la planta medicinal *Sambucus nigra* subsp. *canadensis* (L.) R. Bolli. Rev Cubana Farm. [Internet]. 2011;45(4):586-596.
8. Li F, Li Y, Li Q, Shi X, Guo Y. Acute and Subacute Oral Toxicity Evaluation of *Eriobotrya japonica* Leaf Triterpene Acids in ICR Mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi. [Internet]. 2017;1-10. Disponible en: 10.1155/2017/4837839
9. Lan Z, Wang L, Chong Z, Yang G, Yu X, Chen L, et al. Evaluation of the acute and chronic toxicity of the jiangsu capsules. Exp Ther Med. [Internet]. 2017;14(6):6229-6237. Disponible en: doi: 10.3892/etm.2017.5341.
10. Lyoussi B, Cherkaoui Tangi K, Morel N, Haddad M, Quetin-Leclercq J. Evaluation of cytotoxic effects and acute and chronic toxicity of aqueous extract of the seeds of *Calycotome villosa* (Poiret) Link (subsp. *intermedia*) in rodents. Avicenna J Phyto-med. [Internet]. 2018;8(2):122-135.
11. Zhao YL, Su M, Shang JH, Wang X, Njateng GSS, Bao GL, et al. Acute and Chronic Toxicity of Indole Alkaloids from Leaves of *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. in Mice and Rats. Nat Prod Bioprospect. 2020;10(2):77-88. doi: 10.1007/s13659-020-00237-1
12. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); [Internet]. 2011. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/> doi: 10.17226/12910
13. Ley N° 27265 del 20 de mayo de 2020. Ley de protección a los animales domésticos y a los animales silvestres mantenidos en cautiverio. [Internet]. [consultado 15 de enero de 2022]. (Perú). Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-proteccion-y-bienestar-animal-ley-n-30407-1331474-1/>
14. Manaharan T, Chakravarthi S, Radhakrishnan AK, Palanisamy UD. In vivo toxicity evaluation of a standardized extract of *Syzygium aqueum* leaf. Toxicol Rep. [Internet]. 2014;21;1:718-725. Disponible en: doi: 10.1016/j.toxrep.2014.09.006
15. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as non-toxic and safe substances: Review. Phytother Res. [Internet]. 2018;32(6):985-995. Disponible en: doi: 10.1002/ptr.6054
16. He Q, Su G, Liu K, Zhang F, Jiang Y, Gao J, et al. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. PLoS One. [Internet]. 2017;20;12(12):e0189837. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0189837
17. Hazarika I, Geetha KM, Sundari PS, Madhu D. Acute oral toxicity evaluation of extracts of *Hydrocotyle sibthorpioides* in wistar albino rats as per OECD 425 TG. Erratum in: Toxicol Rep. [Internet]. 2020;25;8:60-61. Disponible en: doi: 10.1016/j.toxrep.2019.04.001
18. Sasikumar Murugan, Himanshu Solanki, Divya Purusothaman, Bharathi Bethapudi, Mital Ravalji, Deepak Mundkinajeddu. Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NRINF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. BioMed Research International. [Internet]. 2021. 10.1155/2021/6671853.
19. Vargas JJ. Parámetros bioquímicos y sanguíneos de la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*): revisión de la literatura. Revista Médica Basadrina. [Internet]. 2020;14(01):52-55. DOI: 10.33326/26176068.2020.1.927
20. León G, Blanco D, Peña A, Ronda M, González B, Arteaga ME, et al. Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en CENPALAB. Revista Electrónica de Veterinaria. 2011;12(11):1-10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63622049001>
21. Houtmeyers A, Duchateau L, Grünwald B, Hermans K. Reference intervals for biochemical blood variables, packed cell volume, and body temperature in pet rats (*Rattus norvegicus*) using point-of-care testing. Vet Clin Pathol. [Internet]. 2016;45(4):669-679. Disponible en: doi: 10.1111/vcp.12419
22. Organization of Economic Co-operation and Development (OECD). The OECD Guideline for Testing of Chemicals: 420 Acute Oral Toxicity-Fixed Dose Procedure, OECD, Paris, France. [Internet]. 2001. [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_9789264070943-en
23. Yuet K, Darah I, Chen Y, Sreeramanan S, Sasidharan S. Acute and Subchronic Toxicity Study of *Euphorbia hirta* L. Methanol Extract in Rats. BioMed Research International. [Internet]. 2013;182064:1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/182064>
24. Aggarwal ML, Chacko KM, Kuruvilla BT. Systematic and comprehensive investigation of the toxicity of curcuminoid essential oil complex: A bioavailable turmeric formulation. Mol Med Rep. [Internet]. 2016;13(1):592-604. Disponible en: doi: 10.3892/mmr.2015.4579
25. Liju VB, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L.). Food Chem Toxicol. [Internet]. 2013;53:52-61. Disponible en: doi: 10.1016/j.fct.2012.11.027

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento

Co-financiado: El autor financió con los recursos necesarios para el estudio y la empresa Amazon Andes Healthy Sustainable Fair proporcionó los productos a ensayar.